

lek. Katarzyna Wiśniewska

**Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych
na reumatoidalne zapalenie stawów**

**ROZPRAWA NA STOPIEŃ NAUKOWY DOKTORA NAUK
MEDYCZNYCH I NAUK O ZDROWIU
W DYSCYPLINIE NAUKI MEDYCZNE**

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Piotr Leszczyński



**Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Poznań, 2022

Bardzo serdecznie dziękuję
Panu Profesorowi,
dr hab. n. med. i n. o zdr. Piotrowi Leszczyńskiemu,
za poświęcony czas, cenne uwagi
oraz wszelkie inspiracje naukowe.

Bardzo serdecznie dziękuję
Koledze,
lek. Wiktorowi Schmidtowi,
za wszelką pomoc i wsparcie bez
których ta praca by nie powstała.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	7
1. WSTĘP.....	10
1.1. Definicja, rys historyczny, epidemiologia reumatoidalnego zapalenia stawów.....	10
1.2. Obraz kliniczny oraz czynniki etiologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów	11
1.3. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów	13
1.4. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów	15
1.5. Ocena aktywności oraz definicja remisji reumatoidalnego zapalenia stawów	17
1.6. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	19
1.6.1. Niefarmakologiczne	19
1.6.2. Farmakologiczne	20
1.7. Wybrane jednostki chorobowe współwystępujące u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów	22
1.8. Choroby sercowo-naczyniowe w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów	24
1.9. Klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów	25
1.10. Charakterystyka klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem wpływu reumatoidalnego zapalenia stawów.....	26
1.10.1. Nadciśnienie tętnicze	26
1.10.2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej.....	27
1.10.3. Palenie papierosów.....	27
1.10.4. Dyslipidemia	28
1.10.5. Nadwaga / otyłość	29
1.10.6. Hiperurykemia.....	30
1.10.7. Choroby nerek.....	31
1.11. Charakterystyka wybranych czynników ryzyka CVD związanych	

z reumatoidalnym zapaleniem stawów	31
1.11.1. Stan zapalny	31
1.11.2. Obecność RF i ACPA we krwi	33
1.11.3. Manifestacja pozastawowa reumatoidalnego zapalenia stawów.....	34
1.11.4. Czas trwania choroby	34
1.12. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego	35
2. CELE BADANIA	38
3. PACJENCI I METODY	39
3.1. Badane grupy	39
3.2. Schemat badania	40
3.3. Pomiary antropometryczne	41
3.4. Badania laboratoryjne	41
3.5. Ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów	43
3.6. Definicja zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	43
3.7. Analiza statystyczna.....	45
4. WYNIKI.....	46
4.1. Wiek oraz parametry antropometryczne grupy badanej i kontrolnej.....	46
4.2. Obecność chorób współistniejących w grupie badanej i kontrolnej	47
4.3. Wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej i kontrolnej.....	49
4.4. Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie badanej i kontrolnej.....	53
4.5. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i ze stwierdzonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym w wywiadzie w chwili włączenia do badania.....	54
4.5.1. Wiek i parametry antropometryczne grupy badanej	54
4.5.2. Obecność chorób współistniejących w grupie badanej.....	54
4.5.3. Wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej	55
4.5.4. Stężenie kwasu moczowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości	57
4.5.5. Stężenie kreatyniny u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości	58

4.5.6. Stężenie czynnika reumatoidalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości	59
4.5.7. Stężenie przeciwciał przeciw cytrulinowanym białkom lub peptydom u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości	60
4.6. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i ze stwierdzonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym w ciągu roku od włączenia do badania	61
4.6.1 Wiek i parametry antropometryczne grupy badanej	61
4.6.2. Obecność chorób współistniejących w grupie badanej.....	61
4.6.3 Wyniki badań laboratoryjnych krwi oraz ocena aktywności choroby w grupie badanej	63
4.6.4 Stężenie kwasu moczowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu roku od włączenia do badania.....	66
4.6.5. Stężenie czynnika reumatoidalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu roku od włączenia do badania	67
4.6.6. Liczba bolesnych stawów u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu roku od włączenia do badania.....	68
5. DYSKUSJA	69
6. WNIOSKI	86
7. STRESZCZENIE	87
8. SUMMARY	91
9. PIŚMIENNICTWO.....	95
10. ZAŁĄCZNIKI.....	114
Załącznik nr 1. Kwestionariusz oceny pacjenta w chwili włączenia do badania	114
Załącznik nr 2. Kwestionariusz rozmowy telefonicznej	116
Załącznik nr 3. Uchwały Komisji Bioetycznej.....	117
11. SPIS RYCIN	119
12. SPIS TABEL.....	120

WYKAZ SKRÓTÓW

ACPA	– autoprzeciwciała przeciw cytrulinowanym białkom lub peptydom (ang. anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies)
ACR	– Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)
BMI	– wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
BP	– ciśnienie tętnicze krwi (ang. blood pressure)
CABG	– zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. coronary artery bypass grafting)
CDAI	– kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. clinical disease activity index)
CIMT	– grubość kompleksu intima-media (ang. carotid intimal medial thickness)
CQ	– chlorochina (ang. chloroquine)
CRP	– białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CVD	– choroby sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular diseases)
DAS	– wskaźnik aktywności choroby (ang. disease activity score)
DMARDs	– leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
bDMARDs	– biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying antirheumatic drugs)
sDMARDs	– syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
csDMARDs	– konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
tsDMARDs	– celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs)
EGA	– ocena nasilenia choroby według badającego (ang. evaluator's global assessment)
ESC	– Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)

ESH	– Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension)
EULAR	– Europejska Liga Przeciwrreumatyczna (ang. European League Against Rheumatism)
GKS	– glikokortykosteroidy
HCQ	– hydroksychlorochina (ang. hydroxychloroquine)
HDL	– lipoproteina o dużej gęstości (ang. high density lipoprotein)
IL-1	– interleukina 1 (ang. interleukin-1)
IL-6	– interleukina 6 (ang. interleukin-6)
IQR	– rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range)
KLRwP	– Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LEF	– leflunomid (ang. leflunomide)
LDL	– lipoproteina o małej gęstości (ang. low density lipoprotein)
MACE	– poważne niepożądane zdarzenie sercowo–naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
Me	– mediana (ang. median)
MTX	– metotreksat (ang. methotrexate)
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	– niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	– odczyn Biernackiego
PCI	– przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention)
PGA	– ocena nasilenia choroby według pacjenta (ang. patient's global assessment)
PTCA	– przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty)
PTD	– Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTDL	– Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK	– Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL	– Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PTNT	– Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAI	– wskaźnik stawowy Ritchiego (ang. Ritchie articular index)

RF	– czynnik reumatoidalny (ang. rheumatoid factor)
ROC	– ocena jakości klasyfikatora (ang. Receiver Operating Characteristic)
RZS	– reumatoidalne zapalenie stawów
SD	– odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SDAI	– uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. simplified disease activity index)
SSA	– sulfasalazyna (ang. sulfasalazine)
TC	– cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TIA	– przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischaemic attack)
TG	– trójglicerydy (ang. triglycerides)
TNF	– czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)
VAS	– wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)
WC	– obwód pasa (talii) (ang. waist circumference)

1. WSTĘP

1.1. Definicja, rys historyczny, epidemiologia reumatoidalnego zapalenia stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, postępująca, układowa choroba o etiologii autoimmunologicznej. Proces zapalny obejmuje głównie błonę maziową stawów, doprowadzając do stopniowej destrukcji chrząstki. Choroba może przebiegać wyłącznie z zajęciem stawów, bądź przybierać charakter ogólnoustrojowy, a wówczas obejmuje również narządy wewnętrzne [1].

Terminem „rheumatismus” w odniesieniu do patologii stawów posługiwał się w czasach antycznych już Galen. Autorem pierwszego znanego opisu RZS, pochodzącego z 1800 r., jest Augustin Jacob Landré-Beauvais, natomiast termin "rheumatoid arthritis" wprowadził Alfred Baring Garrod w 1859 r. [2]. Definicja RZS, stworzona w tym czasie, była jednak jedynie załącznikiem współczesnej wiedzy na ten temat. Dopiero w 1956 r. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne zaproponowało pierwsze kryteria klasyfikacyjne choroby, zaktualizowane następnie w roku 1987 [3]. W kryteriach tych uwzględniono między innymi obecność serologicznego markera – czynnika reumatoidalnego (ang. rheumatoid factor, RF). Odkryty w 1940 r. RF stał się przydatnym, ale z uwagi na niską specyficzność, niedoskonałym narzędziem w diagnozowaniu RZS [4]. Ostateczna i do dziś obowiązująca wersja kryteriów klasyfikacyjnych powstała w 2010 r., dzięki współpracy Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. American College of Rheumatology, ACR) oraz Europejskiej Ligi Przeciwrumatycznej (ang. European League Against Rheumatism, EULAR) [5]. Aktualnie kryteria te koncentrują się na wczesnym rozpoznaniu zapalenia stawów, celem szybkiego podjęcia decyzji o odpowiednim leczeniu, co ma zapobiegać ich nieodwracalnej destrukcji. W terapii istotną rolę odgrywają leki przeciwrumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), których najistotniejszym przedstawicielem jest, stosowany w reumatologii od 1950 r., metotreksat (ang. methotrexate, MTX) [6]. Pod koniec XX wieku dokonano odkrycia roli czynnika martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor, TNF) w patogenezie RZS, co umożliwiło wprowadzenie do leczenia pierwszego przeciwciała

anty-TNF – przedstawiciela biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs) [7].

Szacuje się, że w większości krajów europejskich częstość występowania RZS wynosi 0,5-1% populacji dorosłych. Zdecydowanie częściej chorują kobiety (ok. 4:1 w stosunku do mężczyzn), szczyt zachorowalności przypada w czwartej i piątej dekadzie życia [1,8].

1.2. Obraz kliniczny oraz czynniki etiologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów

Typowe objawy kliniczne dotyczą układu kostno-stawowego. Proces zapalny obejmuje przede wszystkim stawy rąk i stóp. Najczęściej zajęte są stawy: nadgarstkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródręczno-paliczkowe i śródstopno-paliczkowe. Rzadziej dochodzi do zajęcia stawów kolanowych, ramiennych, łokciowych i biodrowych. Możliwy jest nietypowy początek, zapalenie jednego stawu lub postać epizodyczna zwana inaczej gościem palindromicznym. Zapaleniom stawów mogą towarzyszyć zapalenia pochewek ścięgien i kaletek maziowych. Charakterystycznym objawem RZS jest również poranna sztywność stawów, trwająca z reguły ponad godzinę. Oprócz dolegliwości ze strony stawów, chorzy mogą doświadczać wielu objawów ogólnoustrojowych takich jak: stany podgorączkowe, bóle mięśni, zmęczenie, brak apetytu czy utrata masy ciała. Zdecydowanie rzadziej dochodzi u chorych do powstawania charakterystycznych guzków reumatoidalnych zlokalizowanych zazwyczaj podskórnym w okolicy stawów i na przebiegu ścięgien, ale również w narządach miękkich np. w płucach lub w wątrobie. Guzki te, a także inne pozastawowe manifestacje choroby między innymi: śródmiąższowe zapalenie płuc, kardiomiopatie, zapalenie osierdzia, zapalenie naczyń czy zapalenie twardówki i nadtwardówki są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi i wykładnikami ciężkiego przebiegu choroby. Początek choroby jest zwykle podstępny, a przebieg zazwyczaj przewlekły postępujący z klinicznymi okresami zaostrzeń i remisji. Objawy rozwijają się w większości przypadków w ciągu kilku tygodni [1,8,9]. Cięża jest na ogół okresem znacznego złagodzenia objawów, dzieje się tak u ok. 48% pacjentek,

ale po porodzie często obserwuje się progresję choroby. Samoograniczenie choroby należy do rzadkości [10].

Etiologia RZS ma charakter wieloczynnikowy. Wpływ na rozwój procesu patologicznego mają czynniki genetyczne, epigenetyczne, środowiskowe i hormonalne. Predyspozycja genetyczna ma charakter wielogenowy. Więcej niż 100 loci różnych genów związanych jest z ryzykiem zachorowania oraz przebiegiem klinicznym RZS. Istotną rolę w zachorowalności odgrywają geny głównego układu zgodności tkankowej głównie HLA-DR01/04, którego ekspresja wpływa wielokierunkowo m. in. na odpowiedź limfocytów T na autoreaktywne białka, na szlaki powstawania białek (CD28, CD40, chemokin czy receptorów dla cytokin), na potranslacyjną modyfikację białek (np. związanych z cytrulinacją) czy wreszcie na regulację szlaków wewnątrzkomórkowych. U ponad 80% chorych na RZS obecny jest wspólny epitop – HLA-DRB1*04. W przypadku ekspresji dwóch alleli tego epitopu wzrasta ryzyko ciężkiego przebiegu choroby z manifestacją pozastawową [11,12].

Rodzaj genów wpływających na rozwój RZS został dobrze poznany. W ostatnim czasie zwraca się jednak uwagę na większe znaczenie czynników pozagenetycznych w rozwoju choroby. Wniosków takich dostarczają badania nad bliźniętami jednojajowymi i dwujajowymi. Epigenetyka, czyli nauka o pozagenomowych mechanizmach dziedziczenia i jego regulacji, jest stosunkowo młodą nauką w dziedzinie chorób reumatycznych. Badania z ostatnich lat wskazują jednak na dodatkowy wpływ zaburzeń mechanizmów kontroli ekspresji genów na rozwój RZS. Niektóre badania dowodzą, że sposób metylacji DNA synowocytów pacjentów chorych na RZS różni się od sposobu metylacji DNA osób cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów. Globalnie zauważana jest hipermetylacja DNA u chorych na RZS, która wpływa między innymi na migrację oraz adhezję komórek efektorowych, a także wzrost produkcji cytokin prozapalnych [13,14].

Do czynników środowiskowych o najsilniej udowodnionym związku z rozwojem RZS należy nikotynizm. Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z czasem trwania nałogu oraz liczbą wypalanych papierosów [15]. W ostatnim czasie zwraca się również uwagę na wpływ niektórych bakterii, w szczególności bytujących w śluzówce jamy ustnej np. *Porphyromonas gingivalis* czy *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [16]. Za rolę estrogenów w rozwoju RZS przemawia częstsze występowanie choroby u kobiet. Wpływ

estrogenów na poszczególne komórki jest złożony, zależy między innymi od dawki hormonów. W kontekście estrogenów mówi się przede wszystkim o właściwościach prozapalnych, a androgenów – przeciwzapalnych [17].

1.3. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów

Na chwilę obecną patomechanizm rozwoju RZS nie został dokładnie poznany. Kluczową rolę odgrywa w nim jednak układ immunologiczny. Zaburzenia regulacji złożonych szlaków cytokinowych prowadzą do zniszczenia integralności i deformacji stawu. W fazie przedklinicznej choroby obserwuje się zwiększony poziom związanych z RZS przeciwciał, między innymi przeciw cytrulinowanemu białkom lub peptydom (ang. anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies, ACPA) oraz związanych ze stanem zapalnym cytokin [11]. Pomimo, że w obrazie klinicznym RZS dominują objawy zajęcia stawów, uważa się, że proces autoimmunologiczny inicjujący chorobę, powstaje w błonach śluzowych jamy ustnej [16], płuc [18] oraz układu pokarmowego [19].

W diagnostyce RZS istotną rolę odgrywają wspomniane już w tym opracowaniu przeciwciała: RF i ACPA. Ich wartość jako markera serologicznego choroby nie budzi wątpliwości, jednak ich rola w patogenezie nie jest definitywnie ustalona. Na tę chwilę wnioski z badań dowodzą, że w fazie przedklinicznej RZS zarówno ich stężenie, jak i reaktywność ulegają zmianom [4,20].

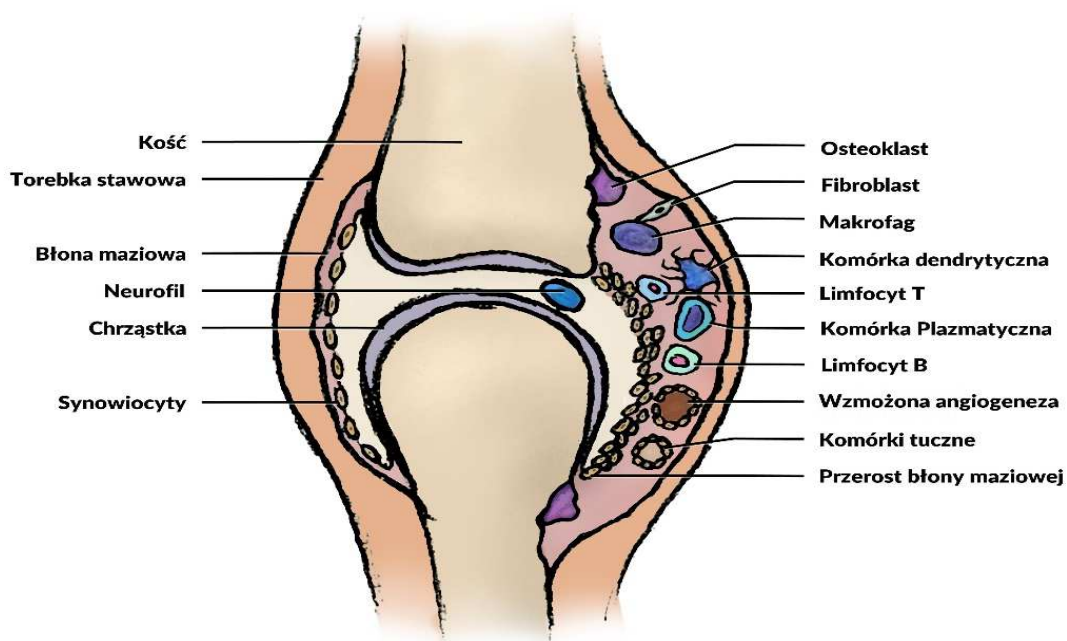
RF – autoprzeciwciała skierowane przeciwko fragmentowi Fc immunoglobulin klasy IgG zostały poznane jako pierwsze. Ich miano koreluje z aktywnością choroby, progresją zmian radiologicznych oraz występowaniem zmian pozastawowych. Czułość diagnostyczna RF w zaawansowanej postaci choroby sięga 60-90%. Specyficzność mieści się w zakresie 38-92%. W rezultacie obecność RF nie jest warunkiem bezwzględnie koniecznym do rozpoznania RZS. Choroba rozpoznana przy nieobecności RF we krwi nazywana jest seronegatywną. Warto również mieć na uwadze, że RF może występować u pewnego procenta populacji ludzi zdrowych, jego obecność stwierdza się niekiedy także w przebiegu innych niż RZS chorób [4].

ACPA – to w porównaniu z RF nowszy i bardziej swoisty marker RZS. Z perspektywy immunologicznej stanowi rodzinę immunoglobulin skierowanych

przeciwko różnym białkom i peptydom zawierającym cytrulinę. Cytrulina powstaje w procesie posttranslacyjnej modyfikacji – deiminacji reszt argininy. Proces ten jest dość powszechny i zachodzi w tkankach zmienionych zapalnie, częściej u osób palących papierosy. Wysokie miano tych przeciwciał koreluje z cięższym przebiegiem RZS i szybszym powstawaniem nadżerek kostnych [4].

Jak dotąd, nie poznano mechanizmu, w wyniku którego u osób posiadających predyspozycję do autoimmunizacji, patologia umiejscawia się w błonie maziowej stawu. Sugeruje się możliwy wpływ miejscowych mikrourazów, wskutek których dochodzi do zwiększenia ekspozycji cytrulinowanych białek związanych z błoną maziową wobec układu odpornościowego. Inna z hipotez sugeruje, że sama błona maziowa stawów nie jest pierwotnym celem układu odpornościowego. Celem tym mogą być inne struktury stawu np. komórki kości. Osteoklasty są komórkami w pełni przygotowanymi do procesu cytrulinacji białek, dając tym samym możliwość łączenia się z ACPA, aktywacji układu odpornościowego i wtórnego zapalenia błony maziowej [11,12].

Finalnie, po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, dochodzi do zainicjowania procesu zapalnego w obrębie stawu. W pierwszej kolejności aktywacji ulegają elementy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Kolejnym etapem jest prezentacja limfocytom T przez komórki dendrytyczne, makrofagi oraz limfocyty B antygenów związanych z zapaleniem stawów. Dodatkowo aktywowane limfocyty B biorą udział w wytwarzaniu przeciwciał (również autoprzeciwciał), a następnie w powstawaniu kompleksów immunologicznych. W rezultacie dochodzi do wzmożonej produkcji cytokin prozapalnych m.in. TNF- α , interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 6 (IL-6) [1,11]. Nadmierna produkcja cytokin prozapalnych stymuluje proces angiogenezy w obrębie błony maziowej i w rezultacie prowadzi do jej przerostu. W konsekwencji powstaje łuszcza – dobrze unaczyniona tkanka bogata w synowiocyty i fibroblasty odpowiedzialna za powstawanie nadżerek (ryc. 1). Na tym etapie choroby dochodzi również do wzrostu laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego: białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) oraz odczynu Biernackiego (OB) [11,12].



Rycina 1. Obraz prawidłowego stawu (po lewej) oraz obraz zmian zachodzących w stawie u chorego na RZS (po prawej). Zmodyfikowano na podstawie Smolen i wsp. [1].

1.4. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów

Wczesne rozpoznanie choroby ma kluczowe znaczenie dla skuteczności prowadzonej terapii, warunkuje utrzymanie trwałej remisji i zatrzymanie progresji, a co za tym idzie, hamuje powstawanie nadżerek kostnych prowadzących do destrukcji stawów i zmniejsza ryzyko inwalidztwa. We wrześniu 2010 roku na łamach „Arthritis and Rheumatology” oraz „Annals of the Rheumatic Disease” opublikowano nowe kryteria klasyfikacyjne dla RZS umożliwiające łatwiejszą i szybszą diagnostykę [5]. Poprzednie kryteria (z 1987 r.) charakteryzowała duża czułość i swoistość u chorych z trwającym długo zapaleniem stawów, nie pozwalały one jednak na wczesne ustalenie rozpoznania [3].

Aktualne kryteria można zastosować u chorych, którzy spełniają dwa warunki: stwierdzono zapalenie co najmniej jednego stawu oraz brakuje innego niż RZS wytłumaczenia dla tej sytuacji. Zatem w ramach diagnostyki należy wykluczyć chorobę

inną niż RZS, która lepiej wyjaśniałaby przyczynę zapalenia stawu np.: dnę moczanową, łuszczycowe zapalenie stawów czy toczeń rumieniowaty układowy. Gdy zostaną spełnione warunki wstępne, pacjenci zostają ocenieni kolejno w czterech kategoriach (tab. 1) [5].

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne RZS według EULAR/ACR z 2010 roku.

Kategorie	Liczba punktów
Zajęcie stawów:	
1 duży staw	0
Od 2 do 10 dużych stawów	1
Od 1 do 3 małych stawów	2
Od 4 do 10 małych stawów	3
Powyżej 10 stawów z co najmniej 1 małym stawem	5
Testy serologiczne:	
RF i ACPA ujemne	0
RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3
Wskaźniki ostrej fazy:	
Stężenie CRP w normie lub wartość OB w normie	0
Stężenie CRP zwiększone lub wartość OB podwyższona	1
Czas trwania objawów:	
< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1

Kryteria te są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy. Zgodnie z powyższą klasyfikacją pacjentowi można przypisać odpowiednią liczbę punktów od 0 do 10. Pacjentów z wynikiem poniżej 6 punktów nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełnić kryteria w późniejszym czasie, podczas kolejnej oceny. Ponadto jako chorych na RZS należy klasyfikować pacjentów z nadżerkami typowymi dla RZS, z wieloletnim RZS aktywnym lub nieaktywnym, którzy w oparciu o dane z wywiadu spełniali kryteria klasyfikacyjne wcześniej [5].

1.5. Ocena aktywności oraz definicja remisji reumatoidalnego zapalenia stawów

Dzięki dostępności coraz bardziej różnorodnych pod względem mechanizmów działania leków stosowanych w terapii RZS koniecznym stało się jednoznaczne zdefiniowanie celów leczenia tej choroby. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami dotyczącymi leczenia RZS, strategii „treat to target”, remisja (bądź niska aktywność choroby) są celem, do którego musi dążyć współczesny reumatolog. [21]

Pierwszych prób zdefiniowania remisji reumatoidalnego zapalenia stawów podjęli się członkowie Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego w 1981 roku. Zgodnie z powstałymi wtedy założeniami, o remisji mówiono w sytuacji prawie całkowitej nieobecności objawów choroby. W praktyce remisję osiągalni jedynie nieliczni pacjenci, zważywszy na stan ówczesnej wiedzy na temat leczenia RZS. Z czasem zliberalizowano podejście w definiowaniu remisji, dopuszczając możliwość utrzymywania się pewnych objawów. Aktualnie dążymy do spełnienia jednego z dwóch zaaprobowanych przez ACR/EULAR kryteriów remisji: według Boolean [liczba bolesnych stawów ≤ 1 , liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 , stężenie CRP (mg/dl) ≤ 1 i ocena aktywności choroby według pacjenta (ang. patient's global assessment, PGA)] [21,22].

W celu oceny aktywności RZS posługujemy się szeregiem zbiorczych skal, które w ostatnich czasach są coraz mniej skomplikowane. Stosowane wskaźniki zbiorczej oceny, pozwalają zestawić różne aspekty aktywności choroby, dając ostatecznie wynik w postaci wartości numerycznej [23].

Parametry brane pod uwagę w ocenie aktywności choroby opierają się na: elementach badania przedmiotowego (liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów), wartości wybranych parametrów laboratoryjnych (OB, CRP), PGA, ocenie nasilenia choroby w opinii badającego (ang. evaluator's global assessment, EGA) w oparciu o wizualną skalę analogową (ang. visual analogue scale, VAS) [23].

Posiłkując się wyżej wymienionymi parametrami, stworzono szereg kwestionariuszy służących do oceny aktywności klinicznej RZS. Do najczęściej stosowanych należą: uproszczony wskaźnik aktywności choroby, wskaźnik aktywności choroby (ang. disease activity score, DAS) i modyfikacja wskaźnika DAS, tzw. DAS28 oraz kliniczny wskaźnik aktywności choroby (ang. clinical disease activity

index, CDAI) [23].

Wskaźnik DAS został opracowany w Holandii w latach osiemdziesiątych XX wieku. Przez lata był zalecany przez EULAR do oceny aktywności choroby u osób chorych na RZS. Elementami składowymi DAS jest liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby według pacjenta oraz wartość OB lub CRP. Według skali DAS ocenia się obrzęk 44 stawów i bolesność 53 stawów w oparciu o wskaźnik stawowy Ritchiego (ang. Ritchi articular index, RAI). Uproszczoną i dość powszechnie używaną w praktyce klinicznej modyfikacją wskaźnika DAS jest DAS28, różniący się liczbą stawów branych pod uwagę do obliczeń. W tym przypadku uwzględnia się stawy ramienne, łokciowe, nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe oraz kolanowe. Punktacja w DAS28 zawiera się w przedziale 0-9,4. Wartości poniżej 3,2 oznaczają niską aktywność choroby, a poniżej 2,6 remisję. Wartości powyżej 5,1 odpowiadają natomiast wysoce aktywnej chorobie [23].

Najnowsze rekomendacje amerykańskie i europejskie sugerują, by dla określenia aktywności choroby w RZS używać wskaźników CDAI i SDAI. Wskaźnik CDAI stanowi algebraiczną sumę wskazanych bolesnych i obrzękniętych stawów, PGA oraz EGA. Nie uwzględnia wyników badań laboratoryjnych krwi, co znacznie ułatwia posługiwanie się nim w codziennej praktyce lekarskiej. Wskaźnik SDAI natomiast stanowi algebraiczną sumę wszystkich wyżej wymienionych parametrów uwzględniającą również wartość CRP. Punktacja w SDAI zawiera się w przedziale 0,1-86. Wartości poniżej 3,3 świadczą o remisji, a powyżej 26 o dużej aktywności choroby [22,23].

Ocena obrazu klinicznego pacjenta z RZS wymaga wielopłaszczyznowego podejścia. Do oceny aktywności klinicznej służą między innymi wyżej wymienione wskaźniki. Natomiast do oceny zmian radiologicznych wykorzystuje się zdjęcia rentgenowskie stawów, głównie rąk i stóp. Nowopowstające geody, nadżerki oraz zwężenia szpar stawowych świadczą o utrzymującym się stanie zapalnym. Jest to o tyle istotne, że brak klinicznych wykładników aktywności choroby, nie zawsze koreluje z zahamowaniem niszczenia struktur stawów oraz z konsekwencjami pozastawowymi [22,23].

1.6. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

1.6.1. Niefarmakologiczne

Aktualne wytyczne dotyczące farmakoterapii RZS, zakładają szybkie wdrożenie leczenia, celem uniknięcia rozwoju powikłań choroby. Pomimo niewątpliwego postępu dotyczącego farmakoterapii, nie w każdym przypadku jest to jednak możliwe. W związku z powyższym terapia chorego na RZS może wymagać dodatkowo opieki fizjoterapeuty bądź wsparcia ze strony zabiegowych dziedzin medycznych [24].

Fizjoterapia pacjentów z RZS jest działaniem wielokierunkowym i kompleksowym. Odpowiedni dobór rodzajów kinezyterapii oraz fizykoterapii ma znaczenie na każdym etapie choroby. We wczesnym stadium, kiedy nie nastąpiły jeszcze utrwalone zmiany stawowe, celem fizjoterapii jest wzmocnienie siły i wytrzymałości mięśniowej oraz zachowanie odpowiedniego zakresu ruchomości w stawie. Na późniejszych etapach dąży się do minimalizowania stopnia deformacji stawowych, poprawienia funkcjonalności i zmniejszenia (optymalnie eliminacji) bólu. Leczenie usprawniające powinno być poddawane stałej kontroli i dostosowywane do bieżących potrzeb chorego [24].

W zaawansowanych przypadkach RZS, kiedy dochodzi do poważnego ograniczenia ruchomości w stawie, pacjentowi można zaproponować leczenie zabiegowe. Do najczęściej wykonywanych procedur inwazyjnych należą punkcja stawu oraz synowektomia. Punkcja stawu jest procedurą istotną zarówno w diagnostyce (pobranie płynu stawowego do badań), jak i w terapii (dostawowe podanie leków). Synowektomia jest zabiegiem polegającym na usunięciu zmienionej zapalnie błony maziowej w obrębie stawu lub pochewki ścięgna. Nieco rzadziej wykonywane są zabiegi artroskopowe oczyszczające staw lub naprawiające uszkodzone w przebiegu choroby mięśnie i ścięgna oraz zabiegi odbarczania nerwów w przebiegu zespołów tunelowych (najczęściej zespołu cieśni kanału nadgarstka). W sytuacjach skrajnej destrukcji stawu lekarz może zdecydować o artrodezii lub endoprotezoplastyce [25].

1.6.2. Farmakologiczne

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą postępującą, często prowadzącą do niepełnosprawności, stąd istotne znaczenie dla efektywności leczenia chorych ma jak najkrótszy czas od momentu postawienia diagnozy do wdrożenia odpowiedniej terapii. Postępowanie z pacjentem chorym na RZS w Polsce opiera się zarówno na zaleceniach EULAR, zaktualizowanych w 2019 roku, jak i możliwościach oraz zasadach stosowania leków określanych przez Ministra Zdrowia (głównie dotyczących programów lekowych). Jako nadrzędne zasady uznaje się, że terapia RZS powinna być prowadzona w optymalny dla zdrowia chorego sposób i wynikać ze wspólnej decyzji lekarza i pacjenta. Przy opracowywaniu strategii postępowania z konkretnym pacjentem chorym na RZS, lekarz powinien mieć na uwadze wywiad dotyczący przeszłości i terażniejszości medycznej chorego, aktualną aktywność choroby, realne możliwości dostosowania się pacjenta do zaleceń medycznych, jak również ewentualne skutki uboczne terapii oraz jej potencjalne koszty. Głównym celem terapii RZS pozostaje osiągnięcie remisji lub przynajmniej niskiej aktywności choroby. Regułą jest jak najwcześniejsze włączenie do terapii DMARDs. Czas interwencji farmakologicznej jest istotny, ponieważ późne włączenie DMARDs skutkuje nasileniem progresji zmian stawowych, zarówno w perspektywie krótkoterminowej, jak i długofalowej [21,26].

Podstawą terapii chorych na RZS są zatem DMARDs. Przedstawiciele tej grupy wykazują działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Ingerują w patomechanizm choroby i modyfikują jej naturalny, przewlekłe postępujący przebieg, hamując stan zapalny, powstawanie nadżerek kostnych oraz destrukcję stawów. Wyróżniamy dwie główne grupy DMARDs: syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, sDMARDs) i biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. biologic disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs). Wśród sDMARDs można wydzielić kolejne dwie podgrupy: konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs) do których zaliczamy: MTX, sulfasalazynę (ang. sulfasalazine, SSA), leflunomid (ang. leflunomide, LEF) i leki

antymalaryczne – chlorochinę (ang. chloroquine, CQ) oraz hydroksychlorochinę (ang. hydroxychloroquine, HCQ), a także celowane syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, tsDMARDs) reprezentowane przez m.in.: tofacytynib, barycytynib czy upadacytynib – inhibitory kinaz janusowych. Wśród bDMARDs znajdują się adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksimab (inhibitory $\text{TNF-}\alpha$), tocilizumab (inhibitor receptora dla IL-6), abatacept (inhibitor kostymulacji limfocytów T) oraz rytuksymab (przeciwciało dla CD20 zlokalizowanego na limfocytach B) [26].

Poza, opisanymi wyżej, lekami stanowiącymi podstawę przewlekłej terapii, w leczeniu RZS stosuje się również niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz glikokortykosteroidy (GKS). Do głównych celów stosowania NLPZ w chorobach reumatycznych należą: zachowanie funkcji stawów, złagodzenie bólu i zmniejszenie stanu zapalnego, co ma prowadzić do globalnego osłabienia odczuwania dolegliwości związanych z chorobą. W przeciwieństwie do korzyści ze stosowania DMARDs, które pojawiają się najczęściej dopiero po kilku tygodniach terapii, leki z grupy NLPZ objawowo działają już od pierwszej dawki. Przeciwzapalne działanie GKS jest wykorzystywane w leczeniu RZS od wielu lat. Obecnie wiadomo jednak, że obok działania przeciwzapalnego, leki te wykazują również (poprzez wpływ na opóźnianie progresji zmian nadżerkowych w stawach szczególnie we wczesnym RZS) działanie modyfikujące przebieg choroby. W codziennej praktyce lekarskiej problem stanowi jednak znalezienie równowagi pomiędzy pożądanym efektem działania, a bezpieczeństwem przewlekłej terapii GKS [26].

Lekiem z wyboru w pierwszej linii leczenia RZS pozostaje MTX, który może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z GKS lub innym DMARDs. Początkowo wykorzystywano jego właściwości antyproliferacyjne w leczeniu chorób nowotworowych, aktualnie należy do najczęściej wykorzystywanych immunomodulantów w reumatologii. Zastosowanie małych (nieonkologicznych) dawek, ujawniło jego właściwości przeciwzapalne, w tym wpływ na szereg cytokin zaangażowanych w patogenezę chorób o etiologii autoimmunologicznej. Wiadomo, że MTX zmniejsza syntezę między innymi IL-1, IL-6, $\text{TNF-}\alpha$, interferonu gamma, czynnika wzrostu kolonii granulocytów

i makrofagów oraz hamuje chemotaksję neutrofili. Przy braku przeciwwskazań i objawów wczesnej toksyczności dawka MTX powinna być szybko zwiększana do optymalnej – 20-25 mg/tydzień, podawanej doustnie lub podskórnie wraz z suplementacją kwasu foliowego. U chorych z przeciwwskazaniami do MTX lub z objawami jego wczesnej nietolerancji, w pierwszej linii postępowania należy uwzględnić inne csDMARDs: LEF w dawce 20 mg/24 h lub SSA w dawce zwiększanej do osiągnięcia 3,0 g/24 h. W ostatnich latach ponownie wzrosła rola leków przeciwmalarycznych (CQ, HCQ) jako elementu terapii skojarzonej w leczeniu RZS lub stosowanych w monoterapii w przypadku bardzo łagodnej postaci choroby [6,26].

U pacjentów, u których nie uzyskano remisji lub niskiej aktywności choroby za pomocą pierwszej linii leczenia, zaleca się zastosowanie bDMARDs lub tsDMARDs. Leczenie za pomocą bDMARDs i tsDMARDs znacznie poprawiło rokowanie u pacjentów z RZS na świecie. Wysoki koszt leków ograniczał jednak ich dostępność dla pacjentów, szczególnie w krajach o niższym dochodzie narodowym. W Polsce większość wysokokosztowych terapii jest dostępna dla chorych w lecznictwie szpitalnym w ramach programów lekowych. Nowoczesne leczenie dedykowane pacjentom z RZS realizowane jest w ramach programu lekowego refundowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Programy lekowe określają zasady stosowania terapii, a kryteria włączenia bywają zawężone w stosunku do zaleceń towarzystw naukowych i charakterystyk produktów leczniczych. Taka strategia leczenia RZS wpływa na dostępność do terapii biologicznych oraz warunkuje różnice w leczeniu w poszczególnych krajach [26].

Leczenie RZS należy również modyfikować, biorąc pod uwagę inne aspekty kliniczne np.: występowanie chorób towarzyszących, bezpieczeństwo stosowanej terapii czy potencjalne ryzyko progresji zmian radiologicznych pomimo klinicznych wykładników remisji [21,26].

1.7. Wybrane jednostki chorobowe współwystępujące u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Badania dowodzą, że wielochorobowość w populacji chorych na RZS występuje częściej niż w populacji ogólnej. Obecność chorób współistniejących wiąże

się u pacjentów chorych na RZS ze słabszymi efektami leczenia, niższą sprawnością fizyczną, gorszą jakością życia i zwiększoną śmiertelnością. Wśród chorych na RZS najczęściej dodatkowo rozpoznawane są choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular diseases, CVD), choroby układu pokarmowego, choroby nerek, choroby płuc, choroby nowotworowe oraz depresja, osteoporoza i infekcje. Zdarza się, że pacjenci mają dodatkowo nie jedno, ale kilka rozpoznań towarzyszących, co tym bardziej wpływa na rokowanie dotyczące przebiegu choroby podstawowej [27,28]. W grupie chorych na RZS śmiertelność jest większa w porównaniu z populacją ogólną, a za główną jej przyczynę uznaje się właśnie CVD [29].

Poruszając temat wielochorobowości w grupie pacjentów cierpiących na RZS, czyli chorych już na wstępie wymagających przewlekłej opieki specjalistycznej, rodzi się pytanie o zakres tej opieki w odniesieniu do poszczególnych specjalności medycznych. Czy opieka reumatologa powinna się skupiać jedynie na wąsko rozumianym RZS, czy może powinna również obejmować schorzenia towarzyszące, które w wielu aspektach wpływają na przebieg i rokowanie w odniesieniu do choroby podstawowej? Ci, którzy są zdania, że bez względu na system opieki zdrowotnej danego kraju, uwaga reumatologa powinna skupiać się również na leczeniu chorób współistniejących, jako jeden z argumentów podają fakt występowania niektórych chorób w populacji chorych na RZS częściej niż w populacji ogólnej. Taką grupą są między innymi CVD [29]. Predyspozycja do ich częstszego występowania wynika z biologii choroby podstawowej, jej aktywności klinicznej oraz metod jej leczenia. Aktywność kliniczna RZS związana jest ze zwiększoną ilością cytokin prozapalnych, które pośrednio, przez wpływ na rozwój między innymi miażdżycy oraz insulinooporności, prowadzą do rozwoju CVD. Stosowane w terapii RZS grupy leków np. GKS (szczególnie przyjmowane przewlekłe w wysokich dawkach) wpływają na wystąpienie klasycznych czynników CVD takich jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemia. Nierzadko zdarza się również, że leczenie chorób metabolicznych u pacjentów cierpiących na RZS, jest z różnych przyczyn nieoptymalne w stosunku do populacji ogólnej np. z racji braku możliwości definitywnego zaprzestania pobierania leków. Osobną, ale równie kluczową sprawą jest fakt, że chorzy na RZS nie zawsze są optymalnie kierowani na badania przesiewowe np. w kierunku chorób metabolicznych, ale również nowotworowych. Niektóre badania wskazują na rzadsze wykonywanie

mammografii u kobiet z RZS w porównaniu do populacji ogólnej. W dalszej perspektywie należy mieć na uwadze, że niektóre choroby współistniejące z RZS (np. otyłość) będą bezpośrednio wpływały na wyniki leczenia choroby podstawowej. Chorzy z nadmierną masą ciała rzadziej osiągają niską aktywność choroby, pomimo intensywnego leczenia [26-28,30].

Tego typu spostrzeżenia stały się przesłanką do sformułowania rekomendacji z inicjatywy EULAR dotyczącej wybranych chorób towarzyszących chorobom zapalnym w reumatologii. Treść tych zaleceń skupia się przede wszystkim na rozpowszechnianiu wiedzy dotyczącej prowadzenia screeningów i archiwizowania danych dotyczących chorób towarzyszących, a także próbie sformułowania zaleceń związanych z ich leczeniem. Sam fakt powstania odrębnych rekomendacji dotyczących tej tematyki świadczy o dużej randze problemu [28].

1.8. Choroby sercowo-naczyniowe w populacji ogólnej oraz w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) podaje, że w 2019 r. zmarło 17,9 mln (w Europie 4 mln) osób z powodu CVD, co stanowi najczęstszą przyczynę zgonów, a trend ten utrzymuje się od ponad dwudziestu lat. Również w 2019 r. 16% wszystkich zgonów na świecie spowodowane było tylko chorobą niedokrwienną serca, a 11,2% stanowiły udary mózgu. Autorzy raportu WHO wskazują, że w roku 2019 liczba zgonów z powodu chorób serca wzrosła o dwa miliony w porównaniu z rokiem 2000. Największy wzrost śmiertelności odnotowano w regionie zachodniego Pacyfiku. Z kolei w Europie śmiertelność w wyniku chorób serca spadła o przeszło 15% [31].

CVD od ponad pół wieku królują w statystykach umieralności w Polsce, w 2018 r. ponad 40% zgonów była spowodowana tymi chorobami. W tym samym roku, z powodu chorób układu krążenia, na każde 100 tysięcy ludności zmarło 349 osób. Trzeba zaznaczyć, że w latach dziewięćdziesiątych XX wieku odsetek ten wynosił 52%, w tym aspekcie widoczny jest zatem trend spadkowy [32].

Z ekonomicznego punktu widzenia, szacuje się, że w Unii Europejskiej koszty związane z leczeniem i opieką nad chorymi z CVD wynoszą w sumie 210 miliardów euro

rocznie. W Polsce kwota ta wynosi 8,6 miliarda euro rocznie, natomiast koszty związane bezpośrednio z opieką medyczną wynoszą 4,3 miliarda euro rocznie, co stanowi stawkę 115 euro per capita. Opieka medyczna nad chorymi z CVD konsumuje 16% rocznego budżetu przeznaczanego na leczenie pacjentów [33]. W 2016 roku współczynnik hospitalizacji ogółem wynosił 2112 na 10 tysięcy ludności, a pobyty w szpitalach najczęściej wiązały się z leczeniem chorób układu krążenia (łącznie 13,5% wszystkich hospitalizowanych) [34].

Częstsze występowanie CVD u chorych na RZS obserwuje się od wielu lat. Na podstawie dużego badania populacyjnego i metaanalizy szacowano o 42-60% większe ryzyko śmierci z powodu CVD w tej grupie chorych [29,35]. Lindhardsen i wsp. w badaniu na populacji Duńczyków wykazali, że ryzyko zawału serca u chorych na RZS było porównywalne z populacją chorych na cukrzycę oraz z populacją ludzi zdrowych, ale o dziesięć lat starszych [36].

Brakuje badań epidemiologicznych dotyczących współchorobowości RZS i CVD w populacji Polaków. Większość danych pochodzi z badań populacji Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej. Powołując się na dane z raportu na temat sytuacji zdrowotnej ludności Polski przygotowanego przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny z 2012 roku, w wielu aspektach populacja naszego kraju różni się od populacji innych krajów Unii Europejskiej. Różnice te dotyczą zarówno długości życia, jak i struktury demograficznej populacji czy nakładów publicznych i prywatnych ponoszonych na ochronę zdrowia. Ciekawe dane dotyczą określania przyczyny zgonu. Według wspomnianego raportu, co trzynasta przyczyna zgonu w Polsce była określana jako nieznana. W związku z powyższym, wyniki badań populacyjnych innych krajów Europy nie zawsze mogą być ekstrapolowane na warunki polskie [34].

1.9. Klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Na zwiększoną śmiertelność chorych na RZS wpływają dwie zasadnicze grupy czynników. Pierwsza skupia klasyczne czynniki CVD, które u pacjentów z RZS mogą występować częściej niż w populacji ogólnej, a druga skupia czynniki ryzyka CVD

typowo związane z istotą RZS. Klasyczne czynniki ryzyka CVD można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Modyfikowalne czynniki ryzyka to takie, na które można mieć wpływ przez zmianę stylu życia i odpowiednią terapię. Zaliczamy do nich między innymi: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, palenie papierosów, dyslipidemię, nadwagę/otyłość, przewlekłą chorobę nerek, czy hiperurykemię. Niemodyfikowalne czynniki ryzyka to takie, na które nie mamy wpływu terapeutycznego. Należą do nich: wiek, płeć czy uwarunkowania genetyczne [37].

W grupie chorych na RZS wyodrębniono pewne cechy związane z istotą choroby, które wpływają na ryzyko wystąpienia CVD. Zwrócono uwagę na wpływ m.in.: wykładników stanu zapalnego, obecności markerów serologicznych (ACPA, RF) we krwi, pozastawowej manifestacji choroby czy czasu trwania choroby jako możliwych, związanych z RZS, czynników ryzyka CVD [38].

1.10. Charakterystyka klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem wpływu reumatoidalnego zapalenia stawów

1.10.1. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka CVD i śmiertelności ogólnej zarówno na świecie, jak i w Europie. Nadciśnienie tętnicze zostaje rozpoznane, jeśli średnie wartości ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure, BP) wyliczone na podstawie co najmniej dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch wizyt w gabinecie lekarskim, wynoszą ≥ 140 mmHg dla ciśnienia skurczowego i/lub ≥ 90 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. Wartości progowe ciśnienia tętniczego przyjęto opierając się o wyniki badań naukowych, w których wykazano, że uzyskanie ciśnienia poniżej 140/90 mmHg wiąże się z korzyściami klinicznymi dla pacjenta [39,40].

W przypadku chorych na RZS dane dotyczące rozpoznawania nadciśnienia tętniczego są rozbieżne, według niektórych badaczy choroba ta występuje w tej grupie osób równie często, jak w populacji ogólnej [41], a według innych częściej [42]. Istnieją pewne przesłanki sugerujące, że stan zapalny wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego.

Badania dowodzą, że podwyższone wykładniki stanu zapalnego wpływają na budowę śródbłonna naczyń (spadek elastyczności ich ściany), co prowadzi do wzrostu oporu naczyniowego i w rezultacie do powstania nadciśnienia tętniczego. Jest kilka potencjalnych mechanizmów łączących stan zapalny z rozwojem tej choroby. W badaniu Bermudez i wsp. zaobserwowano, że u potencjalnie zdrowych kobiet stężenia IL-6 i CRP miały związek z ryzykiem rozwoju kilku czynników ryzyka CVD, w tym nadciśnienia tętniczego [43]. Dodatkowo stan zapalny wpływa na funkcję śródbłonna naczyń poprzez m.in.: obniżenie stężenia tlenu azotu i zwiększenie stężenia endoteliny-1, a także nasilenie stresu oksydacyjnego, co prowadzi do skurczu naczyń. Stan zapalny promuje mechanizmy prozakrzepowe oraz wpływa na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Również leki stosowane w leczeniu RZS mogą sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętniczego (dotyczy to głównie GKS i NLPZ) [44,45].

1.10.2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej to grupa chorób metabolicznych, których cechą charakterystyczną jest hiperglikemia, wynikająca z defektu wydzielania lub działania insuliny. Za prawidłową wartość glikemii w osoczu krwi żyłnej (na czczo) uznaje się wartość 4,0–5,5 mmol/l (72–99 mg/dl). W populacji chorych na cukrzycę zachorowalność oraz śmiertelność z powodu CVD jest dwa razy większa w porównaniu z populacją ogólną [46]. Istnieją dowody, że obecność stanu zapalnego przekłada się na wzrost ryzyka zachorowania na cukrzycę. Komórki β wysp trzustkowych są bardzo podatne na niszczące działanie makrofagów wywołane mediatorami stanu zapalnego. Podwyższone stężenie IL-6 wpływa na wzrost insulinooporności oraz zaburza metabolizm glukozy w wątrobie – stymulując wydzielanie glukozy oraz zmniejszając wytwarzanie glikogenu. Te spostrzeżenia, razem z wiedzą o diabetogennym działaniu GKS, tłumaczą możliwość częstszego współwystępowania cukrzycy typu 2 w tej grupie chorych [47,48].

1.10.3. Palenie papierosów

Nikotynizm jest istotnym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka CVD

oraz niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju RZS. W grupie chorych palenie papierosów jest związane z cięższym przebiegiem RZS oraz gorszą odpowiedzią na leczenie DMARDs [15]. W badaniu Joseph i wsp. oceniono wpływ palenia papierosów oraz wpływ zaprzestania palenia na śmiertelność w grupie chorych na RZS. W badaniu tym wykazano, że chorzy na RZS i palący w porównaniu z chorymi na RZS i niepalącymi, mieli większe ryzyko śmierci z powodu raka płuc i CVD. Co więcej, ryzyko to spadało po zaprzestaniu palenia [49]. Nikotyzm wpływa także na powstawanie blaszki miażdżycowej. W rozwoju RZS, jak również w rozwoju blaszki miażdżycowej możemy dostrzec pewne podobieństwa. Oba procesy są patogenetycznie powiązane z udziałem limfocytów T i B, makrofagów, cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1, IL-6) oraz cząsteczek adhezyjnych. Cytokiny prozapalne wpływają na rozwój stresu oksydacyjnego. Dochodzi do utraty funkcji endotelium i zmniejszenia ilości wytwarzanego tlenku azotu, wzmożonej adhezji leukocytów i agregacji płytek krwi. Według badań, podwyższony poziom TNF- α , IL-1, IL-6 był niezależnie powiązany ze zwiększonym wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych, natomiast liczba obrzękniętych stawów oraz poziom CRP wiązały się z progresją blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych [50]. Część badaczy dowodzi wpływu palenia papierosów na powstawanie manifestacji pozastawowych RZS, które to zjawisko wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD [51]. Palenie papierosów predysponuje pacjentów do rozwoju RZS z obecnością autoprzeciwciał RF i ACPA, te natomiast również mają wpływ na zwiększone ryzyko CVD. Więcej obserwacji dotyczy ACPA, prawdopodobnie ma to związek z procesem cytrulinacji białek, a proces ten związany jest z paleniem papierosów [4].

1.10.4. Dyslipidemia

Dyslipidemia to stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu krwi nie odpowiadają pożądanym wartościom. Za nieprawidłowe wartości lipidogramu u osób zdrowych (krew badana na czczo) uznaje się: stężenie lipoprotein o małej gęstości (ang. Low Density Lipoprotein, LDL) $\geq 3,0$ mmol/l, stężenie trójglicerydów (ang. trigliceryde, TG) $> 1,7$ mmol/l oraz stężenie lipoprotein o dużej gęstości (ang. High Density Lipoprotein, HDL) $< 1,0$ mmol/l u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l u kobiet. Pożądana

wartość cholesterolu całkowitego (ang. Total Cholesterol, TC) powinna mieścić się poniżej ≤ 5 mmol/l. Wśród dyslipidemii wyróżniamy: hipercholesterolemię, dyslipidemię aterogenną i ciężką hipertriglicerydemię [37].

Ciekawym zagadnieniem są zaburzenia gospodarki lipidowej, które w przypadku chorych na RZS mają odmienny charakter niż w populacji ogólnej. W klasycznym ujęciu, im wyższe stężenie TC oraz LDL tym większe ryzyko CVD. Badania u chorych na RZS wykazały jednak inne zależności. Przykładowo, w jednym badaniu, pacjenci z niskimi wartościami TC oraz LDL mieli większe ryzyko CVD w porównaniu z chorymi, u których te wartości były wyższe [55]. Skoro, paradoksalnie u chorych z RZS, wybrane zaburzenia gospodarki lipidowej mają inny wpływ na ryzyko CVD niż w populacji ogólnej, to należałoby się spodziewać, również odmiennego wpływu stężenia HDL w tym aspekcie. Jak dotąd jednak, wpływ stężenia HDL na ryzyko CVD u chorych na RZS jest podobny jak w populacji ogólnej [53]. W związku z tymi spostrzeżeniami rodzi się pytanie o konkretny wpływ stanu zapalnego na gospodarkę lipidową człowieka. Jedno z badań obserwacyjnych wykazało, że obniżenie poziomu wysokoczułego CRP o więcej niż 10 mg/dl było związane między innymi ze wzrostem poziomu LDL, HDL, apolipoproteiny A1 oraz zwiększeniem zdolności wychwytu zwrotnego cholesterolu z makrofagów przez cząsteczki HDL. Uwagę badaczy zwraca również nie tylko zmiana stężenia poszczególnych lipoprotein, ale również wpływ stanu zapalnego na ich budowę i funkcje [53].

1.10.5. Nadwaga / otyłość

Według WHO za nadwagę oraz otyłość uważa się nieprawidłową i nadmierną akumulację tkanki tłuszczowej. Otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD, pośrednio wpływa też na rozwój między innymi nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy [54]. Jedną z metod obiektywnej oceny nadmiernej masy ciała jest wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI). Jego wartości w przedziale 25,0–29,9 świadczą o nadwadze, natomiast powyżej 30 o otyłości. Drugą metodą oceny ilości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej jest pomiar obwodu w pasie (ang. Waist Circumference, WC). Według interpretacji WHO wartości obwodu pasa nie powinny

przekraczać 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn. Niektóre badania dowodzą, że WC jest lepszym czynnikiem predykcyjnym CVD niż BMI [55]. W grupie chorych na RZS otyłość stanowi złożony problem. Brak aktywności fizycznej spowodowany dysfunkcją stawów sprzyja otyłości, a ta (na zasadzie błędnego koła) ma związek z trudniejszym uzyskaniem remisji choroby. Dodatkowo, według badań Kang i wsp., otyłość u chorych na RZS wpływa na wzrost stężenia hormonów peptydowych wydzielanych przez tkankę tłuszczową: rezystyny i leptyny, co koreluje z nasileniem stanu zapalnego i insulinoopornością [56]. Z drugiej strony, w przebiegu RZS o wysokiej aktywności, może dochodzić do obniżenia BMI, jednak obserwuje się wtedy spadek masy mięśniowej, a nie ilości tkanki tłuszczowej (kacheksja reumatoidalna). Taka sytuacja wpływa na zwiększoną śmiertelność z powodu CVD, w przeciwieństwie do izolowanej otyłości, która w tej grupie chorych może działać, paradoksalnie, kardioprotekcyjnie [28,56].

1.10.6. Hiperurykemia

Hiperurykemia to stężenie kwasu moczowego w surowicy $>420 \mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl). Kwas moczowy jest końcowym produktem przemiany puryn. Aktualnie uznawany jest za niezależny czynnik ryzyka rozwoju niektórych CVD: choroby wieńcowej [57], niewydolności serca [58] czy udaru mózgu [59]. Niewątpliwie hiperurykemia przyczynia się do powstawania dysfunkcji śródbłonna i mięśni gładkich naczyń, nasila działanie stresu oksydacyjnego oraz stymuluje powstawanie stanu zapalnego [60], jednak szczegółowy wpływ podwyższonego stężenia kwasu moczowego na ryzyko CVD jest wciąż przedmiotem wielu badań. Dodatkowo udowodniono wpływ hiperurykemii na rozwój nadciśnienia tętniczego [61]. W badaniu Tromsø wykazano, że wzrost stężenia kwasu moczowego o $59 \mu\text{mol/l}$ przez siedem lat, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju zespołu metabolicznego o 28% [62]. Jak dotąd niewiele jest prac dotyczących wpływu hiperurykemii u chorych na RZS na ryzyko CVD, jednak z tych nielicznych wybrzmiewa sugestia, że hiperurykemia jest związana z większym ryzykiem CVD [63].

1.10.7. Choroby nerek

Przewlekła choroba nerek zwiększa zapadalność na CVD, a rokowanie w tych chorobach jest tym gorsze, im bardziej zaburzona jest czynność nerek. Dodatkowo, w populacji chorych z chorobami nerek częściej współistnieją: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, co wpływa na rozwój miażdżycy i CVD [64]. W przebiegu RZS może dochodzić do zajęcia nerek procesem chorobowym, ale z uwagi na postępowanie w zakresie leczenia, taka manifestacja jest rzadziej obserwowana. Nefropatie mogą też występować wtórnie do stosowanego leczenia np. NLPZ. W przypadku współwystępowania RZS oraz chorób nerek, dochodzi do ograniczenia pewnych możliwości terapeutycznych np. MTX można stosować tylko u chorych z odpowiednio wysokim eGFR, co przekłada się na trudności w uzyskaniu remisji RZS i w efekcie potęguje prawdopodobieństwo rozwoju CVD [65].

1.11. Charakterystyka wybranych czynników ryzyka CVD związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Obecność i nasilenie stanu zapalnego, stwierdzenie RF i ACPA w surowicy krwi, manifestacja pozastawowa RZS oraz czas trwania choroby są uznanymi czynnikami ryzyka CVD u chorych na RZS.

1.11.1. Stan zapalny

Liczne badania wskazują na wpływ przewlekłego stanu zapalnego na zwiększoną śmiertelność z powodu CVD. Zarówno w procesach zapalnych prowadzących do uszkodzenia błony maziowej, jak i w procesach prowadzących do rozwoju blaszki miażdżycowej, biorą udział między innymi limfocyty T i B, makrofagi oraz cytokiny prozapalne – TNF- α , IL-1, IL-6. Wysokie stężenie cytokin prozapalnych prowadzi do rozwoju zaburzeń funkcji i struktury śródbłonna, co sprzyja migracji monocytów do ściany naczyniowej wskutek zwiększonej ekspresji adhezyn [66]. Istotną rolę w procesie destabilizacji blaszki miażdżycowej odgrywa również IL-6. Stężenie

tej ostatniej jest podwyższone u chorych z niestabilną dławicą piersiową oraz po wystąpieniu objawów klinicznych zawału serca [67]. Dodatkowo u pacjentów z RZS stwierdza się zwiększoną aktywność układu krzepnięcia, w szczególności czynnika XII-a, fibrynogenu i tkankowego aktywatora plazminogenu, co również w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia CVD [68]. Redukcja stanu zapalnego, czyli jeden z celów leczenia RZS, według wielu doniesień wpływa również na redukcję ryzyka wystąpienia CVD. W przypadku leczenia MTX działanie kardioprotekcyjne wynika nie tylko z redukcji stanu zapalnego, ale również z bezpośredniego wpływu na gospodarkę lipidową oraz endotelium naczyń. W badaniach *in vitro* MTX hamował powstawanie blaszki miażdżycowej przez bezpośredni wpływ na budujące ją komórki piankowe oraz promując wzmożoną produkcję mitochondrialnych enzymów antyoksydacyjnych usprawniających usuwanie wolnych rodników [69]. Pozostałe DMARDs stosowane w leczeniu RZS również mają udowodnione działanie kardioprotekcyjne. Analiza chorych poddawanych terapii trzema DMARDs (MTX, HCQ i SSA) wskazywała na lepszy profil gospodarki lipidowej w porównaniu z pacjentami leczonymi samym MTX [70]. Kardioprotekcyjny wpływ, głównie poprzez poprawę parametrów gospodarki lipidowej oraz spadek ilości zachorowań na cukrzycę, widoczny był także podczas izolowanego leczenia z użyciem HCQ [71].

Redukcja ryzyka CVD obserwowana jest również w grupie chorych leczonych lekami biologicznymi. Najliczniejsze dane dotyczą pacjentów przyjmujących inhibitory TNF- α , a kardioprotekcyjne działanie było związane z dobrą odpowiedzią na leczenie RZS i szczególnie dotyczyło zawałów serca oraz udarów mózgu [72]. W literaturze istnieją doniesienia o niekorzystnym wpływie leczenia inhibitorami TNF- α na przebieg zastoinowej niewydolności serca. W jednym badaniu, terapia infliksimabem u chorych na RZS z niewydolnością serca, wiązała się z większą ilością hospitalizacji z powodu zaostrzenia tej ostatniej [73]. W innej obserwacji oceniającej wpływ leczenia inhibitorami TNF- α na przebieg niewydolności serca nie wykazano podobnej zależności. Leczenie inhibitorami TNF- α w porównaniu z cDMARDs nie wiązało się z rozpoznaniem większej ilości nowych przypadków niewydolności serca, porównywalna była również liczba zaostrzeń już istniejącej niewydolności serca [74]. Również inne badanie dowodzi korzystnego wpływu inhibitorów TNF- α na poprawę funkcji lewej komory. Według Daïen i wsp. echokardiograficzną poprawę funkcji lewej komory obserwowano

w grupie pacjentów leczonych etanerceptem, natomiast w grupie pacjentów leczonych csDMARDs takiej poprawy nie zaobserwowano [75]. Badanie z użyciem golimumabu nie wykazało poprawy w ultrasonograficznej ocenie blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych [76], natomiast w badaniach nad infliksimabem i adalimumabem zwracano uwagę na poprawę antyoksydacyjnych właściwości HDL w trakcie terapii [53,77]. Leczenie tocilizumabem wiąże się z niekorzystnym wpływem na obraz gospodarki lipidowej, pomimo to nie zaobserwowano wzrostu częstości CVD w tej grupie pacjentów. Co więcej, według badań Kim i wsp., częstość CVD była podobna w grupie chorych z RZS leczonych inhibitorami TNF- α oraz tocilizumabem [78]. Taką sytuację można tłumaczyć między innymi wpływem tocilizumabu na zwiększoną ilość receptorów LDL na komórkach wątroby [79]. Inhibitory kinaz janusowych – najmłodsza grupa leków w reumatologii, mają działanie prozakrzepowe, aktualnie jednak nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka CVD u chorych na RZS [80]. W przeciwieństwie do DMARDs, NLPZ oraz GKS mają działanie zwiększające ryzyko CVD. NLPZ podnoszą ciśnienie tętnicze oraz pogarszają funkcję nerek, dzieje się tak, nawet kiedy przyjmowane są krótkotrwale [81]. W przypadku GKS wykazano, że prednizon stosowany w małych dawkach (poniżej 7,5 mg/24 h) wykazuje działanie przeciwzapalne, wspomaga działanie leków modyfikujących przebieg choroby i nie wpływa na przyspieszenie rozwoju miażdżycy, jednak stosowany długotrwale i w większych dawkach prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych oraz upośledzenia metabolizmu glukozy [82].

1.11.2. Obecność RF i ACPA we krwi

Markery serologiczne RZS: RF i ACPA odgrywają istotną rolę w rozpoznawaniu choroby i mogą pojawić się już w fazie przedklinicznej [5]. W przypadku rozpoznania RZS pełnią również rolę prognostyczną. Wysokie miana RF i ACPA są związane z wysoką aktywnością choroby, zmniejszoną częstością remisji oraz częstszym współistnieniem manifestacji pozastawowej. Z immunologicznego punktu widzenia ich obecność wiąże się z bardziej nasilonym stanem zapalnym. Część badań dowodzi istnienia związku pomiędzy obecnością RF i ACPA, a zwiększonym ryzykiem CVD oraz śmiertelnością u chorych na RZS [4]. W badaniu Alemao i wsp. stwierdzono tym większą śmiertelność

w grupie chorych na RZS, im większe było miano przeciwciał RF i ACPA. Większą śmiertelność stwierdzono również u osób, u których identyfikowano obecność zarówno RF, jak i ACPA [83]. Autoprzeciwciała te były związane ze zwiększonym ryzykiem CVD również u osób z nieobecnymi cechami zapalenia stawów [84]. Badania wykazały również wpływ ACPA na budowę i funkcję lewej komory serca [85]. U chorych na RZS w porównaniu z osobami zdrowymi we wsierdzu znajdowała się zwiększona ilość antygenów dla ACPA [86].

1.11.3. Manifestacja pozastawowa reumatoidalnego zapalenia stawów

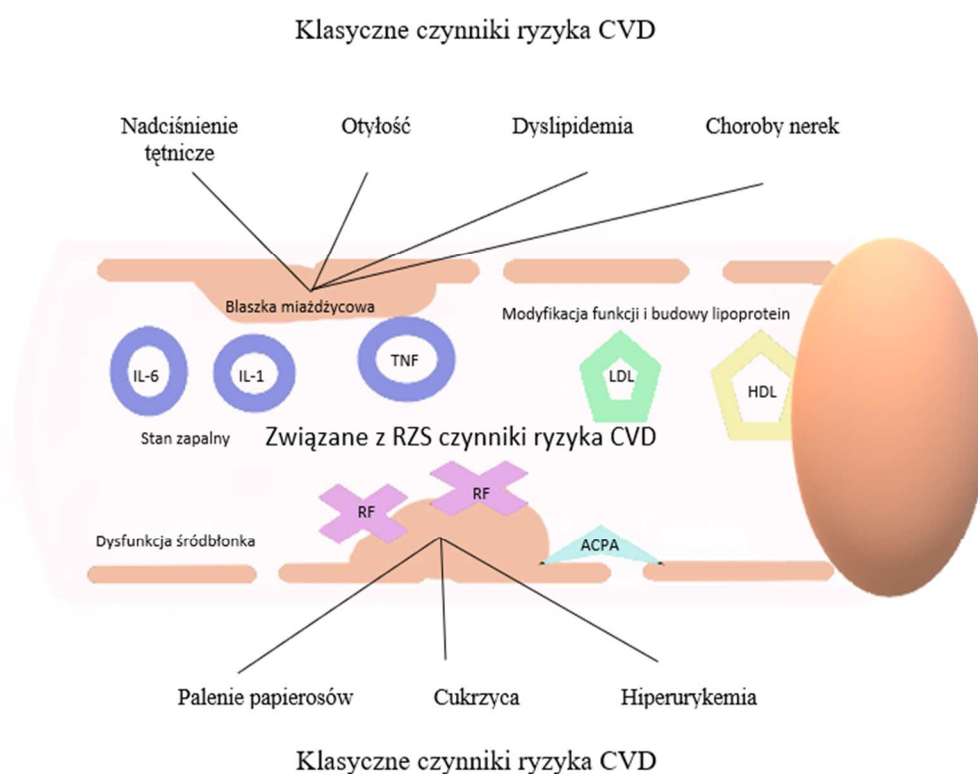
Do manifestacji pozastawowych RZS należą między innymi: obecność guzków reumatoidalnych, zapalenie osierdzia, zmiany śródmiąższowe płuc, zapalenie opłucnej, zespół Felty'ego, mono i polineuropatie, zapalenie twardówki i nadtwardówki, glomerulopatia czy zapalenie naczyń. Manifestacje pozastawowe RZS stwierdzane są u 17,8-40,9% badanych chorych. Ich występowanie związane jest często z bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Warto zwrócić uwagę na szeroki zakres narządowej prezentacji wspomnianych manifestacji. Taka różnorodność, w zależności od lokalizacji narządowej, jest spowodowana różnymi patomechanizmami. Wspólnym mianownikiem każdego z tych procesów jest jednak charakterystyczny dla RZS stan zapalny [87]. W badaniu Turesson i wsp. obecność manifestacji pozastawowych wiązała się z większym ryzykiem CVD [88].

1.11.4. Czas trwania choroby

Wiek pacjentów, w którym stawiane jest rozpoznanie RZS, ma znaczenie w kontekście zwiększonej chorobowości i śmiertelności z powodu CVD. Według rekomendacji EULAR czas trwania choroby powyżej dziesięciu lat, jest czynnikiem ryzyka CVD u chorych na RZS. Sugeruje się, że im dłuższy czas trwania RZS, tym większa ekspozycja organizmu na stan zapalny. Ingerując zatem w nasilenie aktywności schorzenia poprzez wczesne zainicjowanie terapii oraz odpowiednie jej prowadzenie, modyfikujemy ryzyko wystąpienia CVD [89,90]. Nie wszystkie jednak badania potwierdzają wpływ czasu trwania choroby na ryzyko CVD. W badaniu Arts i wsp. nie potwierdzono, aby chorzy na RZS z czasem trwania choroby powyżej

dziesięciu lat mieli większe ryzyko CVD. Ryzyko CVD u badanej grupy w pierwszej dekadzie trwania choroby było porównywalne z ryzykiem stwierdzonym u tych chorych w kolejnych dziesięciu latach. Twórcy badania zwracali również uwagę na aktywność choroby, która w okresie dziesięciu lat może być różnie nasilona u poszczególnych chorych, na co ma wpływ między innymi stosowane leczenie [91].

Ostatecznie ryzyko CVD u chorych na RZS będzie wynikało z wpływu klasycznych czynników ryzyka, jak i czynników ryzyka związanych z RZS (ryc. 2).



Rycina 2. Wpływ klasycznych i związanych z RZS czynników ryzyka CVD na powstawanie blaszki miażdżycowej. Zmodyfikowano na podstawie England i wsp. [45]

1.12. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

Ryzyko sercowo-naczyniowe to prawdopodobieństwo wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej lub zgonu z jej powodu w określonym czasie. Celowość stosowania profilaktyki CVD opiera się na przesłankach wskazujących na dużą

chorobowość i śmiertelność z powodu CVD. Miażdżycy, leżąca u podłoża CVD, rozwija się bezobjawowo, a widoczne jej skutki, np. w postaci zawałów serca lub udarów mózgu, często występują nagle i pomimo leczenia powodują nierzadko trwałe następstwa [37].

Zgodnie ze zdaniem ekspertów z sześciu Towarzystw Naukowych dotyczącym prewencji CVD, ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego należy ocenić u każdego pacjenta w celu odpowiedniej edukacji oraz podjęcia decyzji o konieczności rozpoczęcia leczenia farmakologicznego dyslipidemii. Zalecenia EULAR z 2016 roku sugerują, aby prowadzący reumatolog oceniał ryzyko CVD u chorych na RZS minimum co 5 lat. Wskazaniem do wdrożenia określonych interwencji są stwierdzone wyjściowo obciążenia, między innymi cukrzyca czy przewlekła choroba nerek, klasyfikujące pacjenta od razu do odpowiedniej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 2). U pozostałych osób do oceny ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat służy karta SCORE (dla populacji polskiej – POL-SCORE), w której uwzględnia się płeć, wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu całkowitego i palenie tytoniu. Karta ta nie uwzględnia wszystkich czynników ryzyka CVD, a w szczególności tych związanych bezpośrednio z RZS. Z uwagi na brak zwalidowanych modeli przeznaczonych do oceny ryzyka CVD u chorych z RZS, EULAR zaleca, aby wynik ryzyka CVD uzyskany za pomocą klasycznych modeli zwielokrotnić razy 1,5 [90,92].

Strategia postępowania z chorym obciążonym ekstremalnym, dużym i bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym skupia się na eliminacji czynników ryzyka za pomocą diety, aktywności fizycznej, zaprzestania palenia papierosów i leczenia farmakologicznego. Zalecenia te są wspólne dla populacji ogólnej, jak i chorych z RZS [90,92].

Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego dla populacji ogólnej.

Ryzyko	Kryteria
Ekstremalne	• Stan po ostrym zespole wieńcowym i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie • Stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej (miażdżycy wielopoziomowej) • Stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa • Stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia • Stan po ostrym zespole wieńcowym u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone stężenie lipoproteiny (a) > 50 mg/dl lub wysoko czułego CRP > 3 mg/l, • Przewlekła choroba nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) • Ryzyko ≥ 20% wg skali POL-SCORE
Bardzo duże	• CVD na podłożu miażdżycy rozpoznane klinicznie lub na podstawie badań obrazowych • Cukrzyca z uszkodzeniem narządowym lub towarzyszącymi czynnikami ryzyka CVD • Cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca > 20 lat • Hipercholesterolemia rodzinna z CVD na podłożu miażdżycy lub z innym dużym czynnikiem ryzyka • Przewlekła choroba nerek, GFR < 30 ml/min/1,73 m² • Ryzyko ≥ 10% i ≤ 20% wg skali POL-SCORE
Duże	• Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka: stężenie cholesterolu całkowitego > 8 mmol/l lub LDL-C > 4,9 mmol/l lub ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mmHg • Cukrzyca bez uszkodzenia narządowego • Hipercholesterolemia rodzinna • Przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • Ryzyko ≥ 5% i < 10% wg skali POL-SCORE.
Umiarkowane	• Ryzyko < 5% wg skali POL-SCORE
Małe	• Ryzyko < 1% wg skali POL-SCORE
Na podstawie wytycznych PTL/KLRwP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021	

2. CELE BADANIA

Patomechanizm RZS może wpływać na rozpoznawanie, przebieg oraz leczenie CVD w tej grupie chorych. Dostępność do nowoczesnych metod leczenia umożliwia osiągnięcie długotrwałych remisji związanych z zapaleniem stawów. Leczenie to może mieć również wpływ na rozwój CVD. W opinii autorki tej pracy, wydaje się zatem istotne prowadzenie lokalnych badań epidemiologicznych i porównywanie uzyskanych wyników z badaniami obejmującymi inne populacje.

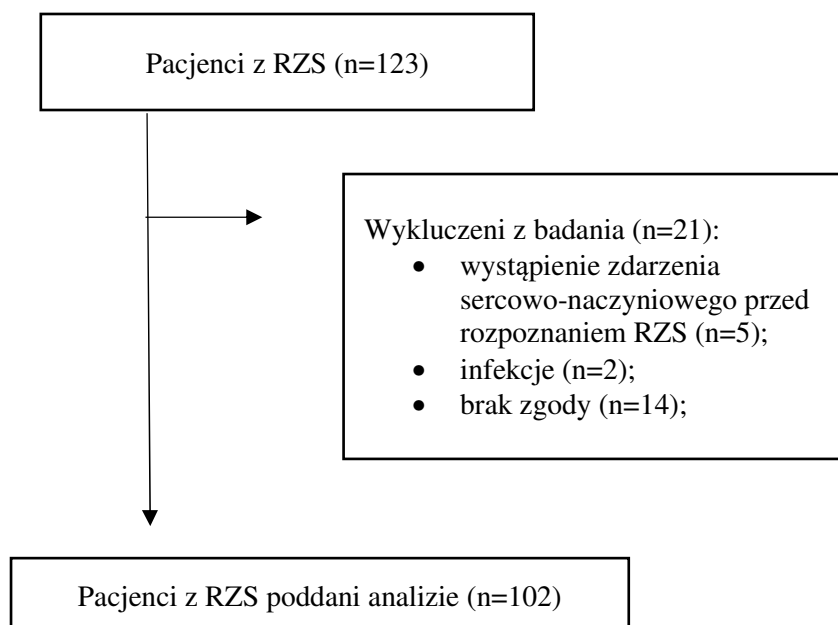
1. Ocena częstości występowania wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
2. Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
3. Ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych na szanse wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

3. PACJENCI I METODY

3.1. Badane grupy

W badaniu uwzględniono 123 pacjentów Oddziału Reumatologii i Osteoporozy oraz Poradni Reumatologicznej Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu z RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR z 1987 r. lub kryteriów EULAR/ACR z 2010 r. Z wyżej wymienionej grupy chorych: 14 pacjentów (11,4%) nie wyraziło zgody na udział w badaniu, a 7 pacjentów (5,7%) nie zostało zakwalifikowanych do badania z powodu wystąpienia kryteriów wykluczenia.

Z badania wykluczono pacjentów: u których rozpoznanie RZS postawiono po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. major cardiovascular event, MACE), ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową lub z wykładnikami ostrej infekcji wirusowej, bakteryjnej albo grzybiczej. Analizą objęto grupę 102 pacjentów, 80 kobiet oraz 22 mężczyzn, w wieku od 28 do 85 lat (śr. $60,5 \pm 12,3$) (ryc. 3). Pozostałe parametry opisujące grupę chorych na RZS w chwili włączenia do badania zaprezentowano w tabeli 3.



Rycina 3. Pacjenci z RZS uwzględnieni w badaniu.

Tabela 3. Charakterystyka grupy chorych na RZS w chwili włączenia do badania.

	N (%)	Średnia $\pm$ SD
Czas trwania choroby (lata)		13,1 $\pm$ 11,0
SDAI		19,4 $\pm$ 10,3
Liczba pacjentów seropozytywnych (ACPA i/lub RF+)	89 (87,2)	
DMARDS w ostatnich 6 miesiącach		
MTX w monoterapii	55 (53,9)	
MTX + csDMARDs	9 (8,8)	
MTX + bDMARDs lub tsDMARDs	13 (12,7)	
csDMARDs bez MTX	11 (10,7)	
bDMARDs lub tsDMARDs bez MTX	8 (7,8)	
GKS w ostatnich 6 miesiącach	72 (70,5)	
NLPZ w ostatnich 6 miesiącach	94 (92,1)	

Grupę kontrolną stanowiło 71 pacjentów Oddziału Reumatologii i Osteoporozy oraz Poradni Reumatologicznej Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu ze zdiagnozowaną chorobą zwyrodnieniową stawów. W grupie znajdowało się 40 kobiet oraz 31 mężczyzn w wieku od 40 do 88 lat (śr. 62,5 $\pm$ 11,0). W grupie badanej była istotnie statystycznie większa ilość kobiet niż w grupie kontrolnej ($p=0,030$).

Wszyscy chorzy wyrazili w formie pisemnej świadomą zgodę na udział w badaniu. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na przeprowadzenie badania (uchwała nr 395/16 oraz nr 320/18). Badanie prowadzono w latach 2016-2019.

3.2. Schemat badania

U wszystkich 173 pacjentów (z grupy badanej i kontrolnej) zebrano szczegółowy wywiad uwzględniając początek i postać choroby, a także stosowane leczenie. Dodatkowo wzięto pod uwagę obecność schorzeń towarzyszących, ze szczególnym uwzględnieniem klasycznych czynników ryzyka CVD oraz przebytych MACE,

zdefiniowanych dokładnie w dalszej części tego opracowania. Wykonano badanie przedmiotowe uwzględniające m. in. badanie antropometryczne oraz pomiary ciśnienia tętniczego. Wszyscy pacjenci mieli pobraną na czczo krew w celu wykonania zaplanowanych badań laboratoryjnych. Wykonano badania obrazowe płuc: zdjęcie rentgenowskie, a w wybranych przypadkach tomografię komputerową. W grupie chorych na RZS oceniono aktywność choroby za pomocą skali SDAI. Dane zbierano zgodnie z kwestionariuszem (zał. 1). Pacjenci zostali następnie poddani rocznej obserwacji. Na podstawie kwestionariusza wypełnianego podczas rozmowy telefonicznej, w okresie 6 i 12 miesięcy od włączenia do badania ustalono, czy u pacjentów zaobserwowano wystąpienie punktu końcowego (zał. 2). U wybranych chorych przeprowadzono wizyty kontrolne i przeanalizowano dostępną dokumentację medyczną.

3.3. Pomiary antropometryczne

U wszystkich pacjentów dokonywano pomiarów wzrostu, masy ciała oraz obwodu talii. Pomiary wzrostu (w centymetrach) oraz masy ciała (w kilogramach) wykonane były z użyciem wagi elektronicznej ze wzrostomierzem w godzinach porannych (na czczo). Obwód talii oznaczony był w połowie odległości między talerzem kości biodrowej, a łukiem żebrowym za pomocą taśmy do pomiarów obwodu ciała. Wzrost i obwód talii określone były z dokładnością do 1 cm, a masa ciała do 0,1 kg. Na podstawie wyników pomiarów masy ciała oraz wzrostu, obliczono u każdego badanego BMI według wzoru: masa ciała (kg)/wzrost (m)². Pomiary ciśnienia tętniczego dokonano za pomocą sfigmomanometru automatycznego posiadającego certyfikat walidacji klinicznej zgodnie z wytycznymi ESH. Pomiary wykonywano zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku [40].

3.4. Badania laboratoryjne

Krew żylną pobrano do badań w godzinach porannych, na czczo, dwanaście godzin od ostatniego posiłku. Badania wykonano w Laboratorium Miejskiego Szpitala im. Józefa Strusia w Poznaniu. Wykonano oznaczenia: morfologii krwi, OB, CRP,

lipidogramu, glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, RF oraz ACPA.

- morfologia krwi – metody: fluorescencyjnej cytometrii przepływowej, fotokolorymetryczna bezcyjankowa oraz impedancyjna przy użyciu aparatu Sysmex XN 1000;
- OB – metoda sedymentacyjna przy użyciu aparatu Sediplus S 200;
- CRP – metoda immunoturbidymetryczna przy użyciu aparatu Alinity c;
- lipidogram
 - TC, frakcja HDL cholesterolu oraz TG – metoda enzymatyczno-kolorymetryczna przy użyciu aparatu Cobas c 501;
 - frakcję LDL cholesterolu oznaczono za pomocą wzoru Fridewalda. Wzór Fridewalda: $LDL = TC - (HDL + TG/2,2)$;
- glukoza – metoda enzymatyczna (heksokinaza/G-6-PDH) przy użyciu aparatu Alinity c;
- kreatynina – kinetyczna reakcja z pikrynianem w środowisku zasadowym przy użyciu aparatu Alinity c;
- kwas moczowy – metoda enzymatyczno-kolorymetryczna przy użyciu aparatu Cobas c 501;
- RF – metoda immunoturbidymetryczna przy użyciu aparatu Cobas c 501;
- ACPA – ilościowa metoda ELISA, przy użyciu aparatu Analizer I-2P.

3.5. Ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów

Aktywność RZS oceniono za pomocą skali SDAI. U chorych brano pod uwagę: liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów z dwudziestu ośmiu ocenianych, PGA, EGA i stężenie CRP (tab. 4) [23].

Tabela 4. Skala SDAI

Oceniana cecha	Zakres	Wynik
Liczba bolesnych stawów	(0-28)	
Liczba obrzękniętych stawów	(0-28)	
PGA	(0-10)	
EGA	(0-10)	
CRP (mg/dl)	(0,1-10)	
WYNIK	(0,1-86)	

3.6. Definicja zdarzeń sercowo-naczyniowych

Do głównych MACE branych pod uwagę w badaniu zaliczono: przewlekłe zespoły wieńcowe, ostre zespoły wieńcowe (dławicę piersiową niestabilną, zawał serca, nagły zgon sercowy) oraz udar mózgu. Dodatkowo uwzględniono również przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischaemic attack, TIA) oraz niewydolność serca.

Definicje wymienionych wyżej MACE:

- przewlekły zespół wieńcowy (choroba wieńcowa) – zespół kliniczny charakteryzujący się niedostatecznym ukrwieniem serca, spowodowany zwężeniem światła tętnic wieńcowych najczęściej na podłożu miażdżycy [93]. Rozpoznanie stawiane było na podstawie obecności typowego bólu dławicowego oraz nieinwazyjnych, bądź inwazyjnych badań obrazowych oceniających tętnice wieńcowe.
- zawał serca – uszkodzenie mięśnia sercowego z klinicznymi cechami jego niedokrwienia. Zawał serca stwierdzamy, gdy dochodzi do ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego z towarzyszącym wzrostem sercowej troponiny we krwi.

Dodatkowo należy potwierdzić jedno z wymienionych kryteriów: występowanie objawów klinicznych niedokrwienia mięśnia sercowego, obecność nowych niedokrwiennych zmian stwierdzanych w EKG, pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG, uwidocznienie w badaniach obrazowych nowego ubytku żywotności mięśnia sercowego lub nowych regionalnych zaburzeń czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, wykrycie skrzepliny w tętnicy wieńcowej podczas koronarografii lub badania sekcyjnego – zgodnie z czwartą, uniwersalną definicją zawału serca [94].

- nagły zgon sercowy – nieoczekiwany zgon, poprzedzony nagłą utratą przytomności, do którego dochodzi w okresie jednej godziny od początku objawów u osoby ze znaną wcześniej lub utajoną chorobą serca [94].
- udar mózgu – zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym, ogniskowym lub uogólnionym zaburzeniem czynności mózgu na skutek patologii naczyniowej, którego objawy utrzymują się dłużej niż 24 godziny. Patologię naczyń potwierdzono badaniem obrazowym [95].
- TIA – zespół kliniczny charakteryzujący się nagłym, ogniskowym lub uogólnionym zaburzeniem czynności mózgu na skutek patologii naczyniowej, którego objawy ustępują w ciągu 24 godzin i nie pozostawiają zmian morfologicznych w badaniach neuroobrazowych [95].
- niewydolność serca – stan objawiający się nadmiernym zatrzymaniem sodu i wody w organizmie wynikający z zaburzeń czynności serca, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania [96].
W badaniu rozpoznanie niewydolności skurczowej i rozkurczowej serca stawiano na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych: EKG, echokardiografii, RTG klatki piersiowej.

3.7. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki przedstawiono jako średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe (ang. standard deviation, SD), medianę (ang. mediane, Me) oraz rozstęp kwartylowy (ang. interquartile range, IQR). Zgodność z normalnością rozkładu analizowanych zmiennych interwałowych została sprawdzona testem Shapiro-Wilka. W przypadku zmiennych, których rozkład był zgodny z normalnym, do analizy użyto testu t-Studenta (dla homogenicznych wariancji). Homogeniczność wariancji badano testem Levena. W przypadku danych porządkowych oraz interwałowych bez zgodności z rozkładem normalnym lub gdy badane grupy były nierównoliczne (jedna o liczności co najmniej dwukrotnie większej od drugiej) użyto testów nieparametrycznych. W przypadku porównania dwóch zmiennych niezależnych użyto testu U Manna-Whitneya. Parametry nominalne opisano liczebnością oraz wartością procentową. W analizie wyżej wymienionych zmiennych, w zależności od liczebności grupy oraz liczności oczekiwanych, użyto testu chi kwadrat, testu chi kwadrat z uwzględnieniem poprawki Yatesa lub dokładnego testu Fishera. Na podstawie analizy krzywych ROC wyznaczono punkt odcięcia klasyfikatora dla wybranych zmiennych ilościowych. Przy pomocy analizy jednoczynnikowej obliczono iloraz szans (ang. odds ratio, OR) z przedziałem ufności (ang. confidence interval, CI) dla czynników ryzyka MACE. Istotność statystyczną zdefiniowano jako wartość $p < 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu programu STATISTICA v13.3 i MedCalc v20.011.

4. WYNIKI

4.1. Wiek oraz parametry antropometryczne grupy badanej i kontrolnej

Analizowane grupy ogólnie, jak i z podziałem na płeć, były porównywalne statystycznie pod względem wieku, BMI oraz obwodu talii. Szczegółowe dane zostały zawarte w tabelach (tab. 5, tab. 6, tab. 7).

Tabela 5. Wiek oraz parametry antropometryczne w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako $\bar{x}$, SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Grupa badana n=102				Grupa kontrolna n=71				p
	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	
Wiek (lata) *	60,5	12,3	61,0	17,2	62,5	11,0	60,0	16,0	0,285
BMI (kg/m ²)	27,4	4,8	26,7	6,7	28,6	5,0	27,8	7,2	0,104
Obwód talii (cm)	87,4	14,5	86,5	21,3	87,2	14,2	86,0	18,0	0,885

Tabela 6. Wiek oraz parametry antropometryczne kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako $\bar{x}$, SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Grupa badana kobiety n=80				Grupa kontrolna kobiety n=40				p
	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	
Wiek (lata) *	60,5	12,9	62,0	18,0	65,0	10,9	64,0	16,5	0,067
BMI (kg/m ²)	27,3	5,1	26,7	7,3	29,0	5,8	27,4	8,4	0,124
Obwód talii (cm)	85,2	14,2	83,5	20,5	86,0	15,2	86,0	21,5	0,780

Tabela 7. Wiek oraz parametry antropometryczne mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Grupa badana mężczyźni n=22				Grupa kontrolna mężczyźni n=31				p
	Śr.	SD	Me	IQR	Śr.	SD	Me	IQR	
Wiek (lata) *	60,0	10,4	57,5	15,0	59,1	10,2	58,0	9,00	0,762
BMI (kg/m ²)	27,5	3,9	27,0	3,2	28,1	3,80	28,0	4,10	0,600
Obwód talii (cm)	95,5	13,3	95,5	20,0	88,7	12,9	86,0	15,0	0,060

4.2. Obecność chorób współistniejących w grupie badanej i kontrolnej

W chwili włączenia do badania zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, u pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczbie rozpoznanych chorób współistniejących takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy hipercholesterolemia. Nadwagę i otyłość oceniono za pomocą BMI oraz WC. Nie stwierdzono różnic w liczbie osób z nadwagą i otyłością pomiędzy grupą badaną i kontrolną ogólnie i z podziałem na płeć zarówno w oparciu o BMI, jak również o WC. W żadnej z grup nie stwierdzono osób z BMI <18,5 kg/m². Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ilości osób palących papierosy. Szczegółowe dane zostały zawarte w tabelach (tab. 8, tab. 9, tab. 10).

Tabela 8. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami.

Oceniany parametr	Grupa badana n=102		Grupa kontrolna n=71		p
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	
Nadciśnienie tętnicze	53	51,9%	43	60,6%	0,334
Cukrzyca	14	13,7%	6	8,4%	0,409
Palenie papierosów	17	16,6%	20	28,2%	0,103
Hipercholesterolemia	61	59,8%	46	64,7%	0,613
Nadwaga, BMI $\geq 25 < 30$ kg/m ²	38	37,2%	36	50,1%	0,109
Otyłość, BMI ≥ 30 kg/m ²	27	26,5%	19	26,8%	0,895
Nadwaga WC $\geq 80 < 88$ u kobiet WC $\geq 94 < 102$ u mężczyzn	22	21,6%	12	16,9%	0,572
Otyłość WC ≥ 88 u kobiet WC ≥ 102 u mężczyzn	33	32,3%	20	28,2%	0,675

Tabela 9. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących wśród kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami.

Oceniany parametr	Grupa badana kobiety n=80		Grupa kontrolna kobiety n=40		p
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	
Nadciśnienie tętnicze	39	48,7%	23	57,5%	0,447
Cukrzyca	10	12,5%	2	5,0%	0,704
Palenie papierosów	10	12,5%	9	22,5%	0,250
Hipercholesterolemia	51	63,7%	29	72,5%	0,451
Nadwaga, BMI $\geq 25 < 30$ kg/m ²	27	33,7%	16	40,0%	0,251
Otyłość, BMI ≥ 30 kg/m ²	22	27,5%	14	35,0%	0,526
Nadwaga, WC $\geq 80 < 88$	13	16,2%	6	15,0%	0,929
Otyłość, WC ≥ 88	28	35,0%	17	42,5%	0,548

Tabela 10. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących wśród mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami.

Oceniany parametr	Grupa badana mężczyźni n=22		Grupa kontrolna mężczyźni n=31		p
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	
Nadciśnienie tętnicze	14	63,6%	20	64,5%	>0,999
Cukrzyca	4	18,2%	4	12,9%	0,705
Palenie papierosów	7	31,8%	11	35,4%	>0,999
Hipercholesterolemia	10	45,4%	17	54,8%	0,583
Nadwaga, BMI $\geq 25 < 30 \text{ kg/m}^2$	11	50,5%	20	64,5%	0,397
Otyłość, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	5	22,7%	5	16,1%	0,724
Nadwaga, WC $\geq 94 < 102$	9	40,9%	6	19,3%	0,124
Otyłość, WC ≥ 102	5	22,7%	3	9,7%	0,253

4.3. Wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej i kontrolnej

Porównano wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej i kontrolnej. Wykazano istotnie statystycznie wyższą liczbę leukocytów ($p < 0,001$), liczbę płytek krwi ($p < 0,001$), wyższe stężenie CRP ($p < 0,001$) oraz wyższe wartości OB ($p < 0,001$) w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Z kolei w grupie kontrolnej obserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenie kreatyniny ($p = 0,015$), hemoglobiny ($p = 0,013$) oraz glukozy ($p = 0,023$).

W podziale na płeć zaobserwowano istotnie statystycznie większą liczbę leukocytów ($p = 0,008$), liczbę płytek krwi ($p < 0,001$), wyższe stężenie CRP ($p < 0,001$) oraz wyższe wartości OB ($p < 0,001$) w grupie badanej kobiet w porównaniu z grupą kontrolną kobiet. Porównując natomiast grupę badaną mężczyzn z grupą kontrolną mężczyzn, wykazano istotnie statystycznie większą liczbę leukocytów ($p = 0,001$) i płytek krwi ($p < 0,001$), większe stężenia: TC ($p = 0,002$), LDL ($p = 0,001$), CRP ($p < 0,001$) oraz wyższe wartości OB ($p < 0,001$). Szczegółowe dane zostały zawarte w tabelach (tab. 11, tab. 12, tab. 13).

Tabela 11. Wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako $\bar{x}$, SD, Me, IQR. Porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Grupa badana n=102				Grupa kontrolna n=71				p
	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	
TC (mmol/l) *	5,0	1,1	5,0	1,4	4,7	1,3	4,7	1,7	0,058
HDL (mmol/l) *	1,7	0,5	1,7	0,8	1,7	0,5	1,7	0,9	0,713
LDL (mmol/l) *	2,7	0,9	2,8	1,1	2,5	1,0	2,5	1,6	0,095
TG (mmol/l)	1,3	0,5	1,2	0,7	1,4	0,6	1,2	0,7	0,862
Glukoza (mmol/l)	5,6	1,1	5,4	0,9	5,7	0,8	5,5	0,9	0,023
Kwas moczowy (μ mol/l)	320,3	107,1	292,0	115,0	289,6	78,6	287,0	102,0	0,118
Kreatynina (μ mol/l)	73,5	22,3	65,5	24,0	76,5	15,7	74,0	20,0	0,015
Hemoglobina (g/dl)	13,9	10,1	12,6	2,2	13,0	1,1	13,2	1,4	0,013
Erytrocyty (mln/ul) *	4,3	0,4	4,3	0,6	4,3	0,3	4,2	0,5	0,659
Leukocyty (tyś/ul)	8,5	2,6	8,0	2,9	6,9	1,9	7,1	2,9	<0,001
Płytki krwi (tyś/ul)	314,5	93,7	290,5	115,0	241,8	80,6	242,0	80,6	<0,001
OB (mm/h)	31,5	21,8	26,0	22,0	14,0	5,9	13,0	8,0	<0,001
CRP (mg/l)	12,9	16,4	6,9	15,2	2,5	2,3	1,5	2,0	<0,001

Tabela 12. Wyniki badań laboratoryjnych krwi wśród kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR. Porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Grupa badana kobiety n=80				Grupa kontrolna kobiety n=40				p
	Śr.	SD	Me	IQR	Śr.	SD	Me	IQR	
TC (mmol/l) *	5,1	1,1	5,1	1,4	5,0	1,4	5,1	1,9	0,818
HDL (mmol/l) *	1,7	0,6	1,7	0,8	1,7	0,5	1,7	0,6	0,990
LDL (mmol/l) *	2,7	1,0	2,8	1,2	2,8	1,0	2,8	1,7	0,661
TG (mmol/l)	1,3	0,6	1,1	0,7	1,3	0,7	1,2	0,6	0,771
Glukoza (mmol/l)	5,5	1,0	5,3	0,9	5,5	0,8	5,5	0,9	0,115
Kwas moczowy (umol/l)	310,4	102,1	288,5	119,0	278,7	76,0	282,0	80,0	0,087
Kreatynina (umol/l)	70,8	21,3	65,0	21,5	71,2	13,2	65,5	13,5	0,148
Hemoglobina (g/dl)	14,3	12,2	12,4	2,2	12,8	1,0	13,1	1,5	0,088
Erytrocyty (mln/ul) *	4,2	0,4	4,3	0,6	4,3	0,4	4,3	0,6	0,388
Leukocyty (tyś/ul)	8,2	2,2	7,9	2,7	7,0	1,9	7,1	2,7	0,008
Płytki krwi (tyś/ul)	308,5	83,3	294,0	112,0	251,1	84,9	254,0	84,5	<0,001
OB (mm/h)	30,2	20,1	25,5	21,0	14,1	6,7	12,5	9	<0,001
CRP (mg/l)	11,5	14,1	5,8	14,3	2,4	2,6	1,3	1,4	<0,001

Tabela 13. Wyniki badań laboratoryjnych krwi mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr, SD, Me, IQR. Porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Grupa badana mężczyźni n=22				Grupa kontrolna mężczyźni n=31				p
	Śr.	SD	Me	IQR	Śr.	SD	Me	IQR	
TC (mmol/l) *	5,0	1,1	4,9	1,3	4,3	1,1	4,5	2,0	0,002
HDL (mmol/l) *	1,5	0,6	1,7	0,8	1,6	0,6	1,7	0,9	0,333
LDL (mmol/l) *	2,8	0,8	2,7	0,7	2,1	0,8	2,2	1,5	0,001
TG (mmol/l)	1,4	0,6	1,1	0,7	1,4	0,60	1,2	0,7	0,785
Glukoza (mmol/l)	6,0	1,6	5,5	1,3	5,8	0,7	5,6	0,8	0,426
Kwas moczowy (umol/l)	356,3	119,1	330,0	162,0	303,7	80,8	315,0	100,0	0,061
Kreatynina (umol/l)	83,6	23,2	78,0	27,0	83,3	16,2	82,0	15,0	0,492
Hemoglobina (g/dl)	12,5	3,0	13,3	3,1	13,4	1,1	13,3	1,7	0,503
Erytrocyty (mln/ul) *	4,4	0,5	4,5	0,7	4,3	0,3	4,2	0,5	0,403
Leukocyty (tyś/ul)	9,8	6,7	8,9	5,7	6,7	2,0	6,8	3,4	0,001
Płytki krwi (tyś/ul)	322,2	126,3	290,5	142,0	229,7	74,4	224,0	158,0	<0,001
OB (mm/h)	30,2	20,1	25,5	21,00	13,8	4,7	13,0	6,0	<0,001
CRP (mg/l)	18,0	22,6	8,7	19,9	0,3	0,2	0,15	0,23	<0,001

4.4. Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie badanej i kontrolnej

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali poddani rocznej obserwacji. W okresie 6 i 12 miesięcy od włączenia do badania, oceniono wystąpienie punktu końcowego – MACE. W grupie badanej MACE stwierdzono u 11 pacjentów (u dwóch osób stwierdzono 2 epizody MACE), w grupie kontrolnej u 6 (u jednej osoby stwierdzono 2 epizody MACE). Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,796$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą kontrolną i badaną pod względem liczby MACE w chwili włączenia do badania (MACE 0) oraz po dwunastomiesięcznej obserwacji (MACE 12). Dokładne podsumowanie liczby poszczególnych MACE przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Liczba MACE w grupie badanej i kontrolnej. Porównanie między grupami.

Czas od włączenia do badania	0 miesięcy MACE 0		0-6 miesięcy		6-12 miesięcy		0-12 miesięcy MACE 12	
Pacjenci	RZS n=102 n, (%)	CHZS n=71 n, (%)	RZS n=102 n, (%)	CHZS n=71 n, (%)	RZS n=102 n, (%)	CHZS n=71 n, (%)	RZS n=102 n, (%)	CHZS n=71 n, (%)
MACE	13, (12,7)	7, (9,8)	1, (1,0)	1, (1,4)	4, (3,9)	1, (1,4)	5, (4,9)	2, (2,8)
p	0,633		>0,999		0,405		0,701	
- Przewlekłe zespoły wieńcowe	3, (2,9)	2, (2,8)	0, (0)	1, (1,4)	2, (1,9)	0, (0)	2, (1,9)	1, (1,4)
- Ostre zespoły wieńcowe	4, (3,9)	2, (2,8)	0, (0)	0, (0)	1, (1,0)	1, (1,4)	1, (1,0)	1, (1,4)
- Udar mózgu	1, (1,0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	1, (1,0)	0, (0)	1, (1,0)	0, (0)
- TIA	1, (1,0)	1, (1,4)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)
- Niewydolność serca	4, (3,9)	2, (2,8)	1, (1,0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	1, (1,0)	0, (0)
- Nagły zgon sercowy	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)	0, (0)
CHZS - choroba zwyrodnieniowa stawów								

4.5. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i ze stwierdzonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym w wywiadzie w chwili włączenia do badania

4.5.1. Wiek i parametry antropometryczne grupy badanej

W grupie badanej w chwili włączenia do badania u 11 (10,8%) osób stwierdzono przebyte MACE – 6 kobiet i 5 mężczyzn. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie MACE pomiędzy kobietami, a mężczyznami ($p=0,056$). Wiek i parametry antropometryczne tych osób porównano z osobami z grupy badanej, u których wyjściowo nie stwierdzono MACE (tab. 15). Stwierdzono, że osoby z przebytym MACE były istotnie statystycznie starsze ($p=0,014$) w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono MACE.

Tabela 15. Wiek i parametry antropometryczne w grupie chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako $\bar{x}$, SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami, RZS i MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Pacjenci z rozpoznaniem RZS oraz MACE w chwili włączenia do badania n=11				Pacjenci z rozpoznaniem RZS bez MACE w chwili włączenia do badania n=91				p
	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	
Wiek (lata)	68,9	9,1	68,0	14,0	59,5	12,3	60,0	18,0	0,014
BMI (kg/m ²)	26,9	3,5	26,4	4,3	27,4	5,2	26,7	7,3	0,944
Obwód talii (cm)	92,1	12,2	98,1	20,0	86,8	14,7	85,0	19,0	0,145

4.5.2. Obecność chorób współistniejących w grupie badanej

Dokonano porównania grupy chorych ze stwierdzonym w wywiadzie MACE z grupą chorych bez MACE w aspekcie występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii, otyłości, palenia papierosów, obecności RF, ACPA, manifestacji pozastawowej. Wykazano, że osoby z obecnym w wywiadzie MACE miały istotnie statystycznie częściej stwierdzaną manifestację pozastawową RZS niż pozostali pacjenci w grupie badanej ($p<0,001$) (tab. 16).

Tabela 16. Porównanie występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii, otyłości, palenia papierosów, obecności RF, ACPA, manifestacji pozastawowej między grupami: RZS i MACE vs RZS bez MACE. Wyniki przedstawiono jako liczebność i wartość procentową całości.

Oceniany parametr	Pacjenci z RZS oraz MACE w chwili włączenia do badania n=11		Pacjenci z RZS bez MACE w chwili włączenia do badania n=91		p
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	
Nadciśnienie tętnicze	8	72,7%	45	49,4%	0,204
Cukrzyca	3	27,2%	11	12,1%	0,174
Palenie papierosów	1	9,0%	16	17,6%	0,686
Hipercholesterolemia	8	72,7%	53	58,2%	0,518
Nadwaga, BMI $\geq 25 < 30$ kg/m ²	5	45,4%	33	36,2%	0,743
Otyłość, BMI ≥ 30 kg/m ²	2	18,2%	25	27,5%	0,723
Nadwaga, WC $\geq 80 < 88$ u kobiet WC $\geq 94 < 102$ u mężczyzn	5	45,4%	17	18,7%	0,056
Otyłość, WC ≥ 88 u kobiet WC ≥ 102 u mężczyzn	3	27,3%	30	30,0%	>0,999
Obecność RF	11	100%	77	84,6%	0,353
Obecność ACPA	11	100%	68	75,5%	0,066
Manifestacja pozastawowa RZS	7	63,6%	9	9,95%	<0,001

Dla zmiennych nominalnych, dla których wykazano różnice statystyczne (tab. 16) obliczono iloraz szans współwystępowania MACE w przeszłości. Chorzy na RZS z obecną manifestacją pozastawową mieli 15,9 razy większą szansę występowania MACE w przeszłości (OR 15,9, CI 95% 3,9-65,2, $p < 0,001$).

4.5.3. Wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej

Porównano wyniki badań laboratoryjnych krwi chorych na RZS w grupie z MACE w wywiadzie w chwili włączenia do badania oraz w grupie nieobciążonej MACE. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w stężeniu kwasu moczowego ($p = 0,022$), kreatyniny ($p < 0,001$), RF ($p = 0,024$) i ACPA ($p = 0,008$). Szczegółowe dane zawarto w tabeli 17.

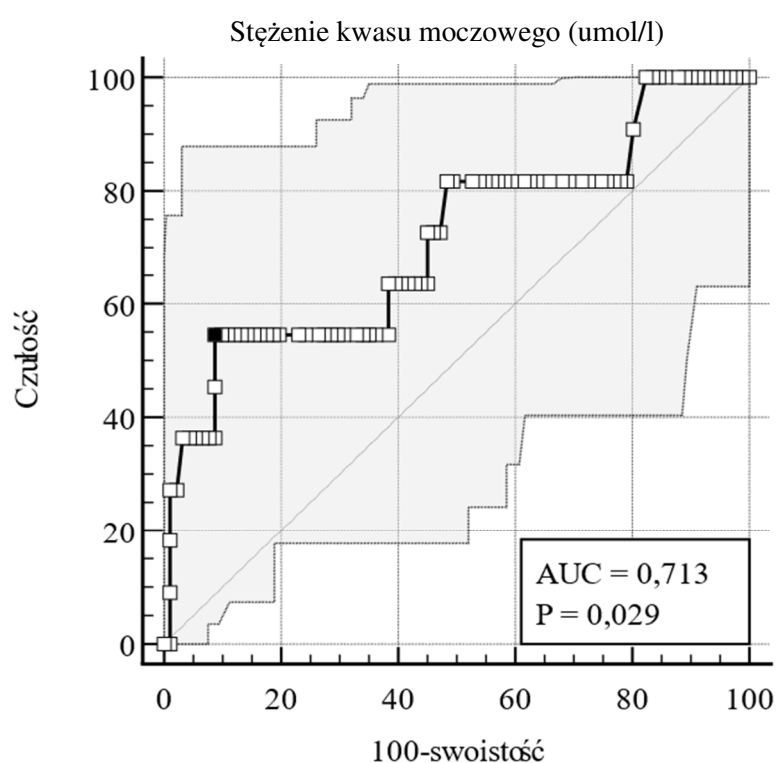
Tabela 17. Wyniki badań laboratoryjnych krwi chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Pacjenci z RZS oraz MACE w chwili włączenia do badania n=11				Pacjenci z RZS bez MACE w chwili włączenia do badania n=91				p
	Śr.	SD	Me	IQR	Śr.	SD	Me	IQR	
TC (mmol/l)	4,7	1,3	4,6	2,6	5,1	1,1	5,0	1,3	0,337
HDL (mmol/l)	1,6	0,7	1,3	1,1	1,7	0,5	1,7	0,8	0,080
LDL (mmol/l)	2,3	0,8	1,9	1,2	2,8	0,9	2,8	1,1	0,080
TG (mmol/l)	1,4	0,4	1,2	0,7	1,3	0,6	1,2	0,7	0,179
Glukoza (mmol/l)	5,6	1,1	5,5	1,3	5,6	1,5	5,3	0,9	0,808
Kwas moczowy (umol/l)	418,4	147,1	426,0	261,0	308,5	95,6	286,0	113,0	0,022
Kreatynina (umol/l)	92,8	21,5	83,0	24,0	70,6	22,3	65,0	18,0	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,2	1,8	13,1	2,9	14,1	11,5	12,6	2,3	0,678
Erytrocyty (mln/ul)	4,1	0,5	4,1	0,4	4,3	0,4	4,3	0,6	0,051
Leukocyty (tyś/ul)	10,7	4,6	11,0	7,5	8,3	2,2	8,0	2,7	0,116
Płytki krwi (tyś/ul)	280,7	82,3	288,0	141	315,2	94,7	298,0	121	0,342
OB (mm/h)	41,1	28,7	33,0	49,0	30,4	20,8	25,0	22,0	0,226
CRP (mg/l)	13,4	14,3	8,0	12,4	12,8	16,7	5,9	16,5	0,297
RF (IU/ml)	502,8	934,8	210,6	280,3	182,3	272,4	71,9	218,0	0,024
ACPA (RU/ml)	193,0	90,9	209,4	40,0	100,2	102,6	65,1	195,0	0,008

Dla zmiennych ilościowych, zebranych w tabeli 17, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę wykonano krzywe ROC, celem oceny optymalnego punktu odcięcia klasyfikatora. Następnie obliczono szanse występowania MACE w przeszłości.

4.5.4. Stężenie kwasu moczowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości

Oceniono zależność między stężeniem kwasu moczowego u chorych na RZS, a ilorazem szans współwystępowania MACE w przeszłości (ryc. 4). Stwierdzono, że chorzy na RZS i ze stężeniem kwasu moczowego $>411 \mu\text{mol/l}$ mieli 12,4 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 12,4, CI 95% 3,1-50,0, $p < 0,001$).

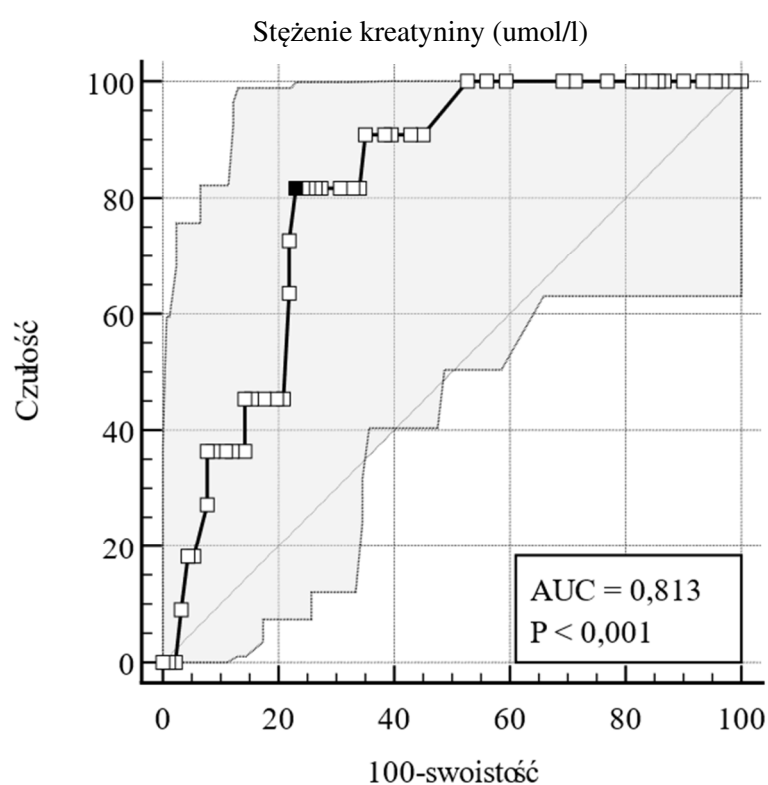


Indeks Youdena	0,458	Punkt odcięcia	>411
Czułość	54,6%	Swoistość	91,2%

Rycina 4. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia kwasu moczowego.

4.5.5. Stężenie kreatyniny u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości

Oceniono zależność między stężeniem kreatyniny u chorych na RZS, a ilorazem szans współwystępowania MACE w przeszłości (ryc. 5). Stwierdzono, że chorzy na RZS i ze stężeniem kreatyniny >80 $\mu\text{mol/l}$ mieli 15 razy większe szanse występowania MACE w przeszłości (OR 15,0, CI 95% 3,0-74,9, $p=0,001$).

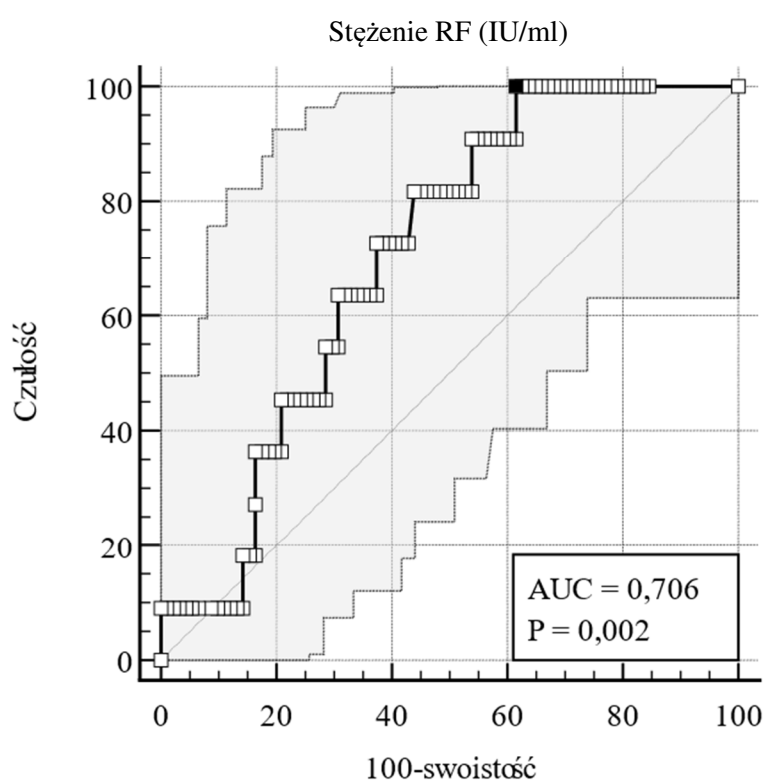


Indeks Youdena	0,587	Punkt odcięcia	>80
Czułość	81,8%	Swoistość	76,9%

Rycina 5. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia kreatyniny.

4.5.6. Stężenie czynnika reumatoidalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości

Oceniono zależność między stężeniem RF u chorych na RZS, a ilorazem szans współwystępowania MACE w przeszłości (ryc. 6). Stwierdzono, że chorzy na RZS i ze stężeniem RF >33,6 IU/ml mieli 8,1 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 8,1, CI 95% 1,0-64,8, p=0,048).

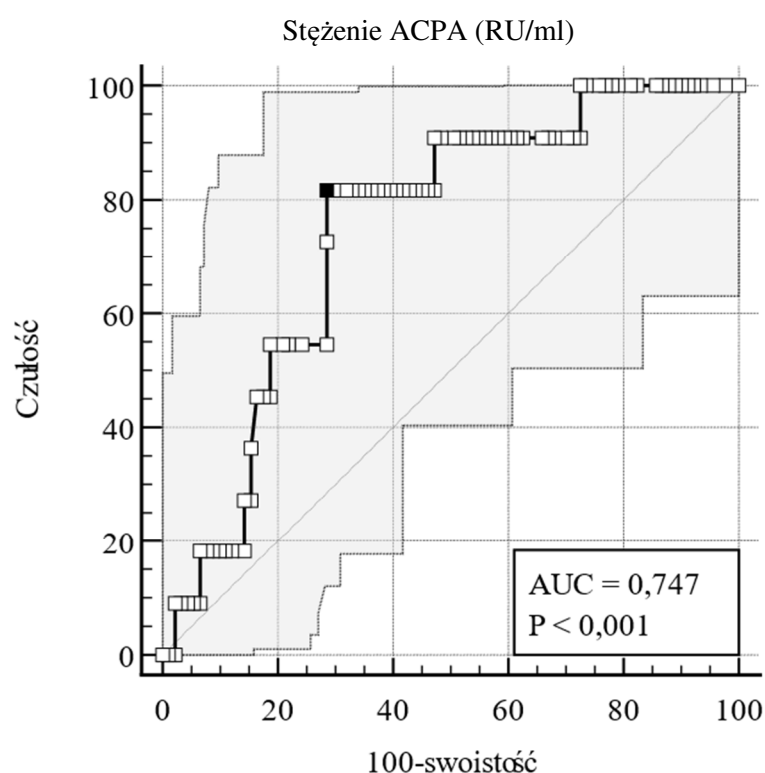


Indeks Youdena	0,385	Punkt odcięcia	>33,6
Czułość	100,0%	Swoistość	38,5%

Rycina 6. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia RF.

4.5.7. Stężenie przeciwciał przeciw cytrulinowanym białkom lub peptydom u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przeszłości

Oceniono zależność między stężeniem ACPA u chorych na RZS, a ilorazem szans występowania MACE w przeszłości (ryc. 7). Stwierdzono, że chorzy z RZS ze stężeniem ACPA >80 RU/ml mieli 11,2 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 11,2, CI 95% 2,3-55,6, p=0,004).



Indeks Youdena	0,533	Punkt odcięcia	>173,3
Czułość	81,8%	Swoistość	71,4%

Rycina 7. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia ACPA.

4.6. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów i ze stwierdzonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym w ciągu roku od włączenia do badania

4.6.1 Wiek i parametry antropometryczne grupy badanej

W grupie badanej, w ciągu roku od włączenia do badania, u 5 osób wystąpiło MACE (dwie kobiety i trzech mężczyzn). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie MACE pomiędzy kobietami, a mężczyznami ($p=0,066$). Wiek oraz parametry antropometryczne tych osób porównano z osobami z grupy badanej, u których nie stwierdzono MACE w ciągu roku (tab. 18).

Tabela 18. Wiek i parametry antropometryczne chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako $\bar{x}$, SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami RZS i MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Pacjenci z rozpoznaniem RZS oraz MACE stwierdzonym w okresie 12 miesięcy od włączenia do badania n=5				Pacjenci z rozpoznaniem RZS bez MACE w okresie 12 miesięcy od włączenia do badania n=97				p
	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	$\bar{x}$	SD	Me	IQR	
Wiek (lata)	68,0	9,9	68,0	14,0	60,1	12,4	61,0	18,0	0,156
BMI (kg/m ²)	28,3	3,1	27,7	1,9	27,3	4,9	26,6	7,0	0,536
Obwód talii (cm)	95,6	4,6	96,3	8,0	86,9	14,7	85,0	21,0	0,084

4.6.2. Obecność chorób współistniejących w grupie badanej

Dokonano porównania grupy chorych ze stwierdzanym w trakcie rocznej obserwacji MACE z grupą pozostałych chorych na RZS w aspekcie występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii, otyłości, palenia papierosów, obecności RF, ACPA, manifestacji pozastawowej. Wykazano, że osoby ze stwierdzanym MACE w porównaniu z pozostałymi pacjentami chorymi na RZS, istotnie statystycznie częściej deklarowały fakt palenia papierosów ($p=0,032$) oraz istotnie statystycznie częściej miały stwierdzoną manifestację pozastawową choroby podstawowej ($p=0,002$) (tab. 19).

Tabela 19. Porównanie występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii, otyłości, palenia papierosów, obecności RF, ACPA, manifestacji pozastawowej między grupami: RZS i MACE (w dwunastomiesięcznej obserwacji) vs RZS bez MACE. Wyniki przedstawiono jako liczebność i wartość procentową całości.

Oceniany parametr	Pacjenci z RZS oraz MACE w ciągu roku od włączenia do badania n=5		Pacjenci z RZS bez MACE w ciągu roku od włączenia do badania n=97		p
	Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek	
Nadciśnienie tętnicze	5	100%	48	49,5%	0,057
Cukrzyca	2	40,0%	12	12,4%	0,138
Palenie papierosów	3	60,0%	14	14,4%	0,032
Hipercholesterolemia	4	80,0%	57	58,8%	0,645
Nadwaga, BMI $\geq 25 < 30$ kg/m ²	4	80,0%	34	35,0%	0,063
Otyłość, BMI ≥ 30 kg/m ²	1	20,0%	26	26,8%	>0,999
Nadwaga, WC $\geq 80 < 88$ u kobiet WC $\geq 94 < 102$ u mężczyzn	2	40,0%	20	20,6%	0,294
Otyłość, WC ≥ 88 u kobiet WC ≥ 102 u mężczyzn	2	40,0%	31	31,9%	0,657
Obecność RF	5	100%	83	85,5%	>0,999,
Obecność ACPA	4	80,0%	75	77,3%	>0,999
Manifestacja pozastawowa RZS	4	80,0%	12	12,4%	0,002

Poddano analizie związek pomiędzy poszczególnymi cechami chorych na RZS, a wystąpieniem MACE w trakcie rocznej obserwacji. Wykazano, że chorzy na RZS oraz palący papierosy, mieli 8,9 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 8,9, CI 1,4-58,1, p=0,032), natomiast chorzy na RZS z obecną manifestacją pozastawową choroby mieli 28,3 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 28,3, CI 2,9-275,1, p=0,002) (tab. 20).

Tabela 20. Szanse wystąpienia MACE w ciągu roku u chorych na RZS.

Oceniany parametr	OR	CI 95%	p
Nadciśnienie tętnicze	11,2	0,6-208,6	0,057
Cukrzyca	4,7	0,7-31,2	0,138
Palenie papierosów	8,9	1,4-58,1	0,032
Hipercholesterolemia	2,8	0,3-26,1	0,645
Nadwaga (BMI)	2,6	0,4-16,4	0,650
Otyłość (BMI)	0,7	0,1-6,4	>0,999
Nadwaga (WC)	2,6	0,4-16,4	0,294
Otyłość (WC)	1,4	0,2-8,9	0,657
Obecność RF	1,9	0,1-36,4	>0,999,
Obecność ACPA	1,2	0,1-11,1	>0,999
Manifestacja pozastawowa RZS	28,3	2,9-275,1	0,002

4.6.3. Wyniki badań laboratoryjnych krwi oraz ocena aktywności choroby w grupie badanej

Porównano wyniki badań laboratoryjnych krwi chorych na RZS w grupie z obecnym MACE w okresie roku od włączenia do badania z chorymi na RZS z nieobecnym MACE. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kwasu moczowego ($p=0,041$) oraz RF ($p=0,021$) w grupie chorych ze stwierdzonym MACE (tabl. 21). Wymienione grupy porównano również pod względem aktywności RZS w skali SDAI oraz czasem trwania RZS. Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w liczbie bolesnych stawów ($p=0,017$) (tab. 22).

Tabela 21. Wyniki badań laboratoryjnych krwi chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Pacjenci z RZS oraz MACE w ciągu roku od włączenia do badania n=5				Pacjenci z RZS bez MACE w ciągu roku od włączenia do badania n=97				p
	Śr.	SD	Me	IQR	Śr.	SD	Me	IQR	
TC (mmol/l)	4,3	1,1	4,2	1,7	5,1	1,1	5,1	1,4	0,126
HDL (mmol/l)	1,4	0,5	1,1	0,7	1,7	0,5	1,7	0,8	0,277
LDL (mmol/l)	2,3	0,6	2,6	1,1	2,7	0,9	2,8	1,1	0,264
TG (mmol/l)	1,4	0,3	1,5	0,2	1,3	0,6	1,2	0,7	0,290
Glukoza (mmol/l)	6,8	2,4	6,0	2,0	5,5	1,0	5,3	0,9	0,162
Kwas moczowy (umol/l)	423,8	120,0	426,0	195,0	314,9	104,3	290,0	104,3	0,041
Kreatynina (umol/l)	89,2	34,1	81,0	34,0	72,2	22,4	65,0	24,0	0,232
Hemoglobina (g/dl)	13,5	1,5	13,5	1,1	13,9	11,2	12,6	2,2	0,149
Erytrocyty (mln/ul)	4,4	0,7	4,2	1,0	5,3	9,8	4,3	0,6	0,798
Leukocyty (tyś/ul)	11,4	4,3	11,0	3,6	8,4	2,5	8,0	2,9	0,084
Płytki krwi (tyś/ul)	277,4	77,7	247,0	90,0	313,2	94,5	291,0	114,0	0,438
OB (mm/h)	37,8	28,2	33,0	53,0	31,2	21,6	26,0	22,0	0,692
CRP (mg/l)	8,1	6,2	8,0	10,0	13,1	16,7	6,8	16,7	0,944
RF (IU/ml)	963,5	1334,5	467,2	720,9	181,2	256,1	96,5	208,0	0,021
ACPA (RU/ml)	212,5	131,3	215,0	69,0	104,9	101,6	72,5	193,5	0,062

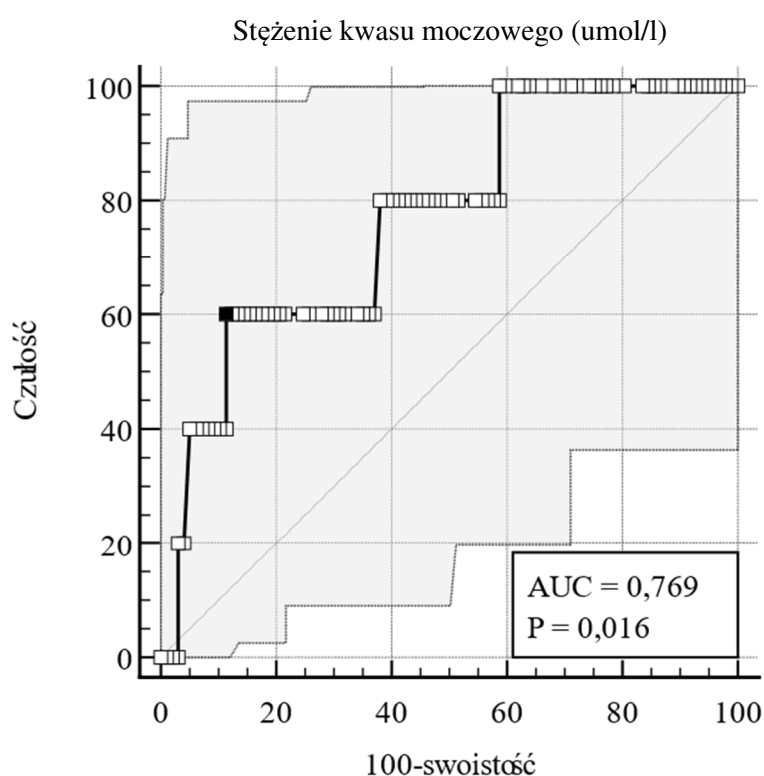
Tabela 22. SDAI oraz czas trwania RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.

Oceniany parametr	Pacjenci z RZS oraz MACE w ciągu roku od włączenia do badania n=5				Pacjenci z RZS bez MACE w ciągu roku od włączenia do badania n=97				p
	Śr.	SD	Me	IQR	Śr.	SD	Me	IQR	
SDAI	30,2	16,2	33,4	13,5	18,8	10,1	17,3	13,1	0,072
Liczba bolesnych stawów	14,4	9,3	14,0	10,0	5,6	4,5	4,0	6,0	0,017
Liczba obrzękniętych stawów	5,2	3,1	6,0	2,0	3,4	3,3	2,0	4,0	0,191
EGA	4,6	2,3	5,0	2,0	3,8	1,8	4,0	3,0	0,296
PGA	5,2	2,6	5,0	2,0	4,6	2,0	5,0	3,0	0,707
Czas trwania RZS	20,4	10,1	21,0	14,0	12,8	10,9	9,0	17,0	0,088

Dla zmiennych ilościowych ocenianych w tabeli 20 i 21, dla których wykazano istotne statystycznie różnice, wykonano krzywe ROC celem oceny punktu odcięcia klasyfikatora. Następnie oceniono iloraz szans wystąpienia MACE.

4.6.4 Stężenie kwasu moczowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu roku od włączenia do badania

Oceniono zależność między stężeniem kwasu moczowego u chorych na RZS, a ilorazem szans wystąpienia MACE w ciągu roku (ryc. 8). Stwierdzono, że chorzy na RZS i ze stężeniem kwasu moczowego >411 $\mu\text{mol/l}$ mieli 11,7 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 11,7, CI 95% 1,8-78,1, $p=0,010$).

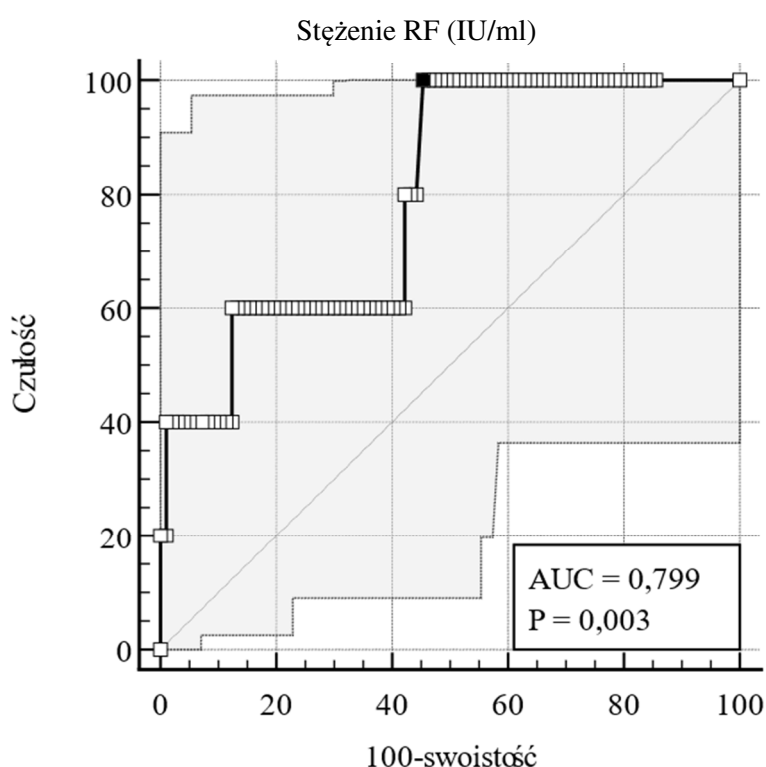


Indeks Youdena	0,487	Punkt odcięcia	>411
Czułość	60,0%	Swoistość	88,6%

Rycina 8. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia kwasu moczowego.

4.6.5. Stężenie czynnika reumatoidalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu roku od włączenia do badania

Oceniono zależność między stężeniem RF u chorych na RZS, a ilorazem szans wystąpienia MACE w ciągu roku (ryc. 9). Stwierdzono, że chorzy na RZS ze stężeniem RF >101 IU/ml mieli 9,6 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 9,6; CI 95% 1,2-80,0, $p=0,036$).

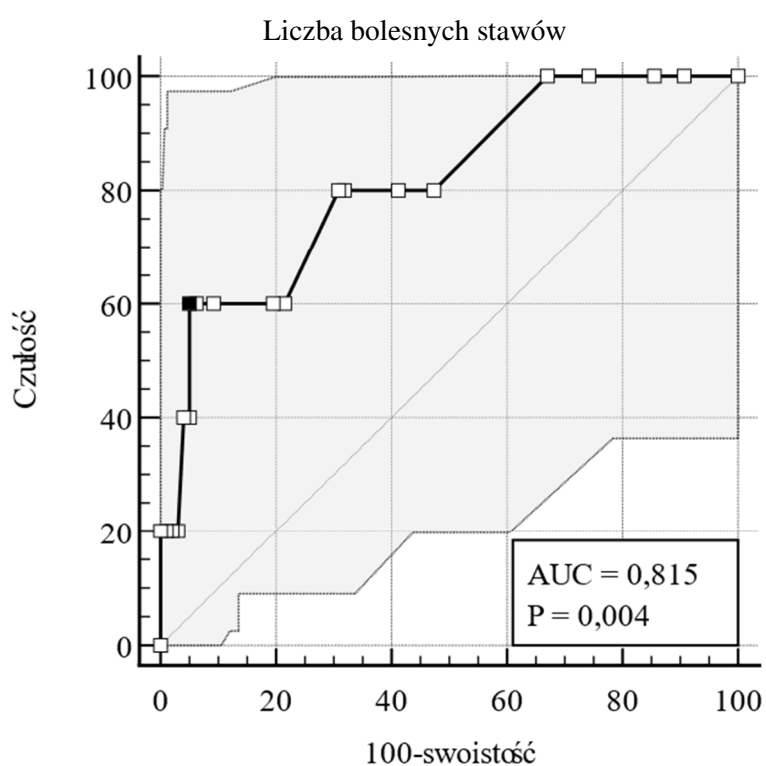


Indeks Youdena	0,546	Punkt odcięcia	>101
Czułość	100,0%	Swoistość	54,6%

Rycina 9. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia RF.

4.6.6. Liczba bolesnych stawów u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, a szanse wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu roku od włączenia do badania

Oceniono zależność między liczbą bolesnych stawów u chorych na RZS, a ilorazem szans wystąpienia MACE w ciągu roku (ryc.10). Stwierdzono, że chorzy na RZS z liczbą bolesnych stawów >13 mieli 27,6 razy większą szansę wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 27,6; CI 95% 3,7-204,5, $p < 0,001$).



Indeks Youdena	0,549	Punkt odcięcia	>13
Czułość	60,0%	Swoistość	94,9%

Rycina 10. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla liczby bolesnych stawów.

5. DYSKUSJA

Mimo ciągłego rozwoju wiedzy dotyczącej profilaktyki, rozpoznawania i farmakoterapii CVD, choroby te pozostają główną przyczyną chorobowości i śmiertelności zarówno w Polsce, jak i w Europie. Działania prewencyjne skupiają się głównie na wpływie na modyfikowalne czynniki ryzyka CVD związane z progresją miażdżycy. W rezultacie, w większości krajów Europy, częstość występowania CVD jest obecnie niższa niż we wczesnych latach osiemdziesiątych XX wieku. [31,31].

Od lat obserwowano częstsze występowanie CVD u chorych na RZS [35]. Na podstawie dużych badań populacyjnych oszacowano większe o 42-60% ryzyko śmierci z powodu CVD w tej grupie chorych [29,35]. W rekomendacjach EULAR zawarto zalecenie by, szacowane za pomocą skal dostępnych dla populacji ogólnej (SCORE czy Framingham), 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wielokrotnie razy 1,5 [90]. Próba wytłumaczenia takiego stanu rzeczy wskazuje na dwa główne mechanizmy wpływu elementów etiopatogenezy RZS na rozwój CVD: bezpośredni – na budowę blaszki miażdżycowej oraz pośredni – poprzez modyfikację klasycznych czynników ryzyka CVD [45]. Analizując badania dowodzące zwiększonego ryzyka CVD w grupie chorych na RZS, należy zwrócić uwagę na okres, w którym je przeprowadzano. Przed 2010 rokiem rozpoznanie RZS stawiane było na podstawie kryteriów diagnostycznych ACR z 1987 r., które cechowały się niską czułością rozpoznawania RZS na wczesnym etapie [3]. W rezultacie rozpoznanie stawiane było u chorych z wieloletnim przebiegiem choroby i zaawansowanymi zmianami stawowymi, co skutkowało istotnym opóźnieniem leczenia przyczynowego i wydłużało czas ekspozycji organizmu na proaterogenne działanie stanu zapalnego. Aktualne podejście diagnostyczno-lecznicze skupia się na wczesnym rozpoznaniu RZS i szybkiej inicjacji leczenia z użyciem DMARDs [5]. Z początkiem XXI wieku w leczeniu RZS nastąpił przełom związany z wprowadzeniem nowej klasy leków – inhibitorów TNF- α . Aktualnie w Polsce dysponujemy również cząsteczkami działającymi w mechanizmie hamowania receptora IL-6, kinaz janusowych czy limfocytów CD20+. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w diagnostyce oraz leczeniu chorych na RZS w ostatnich latach, można spodziewać się zmniejszenia ryzyka CVD w tej grupie chorych. Część badań dotyczących wpływu leczenia chorych z RZS na ryzyko wystąpienia CVD potwierdza

tę hipotezę. Choi i wsp. wykazali, że pacjenci leczeni MTX mieli o 30% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu z powodu CVD niż pacjenci nieleczeni MTX. Warto zwrócić uwagę również, że MTX stosowany był w tym badaniu u chorych z większą aktywnością choroby w porównaniu z innymi lekami. Nie zaobserwowano natomiast zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu wśród pacjentów leczonych innymi csDMARDs. [97] Bili i wsp. wykazali, że pacjenci leczeni inhibitorami TNF- α przez ponad 16 miesięcy mieli mniejszy współczynnik ryzyka wystąpienia MACE, RR 0.31 (95%CI, 0,15-0,65, p=0,002) w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi csDMARDs [98]. W badaniach dotyczących zastosowania tocilizumabu u chorych na RZS, obserwowano podobne ryzyko CVD w porównaniu z chorymi leczonymi inhibitorami TNF- α [99].

Aktualnie w Polsce brakuje badań dotyczących występowania MACE w populacji chorych na RZS. Wyniki badań przeprowadzone w innych krajach nie zawsze można ekstrapolować na warunki polskie, z uwagi na różnice, chociażby socjoekonomiczne wpływające na dostępność do leczenia. Głównym celem niniejszej pracy jest ocena występowania MACE u chorych na RZS, a także wybranych czynników ryzyka, które na wystąpienie tych zdarzeń wpływają.

KLASYCZNE CZYNNIKI RYZYKA CVD

Nadciśnienie tętnicze

Według danych NCD Risk Factor Collaboration w 2019 roku standaryzowany względem wieku współczynnik chorobowości nadciśnienia tętniczego na świecie wynosił 32% dla mężczyzn oraz 34% dla kobiet [100]. W wieloośrodkowym, ogólnopolskim badaniu epidemiologicznym dotyczącym czynników ryzyka CVD – WOBASZ II przeprowadzonym w latach 2013-2014 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego dotyczyło 42,8% badanej populacji, odpowiednio 48,2% mężczyzn i 38,4% kobiet [101]. W badaniu PolSenior oceniającym osoby po 65 r.ż. rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego szacowano nawet na 76,1% [102]. Dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego w populacji chorych na RZS są rozbieżne. Odsetek chorych na RZS ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym szacuje się w szerokim przedziale od 3% [41] do 86% [52]. Tak duże rozbieżności mogą wynikać z liczebności oraz

zróżnicowania populacji branych pod uwagę w badaniach, a także z różnic w definiowaniu nadciśnienia tętniczego. Uwzględniając wyniki badań, w których grupy badane obejmowały ponad sto osób i w których definiowano nadciśnienie tętnicze albo jako wartości powyżej 140/90 mmHg albo dowolne wartości, jednak u osób zażywających na stałe leki hipotensyjne, odsetek chorych z współistniejącym RZS i nadciśnieniem tętniczym mieścił się w zakresie od 31% do 66% (Han i wsp. – 31%, Hickson i wsp. – 38%, Wolfe i wsp. – 39,4%, Maradit-Kremers i wsp. – 52% i Karvounaris i wsp. – 66%) [42,103-106]. W badaniu własnym nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 51,9% chorych na RZS (odpowiednio u 48,7% kobiet oraz 63,6% mężczyzn) przy średniej wieku 62,5 roku. W grupie kontrolnej odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym wynosił 60,6%. Udział chorych ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej jest nieznacznie wyższy w porównaniu z wynikami wspomnianych wyżej badań populacji polskiej i światowej. Jest jednak porównywalny po uwzględnieniu wieku badanej grupy i również nieodbiegający znacząco od wartości opisywanych w przytoczonej literaturze w grupie chorych na RZS.

Badania dotyczące częstszego występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na RZS w porównaniu z populacją ogólną są sprzeczne. Część dowodzi częstszego występowania nadciśnienia tętniczego w populacji chorych na RZS [42,107], natomiast według innych częstość ta nie różni się istotnie [41,103,104]. W badaniach Wolfe i wsp. oraz Karvounaris i wsp. nadciśnienie tętnicze stwierdzano istotnie częściej w grupie kontrolnej niż w grupie chorych na RZS [104,106]. W ocenianej w badaniu własnym populacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie chorych z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym w grupie chorych na RZS i w grupie kontrolnej, pomimo że częstość występowania nadciśnienia tętniczego była nieznacznie wyższa w porównaniu z badaniami epidemiologicznymi wspomnianymi wyżej. Różnica ta może wynikać z wieku pacjentów biorących udział w badaniu (śr. wieku – 60,5 roku dla grupy badanej i 62,5 roku dla grupy kontrolnej), a także z wielkości badanej populacji. Trudności w porównywaniu wyników badań poszczególnych autorów, dotyczących częstości występowania nadciśnienia tętniczego u chorych na RZS i w populacji ogólnej, mogą również wynikać z faktu niedoszacowania liczby chorych na nadciśnienie tętnicze, w szczególności w grupie chorych na RZS. W badaniu Bartels i wsp. pacjenci chorzy

na RZS mieli około 29% mniejsze ryzyko względne postawienia rozpoznania nadciśnienia tętniczego w porównaniu z pacjentami niechorującymi na RZS (HR 0,71, CI 0.55-0.93) [108].

Cukrzyca

Według International Diabetes Federation w 2019 r. 463 miliony ludzi (9,3% populacji dorosłych w wieku 20-79 lat) miało stwierdzoną cukrzycę. Według szacunków odsetek ten może wzrosnąć do 10,2% w 2030 r. [109]. W badaniu WOBASZ II cukrzycę stwierdzono u 9,8% populacji polskiej (odpowiednio u 8,4% kobiet oraz 11,4% mężczyzn) [101]. Według wyników ekspertyzy Państwowego Instytutu Zdrowia Publicznego dotyczącej rozpowszechnienia cukrzycy w roku 2017 w Polsce, z powodu cukrzycy NFZ finansował leczenie 8% populacji dorosłych obywateli, a w grupie osób powyżej 65 roku życia odsetek ten wynosił aż 23% [110].

W wynikach opublikowanej metaanalizy Tian i wsp. dowodzili częstszego występowania cukrzycy wśród chorych na RZS [48]. Albrecht i wsp. w badaniu ankietowym przeprowadzonym w Niemczech i obejmującym populację 2535 chorych na RZS (średnia wieku badanych 68,1 roku) potwierdzili, że 19,7% respondentów deklaroowało, że ma rozpoznaną cukrzycę, a częstość ta była wyższa w porównaniu z częstością występowania tej choroby w populacji ogólnej Niemców [111]. Istotnie statystycznie częściej cukrzyca współwystępowała w liczącej 28 208 osób grupie chorych na RZS (10,4%) niż w grupie kontrolnej (7,6%) w badaniu Han i wsp. [42]. W badaniach obejmujących mniejszą populację Roman i wsp. wykazali, że cukrzyca występowała z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej [41]. W badaniu Wolfe i wsp. stwierdzono natomiast, że cukrzyca występowała u 8,9% pacjentów z RZS i 11,7% pacjentów w grupie kontrolnej, a różnica ta była istotna statystycznie [104].

W badaniu własnym cukrzycę stwierdzono u 13,7% chorych na RZS, (odpowiednio u 12,5% kobiet oraz 18,2% mężczyzn) oraz u 8,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Jest to odsetek nieznacznie wyższy w porównaniu z wynikami wspomnianych wyżej badań populacji ogólnej i wyższy niż w badaniu Wolfe i wsp., ale porównywalny z badaniem – Han i wsp. [42,104]. W badaniu Albrecht i wsp. natomiast, odsetek chorych na RZS i cukrzycę był wyższy niż w badaniu własnym [111]. Biorąc pod uwagę fakt,

że cukrzyca częściej stwierdzana jest u osób w starszym wieku, nieznacznie wyższy odsetek osób z cukrzycą i RZS w porównaniu z populacją ogólną w badaniu własnym może wynikać z wieku badanej populacji. Dodatkowo nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w liczbie chorych z rozpoznaną cukrzycą pomiędzy grupą chorych na RZS, a grupą kontrolną. Podobnie jak w badaniu Roman i wsp., ale odmiennie do wyników badania Han i wsp. [41,42]. W badaniu własnym oceniono stężenie glukozy na czczo w chwili włączenia do badania. Wyniki wskazywały, że w grupie kontrolnej stężenie glukozy było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą badaną ($p=0,023$), ale nie obserwowano podobnych różnic w podziale na płeć.

Analizując dane dotyczące występowania cukrzycy w populacji ogólnej, badacze zwracają uwagę na dużą ilość niedoszacowanych przypadków występowania cukrzycy. Beagley i wsp. ocenili, że odsetek niedoszacowanych rozpoznań cukrzycy może wynosić globalnie nawet 45,8% [112]. Możliwe niedoszacowanie chorób współistniejących u chorych na RZS sygnalizowali również autorzy wytycznych EULAR [28]. Jest to istotne u chorych na RZS, którzy przyjmują GKS, czyli leki o działaniu diabetogennym. Warto przypomnieć, że GKS powodują występowanie hiperglikemii poposiłkowej, a wartość glikemii na czczo w tej sytuacji może być jedynie nieznacznie podwyższona. Skutki takie obserwuje się nawet w trakcie przyjmowania niskich dawek GKS [113].

Palenie papierosów

Zgodnie z raportem WHO, w 2017 roku globalne rozpowszechnienie palenia papierosów wynosiło 19,2% (odpowiednio 32,7% wśród mężczyzn i 5,8% wśród kobiet). Co więcej, w ciągu poprzedzającej dekady liczba osób palących papierosy spadła o 15% [114]. Według Głównego Inspektora Sanitarnego w 2019 roku do nałogowego palenia przyznawało się 21% Polaków. Jest to wynik mniejszy niż w poprzednim badaniu, przeprowadzonym w 2017 roku, wtedy odsetek ten wynosił 24%. Malejący trend utrzymuje się od kilku lat. Badania pokazują, że nałogowymi palaczami częściej są mężczyźni niż kobiety (odpowiednio 24% i 18%) [115]. W populacji chorych na RZS, w porównaniu z osobami zdrowymi, palenie papierosów może być obserwowane częściej i wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby oraz gorszą odpowiedzią

na leczenie [15]. Dane z wyników badań nad występowaniem palenia papierów w grupie chorych na RZS prezentują się następująco. W badaniu Crowson i wsp., w którym uwzględniono ponad 5 tysięcy chorych na RZS, odsetek osób aktualnie palących papierosy wynosił 21%, a w badaniu Alemao i wsp. 27,9% [116,117]. W badaniu populacji brazylijskiej według Boechat i wsp. odsetek ten wynosił 33%, a w badaniu populacji koreańskiej, według Jeong i wsp. 26,5% [118,119]. Nieznacznie mniejszy (od wyników wspomnianych badań) odsetek chorych na RZS i palących papierosy zaobserwowali w swoich pracach Dougados i wsp.: 13,1% oraz Giles i wsp.: 12% [27,120]. W metaanalizie Boyer i wsp. wykazali, że nałóg palenia papierosów u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną występował częściej, OR 1.56 (95% CI 1.35–1.80, $p < 0.001$), [121], natomiast w badaniach Alemao i wsp. oraz Giles i wsp. takiej obserwacji nie potwierdzono [117,120].

W badaniu własnym, w grupie chorych na RZS, osoby palące papierosy stanowiły 16,6% chorych (odpowiednio 12,5% kobiet oraz 31,8% mężczyzn), w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 28,2%. Ogólnie odsetek osób palących w grupie chorych na RZS był nieznacznie niższy niż opisywany w populacji ogólnej w Polsce i w Europie. Taki wynik może być związany z większą liczbą kobiet niż mężczyzn biorących udział w badaniu własnym. Uwzględniając podział na płeć, odsetek kobiet palących papierosy był niższy w porównaniu z mężczyznami. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w liczbie osób palących papierosy pomiędzy grupą badaną a kontrolną, podobnie jak w badaniach Alemao i wsp. oraz Giles i wsp. [120,122]. Porównując dane dotyczące nikotynizmu pomiędzy poszczególnymi populacjami, należy wziąć pod uwagę fakt, że nawyk palenia papierosów zależy w dużej mierze od struktury badanej populacji (region geograficzny, wpływy kulturowe czy sytuacja społeczno-ekonomiczna) [114].

W badaniu własnym wykazano również, że pacjenci z rozpoznanym RZS i palący papierosy mieli 8,9 razy większe szanse wystąpienia MACE niż chorzy, którzy nie palili (OR 8,9, 95%CI 1,4-58,1, $p=0,032$). Palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem ryzyka CVD w populacji ogólnej. W metaanalizie Baghdadi i wsp. u chorych na RZS ryzyko względne MACE było 50% większe w porównaniu z chorymi na RZS niepalącymi papierosów (RR 1,50 95% CI 1,15-1,84) [123]. W badaniu Joseph i wsp. palenie papierosów wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością ogólnie oraz z powodu CVD w porównaniu z populacją ogólną, natomiast zaprzestanie palenia papierosów

wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności [49]. Co więcej, palenie papierosów może wpływać na rozwój CVD również pośrednio. Badania dowodzą, że w grupie chorych na RZS palenie papierosów jest związane z cięższym przebiegiem choroby oraz gorszą odpowiedzią na leczenie [15].

Hipercholesterolemia

Według WHO w 2008 r. liczba osób, u których stwierdzano stężenie TC ≥ 4.9 mmol/l (≥ 190 mg/dl) wynosiła odpowiednio: 54% dla populacji Europy, 48% dla populacji Ameryki Południowej i Północnej, 29% dla populacji Azji i 22,6% dla populacji Afryki. Globalnie nie zaobserwowano istotnej redukcji stężenia TC w surowicy krwi w latach 1980-2018 [124]. Wyniki polskiego badania WOBASZ II wskazują, że w latach 2013-2014, hipercholesterolemia występowała u 60,5% mężczyzn i 61,6% kobiet. Wśród pacjentów z hipercholesterolemią 39,4% osób było świadomych swojego schorzenia [101]. W badaniu własnym, u chorych na RZS, zaburzenia gospodarki lipidowej (stężenie LDL > 3 mmol/l i/lub przewlekłe leczenie hipolipemizujące) stwierdzono u 59,8 % chorych (odpowiednio u 63,7% kobiet oraz 45,4% mężczyzn) oraz u 64,7% osób w grupie kontrolnej. Wynik ten był porównywalny z wynikami populacji polskiej i nieznacznie większy niż w populacji europejskiej. W populacji chorych na RZS, według Myasoedova i wsp., odsetek pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej (nieprawidłowe stężenie przynajmniej jednej lipoproteiny lub TC) stanowił 77% [52]. W badaniu Ikdaahl i wsp. oceniającym czynniki ryzyka CVD wśród pacjentów z zapalnymi chorobami stawów stwierdzono, że 44,3% chorych na RZS miała wskazania do leczenia hipolipemizującego [125]. W badaniu Karvounaris i wsp. hipercholesterolemia (definiowana jako stężenie TC ≥ 200 mg/dl) występowała u 63% badanych chorych na RZS, w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 76% ($p=0,001$), odpowiednio liczba chorych ze stężeniem LDL powyżej 130 mg/dl wynosiła 54%, a w grupie kontrolnej 64% ($p=0,010$) [106]. W badaniu własnym nie stwierdzono różnic w liczbie pacjentów z hipercholesterolemią pomiędzy grupą badaną, a kontrolną ogólnie i z podziałem na płeć. Pewną trudność w porównywaniu liczby pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej w grupie chorych na RZS z badaniami innych autorów oraz z badaniami dotyczącymi populacji

ogólnej stanowią różnice w definiowaniu hipercholesterolemii przez poszczególnych autorów.

Biorąc pod uwagę stężenie poszczególnych lipoprotein, nie stwierdzono różnic statystycznych w stężeniach TC, LDL, HDL i TG ogólnie oraz porównując grupę badaną kobiet z grupą kontrolną kobiet. W przypadku mężczyzn, w grupie badanej, stężenie TC (mmol/l) było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (śr. $5,0 \pm 1,1$ vs $4,3 \pm 1,1$). Podobna sytuacja dotyczyła stężenia LDL (mmol/l) (śr. $2,8 \pm 0,8$ vs $2,1 \pm 0,8$). Większość badań populacyjnych dowodzi, że ilościowe zaburzenia gospodarki lipidowej w mniejszym stopniu wpływają na ryzyko CVD w porównaniu z populacją ogólną, a pacjenci chorujący na RZS z dużą aktywnością choroby zazwyczaj mają niższe stężenia TC i LDL [52,53,120]. Odmienne wyniki w badaniu własnym w grupie mężczyzn mogą wynikać z kilku przyczyn. Po pierwsze, grupę chorych na RZS stanowiły osoby zarówno w remisji, jak i z aktywną postacią choroby. Zwiększona aktywność choroby wpływa na obniżenie stężenia TC oraz LDL [52]. Po drugie, wśród chorych na RZS znajdowały się osoby leczone tocilizumabem. Badania dowodzą, że u chorych leczonych inhibitorami IL-6, w miarę obniżenia parametrów zapalnych dochodzi do wzrostu stężenia TC oraz LDL [126]. Dodatkowo badana populacja różniła się pod względem metod leczenia przyczynowego z powodu hipercholesterolemii.

Otyłość i nadwaga

Otyłość staje się coraz większym wyzwaniem dla polityki zdrowotnej i społecznej. Według danych WHO od 1975 roku zaobserwowano ponad trzykrotny wzrost rozpoznań otyłości na świecie. W 2016 roku około 2 mld osób dorosłych miało nadwagę, a ponad 650 mln było otyłych [127]. Wśród dorosłych Europejczyków nadwaga i otyłość mogą występować u ponad połowy z nich (53,1%) [128]. Według danych Eurostat, w 2019 roku u 53% (58% w Polsce) dorosłych żyjących w krajach Unii Europejskiej stwierdzono BMI ≥ 25 kg/m², w tym u 17% osób BMI wynosiło ≥ 30 kg/m². W badaniu WOBASZ II częstość występowania otyłości wynosiła 24,4% u mężczyzn i 25% u kobiet, nadwaga natomiast odpowiednio u 43,2% i 30,5% [129].

Badanie ankietowe przeprowadzone przez Internet, Narodowy Test Zdrowia Polaków, jest największym (aktualnie znanym autorce tej pracy) badaniem zdrowia

populacji polskiej. W roku 2021 wzięło w nim udział 341 031 osób. Według wyników tego badania aż 61% ankietowanych miało BMI ≥ 25 kg/m² (74% mężczyzn i 50% kobiet). W tej grupie otyłość dotyczyła 28% mężczyzn i 21% kobiet [130]. Dodatkowym wnioskiem płynącym ze wszystkich badań epidemiologicznych jest fakt, że liczba osób otyłych na świecie wzrasta z każdym rokiem [130-132].

Ocena wpływu otyłości na ryzyko CVD jest trudna w przypadku chorych na RZS. Z jednej strony częściej stwierdza się zwiększoną masę ciała w tej grupie osób w porównaniu z populacją ogólną, z drugiej strony zwiększone BMI może paradoksalnie działać kardioprotekcyjnie. W badaniu Kremers i wsp. oceniającym populację pacjentów z RZS, BMI $< 18,0$ kg/m² zwiększało bezwzględne ryzyko CVD w porównaniu z chorymi z prawidłowym lub zwiększonym BMI [133]. W badaniu własnym, w grupie chorych na RZS, u żadnej osoby nie stwierdzono niedowagi. W metaanalizie Baghdadi i wsp. obejmującej dziesięć badań oszacowano wpływ klasycznych czynników ryzyka na chorobowość związaną z CVD. Otyłość nie wiązała się z częstszym występowaniem zawału serca, ale biorąc pod uwagę szerszy zakres jednostek chorobowych z kręgu CVD, ryzyko ich wystąpienia wzrastało o 16% [123].

W analizowanej w tym opracowaniu literaturze nadwagę w oparciu o BMI stwierdzano u 33% do 64,8% chorych na RZS (Turesson i wsp. – 33%, England i wsp. – 38,8%, de Resende Guimarães i wsp. – 64,8%) [134-137]. Część badań analizowała jednak chorych jedynie pod kątem występowania otyłości, a nie nadwagi. W badaniu Kremers i wsp. otyłość stwierdzono u 12% badanych chorych na RZS i wartość ta była porównywalna z odsetkiem osób otyłych w grupie kontrolnej [133]. W publikacji z 2018 roku, opartej na badaniach populacji polskiej, odsetek ten wynosił 12,9% [137]. Zdecydowanie większy odsetek osób z otyłością (27,5%) wykazał w swej pracy Gardette i wsp. [138]. W badaniu własnym, w grupie chorych na RZS, osoby z nadwagą stanowiły 37,2% chorych (odpowiednio 33,7% kobiet oraz 50,5% mężczyzn), w grupie kontrolnej osoby z nadwagą stanowiły 50,1%. Biorąc pod uwagę osoby z otyłością, odsetek ten wśród chorych na RZS wyniósł 26,5% (odpowiednio 27,5% kobiet oraz 22,7% mężczyzn), natomiast w grupie kontrolnej 26,8%. Odsetek osób z nadwagą i otyłością w grupie chorych na RZS był wysoki, biorąc jednak pod uwagę średnią wieku badanych oraz fakt corocznego wzrostu populacji osób z nadmierną masą ciała, nie odbiegał znacząco od wyników opisywanych dla populacji ogólnej w Polsce i w Europie.

W badaniu własnym, podobnie jak w badaniu Turesson i wsp. [136], nie wykazano istotnych statystycznie różnic w liczbie osób z nadwagą pomiędzy grupą badaną, a kontrolną (uwzględniając również podział na płeć). Według Kremers i wsp. odsetek pacjentów z rozpoznaną otyłością był niższy niż w badaniu własnym [133], natomiast w badaniu Gardette i wsp. udział ten był porównywalny [138]. W badaniach Turesson i wsp. średnia wartość BMI dla grupy badanej wynosiła 25,7 kg/m² (±4,6), podobnie jak w badaniu Crowsone i wsp. 27,0 kg/m² (±5,4) oraz własnym 27,4 kg/m² (±4,8) [116,136].

Biorąc pod uwagę fakt, że przewlekłe zapalenie może zmieniać skład ciała, nie wpływając na wartość BMI (wzrost ilości tkanki tłuszczowej kosztem masy mięśniowej), a BMI chorych na RZS może być nawet o 2 kg/m² mniejsze w porównaniu z populacją ogólną, do oceny otyłości można alternatywnie użyć pomiaru WC [139]. W praktyce, pomimo publikacji udowadniających wyższość WC nad BMI w szacowaniu ryzyka zgonu z powodu jakiegokolwiek przyczyny, WC nie jest stosowane do oceny nadwagi lub otyłości częściej niż BMI [140]. W pracy własnej oceniono również otyłość za pomocą WC. Danych oceniających WC, jako wskaźnik otyłości, jest dużo mniej zarówno dla populacji ogólnej, jak i chorych na RZS. W badaniu WOBASZ II otyłość brzuszną za pomocą WC rozpoznano u 45,7% kobiet i 32,2% mężczyzn [129]. Nieco mniejsze wartości uzyskano w badaniu własnym, gdzie u chorych na RZS osoby z otyłością stanowiły 32,3% (odpowiednio 35% kobiet oraz 22,7% mężczyzn), a w grupie kontrolnej 28,2%. Nadwagę natomiast stwierdzono u 21,6% chorych w grupie badanej (odpowiednio 16,2% kobiet oraz 40,9% mężczyzn) oraz 16,9% w grupie kontrolnej. Mniejsze wartości procentowe w porównaniu z populacją ogólną otrzymali również badacze populacji Duńczyków, gdzie otyłość w oparciu o WC stwierdzono u 27% kobiet i 24% mężczyzn [141].

W badaniu własnym, w grupie chorych na RZS, średnia wartość WC wyniosła 87,4 cm (±14,5) - 85,2 cm (±14,2) u kobiet oraz 95,5 cm (±13,3) u mężczyzn. W grupie kontrolnej średnia wartość WC wyniosła 87,2 cm (±14,2), podobnie jak w badaniu Linauskas i wsp. [141]. Porównując pod względem liczby przypadków nadwagi i otyłości grupę badaną z grupą kontrolną, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

ZDARZENIA SERCOWO - NACZYNIOWE

Najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na RZS są CVD [35]. W badaniu Van Doornum i wsp. porównano śmiertelność chorych na RZS oraz grupy kontrolnej w ciągu 30 dni od przebycia MACE. Wykazano, że trzydziestodniowa śmiertelność u chorych na RZS po przebyciu MACE wyniosła 17,6% i 10,8% w grupie kontrolnej. Iloraz szans zgonu chorych na RZS w odniesieniu do grupy kontrolnej po przebyciu zawału serca w tym badaniu wynosił 1,8 (95%CI 1,3-2,6). Ciekawą obserwacją był fakt, że u chorych na RZS i z zawałem serca wykonano zdecydowanie mniej zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) w porównaniu z grupą kontrolną. Fakt ten próbowano tłumaczyć innym charakterem rozmieszczenia blaszek miażdżycowych u chorych na RZS, czego następstwem była rzadsza kwalifikacja chorych do zabiegu PTCA [142]. Wyniki metaanaliz również wskazują na zwiększoną śmiertelność z powodu CVD wśród chorych na RZS. W jednej z metaanaliz obejmującej ponad 100 tysięcy pacjentów, chorzy na RZS mieli o 50% zwiększone ryzyko śmierci z powodu CVD niż grupa kontrolna [143], w innej o 60% [29]. Przyczynę zwiększonej śmiertelności tłumaczy się wpływem podwyższonych parametrów zapalnych, obecnością autooprzeciwciał (RF i/lub ACPA), czy stosowaniem GKS. Skuteczne leczenie może natomiast wywierać działanie protekcyjne [72,83]. W badaniu Provan i wsp. śmiertelność z powodu CVD była zwiększona u chorych z rozpoznaniem RZS postawionym w latach 1994-2003 w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast nie była zwiększona u pacjentów z rozpoznaniem RZS postawionym po 2004 r. [144]. W badaniu dotyczącym populacji kanadyjskiej Lacaille i wsp. wykazali stopniowe obniżanie współczynnika śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną wraz z czasem trwania obserwacji, a zwiększona śmiertelność dotyczyła osób z diagnozą RZS postawioną przed 2000 rokiem [145]. O zmniejszeniu współczynnika śmiertelności z powodu CVD w ostatnich latach świadczą również badania Myasoedova i wsp. W badaniach tych zaobserwowano spadek śmiertelności po przebyciu pierwszego epizodu CVD u chorych na RZS [146]. W badaniu Humphreys i wsp. porównano trend dotyczący śmiertelności w populacji chorych na RZS z populacją ogólną na przestrzeni czasu – wykazano spadające wartości

współczynników śmiertelności w obu grupach [147]. W badaniu własnym, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, w ciągu rocznej obserwacji nie stwierdzono zgonów wśród chorych na RZS. Fakt ten, może wynikać z niedużej grupy badanej i stosunkowo krótkiego okresu obserwacji.

Oprócz zwiększonej śmiertelności, również zwiększona chorobowość na wybrane CVD u chorych na RZS, jest ugruntowanym paradygmatem w literaturze dotyczącej tego zagadnienia. W metaanalizie obejmującej 14 badań (41 490 chorych na RZS) Avina-Zubieta i wsp. wykazali o 48% większe ryzyko wystąpienia epizodu CVD, w tym o 68% większe ryzyko wystąpienia zawału serca [143]. W populacji chorych na RZS obserwuje się zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, nawet bez uprzedniego wywiadu w kierunku choroby niedokrwiennej serca [148]. Zwiększoną tendencję do powstawania blaszek miażdżycowych oraz uszkodzenia mięśnia sercowego zaobserwowali również polscy badacze – wskazano na nasilenie miażdżycy w porównaniu z grupą kontrolną nawet u chorych z utrzymującą się niską aktywnością choroby [137]. Wśród chorych na RZS obserwuje się również pogorszenie wydolności mięśnia sercowego. W badaniu Løgstrup i wsp. wykazano korelację pomiędzy dużą aktywnością choroby, obecnością autoprzeciwciał oraz pogorszeniem funkcji lewej komory ocenianej na podstawie echokardiograficznej techniki śledzenia markerów akustycznych. Pacjentów z RZS i niewydolnością serca charakteryzuje częstsze występowanie dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [85]. Podobne wnioski dotyczą częstszego współwystępowania RZS oraz udaru mózgu. Szanse wystąpienia udarów: krwotocznego i niedokrwinnego w badaniu Wiseman i wsp. wynosiły odpowiednio: OR 1,64, (95%CI 1,32-2,05) i OR 1,68, (95%CI 1,11-2,53) w odniesieniu do populacji ogólnej [149].

Podsumowując zagadnienie związane z występowaniem CVD w grupie chorych na RZS, warto przytoczyć wyniki badania Myasoedova i wsp., które oceniało liczbę nowych przypadków CVD oraz śmiertelność z nimi związaną. Badacze porównali liczbę zdarzeń na przestrzeni dekad (1980-1989 vs 1990-1999 vs 2000-2009). Na podstawie wyników tego badania stwierdzono, że liczba CVD z czasem uległa zmniejszeniu. Co więcej, liczba nowych CVD w badanej populacji z RZS w latach 2000-2009 była porównywalna z grupą kontrolną [145]. W badaniu własnym oceniono retrospektywnie liczbę współistniejących CVD u chorych na RZS. Brano pod uwagę tylko te zdarzenia,

które wystąpiły po uprzednio postawionym rozpoznaniu RZS. Oceniono także prospektywnie liczbę nowych zdarzeń w okresie roku od włączenia chorego do badania. W ocenie retrospektywnej 12,7% pacjentów z RZS (vs 9,8% pacjentów w grupie kontrolnej) miało stwierdzone MACE. Pomimo, że liczba pacjentów z MACE w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej, różnica ta nie była istotna statystycznie ($p=0,633$). Podobne wyniki uzyskano po dwunastu miesiącach obserwacji. Wartość procentowa osób z nowym MACE wynosiła odpowiednio 4,9% w grupie badanej vs 2,8% w grupie kontrolnej. Również w tym przypadku różnice te nie były istotne statystycznie ($p=0,701$). Uzyskane wyniki stają w opozycji wobec obowiązującego paradygmatu o zwiększonym współczynniku chorobowości i śmiertelności z powodu CVD w grupie chorych na RZS, ale wpisują się w trend wyników najnowszych badań wspomnianych wcześniej Myaseodova i wsp. czy Lacaille i wsp. [145,146]. Niewątpliwe ograniczenia badania własnego, jak niewielka grupa badana i względnie krótki okres obserwacji, nie pozostają bez znaczenia w porównywaniu wyników z innymi badaniami. Dodatkowe trudności mogą wynikać z różnic w definiowaniu MACE w poszczególnych badaniach. I tak w badaniu Myasoedova i wsp. oceniono jedynie osoby z zawałem serca czy udarem mózgu, a w badaniu Lacaille i wsp. używano definicji CVD bez określenia konkretnych jednostek chorobowych, które według autora ten skrót powinien obejmować [145,146].

CZYNNIKI RYZYKA CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH ZWIĄZANE Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

W przypadku chorych na RZS, zwiększone ryzyko CVD nie jest spowodowane jedynie wpływem klasycznych czynników ryzyka. W wielu pracach próbuje się wyodrębnić, które elementy specyficzne dla patomechanizmu RZS wpływają na rozwój CVD. Uwaga badaczy koncentruje się szczególnie na stanie zapalnym, który sprzyja powstawaniu miażdżycy i jej powikłaniom w postaci CVD [45]. W badaniu Ruscitti i wsp. oceniono nasilenie miażdżycy u chorych na RZS. W okresie trzyletniej obserwacji wykazano związek między średnim stężeniem CRP i ACPA oraz okresem utrzymania remisji RZS, a rozwojem miażdżycy mierzonym za pomocą grubości kompleksu intima-media (ang. carotid intimal medial thickness, CIMT) [150].

W przypadku chorych na RZS stan zapalny, oprócz wykładników laboratoryjnych, będzie się manifestował klinicznie – zapaleniem stawów. W badaniu Im i wsp. wykazano, że parametry oceniające aktywność choroby takie jak: liczba bolesnych stawów i OB były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi rozwoju blaszek miażdżycowych u pacjentów z RZS [151]. Spadek aktywności choroby natomiast wiąże się redukcją ryzyka CVD – dane z rejestru CORRONA wykazały, że spadek aktywności RZS średnio o 10 punktów ocenianej w skali CDAI korelował ze spadkiem ryzyka CVD o 21% [152].

W badaniu własnym oceniono parametry zapalne w grupie badanej i kontrolnej oraz oceniono aktywność choroby z użyciem wskaźnika SDAI u chorych na RZS. W ocenie prospektywnej stwierdzono, że pacjenci z RZS, u których w obserwacji potwierdzono wystąpienie MACE mieli istotnie statystycznie wyższą liczbę bolesnych stawów ($p=0,017$) w porównaniu chorymi, u których MACE nie stwierdzono. Pacjenci z RZS i liczbą bolesnych stawów >13 , mieli 27,6 razy większą szansę wystąpienia MACE w rocznej obserwacji (OR 27,6, CI 95% 3,7-204,5, $p<0,001$). Badanie liczby bolesnych stawów stanowi istotny element oceny aktywności choroby. Wynik tej oceny uwzględniany jest w powszechnie stosowanych wskaźnikach oceny aktywności choroby takich jak: SDAI, CDAI czy DAS28. Badanie to jest wykonywane przez lekarza, a jego wynik może być zależny od jego doświadczenia. W badaniu na podstawie rejestru CORRONA aktywność choroby oceniano w skali CDAI, która opiera się jedynie na wywiadzie i badaniu przedmiotowym, a nie uwzględnia wyników badań laboratoryjnych [152]. W badaniu Mackey i wsp. natężenie bólu stawów mierzone za pomocą samooceny badanych kobiet z RZS pozytywnie korelowało z ryzykiem wystąpienia MACE. Co ciekawe, w badaniu tym nie wykazano podobnej zależności w odniesieniu do stężenia RF czy ACPA [153]. W badaniu oceniającym kardioprotekcyjny wpływ leczenia inhibitorami receptora IL-6 stwierdzono natomiast, że obniżenie aktywności choroby ocenione za pomocą skali DAS28, a także (niezależnie) zmniejszenie ilości obrzękniętych i bolesnych stawów wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia MACE [154].

Obok wykładników stanu zapalnego, serologiczne markery RZS (RF i ACPA) związane są występowaniem CVD. W badaniu Humphreys i wsp. największy współczynnik śmiertelności zaobserwowano u pacjentów z RZS z obecnym w surowicy krwi RF bądź ACPA [147]. Alemao i wsp. wykazali związek pomiędzy mianem RF

i ACPA, a śmiertelnością u chorych na RZS [83]. W badaniu Liang i wsp. obecność RF wiązała się większym ryzykiem chorobowości oraz śmiertelności z powodu CVD zarówno u chorych z rozpoznaniem RZS, jak i w populacji osób z obecnym RF, ale niespełniających kryteriów klasyfikacyjnych RZS [155]. W badaniach nad ACPA wykazano natomiast ich wpływ na powstawanie zwapnień w tętnicach wieńcowych, co skutkowało zaburzeniami ich funkcji [156] oraz nieprawidłową budową i funkcją lewej komory serca [85,157].

W badaniu własnym oceniono: liczbę osób z obecnością RF i ACPA oraz stężenie tych parametrów w surowicy krwi w chwili włączenia do badania. W ocenie prospektywnej stwierdzono, że pacjenci z RZS, u których w obserwacji potwierdzono wystąpienie MACE, mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie RF w surowicy ($p=0,021$), natomiast stężenie ACPA było porównywalne w obu grupach. Pacjenci z RZS i ze stężeniem RF >101 IU/ml mieli 9,6 razy większe szanse wystąpienia MACE (OR 9,6, 95%CI 1,2-80, $p = 0,036$). W ocenie retrospektywnej stwierdzono, że pacjenci z RZS i ze stężeniem RF $>33,6$ IU/ml mieli 8,1 razy większe szanse występowania MACE w przeszłości (OR 8,1, 95%CI 1,0-64,8, $p=0,048$). Natomiast u chorych z RZS i ze stężeniem ACPA $>80,0$ RU/ml iloraz szans współwystępowania MACE w przeszłości wyniósł 11,2 (OR 11,2, 95%CI 2,3-55,6, $p=0,004$). Wyniki pracy własnej nie odbiegają znacząco od wyników innych prac i wskazują na rolę RF i ACPA w występowaniu MACE.

Wpływ znaczenia hiperurykemii na występowanie CVD jest coraz częściej raportowany w badaniach naukowych [57-59,61]. Nieliczne prace skupiają się nad wpływem podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy na ryzyko MACE wśród chorych na RZS. W badaniu Kuo i wsp. oceniono wpływ stężenia kwasu moczowego na ryzyko CVD u chorych na RZS oraz u osób zdrowych. Stwierdzono, że wśród chorych na RZS, podwyższone stężenie kwasu moczowego nie było związane ze zwiększonym ryzykiem zawału serca czy niewydolności serca, ale wiązało się z częstszym występowaniem schorzeń tętnic obwodowych. W grupie pacjentów, u której nie stwierdzono RZS, hiperurykemia wiązała się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności serca. W obu grupach natomiast, hiperurykemia wiązała się ze zwiększoną ogólną śmiertelnością [63]. W temacie związku stężenia kwasu moczowego i ryzyka CVD odmienne wnioski przedstawili Panoulas i wsp. Według tego

badania hiperurykemia wiązała się ze zwiększonym ryzykiem CVD [158]. W badaniu Chiou i wsp. oceniającym występowanie podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi chorych na RZS, badano również wpływ tego zjawiska na występowanie CVD. Stwierdzono, że pacjenci ze stężeniem kwasu moczowego w przedziale 6,8-8,0 mg/dl mieli większe ryzyko zgonu z powodu CVD [159]. W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu kwasu moczowego pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Różnice te wykazano pomiędzy chorymi na RZS z MACE oraz chorymi RZS bez MACE (zarówno w analizie prospektywnej, jak i retrospektywnej). Stwierdzono, że chorzy na RZS i ze stężeniem kwasu moczowego >411 umol/l mieli 11,7 razy większe szanse wystąpienia MACE w trakcie rocznej obserwacji (OR 11,7, 95%CI 1,8-78,1; p=0,010). Dodatkowo, pacjenci z RZS i ze stężeniem kwasu moczowego >411 umol/l mieli 12,4 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 12,4, 95%CI 3,1-50,0; p<0,001). Wyniki te sugerują możliwą rolę stężenia kwasu moczowego w powstawaniu CVD u chorych z RZS, a temat ten wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

U chorych z agresywnym przebiegiem RZS częściej obserwuje się występowanie objawów pozastawowych. W badaniu Turesonmi i wsp. chorzy z manifestacjami pozastawowymi w przebiegu RZS mieli istotnie statystycznie wyższe ryzyko pierwszego epizodu CVD (HR 3,16, 95%CI 1,58-6,33; p<0,001) w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono manifestacji pozastawowych [160]. Związek pomiędzy współistniejącym zapaleniem naczyń oraz śródmiąższowymi zmianami płucnymi, a ryzykiem CVD wykazali również w swojej pracy Maradit-Kremers i wsp. [105]. Badania potwierdziły również związek ze zwiększoną śmiertelnością, a obecną manifestacją pozastawową u chorych na RZS [161]. W badaniu własnym wykazano, że pacjenci z RZS i manifestacjami pozastawowymi mieli większe szanse wystąpienia MACE w porównaniu z osobami, które objawów pozastawowych nie prezentowały (OR 28,3, 95%CI 2,9-275,1; p=0,004). Obserwacja ta jest zbieżna z przytoczonymi danymi literaturowymi. Trudności w porównywaniu wyników badań oceniających manifestacje pozastawowe mogą wynikać z różnic w definiowaniu tych manifestacji przez badaczy. Dodatkowo, z uwagi na mnogość manifestacji pozastawowych, ich liczba w badaniach może być niedoszacowana, w szczególności w badaniach retrospektywnych, opartych o dane zawarte w dokumentacji medycznej. W badaniu własnym pacjenci

nie byli poddani pełnej ocenie w kierunku wszystkich możliwych manifestacji pozastawowych, stąd istnieje ryzyko ich niedoszacowania. Oceniano głównie włóknienie płuc oraz obecność reumatoidalnych guzków pozastawowych.

Przedstawiona praca jest aktualne jedynym znanym autorce badaniem oceniającym prospektywnie zależność pomiędzy poszczególnymi klasycznymi i związanymi z RZS czynnikami ryzyka wystąpienia CVD w populacji polskiej. Ograniczeniami badania są mała grupa badana oraz krótki okres obserwacji.

Ocena ryzyka CVD oparta o klasyczne czynniki ryzyka jest możliwa do przeprowadzenia przez lekarza każdej specjalności. W przypadku chorych na RZS ocena ta jest jednak niemiarodajna, ponieważ nie uwzględnia czynników ryzyka CVD związanych z RZS, a pacjenci wymagają dokładnej oceny pod tym kątem. Skoro proces leczniczy dotyczący RZS spoczywa na barkach reumatologa, uzasadnione wydaje się, aby lekarz prowadzący, oprócz decyzji terapeutycznych, brał udział również w działaniach profilaktycznych związanych z prewencją CVD u chorych na RZS.

6. WNIOSKI

1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych występują w badanej populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z podobną częstością jak w populacji chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów.
2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe występują w badanej populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z podobną częstością jak w populacji chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów.
3. Największy wpływ na zwiększoną szansę wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów mają: obecność manifestacji pozastawowych choroby, palenie papierosów, duża liczba bolesnych stawów, zwiększone stężenie kwasu moczowego oraz czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi.

7. STRESZCZENIE

WSTĘP

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, postępująca, układowa choroba o etiologii autoimmunologicznej. Proces zapalny obejmuje głównie błonę maziową stawów doprowadzając do stopniowej destrukcji chrząstki. Choroba może mieć również przebieg ogólnoustrojowy z zajęciem narządów wewnętrznych. Badania dowodzą, że wielochorobowość częściej dotyczy populacji chorych na RZS w porównaniu z populacją ogólną. Obecność chorób współistniejących wiąże się z gorszymi efektami leczenia u pacjentów z RZS, z gorszą sprawnością fizyczną, z pogorszeniem jakości życia i zwiększoną śmiertelnością. Choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. cardiovascular diseases, CVD) są jednymi z najczęściej rozpoznawanych chorób współistniejących z RZS, a śmiertelność z tego powodu jest 42-60% większa w porównaniu z populacją ogólną. Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że rocznie na świecie umiera 17,5 mln (w Europie 4 mln) osób z powodu CVD, co stanowi najczęstszą przyczynę zgonów, a trend ten utrzymuje się od ponad 20 lat. Brakuje badań epidemiologicznych dotyczących współwystępowania RZS i CVD w populacji polskiej.

CELE PRACY

Do głównych celów niniejszej pracy należało: ocena częstości występowania wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów; ocena wpływu wybranych parametrów klinicznych oraz laboratoryjnych na szanse wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

PACJENCI I METODY

Grupę badaną stanowiło 102 pacjentów, 80 kobiet oraz 22 mężczyzn, w wieku od 28 do 85 lat (śr. $60,5 \pm 12,3$) z rozpoznaniem RZS na podstawie kryteriów ACR z 1987 r. lub kryteriów EULAR/ACR z 2010 r. Grupę kontrolną stanowiło 71 pacjentów, 40 kobiet oraz 31 mężczyzn, w wieku od 40 do 88 lat (śr. $62 \pm 11,0$) z rozpoznaniem

choroby zwyrodnieniowej stawów. W grupie badanej była istotnie statystycznie większa liczba kobiet niż w grupie kontrolnej ($p=0,030$). U wszystkich pacjentów zebrano wywiad z uwzględnieniem przebytych CVD. Wykonano badanie przedmiotowe, wybrane badanie laboratoryjne oraz obrazowe. U chorych na RZS oceniono aktywność choroby w skali SDAI. Następnie oceniono, czy w ciągu roku wystąpił punkt końcowy (nowy epizod: niewydolności serca, stabilnej choroby wieńcowej, niestabilnej choroby wieńcowej, udaru mózgu, przemijającego niedokrwienia mózgu czy nagłej śmierci sercowej). Dokonano analizy statystycznej uzyskanych wyników. Wykazane różnice przyjęto za istotne statystycznie przy poziomie istotności $p<0,05$.

WYNIKI

Analizowane grupy ogólnie, jak i z podziałem na płeć, były porównywalne pod względem wieku, BMI oraz obwodu talii (waist circumference, WC). W grupie chorych na RZS, w chwili włączenia do badania, odsetek chorób współistniejących wynosił: 51,9% – nadciśnienie tętnicze, 13,7% – cukrzyca, 59,8% – hipercholesterolemia, 37,2% – nadwaga w oparciu o BMI, 21,6% – nadwaga w oparciu o WC, 32,3% – otyłość w oparciu o BMI, 32,3% – otyłość w oparciu o WC. 16,6% osób paliło papierosy. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w liczbie chorób współistniejących oraz liczbie osób palących papierosy pomiędzy grupą badaną, a kontrolną.

W chwili włączenia do badania, liczba przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) wynosiła odpowiednio: 12,7% w grupie chorych na RZS i 9,8% w grupie kontrolnej. W trakcie rocznej obserwacji liczba osób z nowo rozpoznany MACE wynosiła odpowiednio 4,9% i 2,8%. Nie stwierdzono różnic statystycznych w liczbie przebytych i rozpoznanych de novo MACE.

Grupa chorych na RZS i z przebyłym MACE oraz grupa chorych na RZS bez przebytego MACE zostały porównane pod kątem następujących zmiennych: wiek, parametry antropometryczne, wyniki badań laboratoryjnych krwi oraz obecność manifestacji pozastawowych. Stwierdzono, że osoby chore na RZS i z przebyłym MACE były istotnie statystycznie starsze ($p=0,014$), częściej stwierdzano u nich manifestacje pozastawowe ($p<0,001$), miały wyższe stężenie kwasu moczowego ($p=0,022$), kreatyniny ($p<0,001$), RF ($p=0,024$) i ACPA ($p=0,008$). Dla zmiennych, dla których

wykazano różnice statystyczne obliczono szanse występowania MACE w przeszłości. Chorzy na RZS oraz z obecną manifestacją pozastawową mieli 15,9 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 15,9, CI 95% 3,9-65,2, $p < 0,001$). Chorzy na RZS i ze stężeniem kwasu moczowego >411 $\mu\text{mol/l}$ mieli 12,4 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 12,4, CI 95% 3,1-50,0, $p < 0,001$). Chorzy na RZS i ze stężeniem RF $>33,6$ IU/ml mieli 8,1 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 8,1, CI 95% 1,0-64,8, $p = 0,048$). Chorzy z RZS i ze stężeniem ACPA >80 RU/ml mieli 11,2 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 11,2 CI 95% 2,3-55,6 $p = 0,004$). Chorzy z RZS i ze stężeniem kreatyniny >80 $\mu\text{mol/l}$ mieli 15 razy większe szanse współwystępowania MACE w przeszłości (OR 15,0 CI 95% 3,0-74,9 $p = 0,001$).

Grupa chorych na RZS i ze stwierdzonym MACE oraz grupa chorych na RZS, u której MACE nie wystąpiło zostały porównane pod kątem następujących zmiennych: wiek, parametry antropometryczne, wyniki badań laboratoryjnych krwi, obecność manifestacji pozastawowych, czas trwania choroby oraz aktywność choroby mierzona w skali SDAI. Stwierdzono, że osoby chore na RZS i ze stwierdzonym MACE częściej paliły papierosy ($p = 0,032$), częściej występowały u nich manifestacje pozastawowe ($< 0,002$), miały wyższe stężenie kwasu moczowego ($p = 0,041$), RF ($p = 0,021$) oraz większą liczbę bolesnych stawów ($p = 0,017$). Dla zmiennych, dla których wykazano różnice statystyczne, obliczono szanse wystąpienia MACE w rocznej obserwacji. Stwierdzono, że chorzy palący papierosy mieli 8,9 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 8,9 CI 95% 1,4-58,1 $p = 0,032$). Chorzy na RZS z obecną manifestacją pozastawową mieli 28,3 razy większe szanse występowania MACE w ciągu roku (OR 28,3, CI 95% 2,9-275,1, $p = 0,002$). Chorzy na RZS ze stężeniem kwasu moczowego >411 $\mu\text{mol/l}$ mieli 11,7 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 11,7, CI 95%, 1,8-78,1, $p = 0,010$). Chorzy na RZS i ze stężeniem RF >101 IU/ml mieli 9,6 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 9,6, CI 95%, 1,2-80, $p = 0,036$). Chorzy na RZS z liczbą bolesnych stawów >13 mieli 27,6 razy większe szanse wystąpienia MACE w ciągu roku (OR 27,6, CI 95% 3,7-204,5, $p < 0,001$).

WNIOSKI

1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych występują w badanej populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z podobną częstością jak w populacji chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów.
2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe występują w badanej populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów z podobną częstością jak w populacji chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów.
3. Największy wpływ na zwiększoną szansę wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów mają: obecność manifestacji pozastawowych choroby, palenie papierosów, duża liczba bolesnych stawów, zwiększone stężenie kwasu moczowego oraz czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi.

8. SUMMARY

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive, systemic disease of autoimmune aetiology. The inflammatory process primarily affects the synovial membrane of joints, leading to gradual cartilage destruction. This condition may also have a systemic character and involve internal organs. The research shows that the population of RA patients more frequently experience multiple morbidities compared to the general population. Concomitant diseases are associated with poorer treatment outcomes in RA patients as well as their worse physical function or quality of life and higher mortality rates. Cardiovascular diseases (CVDs) are among the most commonly diagnosed RA comorbidities characterised by 42% to 60% higher mortality rates than those noted in the general population. The World Health Organization reports 17.5 million CVD deaths per year worldwide (of which 4 million cases in Europe). Cardiovascular diseases are the most common causes of death and this trend has maintained for over 20 years. There are no epidemiological research data related to RA and CVD co-existence in the Polish population.

OBJECTIVES

The main objectives of the present paper are as follows: assessment of the prevalence of selected cardiovascular risk factors in a group of patients with rheumatoid arthritis; assessment of the incidence of major adverse cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis; assessment of the effects of selected clinical and laboratory parameters on the odds of major adverse cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis.

PATIENTS AND METHODS

The study group consisted of 102 patients, 80 females and 22 males, aged 28 to 85 (60.5 ± 12.3), with RA diagnosed as per the 1987 ACR criteria or the 2010 EULAR/ACR criteria. The control group consisted of 71 patients, 40 females and 31 males, aged 40 to 88 (62 ± 11.0), with diagnosed osteoarthritis. A statistically significant greater number of females were included in the study group compared to the

control group ($p=0.030$). A medical history, including CVD, was collected from each patient. A physical exam, selected laboratory tests and imaging scans were performed. The SDAI scores were used to assess disease activity. Further assessment included occurrence of the endpoint (a new episode of cardiac failure, stable coronary artery disease, unstable coronary artery disease, stroke, transient ischaemic attack or sudden cardiac death) over a one-year period. A statistical analysis of the findings was performed. The differences were assumed statistically significant at $p<0.05$.

RESULTS

The analysed groups were comparable in terms of the age, BMI and waist circumference (WC) parameters, both overall and following the gender-related stratification. The baseline comorbidity rates in the RA group were as follows: 51.9% - hypertension, 13.7% - diabetes, 59.8% - hypercholesterolaemia, 37.2% - overweight (based on the BMI parameter), 21.6% - overweight (based on the WC parameter), 32.3% - obesity (based on the BMI parameter), 32.3% - obesity (based on the WC parameter). 16.6% of the patients were cigarette smokers. No statistically significant differences in the numbers of comorbidities or smokers were observed between the study group and the control group.

The baseline numbers of previously experienced major adverse cardiovascular events (MACEs) were 12.7% and 9.8% in the RA group and the control group, respectively. The numbers of newly diagnosed MACE cases during a one-year observation period were 4.9% and 2.78%, respectively. No statistically significant differences in the numbers of previous and newly diagnosed MACE cases were observed between both groups.

The subgroup of patients with RA and a history of MACE was compared with the RA and non-MACE subgroup in terms of the age, anthropometric parameters, blood test findings and the presence of extra-articular manifestations. The patients with RA and a history of MACE were found statistically significantly older ($p=0.014$); they experienced extra-articular manifestations more frequently (<0.001) as well as they had higher levels of uric acid ($p=0.022$), creatinine ($p<0.001$), RF ($p=0.008$) and ACPA ($p=0.024$). The odds of a history of concomitant MACE were determined for the variables with demonstrated statistical differences. The odds of a history of concomitant MACE

were 15.9-fold higher among the patients with RA and extra-articular manifestations (OR 15.9, CI 95%, 3.9-65.2, $p<0.001$). The odds of a history of concomitant MACE were 12.4-fold higher among the patients with RA and uric acid levels of $>411\text{ }\mu\text{mol/L}$ (OR 12.4, CI 95%, 3.1-50.0, $p<0.001$). The odds of a history of concomitant MACE were 8.1-fold higher among the patients with RA and RF levels of $>33.6\text{ mmol/L}$ (OR 8.1, CI 95%, 1.0-64.8, $p=0.048$). The odds of a history of concomitant MACE were 11.2-fold higher among the patients with RA and ACPA levels of $>80\text{ mmol/L}$ (OR 11.2, CI 95%, 2.3-55.6, $p=0.004$).). The odds of a history of concomitant MACE were 15.0-fold higher among the patients with RA and creatinine levels of $>80\text{ mmol/L}$ (OR 15.0, CI 95%, 3.0-74.9, $p=0.001$).

The subgroup of patients with RA and MACE diagnosed during the one-year observation period was compared with the RA and non-MACE subgroup in terms of the age, anthropometric parameters, blood test findings, the presence of extra-articular manifestations, disease duration and the disease activity (SDAI). The patients with RA and diagnosed MACE more frequently smoked cigarettes ($p=0.032$), more frequently experienced extra-articular manifestations (<0.002) and demonstrated higher uric acid ($p=0.041$) and RF ($p=0.021$) levels as well as higher tender joint count values ($p=0.017$). The odds of MACE occurrence within the one-year observation period were determined for the variables with demonstrated statistical differences. The odds of MACE occurrence within a year were 8.9-fold higher among the smokers (OR 8.9, CI 95%, 1.4-58.1, $p=0.032$). The odds of MACE occurrence within a year were 28.3-fold higher among the patients with RA and extra-articular manifestations (OR 28.3, CI 95%, 2.9-275.1, $p=0.002$). The odds of MACE occurrence within a year were 11.7-fold higher among the patients with RA and uric acid levels of $>411\text{ }\mu\text{mol/L}$ (OR 11.7, CI 95%, 1.8-78.1, $p=0.010$). The odds of MACE occurrence within a year were 9.6-fold higher among the patients with RA and RF levels of $>101\text{ IU/mL}$ (OR 9.6, CI 95%, 1.2-80, $p=0.036$). The odds of MACE occurrence within a year were 27.6-fold higher among the patients with RA and >13 tender joints (OR 27.6, CI 95%, 3.7-204.5, $p<0.001$).

CONCLUSIONS

1. Risk factors for cardiovascular diseases occur in patients with rheumatoid arthritis with a similar frequency as in patients with osteoarthritis.
2. Cardiovascular events occur in patients with rheumatoid arthritis with a similar frequency as in patients with osteoarthritis.
3. The greatest impact on the increased odds of cardiovascular events in the group of patients with rheumatoid arthritis has extra-articular manifestations, smoking habit, a large number of painful joints, increased uric acid and rheumatoid factor concentration.

9. PIŚMIENNICTWO

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 22; 388(10055): 2023-2038.
2. Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1963; 6: 138–58.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3): 315–24.
4. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol*. 2019; 17; 59(1): 2.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(9): 1580–8.
6. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Seriola B, et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(8): 729–35.
7. Feldmann M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2002; 2(5): 364–71.
8. Davis JM, Matteson EL, American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(7): 659–73.
9. Koskinen E, Hannonen P, Sokka T. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *J Rheumatol*. 2009; 36(9): 1873–5.
10. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(9): 1241-1248.

11. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2328–37.
12. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012; 51 Suppl 5 :v3-11.
13. Doody KM, Bottini N, Firestein GS. Epigenetic alterations in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Epigenomics*. 2017; 9(4): 479–92.
14. Hammaker D, Firestein GS. Epigenetics of inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(2): 188–96.
15. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(2): R61.
16. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010; 81(2): 223–30.
17. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, et.al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2017; 56(8): 1254–63
18. Willis VC, Demoruelle MK, Derber LA, Chartier-Logan CJ, et al. Sputum Autoantibodies in Patients With Established Rheumatoid Arthritis and Subjects at Risk of Future Clinically Apparent Disease. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(10): 2545–54.
19. Wu H-J, Ivanov II, Darce J, Hattori K, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010; 32(6): 815–27.
20. Iwaszkiewicz C, Leszczyński P. Serological markers in the diagnosis of rheumatoid arthritis — a clinician’s perspective. *Forum Reumatol*. 2018; 4(3): 169–77.

21. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown E, Fraenkel L. Treat to Target in Rheumatoid Arthritis: Fact, Fiction or Hypothesis? *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2014; 66(4): 775–82.
22. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012; 51 Suppl 6: vi16-20.
23. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11: S14-S36
24. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019; 33(5): 101482.
25. Nikiphorou E, Konan S, MacGregor AJ, Haddad FS, et al. The surgical treatment of rheumatoid arthritis. *Bone Jt J*. 2014; 96-B(10): 1287–9.
26. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(6): 685–99
27. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an

- international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1): 62–8.
28. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6): 965–73.
29. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009; 48(10): 1309–13.
30. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambardzumyan K, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *RMD Open.* 2017; 3(2): e000458
31. World Health Organization. Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (dostęp: styczeń 2022 r.)
32. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> (dostęp: styczeń 2022 r.)
33. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. <https://ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf> (dostęp: styczeń 2022 r.)
34. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. <https://kampania17celow.pl/wp-content/uploads/2017/06/sytuacja-zdrowotna-ludnosci-w-polsce-2016-s.pdf> (dostęp: styczeń 2022 r.)
35. Ometto F, Fedeli U, Schievano E, Botsios C, et al. Cause-specific mortality in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(4): 636–42.

36. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(6): 929–34.
37. Piepoli F, Hoes AW, Agewall S et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 821–936.
38. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(11): 1920–5.
39. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2016; 387(10022): 957–67.
40. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. <https://nadcisnienietetnicze.pl/wytyczne-ptnt> (dostęp: styczeń 2022 r.)
41. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006; 144(4): 249–56.
42. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006; 33(11):2167–72.
43. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, et al. Interrelationships Among Circulating Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(10): 1668–73.
44. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, John H, Treharne GJ, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008; 47(9):1286–98.

45. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018; 361: k1036.
46. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 26; 375(9733): 2215-22.
47. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19(12): 734–46.
48. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, Chinoy H, et al. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021; 10(2): 125–31.
49. Joseph RM, Movahedi M, Dixon WG, Symmons DPM. Smoking-Related Mortality in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Arthritis Care Res*. 2016; 68(11): 1598–606.
50. Skeoch S, Cristinacce PLH, Williams H, Pemberton P, et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 827.
51. de Rooy DPC, van Nies J a. B, Kapetanovic MC, Kristjansdottir H, et al. Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: a study on six cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(7): 1384–7.
52. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3): 482–7.

53. Liao KP, Playford MP, Frits M, Coblyn JS et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(2): e001588.
54. World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (dostęp: styczeń 2022 r.)
55. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, Glynn RJ et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract.* 2010; 4(3): e171–81.
56. Kang Y, Park H-J, Kang M-I, Lee H-S, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(6): R194.
57. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(2): 170–80.
58. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(1): 15–24.
59. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(7): 885–92.
60. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role. *Intern Emerg Med.* 2007; 2(1):1.
61. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2011; 63(1): 102–10
62. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1): 85.

63. Kuo D, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Hyperuricemia and incident cardiovascular disease and noncardiac vascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheumatol*. 2014; 2014: 523897.
64. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382(9889): 339–52.
65. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(4): 571–84.
66. Hürlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F. [Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis]. 2004; 29(8): 760–8.
67. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, Engmann JEL, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1214–24.
68. Undas A, Gissel M, Kwasny-Krochin B, Glusko P, et al. Thrombin generation in rheumatoid arthritis: dependence on plasma factor composition. *Thromb Haemost*. 2010; 104(2): 224–30.
69. Zimmerman MC, Clemens DL, Duryee MJ, Sarmiento C, et al. Direct antioxidant properties of methotrexate: Inhibition of malondialdehyde-acetaldehyde-protein adduct formation and superoxide scavenging. *Redox Biol*. 2017; 13: 588–93.
70. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, Wang X, et al. Improvement of High-Density Lipoprotein Function in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With Methotrexate Monotherapy or Combination Therapies in a Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017; 69(1): 46–57.
71. Liu D, Li X, Zhang Y, Kwong JS-W, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 1685–95.

72. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(3): 480–9.
73. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA et al., Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003; 107(25): 3133–40.
74. Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32(7): 1213–8.
75. Daïen CI, Fesler P, du Cailar G, Daïen V, et al. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(6): 881–7.
76. Wasko MC, Hsia EC, Kirkham B, Touboul P-J, et al. Effect of golimumab on carotid atherosclerotic disease measures and cardiovascular events in inflammatory arthritides. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2014; 20(1): 1–10.
77. Popa C, van Tits LJH, Barrera P, Lemmers HLM, et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6): 868–72.
78. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With

- Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2017; 69(6): 1154–64.
79. Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS, Schulte DM, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2013; 229(1): 174–81.
 80. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(8): 1048–54.
 81. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus*. 2017; 9(4): e1144.
 82. Strohmayer EA, Krakoff LR. Glucocorticoids and cardiovascular risk factors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40(2): 409–17, ix.
 83. Alemao E, Bao Y, Weinblatt ME, Shadick N. Association of Seropositivity and Mortality in Rheumatoid Arthritis and the Impact of Treatment With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Results From a Real-World Study. *Arthritis Care Res*. 2020; 72(2): 176–83.
 84. Majka DS, Vu T-HT, Pope RM, Teodorescu M, et al. Association of Rheumatoid Factors With Subclinical and Clinical Atherosclerosis in African American Women: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Care Res*. 2017; 69(2): 166–74.
 85. Løgstrup BB, Deibjerg LK, Hedemann-Andersen A, Ellingsen T. Left ventricular function in treatment-naïve early rheumatoid arthritis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2014; 4(2): 79–86.
 86. Giles JT, Fert-Bober J, Park JK, Bingham CO, et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(1): R39.

87. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, et al.. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(2): 102735.
88. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(1): 70–5.
89. Ajeganova S, Andersson MLE, Frostegård J, Hafström I. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset: a 10-year observational cohort study. *J Rheumatol.* 2013; 40(12): 1958–66.
90. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 17–28.
91. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, et al. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6): 998-100394.
92. Banach, M., Burchardt, P., Chlebus, K., Dobrowolski, P., et al. (2021). Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. *Lekarz POZ Supplement.*
93. Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 May; 22(3): 199-209
94. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Kardiologia Pol Pol Heart J.* 2018; 76(10): 1383–415
95. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review. *JAMA.* 2021; 325(11): 1088-1098

96. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005; 365(9474): 1877-89.
97. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 2002; 359(9313): 1173–7
98. Bili A, Tang X, Pranesh S, Bozaite R, et al. Tumor necrosis factor α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2014; 66(3): 355–63.
99. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, et al. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res*. 2019; 71(8): 1004–18.
100. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021; 398(10304): 957–80.
101. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors and selected cardiovascular diseases in hypertensive and normotensive participants in the adult Polish population: The WOBASZ II study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(28): e21149.
102. Zdrojewski T, Wizner B, Więcek A, et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J Hypertens*. 2016; 34(3): 532-538.
103. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014; 63(2): 206–13.
104. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case–control analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2612–21.

105. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 722–32.
106. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(1): 28–33.
107. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4(2): 130–5.
108. Bartels CM, Johnson H, Voelker K, Thorpe C, et al. Impact of Rheumatoid Arthritis on Receiving a Diagnosis of Hypertension Among Patients with Regular Primary Care. *Arthritis Care Res.* 2014; 66(9): 1281–8.
109. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 157: 107843.
110. Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ oraz pacjentów. https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%C5%84co wy.pdf (dostęp: styczeń 2022)
111. Albrecht K, Luque Ramos A, Hoffmann F, Redeker I, et al. High prevalence of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: results from a questionnaire survey linked to claims data. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018; 57(2): 329–36.
112. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103(2): 150–60.
113. van Raalte DH, Kwa KAA, van Genugten RE, Tushuizen ME, et al. . Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism.* 2013; 62(4): 568–77.

114. World Health Organization. Prevalence-of-tobacco-use-eng.pdf
https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/447323/Prevalence-of-tobacco-use-eng.pdf (dostęp: styczeń 2022r.)
115. Raport Głównego Inspektora Sanitarnego: <https://www.gov.pl/web/gis/postawy-polakow-wobec-palenia-tytoniu--raport-2017> (dostęp: styczeń 2022r.)
116. Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda E, Kitas GD, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1): 48–54.
117. Alemao E, Cawston H, Bourhis F, Al M, et al. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016; 55(5): 809–16.
118. Boechat N de O, Ogusku MM, Boechat AL, Sadahiro A. Interaction between Smoking and HLA-DRB1*04 Gene Is Associated with a High Cardiovascular Risk in Brazilian Amazon Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE.* 2012; 7(8): e41588.
119. Jeong H, Baek SY, Kim SW, Eun YH, et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS ONE.* 2017; 12(4): e0176260.
120. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WSet al., Insulin Resistance in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015; 67(3): 626–36.
121. Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A, Davignon J-L, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011; 78(2): 179–83.
122. Alemao E, Cawston H, Bourhis F, Al M, et al., Comparison of cardiovascular risk algorithms in patients with vs without rheumatoid arthritis and the role of C-reactive protein in predicting cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2017; 56(5): 777–86.
123. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with

- rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0117952.
124. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(10): 689–700.
 125. Ikdahl E, Wibetoe G, Rollefstad S, Salberg A, et al. Guideline recommended treatment to targets of cardiovascular risk is inadequate in patients with inflammatory joint diseases. *Int J Cardiol*. 2019; 274: 311–8.
 126. Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, Imazato T, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011; 31(4): 451–6.
 127. World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
 128. Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, et al. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018; 28(2): 295–300.
 129. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, Bielecki W, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005). *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 662–71.
 130. Narodowy Test Zdrowia Polaków. <https://narodowytestzdrowia.medonet.pl/>. (dostęp: styczeń 2022r.)
 131. EUROSTAT. Overweight and obesity. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_BMI_statistics#Obesity_in_the_EU:_gender_differences (dostęp: styczeń 2022r.)
 132. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 557–67.

133. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau TM, Roger VL, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(8): 2268–74.
134. England BR, Sayles H, Michaud K, Caplan L, et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016; 68(1): 36–45.
135. de Resende Guimarães MFB, Rodrigues CEM, Gomes KWP, Machado CJ, et al. High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Adv Rheumatol.* 2019; 59(1): 44.
136. Turesson C, Bergström U, Pikwer M, Nilsson J-Å, et al. A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016; 55(2): 307–14.
137. Biskup M, Biskup W, Majdan M, Targońska-Stepniak B. Cardiovascular system changes in rheumatoid arthritis patients with continued low disease activity. *Rheumatol Int.* 2018; 38(7): 1207–15.
138. Gardette A, Ottaviani S, Sellam J, Berenbaum F, et al. Body mass index and response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2016; 46(12):1048–52.
139. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018; 2:10.
140. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, et al. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *The BMJ.* 2020; 370: m3324.
141. Linauskas A, Overvad K, Symmons D, Johansen MB, et al. Body Fat Percentage, Waist Circumference, and Obesity As Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A Danish Cohort Study. *Arthritis Care Res.* 2019; 71(6): 777–86.

142. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(7): 2061–8.
143. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(12):1690–7.
144. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology.* 2020; 59(3): 505–12.
145. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6):1057–63.
146. Myasoedova E, Davis JM, Roger VL, Achenbach SJ et al. Improved Incidence of Cardiovascular Disease in Patients With Incident Rheumatoid Arthritis in the 2000s: A Population-based Cohort Study. *J Rheumatol.* 2021; 48(9): 1379–87.
147. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, et al. Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* 2014; 66(9): 1296–301.
148. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi T-Y, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(10): 1797–804.
149. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases. *Stroke.* 2016; 47(4): 943–50.
150. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1): 204.

151. Im CH, Kim NR, Kang JW, Kim JH et al. Inflammatory burden interacts with conventional cardiovascular risk factors for carotid plaque formation in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015; 54(5): 808–15.
152. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015; 67(6): 1449–55.
153. Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, Walitt BT, et al. Rheumatoid Arthritis, Anti-CCP Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women’s Health Initiative. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015; 67(9): 2311–22.
154. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, et al. An Evaluation of Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events During Tocilizumab Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67(2): 372–80.
155. Liang KP, Kremers HM, Crowson CS, Snyder MR, et al. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol*. 2009; 36(11): 2462–9.
156. Geraldino-Pardilla L, Giles JT, Sokolove J, Zartoshti A, et al. Association of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies with Coronary Artery Calcification in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2017;69(8): 1276–81.
157. Geraldino-Pardilla L, Russo C, Sokolove J, Robinson WH, et al. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017; 56(4): 534–40.
158. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KMJ, Nightingale P. et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007; 46(9): 1466–70.
159. Chiou A, England BR, Sayles H, Thiele GM et al. Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations with Comorbidities, Disease Activity and Mortality. *Arthritis Care Res*. 2020; 72(7): 950–8.
160. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJH, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever

cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(1): 70–5.

161. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatol Oxf Engl*. 1999; 38(7): 668–74.

10. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik nr 1. Kwestionariusz oceny pacjenta w chwili włączenia do badania

1. Imię i nazwisko:.....
2. Data urodzenia:.....
3. Miejsce zamieszkania: miasto/wieś.....
4. Wykształcenie:.....Wykonywany zawód:.....
5. Data postawienia diagnozy RZS:.....
6. Cięża (ile?)....., porody (ile?)....., siłami natury.....
7. Współwystępowanie:
 - nadciśnienia tętniczego – TAK/NIE
leki stosowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym:.....
 - cukrzycy – TAK/NIE
leki stosowane u chorych z cukrzycą:.....
 - zaburzeń gospodarki lipidowej – TAK/NIE
leki stosowane z powodu zaburzeń gospodarki lipidowej:.....
8. Inne choroby współistniejące:.....
9. Manifestacje pozastawowe RZS:.....
10. Palenie papierosów w ciągu ostatniego roku: TAK/NIE; Ilość papierosów na dobę.....
11. Wyniki badań laboratoryjnych i pomiary antropometryczne

OB		Morfologia krwi obwodowej	
CRP		Leukocyty	
Kwas moczowy		Erytrocyty	
RF		Hemoglobina	
ACPA		Płytki krwi	
Glukoza		Wzrost	
Kreatynina		Waga	
TCH		BMI	
HDL		Obwód talii	
LDL			
TG			

12. SDAI:

Liczba obrzękniętych stawów: 0-28 punktów	
Liczba bolących stawów: 0-28 punktów	
Ocena nasilenia aktywności choroby przez pacjenta: 0-10 punktów	
Ocena nasilenia aktywności choroby przez lekarza: 0-10 punktów	
CRP: 0,1 – 10 mg/dl	

13. Leczenie z powodu RZS w ciągu ostatnich 6 miesięcy

Aktualna terapia MTX	TAK/NIE (dawka:.....)
Aktualna terapia NLPZ	TAK/NIE (jaki.....)
Aktualna terapia lekami biologicznymi	TAK/NIE (jaki.....)
Aktualna terapia GKS	TAK/NIE (jaki.....)
Aktualna terapia DMARDs inne niż MTX	TAK/NIE (jaki.....)

14. MACE w wywiadzie przy włączeniu do badania.

- Zawał serca - tak/nie (jeżeli tak, to data.....),
- Zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego - tak/nie (jeżeli tak, to data.....),
- Dławica piersiowa - tak/nie (jeżeli tak, to data.....),
- Przemijające niedokrwienie mózgu - tak/nie (jeżeli tak, to data.....),
- Udar niedokrwienny mózgu - tak/nie (jeżeli tak, to data.....),
- Zastoinowa niewydolność krążenia - tak/nie (jeżeli tak, to data.....),

Załącznik nr 2. Kwestionariusz rozmowy telefonicznej

1. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy odbyła Pani/Pan wizytę lekarską u lekarza rodzinnego lub kardiologa... T/N

2. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy lekarz stwierdził u Pani/Pana

- Zawał serca – T/N
- Zabieg rewaskularyzacji mięśnia sercowego – T/N
- Dławicę piersiową – T/N
- Przemijające niedokrwienie mózgu – T/N
- Udar niedokrwienny mózgu – T/N
- Zastoinową niewydolność krążenia – T/N

W przypadku rozmowy z przedstawicielem pacjenta: „Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy u osoby biorącej udział w badaniu miał miejsce nagły zgon sercowy?” – T/N

3. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy był Pan/Pani hospitalizowany? – T/N

Jeżeli tak, to z jakiego powodu?.....

4. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy miał Pan/Pani zaordynowane nowe leki? – T/N

Jeżeli tak, to jakie?.....

Załącznik nr 3. Uchwały Komisji Bioetycznej



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 395/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szarych listów zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 409); Ustawy z dnia 6 września 2006 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2006 Nr 45, poz. 273 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 19 kwietnia 2006 r. w sprawie obowiązku obywatelskiego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsoru (Dz. U. 2006 nr 181, poz. 1304 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2006 r. w sprawie rozporządzenia w sprawie obowiązku obywatelskiego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsoru (Dz. U. Nr 101, poz. 841); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2006 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2006 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2006 r. w sprawie zaliczenia niepodpiszanego cyfrowego niepodpiszanego produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2010 r. w sprawie wznowienia wniosków przedłożonych w związku z badaniami klinicznymi, wnoszących oplat za złożenie wniosku oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010 nr 222 poz. 143), z późn. zm.); Ustawy z dnia 28 maja 2010 r. w sprawach medycznych (Dz. U. 2010 nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obywatelskiego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsorów i badaczy klinicznych w związku z prowadzeniem badania klinicznego w sprawie (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1278); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82, poz. 451); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 499); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wznowienia wniosków przedłożonych w związku z badaniami klinicznymi produktów leczniczych oraz w sprawie wniosków i sprawozdań wnoszących oplat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 491); w sprawie o Deklarację Holubińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Osobami Latającymi przy pomocy ICM GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 06 kwietnia 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. Piotr Leszczyński

Miejsce prowadzenia badań:

**Oddział Reumatologii i Osteoporozy o Poradnia Reumatologiczna
Szpitala Miejskiego im. J. Strusia, Pracownia Chorób Metabolicznych
Kości i Tkanki Łącznej, Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu**

Główny badacz: lek. Katarzyna Wiśniewska

Temat badań:

**„Występowanie zdarzeń sercowo- naczyniowych oraz wybrane czynniki
ryzyka u chorych na RZS”.**

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 320/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1996 r. w sprawie wyodrębnionych zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 498); Ustawy z dnia 9 września 2002 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 20 kwietnia 2004 r. w sprawie obrotu gospodarczego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 100, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obrotu gospodarczego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2004 r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem ludzi (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1185); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004 r. w sprawie zgłaszania niepożądanego ciężkiego niepożądanego zdarzenia podczas badania klinicznego (Dz. U. Nr 104, poz. 1187); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. i w sprawie wzajemnych relacji między badaniem klinicznym a wyrobem medycznym lub urządzeniem medycznym do implantacji oraz wyrobem lub urządzeniem opłata za doświadczenie w badaniu klinicznym (Dz. U. z 2016 r., poz. 265); Ustawy z dnia 26 maja 2018 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 231, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2018 r. w sprawie obrotu gospodarczego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobu (Dz. U. 2018, Nr 194, poz. 1205); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrych Praktyk Klinicznych (Dz. U. 2012, poz. 497); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie wzajemnych relacji między badaniem klinicznym a wyrobem medycznym lub urządzeniem medycznym oraz w sprawie wzajemnych relacji i sposobu wzajemnego opłat za doświadczenie w badaniu klinicznym (Dz. U. 2012, Nr 9, poz. 491); w sprawie z Deklaracją Rezygnacji - Zasady Etycznego Postępowania w Etyce Medycznej z Oddziałem Ładzi oraz przyjętych KCM GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 08 marca 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. Piotr Leszczyński prof. UM

Miejsce prowadzenia badań:

Oddział Reumatologii i Osteoporozy, Poradnia Reumatologiczna, Oddział Neurologii oraz Oddział Chorób Wewnętrznych Szpitala Miejskiego im. J. Strusia, Pracownia Chorób Metabolicznych Kości i Tkanki Łącznej, Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główny badacz: lek. Katarzyna Wiśniewska

Temat badań:

„Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie tematu badawczego z „Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wybrane czynniki ryzyka u chorych na RZS” na powyższy, rozszerzeniu zakresu prowadzonych badań o dwa oddziały szpitalne (jak wyżej) oraz wydłużeniu okresu rekrutacji i obserwacji pacjentów do 31.12.2027r. – zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 08.03.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 395/16 z dnia 06.04.2016r.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Obraz prawidłowego stawu (po lewej) oraz obraz zmian zachodzących w stawie u chorego na RZS (po prawej). Zmodyfikowano na podstawie Smolen i wsp. [1].	15
Rycina 2. Wpływ klasycznych i związanych z RZS czynników ryzyka CVD na powstawanie blaszki miażdżycowej. Zmodyfikowano na podstawie England i wsp. [45]	35
Rycina 3. Pacjenci z RZS uwzględnieni w badaniu.....	39
Rycina 4. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia kwasu moczowego.	57
Rycina 5. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia kreatyniny.....	58
Rycina 6. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia RF.....	59
Rycina 7. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia ACPA.	60
Rycina 8. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia kwasu moczowego.	66
Rycina 9. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla stężenia RF.....	67
Rycina 10. Krzywa ROC oceniająca punkt odcięcia klasyfikatora dla liczby bolesnych stawów.	68

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne RZS według EULAR/ACR z 2010 roku.....	16
Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego dla populacji ogólnej.	37
Tabela 3. Charakterystyka grupy chorych na RZS w chwili włączenia do badania.	40
Tabela 4. Skala SDAI.....	43
Tabela 5. Wiek oraz parametry antropometryczne w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami testem t-studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.....	46
Tabela 6. Wiek oraz parametry antropometryczne kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono*) bądź U Manna-Whitneya.....	46
Tabela 7. Wiek oraz parametry antropometryczne mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.....	47
Tabela 8. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami.	48
Tabela 9. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących wśród kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami.	48
Tabela 10. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących wśród mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami.....	49
Tabela 11. Wyniki badań laboratoryjnych krwi w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR. Porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.	50
Tabela 12. Wyniki badań laboratoryjnych krwi wśród kobiet w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR. Porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź Manna-Whitneya.....	51
Tabela 13. Wyniki badań laboratoryjnych krwi mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr, SD, Me, IQR. Porównanie między grupami testem t-Studenta (oznaczono *) bądź U Manna-Whitneya.	52
Tabela 14. Liczba MACE w grupie badanej i kontrolnej. Porównanie między grupami.	53
Tabela 15. Wiek i parametry antropometryczne w grupie chorych na RZS. Wyniki pomiarów	

przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami, RZS i MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.	54
Tabela 16. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących, osób z obecnym RF, ACPA i manifestacją pozastawową. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami – RZS i MACE vs RZS bez MACE.	55
Tabela 17. Wyniki badań laboratoryjnych krwi chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.	56
Tabela 18. Wiek i parametry antropometryczne chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami RZS i MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.	61
Tabela 19. Liczba rozpoznanych chorób współistniejących oraz osób z obecnym RF, ACPA i manifestacją pozastawową. Wyniki przedstawiono jako liczebność, wartość procentową całości oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE.	62
Tabela 20. Szanse wystąpienia MACE w ciągu roku u chorych na RZS.	63
Tabela 21. Wyniki badań laboratoryjnych krwi chorych na RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.	64
Tabela 22. SDAI oraz czas trwania RZS. Wyniki pomiarów przedstawiono kolejno jako śr., SD, Me, IQR oraz porównanie między grupami – RZS z MACE vs RZS bez MACE. Test U Manna-Whitneya.	65