

# Lipidni profil u bolesnika s reumatoidnim artritisom

---

**Gadža, Klaudia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:124563>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klaudia Gadža**

**LIPIDNI PROFIL U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović**

**Split, srpanj, 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Definicija</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1.2. ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. Epidemiologija</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3. Etiologija</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3.1. Genetika</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3.2. Okolišni čimbenici</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4. Patogeneza</b> .....	<b>8</b>
<b>1.5. Klinička slika</b> .....	<b>11</b>
<b>1.5.1. Kasni RA</b> .....	<b>12</b>
<b>1.5.2. Vanzglobna obilježja</b> .....	<b>14</b>
<b>1.6. Dijagnoza reumatoidnog artritisa</b> .....	<b>18</b>
<b>1.6.1. Laboratorijski pokazatelji</b> .....	<b>18</b>
<b>1.6.2. Slikovne metode</b> .....	<b>20</b>
<b>1.6.3. Analiza sinovijalne tekućine</b> .....	<b>21</b>
<b>1.7. Liječenje reumatoidnog artritisa</b> .....	<b>21</b>
<b>1.8. Funkcionalna sposobnost</b> .....	<b>23</b>
<b>1.9. Procjena aktivnosti bolesti</b> .....	<b>25</b>
<b>1.10. Lipidi</b> .....	<b>26</b>
<b>1.10.1. Lipidni paradoks u RA</b> .....	<b>28</b>
<b>1.10.2. Statini u RA</b> .....	<b>29</b>
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZE</b> .....	<b>31</b>
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1. Ustroj istraživanja</b> .....	<b>34</b>

3.2. Ispitanici.....	34
3.3. Postupci prikupljanja podataka .....	34
3.4. Statistička obrada.....	35
4. REZULTATI.....	36
4.1. Linearna povezanost aktivnosti bolesti (DAS 28) sa ispitivanim varijablama .....	40
4.2. Povezanost istraživanih varijabli sa aktivnosti bolesti .....	42
5. RASPRAVA.....	51
6. ZAKLJUČAK .....	55
7. LITERATURA.....	57
8. SAŽETAK .....	70
9. SUMMARY .....	73

*Zahvaljujem svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Danieli Marasović Krstulović na strpljenju, podršci, stručnim i životnim savjetima te ukazanom povjerenju prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala i mojim roditeljima, Dijani i Ivanu, bratu Robertu, mom Danielu te svim dragim prijateljima na njihovim molitvama, bezuvjetnoj ljubavi i nezaboravnim trenucima tijekom dosadašnjeg života.*

## **POPIS KRATICA**

**ABCA1** – ATP –vezujući kasetni transporter A1 (eng. *ATP-binding cassette transporter A1*)

**ACR** – Američko reumatološko društvo (eng. *American College of Rheumatology*)

**anti-CCP** – protutijela na cikličke citrulirane proteine (eng. *Anti-Cyclic Citrullinated Peptide*)

**APC** - antigen-prezentirajuća stanica (eng. *Antigen Presenting Cell*)

**APOE** – apolipoprotein E

**CETP** – transforni protein kolesterilskog estera (eng. *cholesteryl ester transfer protein*)

**CMC** – karpometakarpalni zglob

**CRP** – C reaktivni protein

**DAS** - indeks aktivnosti bolesti (eng. *Disease Activity Score*)

**DKK** – dikopf protein (eng. *dickkopf*)

**DIP** – distalni interfalangealni zglob

**DMARD** - lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (eng. *Disease modifying anti-rheumatic drugs*)

**EULAR** – Europska liga protiv reumatizma (eng. *The European League Against Rheumatism*)

**ESR** – sedimentacija eritrocita (eng. *Erythrocyte Sedimentation Rate*)

**GM-CSF** - faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)

**HAQ** - upitnik funkcionalnog statusa (eng. *Health Assessment Questionnaire*)

**HDL** – lipoprotein visoke gustoće (eng. *high-density lipoprotein*)

**HLA** – humani leukocitni antigen (eng. *Human Leukocyte Antigen*)

**ICAM** - međustanična adhezijska molekula (eng. *intercellular adhesion molecule*)

**IDL** – lipoprotein srednje gustoće (eng. *intermediate-density lipoprotein*)

**IFN** – interferon

**Ig** – imunoglobulin

**IL** – interleukin

**ITM** – Indeks tjelesne mase

**JAK** – inhibitor janus kinaze (eng. *Janus kinase inhibitor*)

**LDL** – lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*)

**LRPs** – proteini povezani sa receptorom za lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein receptor-related proteins*)

**MCP** – metakarpofalangealni zglobovi

**MCP – 1** - monocitni kemotaktični protein 1 (eng. *monocit chemotactic protein – 1*)

**M-CSF** - faktor stimulacije makrofaznih kolonija (eng. *macrophage colony-stimulating factor*)

**MHC** - glavni kompleks tkivne podudarnosti (eng. *Major Histocompatibility Complex*)

**MMP**- matriks metaloproteinaze

**MTF** – metatarzofalangealni zglobovi

**NSAID** - nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

**PADI4** - gen koji kodira enzim peptidil-arginin deiminazu 4 (eng. *Peptidyl-Arginine Deiminase Type 4*)

**PIP** – proksimalni interfalangealni zglobovi

**PTPN22** - gen koji kodira unutarstaničnu tirozin kinazu (eng. *Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor Type 22*)

**RA** – reumatoidni artritis

**RANKL** - ligand za receptor koji aktivira čimbenik u jezgri  $\kappa B$  (engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa B$  Ligand*)

**RF** – reumatoidni faktor

**SE** – zajednički epitop (eng. *Shared Epitope*)

**SLE** – sistemski eritemski lupus

**TC** – ukupni kolesterol (eng. *total cholesterol*)

**TCR** - T-stanični receptor (eng. *T-cell receptor*)

**T<sub>H</sub>** – pomoćnički limfociti T (eng. *T-helper cells*)

**TLR** – receptor sličan Tollu (eng. *Toll-like receptor*)

**TNF** - čimbenik tumorske nekroze (eng. *Tumor Necrosis Factor*)

**Treg** – regulacijski T limfocit

**VAS** - vizualna analogna ljestvica (eng. *Visual Analogue Scale*)

**VCAM** - vaskularna adhezijska molekula (eng. *vascular cell adhesion molecule*)

**VLDL** - lipoprotein jako niske gustoće (eng. *very-low-density lipoprotein*)

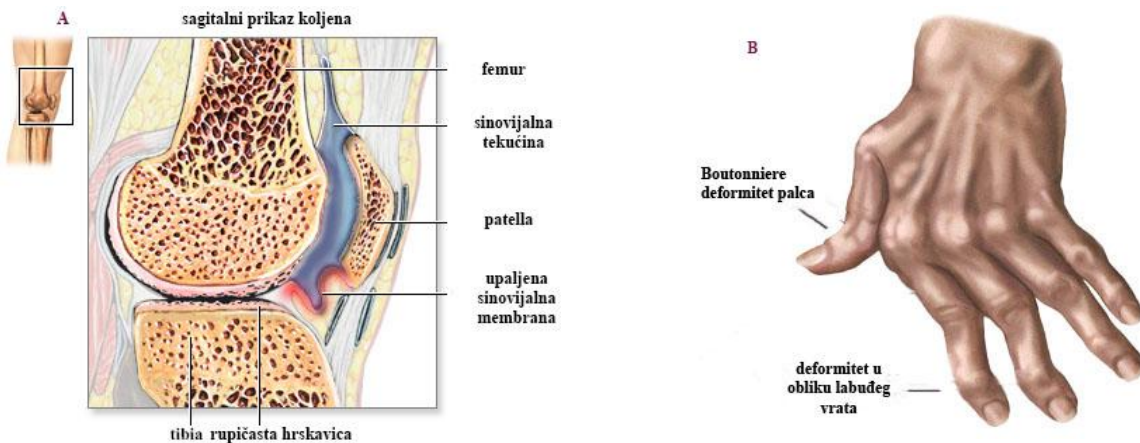
**WBC** – broj leukocita (eng. *white blood count*)



## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija

Reumatoidni artritis (RA) jedna je od najčešćih kroničnih, sistemskih bolesti. Autoimuna je bolest nepoznatog uzroka, a očituje se proliferativnim sinovitisom, upalom i erozijom zglobova. Glavno obilježje ove kronične upalne bolesti je simetrični poliartritis, prvenstveno na periferiji udova. Erozijske se najviše očituju na metakarpofalangealnim (MCP) i proksimalnim interfalangealnim (PIP) zglobovima. Kliničkim znakovima RA može prethoditi pojava protutijela kao što su reumatoidni faktor (RF) i protutijela na citrulirane proteine (anti-CCP) i nekoliko godina prije same pojave bolesti. Budući da se radi o sistemske bolesti, moguće su i van zglobne manifestacije: umor, gubitak težine, supkutani čvorići, perikarditis, vaskulitis, periferna neuropatija, osteoporozna, te brojni poremećaji dišnog, bubrežnog, probavnog, krvnog, kožnog i očnog sustava. Važno je bolest otkriti u ranoj fazi jer će stalno aktivna bolest dovesti do oštećenja kostiju i hrskavice, a posljedično i do funkcijske nesposobnosti/invalidnosti (1,2). Slika 1 prikazuje promjene u kasnoj fazi RA u koljenu i šaci.



**Slika 1.** Kasna faza RA. **A.** Uzdužni presjek koljena u aktivnoj fazi bolesti sa upaljenom sinovijom i oštećenom hrskavicom. **B.** trajne deformacije šake u obliku rupice gumba (eng. *Boutonnière*) i labuđeg vrata (eng. *Swan-neck* deformitet). (Preuzeto i prilagođeno prema Medline Plus. Rheumatoid arthritis [Internet]. Johns Creek: A. D. A. M.; 2023 [citirano 10. srpnja 2023.] Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/000431.htm>

### 1.1.2. ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji

ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji predstavljani 2010. godine (Tablica 1.) nastali su po uzoru na ACR kriterije iz 1987.godine. Primarna svrha im nije bila dijagnosticirati RA već razlikovati nisko rizične od visoko rizičnih bolesnika koji se prezentiraju sa novonastalim sinovitisom nepoznatog uzroka, odnosno barem 1 otečenim zglobovom. Visoko su rizični oni bolesnici koji imaju zbroj bodova  $\geq 6$  i posljedično veliku mogućnost nastanka kronične bolesti sa stalno prisutnim sinovitisom i erozijama. Pri zbrajanju zahvaćenih zglobova, ne uzimaju se u obzir distalni interfalangealni (DIP) zglobovi te prvi karpometakarpalni (CMC) i prvi metatarzofalangealni (MTP) zglob jer su promjene na njima obično znak osteoartritis (3). Danas se ovi kriteriji koriste i u dijagnostici gdje rezultat  $\geq 6$  označava sigurni RA (4).

**Tablica 1.** ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji za RA.

		BODOVI
Zahvaćenost zglobova	1 veliki zglob*	0
	2-10 velikih zglobova	1
	1-3 mala zgloba†	2
	4-10 malih zglobova	3
	>10 zglobova (barem 1 mali)	5
	Negativan RF i negativan anti-CCP	0
Serologija	Blago pozitivan RF/anti-CCP ( $\leq 3$ puta od gornje referentne granice)	2
	Visoko pozitivan RF/anti-CCP ( $> 3$ puta od gornje referentne granice)	3
Reaktanti akutne faze	Normalan CRP i normalna SE	0
	Abnormalan CRP/SE	1
Trajanje simptoma	< 6 tjedana	0
	$\geq 6$ tjedana	1

\*ramena, laktovi, bokovi, koljena i gležnjevi †MCP, PIP, 2-5 metatarzofalangealni (MTF), ručni zglob. Preuzeto i prilagođeno prema: Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology. 2012;51:5-9.

## 1.2. Epidemiologija

Reumatoidni artritis jedna je od najčešćih autoimunih bolesti sa prevalencijom od 0,5-1%. Najčešći je oblik artritisa upalnog tipa i najčešći je uzrok invalidnosti zbog sistemske bolesti. Procjene su da od RA boluje više od 18,5 milijuna ljudi diljem svijeta (5). Najveća prevalencija je među Chippewa Indijancima (6,8%) i Pima Indijancima (5,3%), a najniža u ruralnim područjima Afrike. Niska prevalencija je i u jugoistočnoj Aziji, uključujući Japan i Kinu (0,2-0,3%) (6). Godišnja incidencija je 1,07 milijuna, sa sklonosti rasta. Guang i suradnici smatraju kako će se taj broj povećavati i do 2040. godine iznositi 1,5 milijuna ljudi, što je porast incidencije za 1,4 puta (5). Incidencija varira sukladno dobi, zemljopisnom području i etničkim skupinama. Doseže vrhunac u dobi od 80 godina, a nakon toga opada (7). Također se povećava od juga prema sjeveru, a ovisi i o spolu pa je bolest 3 puta češća u ženskoj populaciji što se objašnjava mogućim utjecajem estrogena na proizvodnju čimbenika tumorske nekroze (eng. *Tumor Necrosis Factor*, TNF- $\alpha$ ) (8). Godišnja incidencija u Sjedinjenim Američkim Državama i sjevernoj Europi je 40:100000 stanovnika, sa prevalencijom od 0,5-1,1% (9). Incidencija RA u južnoj Europi je 9-24:100000 stanovnika, a prevalencija 0,3-0,7% (10). Podatci o prevalenciji i incidenciji za Republiku Hrvatsku su oskudni. Prevalencija RA u Splitsko-dalmatinskoj županiji je niska i iznosi 0,24%, a incidencija je 238:100000 stanovnika (11).

Ovi bolesnici imaju povećan rizik za razvoj komorbiditeta, prije svega kardiovaskularnih koji su i vodeći uzrok njihove smrtnosti (12). Umiru i od malignoma, infekcija te plućnih i bubrežnih bolesti. Očekivano trajanje života im je smanjeno za 3-10 godina u odnosu na opću populaciju (13).

## 1.3. Etiologija

Unatoč tome što su u zadnjim godinama napravljeni veliki pomaci u razumijevanju patogeneze ove bolesti, etiologija i dalje ostaje nepoznata. Smatra se kako RA nastaje u genetski predodređenih osoba pod utjecajem nekih okolišnih čimbenika koji još nisu dovoljno poznati. I dalje se ne zna koji je ključni događaj koji poremeti prirođeni i stečeni imunološki sustav i dovede do pokretanja RA, ali danas se sve više radi na otkrivanju novih gena i utvrđivanju svih čimbenika koji mogu utjecati na početak bolesti (14).

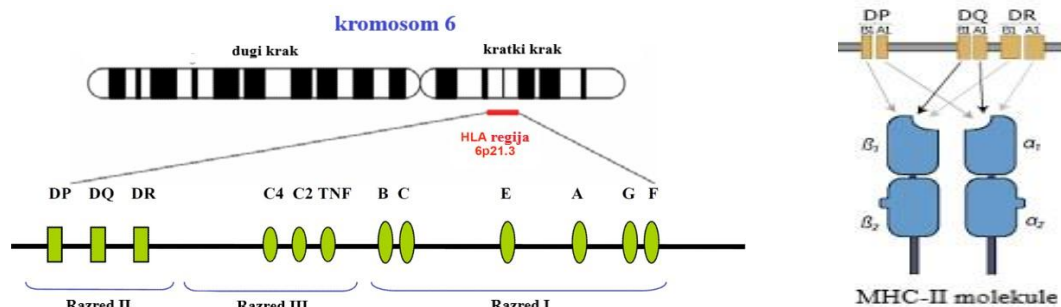
### 1.3.1. Genetika

Genetska predodređenost vrlo je važna za nastanak RA. Procjenjuje se da geni sveukupno čine 66% utjecaja na nastanak ove bolesti. Prvi rođaci su u 4 puta većem riziku nego opća populacija, no najnovija istraživanja provedena na blizancima pokazuju da je učestalost među braćom i sestrama mala sa stopom konkordancije među jednojajčanim blizancima 15%, a dvojajčanim 3,6%. Sukladno navedenim istraživanjima, smatra se kako izloženost raznim okolišnim čimbenicima, a najvjerojatnije prije svega infektivnim bolestima i pušenju, također ima važnu ulogu i oko 40% pridonosi nastanku RA (15).

Najznačajniji geni za RA nalaze se na kratkom kraku 6. kromosoma i dio su regije humanog leukocitnog antigena (eng. *Human Leukocyte Antigens*, HLA) razreda II poznatog i pod nazivom „glavni kompleks tkivne podudarnosti II“ (eng. Major Histocompatibility Complex II, MHC-II) (16). Iako su MHC-II molekule ključni dio imunološkog sustava u borbi protiv infekcija aktivirajući CD4+ pomoćničke T limfocite, aleli nekih gena su povezani i sa nastankom autoimunih bolesti: HLA-DR1 i HLA-DR4 sa reumatoidnim artritismom, dijabetesom tipa 1 i sistemskim eritematoznim lupusom (SLE); DR2 sa multiplom sklerozom, a DR2 i DR8 sa celijakijom (17).

Razred II regije HLA čine DP, DQ i DR podregije, od kojih je za ovu bolest najznačajnija podregija DR. (Slika 2.) Svaka navedena podregija kodira par  $\alpha$  i  $\beta$  lanaca koji su umetnuti u membranu na površini antigen-prezentirajuće stanice (eng. *Antigen- Presenting Cell*, APC) i povezani nekovalentnim vezama u heterodimere. Na DR $\beta$  lancu nalaze se 3 regije velike varijabilnosti („tzv.hipervarijabilne regije“). Treća regija je bitna za razlikovanje DR4 subtipova i za moguće objašnjenje nastanka i težine RA kroz teoriju o zajedničkom epitopu (16). Povezanost HLA-DRw4 i RA je otkrivena 1978.godine , a povezanost RA sa HLA-DRB1 genima je poznata još od 1987. zahvaljujući istraživanju Gregersona i suradnika (18). Tada je otkriveno kako aleli HLA-DRB1 gena značajni za RA imaju zajedničku aminokiselinsku sekvencu i nalaze se na pozicijama 70-74 u trećoj hipervarijabilnoj regiji DR $\beta$ 1 lanca, kasnije nazvanoj „zajednički epitop“ (eng. *Shared Epitope*, SE) (19).Važnost SE se očituje u kodiranju pukotine za vezanje peptida i oblikovanju tzv. „reumatoidnog džepa“ (20). (Slika 2.) Posjedovanje SE je povezano i sa nastankom anti-CCP protutijela i težim oblikom bolesti. S potonjim su povezani i genotipovi HLA-DRB1\*04:01, \*04:04, \*04:05 i \*04:08 (21,22). Kod

genotipova HLA-DRB1\*04:01 i HLA-DRB1\*04:04 bolest se češće očituje izvan zglobova (23). S druge strane, nositelji alela HLA-DRB1\*01:01 i \*10:01 obično imaju blaži oblik bolesti i početak obično u kasnijoj dobi (HLA-DRB1\*01:01) (24,25).



**Slika 2A.** Prikaz 6. kromosoma sa razredima regije HLA (26). **Slika 2B.** Građa MHC-II molekule (27).

Iako su geni unutar HLA sustava najvažniji za nastanak RA, postoji i nekoliko gena izvan tog sustava koji svojim polimorfizmom također pridonose nastanku ove autoimune bolesti. Jedan od njih je i gen PTPN22 (eng. *Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor Type 22*) koji kodira limfoidnu tirozin fosfatazu, protein bitan u regulaciji T i B limfocita. Smatra se kako timus nositelja ovog gena ne prepoznaje autoreaktivne T i B stanice. Također ovaj gen je vezan samo za anti-CCP pozitivan RA i nije pronađen u Azijata.

S druge strane, u Azijata su pronađeni PAD14 (eng. *Peptidyl-Arginine Deiminase Type 4*) i APOM (eng. *Apolipoprotein E*) geni. PAD14 kodira peptidil-arginin deiminazu 4, enzim koji sudjeluje u pretvorbi arginina u citrulin i stvaranju anti-CCP protutijela, a polimorfizam APOE gena povećava rizik nastanka RA i dislipidemije neovisne o aktivnosti bolesti (28,29).

### 1.3.2. Okolišni čimbenici

Osim genetskih, vanjski čimbenici poput stila života, prehrambenih navika i okoliša također utječu na nastanak RA. Među njima je najvažniji dokazani čimbenik izloženost duhanskom dimu. Istraživanja pokazuju kako je omjer izgleda koji povezuju pušenje i RA veći od 2 i da u sveukupnom udjelu rizika od strane okolišnih čimbenika, pušenje čini 20-30%. Pušenje je povezano i sa anti-CCP pozitivnim RA, posebice kod osoba koje posjeduju SE (30). Smatra se kako duhanski dim dovodi do pojačane citrulinacije, što u genetski predodređenih

osoba dovodi do predočenja citruliranih proteina limfocitima i nastanka anti-CCP protutijela. Nadalje, povezano je i sa postojanjem RF, čak i u pacijenata koji nisu razvili RA. Najnovija istraživanja provedena na prvim rođacima oboljelih od RA pokazuju da su oticanje zglobova i bolnost povezani s duhanom čak i bez prisutnosti protutijela povezanih s RA što bi moglo biti značiti da pušenje izravno utječe na oštećenje zglobova i dovodi do upalnog artritisa. Dokazano je i da pušenje u mlađoj dobi 4 puta povećava rizik za nastanak upalnog sinovitisa, a kod muškaraca ima veći utjecaj na nastanak RA nego kod žena (31).

U posljednje se vrijeme sve više važnosti pridaje razlikama u mikrobiomu oboljelih od RA od mikrobioma opće populacije. Novootkriveni bolesnici, u ranoj fazi RA, u nalazu stolice imaju povećanu koncentraciju bakterije *Prevotella copri*, a smanjenu bakterije *Bacteroides fragilis*, u usporedbi sa zdravom populacijom (31). Dokazano je i da promjena u crijevnom mikrobiomu dovodi do alergijskih i autoimunih bolesti. Smatra se kako na površini sluznice (crijeva, usna šupljina, pluća) dolazi do međudjelovanja mikroorganizama, duhanskog dima i čimbenika domaćina. Sa upalom sluznice dolazi i do prekida tolerancije imunološkog sustava i nastanka autoimunosti koja se prvo širi lokalno, a potom i sustavno mehanizmom molekularne mimikrije ili izravnim stvaranjem protutijela na vlastite antigene (32). Tako se uočila i povezanost parodontitisa i RA. Naime, bakterija *Porphyromonas gingivalis*, često izoliran mikroorganizam u oboljelih od parodontitisa, stvara enzim peptidil arginil deiminazu (eng. *Peptidyl arginine deiminase*, PAD) koji vrši citrulinaciju arginina u ljudskom tkivu i posljedično prekida toleranciju tijela na vlastite antigene te potiče stvaranje anti-CCP protutijela (33,34). Uočeno je postojanje anti-CCP protutijela u parodontalnoj tekućini oboljelih od parodontitisa, iako nemaju kliničke znakove RA (35). Sa ranim stadijem RA povezane su vrste *Prevotella*, *Anaeroglobus*, te *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (36). Potonja stvara leukotoksin A za koji se smatra da vrši citrulinaciju u ljudskim neutrofilima i potiče stvaranje autoantitijela u RA. Protutijela na leukotoksin A su pronađena u serumu oboljelih od RA, a u pretkliničkom stadiju do sada nije provedeno takvo istraživanje (37).

Potrebna su dodatna istraživanja koja bi objasnila utjecaj ITM, statina, alkohola i trudnoće jer su dosadašnje studije pokazale oprečne rezultate (38).

#### 1.4. Patogeneza

Kako prikazuje Slika 4., međudjelovanje genetike i okolišnih čimbenika rezultira aktivacijom antigen-prezentirajućih stanica (APC) koje na svojoj površini eksprimiraju peptidni antigen MHC klase II. Taj se antigen veže za T-stanični receptor (eng. *T-cell receptor*, TCR) na membrani CD4+ T limfocita i potiče njihovu aktivaciju. Na membrani CD4+ limfocita T se nalazi i koreceptor CD28 koji se veže na koreceptor CD80 i dodatno stabilizira vezu između APC i limfocita T. Na membrani APC nalazi se i TLR (eng. *Toll-like receptor*) koji signalizira APC da u tijelu postoji infekcija i potiče daljnju aktivaciju APC u zglobovima (2).

U ljudskom je tijelu poznato 10 različitih TLR koji su zaduženi za prepoznavanje dijelova mikroorganizama i aktivaciju imunološkog sustava. TLR2 prepoznaje bakterijske lipoproteine, TLR3 RNA viruse sa dvostrukom ovojnicom, TLR4 bakterijske lipopolisaharide i proteine toplinskog šoka (eng. heat shock proteins), a TLR9 nemetiliranu bakterijsku DNA (39). TLR2 i 4 nalaze se na površini sinovijalnih fibroblasta u ranom RA i potiču proizvodnju proupalnih citokina vežući se na odgovarajuće ligande. Na taj način TLR ligandi dodatno pojačavaju aktivaciju upalnih putova u RA, ali su potrebna daljnja istraživanja koja bi objasnila njihovu specifičnu ulogu u RA patogenezi (40).

Aktivirani CD4+ T limfociti diferenciraju se u regulacijske limfocite T (Treg), TH1 i TH17 stanice (eng. *T-helper cells*, TH). TH1 izlučuju interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), limfotoksin  $\beta$  i TNF- $\alpha$ , a TH17 faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (eng. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), interleukin (IL)17, IL-21, IL-22, IL-26, IL-6 i TNF- $\alpha$ . IL-17 je ključan citokin koji pojačava upalu zglobova te uništava hrskavicu i subhondralnu kost potičući stvaranje kemokina i proupalnih citokina (IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ) u hrskavici, sinoviji, makrofagima i osteocitima. Proupalni citokini potiskuju stvaranje regulacijskih limfocita T (Treg) koji inhibiraju aktivnost TH1 i TH17, a kemokini održavaju upalu privlačeći makrofage, neutrofile i limfocite u sinovijalnu membranu (2).

Diferencirani pomagački T limfociti potiču B stanice na diferencijaciju u plazma stanice i proizvodnju RF i anti-CCP protutijela. Protutijela potom formiraju imunokomplekse, odlažu se u zglobove i stvaraju još veću upalu (2). Klonovi limfocita B koji će potaknuti stvaranje anti-CCP protutijela prolaziti će kroz mnogo ciklusa provjera u germinativnom centru što će dovesti do

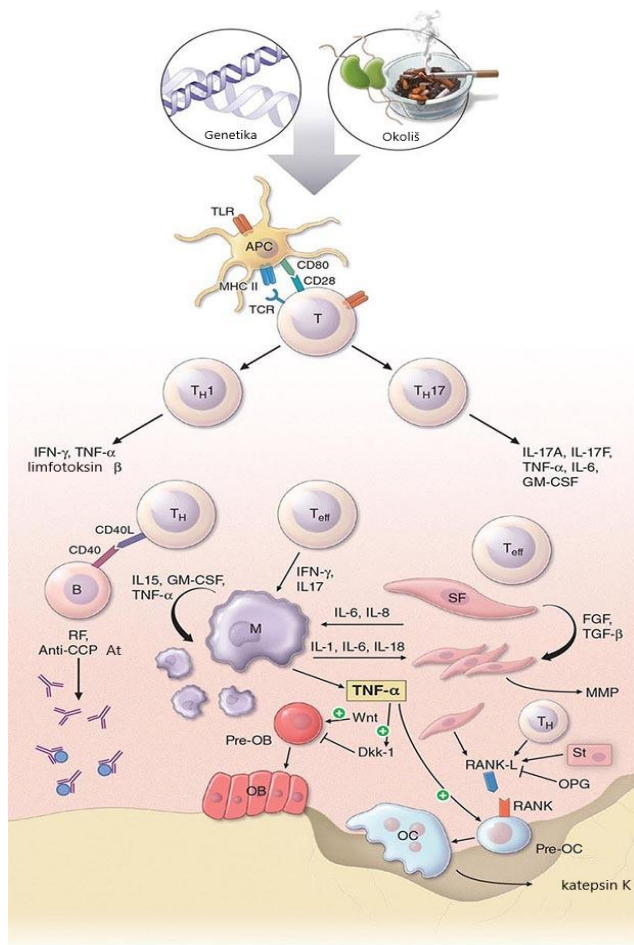


visoke razine somatskih hipermutacija i izotipskih promjena. Klonovi koji produciraju RF, samo će nekoliko puta proći kroz provjeru germinativnog centra pa će imati mali broj somatskih mutacija. Ti se klonovi mogu aktivirati stanicama prirodnog imunološkog sustava za razliku od anti-CCP pozitivnih limfocita B čija diferencijacija u plazma stanice ovisi o limfocitima T. Posljedično, plazma stanice koje stvaraju anti-CCP protutijela žive dugo, a razina navedenih protutijela je stalna. Plazma stanice koje stvaraju RF kratkoga su vijeka, a razina RF fluktuiraju (41).

Diferencirani T<sub>H</sub> limfociti lučeći IL-17 i IFN- $\gamma$  aktiviraju sinovijalne makrofage i fibroblaste. Oni stvaraju proinflamatorne citokine među kojima je najznačajniji TNF- $\alpha$ . On pojačava ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama, potiče ulazak dodatnih limfocita u sinoviju, aktivira sinovijalne fibroblaste, stimulira angiogenezu i potiče proizvodnju drugih citokina poput IL-6 te GM-CSF. TNF- $\alpha$  je neizostavan citokin u patogenezi RA i zato što aktivira osteoklaste te potiče resorpciju kosti. Također povećava koncentraciju proteina DKK-1 (eng. *dickkopf-1*, DKK-1) koji djeluje kao regulator osteoblastične aktivnosti. U povećanoj koncentraciji DKK-1 inhibira Wnt put zadužen za diferencijaciju osteoblasta i stvaranje nove kosti. Wnt put označava obitelj glikoproteina koji se vežu na frizzled receptore (eng. *frizzled*, fz) i proteine povezane sa receptorom za lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein receptor-related proteins*, LRP) i potiču stanični rast. Wnt proteini potiču i proizvodnju osteoprotegerina koji blokira aktivnost osteoklasta. Inhibicija Wnt proteina pridonosi nastanku osteoporoze i erozija kosti tipične za RA. Također u patogenezi sudjeluju i sinovijalni fibroblasti stvaranjem IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , prostaglandina, leukotrijena i matriks metaloproteinaza (MMP) koje razgrađuju hrskavicu (2, 42-45).

Da bi se dogodila diferencijacija osteoklasta iz prekursora u zrele, aktivne stanice potrebna je i prisutnost faktora stimulacije makrofagnih kolonija (eng. *macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) i liganda za receptor koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri  $\kappa$ B (eng. *Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*, RANKL). RANKL se veže na površinu preosteoklasta preko receptora koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri  $\kappa$ B (eng. *Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*, RANK). RANKL proizvode T<sub>H</sub> limfociti, fibroblasti sinovije i stanice strome. Aktivnost RANKL regulira osteoprotegerin koji inhibira stvaranje osteoklasta vežući se na RANKL. S druge strane, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i IL-17 povećavaju

ekspresiju RANKL u zglobovima oboljelih od RA i potiču resorpciju kosti (2,46). Osteoklasti luče katepsin K pomoću kojega razgrađuju kolagen koštanog matriksa te pridonose generaliziranom gubitku kosti i osteoporozi (46).



**Slika 4.** Patogeneza RA. APC- antigen prezentirajuća stanica; TCR- T-stanični receptor; MHC II- glavni kompleks tkivne podudarnosti II; TLR- Toll-like receptor; TH- pomagački T limfociti; IFN- $\gamma$  - interferon  $\gamma$ ; TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze- $\alpha$ ; GM-CSF- faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija; IL-interleukin; RF-reuma faktor; anti-CCP- protutijela na ciklički citrulirani peptid; MMP- matriks metaloproteinaze; DKK-1- dickkopf-1; OB- osteoblasti; OC- osteoklasti; RANK-L- ligand za receptor koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri  $\kappa$ B; RANK- receptor koji aktivira transkripcijski čimbenik u jezgri  $\kappa$ B. Preuzeto i prilagođeno prema: Shah A, St. Clair EW. Rheumatoid arthritis. [Internet]. General & family medicine. 2016. [citirano 10. Srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://basicmedicalkey.com/rheumatoid-arthritis-6/>

## 1.5. Klinička slika

RA je bolest sa varijabilnom kliničkom prezentacijom, stoga je pravovremeno postavljanje dijagnoze otežano. U 25% bolesnika nastupa akutno, dok je kod preostalih početak podmukao i često praćen samo nespecifičnim, općim simptomima. Najčešće se očituje simetričnim poliartritisom MCP, PIP i MTF zglobova, ručnog zgloba te koljena. Zglobovi i okolni prostor su otečeni i bolni na palpaciju uz karakterističnu jutarnju zakočenost u trajanju od barem sat vremena (47). Trajanje jutarnje zakočenosti je proporcionalno stupnju aktivnosti bolesti i kreće se od 30 minuta do nekoliko sati. Nastaje prekonocnom akumulacijom upalne tekućine u zglobovima. Sinovitis osim zglobova može zahvatiti i tetivne ovojnice i tako pridonijeti otežanoj pokretljivosti, pogotovo ruku (48). Iako je moguća zahvaćenost svih sinovijalnih zglobova, uglavnom se ne prikazuje na lumbalnoj kralježnici, sakroilijačnim i DIP zglobovima. Rijetko može zahvatiti krikaritenoidni zglob i rezultirati promiklošću. Ukoliko zahvati atlantoaksijalni zglob, može dovesti do smrti. Tendinitis i burzitis su uobičajeni na početku bolesti. Također su mogući i opći simptomi poput gubitka tjele ne težine, umora, malaksalosti i subfebrilnosti, zatim palindromski simptomi karakterizirani ponavljajućim epizodama oligoartritisa, bez radiološki vidljivog oštećenja kosti i mogu trajati od nekoliko sati do dana da bi se ponovili nakon dužeg vremena, zatim simptomi nalik na reumatoidnu polimijalgiju, posebice u starijih, a rjeđe je moguća i monoartikularna prezentacija bolesti (47). RA na početku tipično zahvaća ruke i to MCP, PIP te ručni zglob. Javljaju se oteklina, bolnost i otežani pokreti bez radioloških promjena. Na Slici 5. prikazano je tzv. „boggy“ oteknuće MCP i PIP zglobova u ranoj fazi RA. Oticanjem zglobova kožni nabori preko PIP postaju manje vidljivi (49).



**Slika 5.** Prikaz tzv. „boggy“ oteklina šaka u ranoj fazi RA. Oteklina je očitija na desnoj ruci. Preuzeto od: Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician. 2011;84:1245-52.

### 1.5.1. Kasni RA

Klinička slika dugotrajnog RA je također varijabilna, ovisno o vremenu utrošenom na postavljanje ispravne dijagnoze te o uspjehu liječenja. Danas su na raspolaganju lijekovi koji sprječavanju napredovanje bolesti pa ona često nalikuje na početnu fazu, unatoč višegodišnjem trajanju. Iako se broj zglobova zahvaćenih upalom najčešće povećava s duljinom trajanja bolesti, zahvaljujući značajnom napretku u liječenju, kronične promjene, prikazane i na Slici 6., poput deformiteta nalik na labuđi vrat (tzv. „*swan-neck*“ deformitet), deformiteta u obliku rupice gumba (tzv. „*Boutonnière*“) te tzv. „*Z*“ deformiteta, danas nisu učestale. One nastaju kao rezultat sinovitisa, tenosinovitisa, koštanih erozija i mlohavosti ligamenata (48). Uz navedene promjene, na rukama nastaju još i subluksacija i ulnarna devijacija MCP zglobova te subluksacija ručnog zgloba koja dovodi do tzv. „*Caput ulnae sindroma*“ praćenog boli i ograničenim pokretima te vidljivim distalnim izbočenjem lakatne kosti. Tenosinovitis može dovesti do rupture tetiva. U području lakta s vremenom može doći do ograničene fleksije i ekstenzije, a u konačnici i do luksacije. Ulnarna devijacija MCP zglobova se događa u 25% do 65% bolesnika sa RA. Radijalna devijacija šake koja nastaje pomicanjem čunaste i polumjesečaste kosti medijalno zbog sinovitisa i oštećenja ligamenata, pogađa 70 % oboljelih (1).

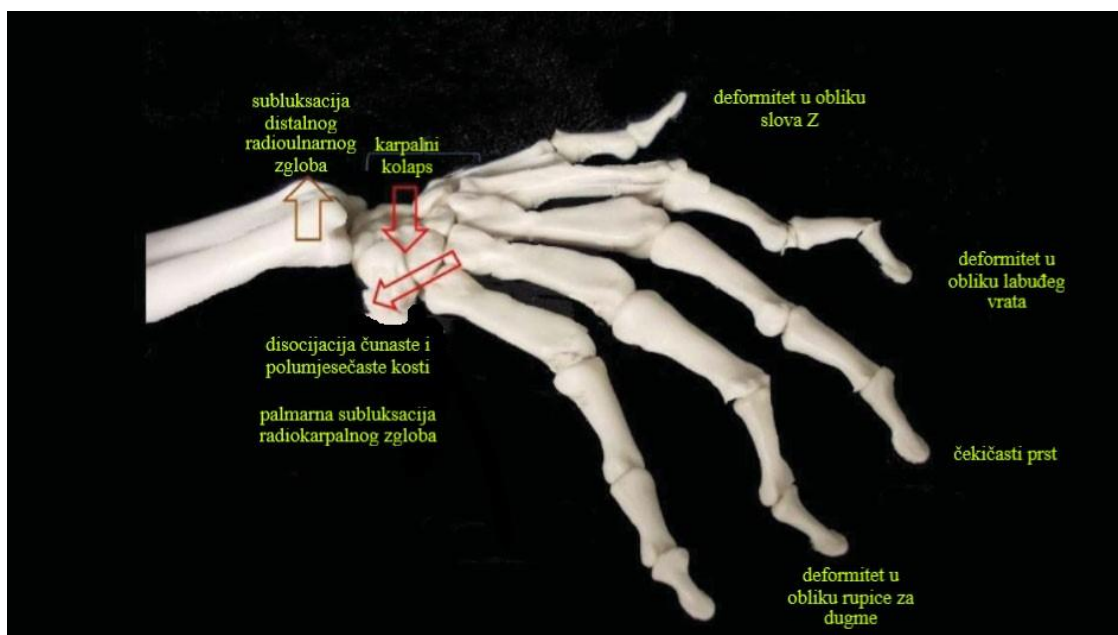
3 najučestalije trajne promjene palca u oboljelih od RA su: *deformitet u području rupice gumba* koji označava hiperekstenziju DIP i fleksiju PIP zgloba, *Z deformitet* koji nastaje kao posljedica slabljenja tetiva i mišića, a označava radijalnu devijaciju ručnog zgloba i ulnarnu devijaciju MCP zglobova, te *Swan neck* deformitet koji se sastoji od subluksacije CMC zgloba, hiperekstenzije MCP i fleksije IP zgloba (1).

Na stopalu je češća zahvaćenost subtalarnog i talonavikularnog zgloba nego samog gležnja. Subtalarni je zglob sklon valgus deformitetu, što uz mlohavost ligamenata dovodi dio poravnanja svoda stopala i *pes planus*. Širenje na MTP zglobove i pripadajuće tetive dovodi do trajnog ukliještenja prstiju i subluksacija. S vremenom se pojavljuje i tzv. „hodaње kao po zrnima graška“ (eng. *walking on pebbles*) zahvaljujući trajnom pritisku na metatarzalne glavice ispod kojih se zadebljava koža i nastaju žuljevi (48).

RA se u području kralježnice očituje u njenom vratnom dijelu. Vratna kralježnica može biti zahvaćena na bilo kojoj razini, no najopasnije je zahvaćanje atlantoaksijalnog zgloba. On

omogućava rotaciju glave, ali dugotrajni sinovitis stvoren oko *dens axis* i transtverzalnog ligamenta prvog vratnog kralješka može prouzročiti puknuće transverzalnog ligamenta i subluksaciju atlantoaksijalnog zgloba. Postanu mogući pokreti fleksije i ekstenzije zbog čega može doći do kompresije leđne moždine sa *dens axis* prilikom fleksije glave (48). Zub drugog vratnog kralješka može se u potpunosti odvojiti i prodrijeti kranijalno do *foramen magnum* gdje komprimira moždano deblo i leđnu moždinu (50). RA se ipak najčešće javlja u donjim dijelovima vratne kralježnice. Moguća je subluksacija tog dijela te kompresija leđne moždine koja za posljedicu ima mijelopatiju gornjih udova i promjene osjeta u donjim udovima radi zahvaćanja piramidalnog trakta (48). Nazarinia i suradnici su napravili istraživanje na 100 osoba, nasumično odabranih, oboljelih od RA. 17% ih je imalo asimptomatsku subluksaciju vratne kralježnice koja je bila u blagoj korelaciji sa razinom CRP-a. S obzirom na nezanemariv broj asimptomatskih bolesnika, a veliki rizik smrti, predložili su da bi se za sve oboljele od RA morala razmotriti rutinska radiološka pretraga vratne kralježnice (51). Osjetljivost vratne kralježnice oboljelih od RA trebalo bi imati na umu i prilikom obavljanja gastroskopije te prilikom laringealne intubacije u sklopu opće anestezije (48). Trebalo bi i razmotriti operaciju stabilizacije vratne kralježnice kod bolesnika kod kojih je vidljiva radiološka zahvaćenost (52).

U dugotrajnom RA vidljiva je atrofija mišića oko zahvaćenih zglobova praćena kompresijskom neuropatijom i radikulopatijom zbog oštećene vratne kralježnice. Najčešća kompresijska neuropatija je *sindrom karpalnog kanala* koji nastaje kao posljedica pritiska upalne tekućine na *nervus medianus* u području ručnog zgloba. Sinovitis se može javiti i u području lakta i pritiskati *nervus ulnaris* i *nervus radialis* te utjecati dodatno na smanjenu mogućnost korištenja ruku. U području gležnja zbog pritiska na *n. peroneus medialis* moguć je *sindrom tarzalnog kanala* praćen trncima i boli medijalnog dijela stopala (48).



Slika 6. Prikaz najkarakterističnijih, trajnih promjena šake u dugotrajnom i uznapredovalom reumatoidnom artritisu. Preuzeto i prilagođeno prema: Koarada S. Rheumatoid arthritis: a systematic approach. 2017;46:183-96.

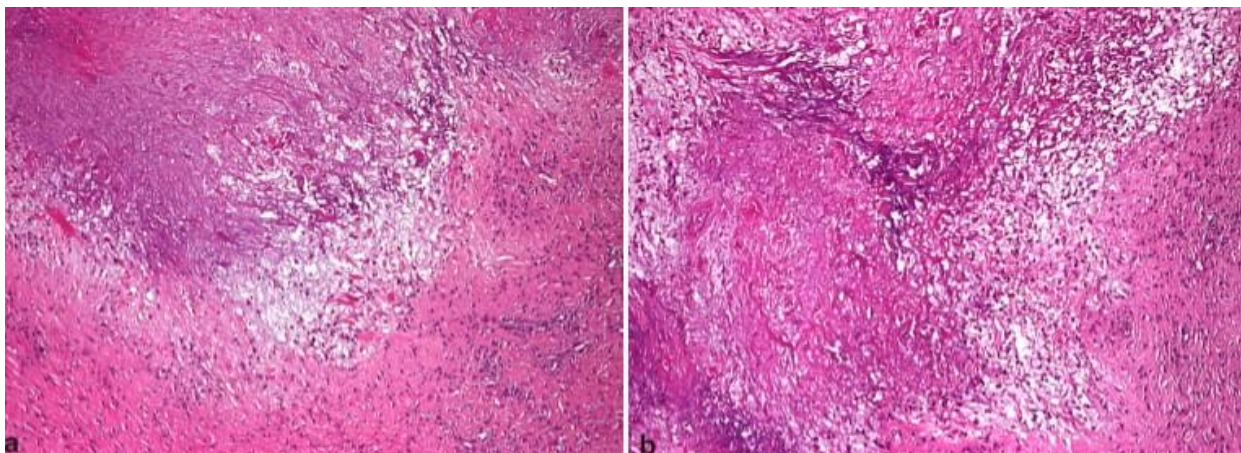
### 1.5.2. Vanzglobna obilježja

Iako se RA karakteristično očituje zglobnim promjenama, 40% bolesnika doživi barem jedno vanzglobno obilježje (53). To su uglavnom RF pozitivni bolesnici te oni koji posjeduju SE i imaju visoko aktivnu fazu bolesti (48). Vanzglobna obilježja povećavaju morbiditet i mortalitet te smanjuju kvalitetu života (54).

50% oboljelih od kroničnih bolesti kao glavne simptome navode umor i osjećaj iscrpljenosti. Smatra se da se ti generalizirani, teško objašnjivi simptomi u RA pojavljuju kao rezultat međudjelovanja boli, depresije, anksioznosti, loše kvalitete sna, sistemske upale i glukokortikoida. Dovode do narušene kvalitete života i začaranog kruga obilježenog fizičkim i psihičkim propadanjem (55).

Najčešće vanzglobno obilježje je reumatoidni čvorić (48). On uglavnom nastaje supkutano na ekstenzornim stranama podlaktica i mjestima izloženima povećanom pritisku, na prstima i zapešću. Pojavljuje se u 20-40% isključivo RF pozitivnih bolesnika i obično predstavlja visoko aktivnu fazu RA i lošiju prognozu. Tijekom prve godine bolesti pojavi se u manje od 10% bolesnika (56). Ukoliko nisu inficirani, čvorići su čvrsti na palpaciju. Samostalni reumatoidni čvorić u plućima može nalikovati na karcinom. Također se mogu smjestiti i u

bjeloočnici dovodeći do njenog stanjenja i perforacije. Na učinkovito liječenje se obično polako povlače, iako na metotreksat mogu reagirati nepovoljno (48). Histološki se sastoje od 3 sloja: centralnog nekrotičnog dijela sastavljenog od staničnih organela, kolagena, fibrina, retikularnih vlakana i serumskih proteina; srednji dio čine palisadno postavljene mononuklearne stanice ( T-limfociti, makrofazi, fibroblasti i monociti); a u površinskom sloju se nalaze krvne žile okružene limfocitima i plazma stanicama, kako prikazuje Slika 7. (56).



**Slika 7.** Histološki prikaz reumatoidnog čvora. **a.** fibrinoidna nekroza sa radijalno položenim upalnim stanicama. **b.** centralna fibrinoidna nekroza okružena kroničnom upalom. Preuzeto od: Trăistaru MR, Kamal D, Trașcă DM, Foarfă MC, Gruia CL, Rogoveanu OC. Rheumatoid nodules and quality of life in rheumatoid arthritis females - complex assessment. Rom J Morphol Embryol. 2016;57:215-25.

U 60-80% oboljelih prisutne su i plućne promjene. One su uzrok smrti u 10-20% bolesnika. Obično se manifestiraju u prvih 5 godina od dijagnoze. Često su asimptomatske ili zamaskirane sistemskom upalom i ionako lošim funkcionalnim statusom ovih bolesnika zbog čega se ponekad kasni sa dijagnozom. Najčešće plućno obilježje je intersticijska bolest pluća karakterizirana fibrozom i upalom intersticija. Bolest se očituje suhim kašljem, dispnejom, lošijim podnošenjem fizičkog napora i ponekad, boli u prsima. Ovi bolesnici imaju 9 puta veću mogućnost razviti fibrozu intersticija nego opća populacija. Pod povećanim rizikom su oboljeli koji su uz to i pušači, stariji bolesnici, muškarci (4 puta češće), bolesnici slabijeg funkcionalnog statusa te oni sa pozitivnim RF i anti-CCP protutijelima. Nakon intersticijske plućne bolesti i bronhiektazija, slijedi zahvaćanje pleure i plućnih krvnih žila. RA može zahvatiti i gornje te

donje dišne putove u obliku mukoznog edema, reumatoidnih čvorića na glasnicama, miozitisa, krikoaritenoidnog artritisa te pretjerane reaktivnosti donjih dišnih putova (57-60).

Raynaudov fenomen može biti jedan od kliničkih znakova RA. Karakterizira ga trifazična promjena boje ekstremiteta pri izlaganju hladnoći. Ekstremiteti prvo pobijele, potom poplave, a u konačnici dobiju rozu boju kao posljedicu reaktivne hiperemije. Povremeno može doći i do stvaranja ulkusa. Druga kožna obilježja RA su: reumatoidni čvorići, purpura te pyoderma gangrenosum (48).

Srčane komplikacije glavni su uzrok smrti oboljelih od RA. Uglavnom se odnose na perikarditis, miokarditis, zatajenje srca i koronarnu arterijsku bolest (61,62). Perikarditis se može javiti kao komplikacija rane faze RA, a ponekad se pojavi i prije samog RA (57). Miokarditis je povezan sa stupnjem aktivnosti bolesti. Povećana razina TNF- $\alpha$  i IL-6 dovodi do disfunkcije miokarda i popratnih krvnih žila potičući fibrozu i remodeliranje lijevog ventrikula (63). Aritmije su još jedna česta komplikacija. Nastaju kao rezultat srčanog infarkta, amiloidoze, reumatoidnih čvorova te posljedičnih smetnji u provodnom sustavu srca (64). Koronarna arterijska bolest posljedica je ubrzane ateroskleroze u sklopu sistemske upale, poremećaja lipida i endotela. Povećano stvaranje kisikovih radikala i nesrazmjer između oksidansa i antioksidansa dovodi do oštećenja krvnih žila, aktivacije endotela, oksidativne modifikacije lipoproteina, migracije i diferencijacije leukocita što ubrzava aterosklerozu i koagulaciju (65-69). Zatajenje srca glavni je uzrok smrtnosti u oboljelih od RA. Najčešće dolazi do dijasistolčke disfunkcije, a povezuje se sa sistemskom upalom, povećanim razinama CRP, ESR, proupalnih citokina te anti-CCP protutijela (70-72).

Do 38% bolesnika pati od metaboličkog sindroma. On uključuje centralni tip pretilosti, hipertenziju, inzulinsku rezistenciju i dislipidemiju. Direktno je vezan za razine IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP i ESR. Adipociti zajedno sa makrofazima potiču prirodni i stečeni imunološki sustav na otpuštanje proupalnih citokina, razlaganje hrskavice i poremećaj rada osteoblasta (73-76).

Osteoporoza je česta komplikacija. Pogađa 30% bolesnika. Rezultat je međudjelovanja sistemske upale, anti CCP protutijela, IL-8, smanjene pokretljivosti zglobova i dugotrajne glukokortikoidne terapije (77, 48).



50% bolesnika pati od poremećaja spavanja. Kronična bol i povećana aktivnost bolesti dovode do smanjene kvalitete života što nakon višegodišnje bolesti potiče nastanak anksioznosti i depresije te posljedično reducira kvalitetu sna (78,79).

Od poremećaja krvnog sustava najčešći je normocitna normokromna anemija. Anemija može biti i sideropenična zbog gastrointestinalnog krvarenja uzrokovanog lijekovima. IL-6 također sudjeluje u patogenezi anemije stimulirajući jetru na lučenje hepcidina koji onda blokira otpuštanje željeza iz makrofaga i njegovu apsorpciju. Pojava citopenije kao nuspojave antireumatskih lijekova nije rijetkost. Povećana je i učestalost tromboza koje često rezultiraju dubokom venskom trombozom i/ili plućnom embolijom (48).

Feltyjev sindrom je vrlo rijetka i teška komplikacija RA. Označava ga karakterističan trijas: RA, splenomegalija i neutropenija. Ponekad se javlja samo kao splenomegalija i neutropenija, bez simptoma artritisa, ali sa pozitivnim RF i anti-CCP protutijelima. Uglavnom nastaje u vrlo aktivnoj fazi bolesti i češći je kod bijelaca. Nastaje u manje od 1% oboljelih. Neutropenija nosi ozbiljnu mogućnost infekcije, pogotovo usne šupljine, kože i pluća, što povećava smrtnost (80).

Reumatoidni vaskulitis je rijetka, ali teška komplikacija RA povezana sa velikom smrtnošću. Obično protekne barem 10-14 godina od početka bolesti. Zahvaća male do srednje velike krvne žile svih organa i organskih sustava, no najčešće kože, perifernog živčanog sustava, oka i perikarda. Zahvaćanje posebno pluća, bubrega, centralnog živčanog ili gastrointestinalnog sustava predstavlja životnu opasnost (81).

Na očima se najčešće pojavljuje keratokonjuktivitis sicca (20%), potom prednji uveitis (10%), episkleritis (6%), skleritis (5%) i periferni ulcerativni keratitis (2%) (82).

RA povećava rizik nastanka malignih oboljenja, posebno limfoma i karcinoma pluća. Hodgkinov se limfom pojavljuje 12 puta češće nego u općoj populaciji i to najčešće u žena. Karcinom pluća je 2 puta češći nego kod ljudi koji nemaju RA i nisu na imunosupresivnoj terapiji (83).

## 1.6. Dijagnoza reumatoidnog artritisa

Dijagnoza RA postavlja se na temelju anamneze, detaljnog kliničkog pregleda, laboratorijskih pokazatelja, ACR-EULAR klasifikacijskih kriterija, slikovnih metoda i po potrebi, analizom sinovijalne tekućine. Ključno je što ranije donijeti ispravnu dijagnozu kako bi se započelo sa liječenjem i spriječilo ili usporilo napredovanje bolesti. Rana dijagnoza zaustavlja oštećenje zglobova i trajni invaliditet u 90% bolesnika (84). Kako je riječ o kroničnoj bolesti, oboljeli se moraju doživotno pratiti.

### 1.6.1. Laboratorijski pokazatelji

Sistemske upalne bolesti obično se očituju povećanim nespecifičnim reaktantima akutne faze upale poput CRP i ESR. Stoga se oni koriste rutinski pri sumnji na bilo kakvo upalno zbivanje. Sljedeći korak u dijagnostici je provjera serumskih razina RF i anti-CCP kako bi se razlučio RA od ostalih poliartritisa. Uvijek treba imati na umu slabiju specifičnost RF pa je dobiveni nalaz potrebno uklopiti u anamnezu i klinički pregled.

CRP je reaktant akutne faze lučen iz hepatocita na podražaj infekcije, upale ili tkivne ozljede. To je protein sastavljen od 5 podjedinica težine 23kDa čije stvaranje potiču IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Glavni izvor CRP su hepatociti, ali se stvara i u masnim stanicama, neuronima, glatkim mišićima krvnih žila, monocitima i limfocitima. Aktivira klasični put komplementa i potiče rad neutrofila s ciljem uklanjanja mikroorganizama i mrtvih stanica (85). Potiče stvaranje RANKL u monocitima i njihovu diferencijaciju u osteoklaste, ali i nastanak koštanih erozija bez prisutnosti RANKL. Potiče upalu i zgrušavanje krvi stvarajući međustaničnu adhezijsku molekulu-1 (eng. *intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1), vaskularnu adhezijsku molekulu-1 (eng. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), E-selektin i monocitni kemotaktični protein 1 (eng. *monocyt chemotactic protein – 1*, MCP-1), a umanjuje stvaranje endotelnog dušikovog oksida (87,88). U RA je u korelaciji sa aktivnosti bolesti, histološkim promjenama sinovijalne membrane, radiološkim promjenama, stupnjem funkcionalne onesposobljenosti, boli, umorom i jutarnjom zakočenosti (88-90). Dob, spol, serumski proteini i promjene na eritrocitima nemaju utjecaja na njegovu razinu (86).

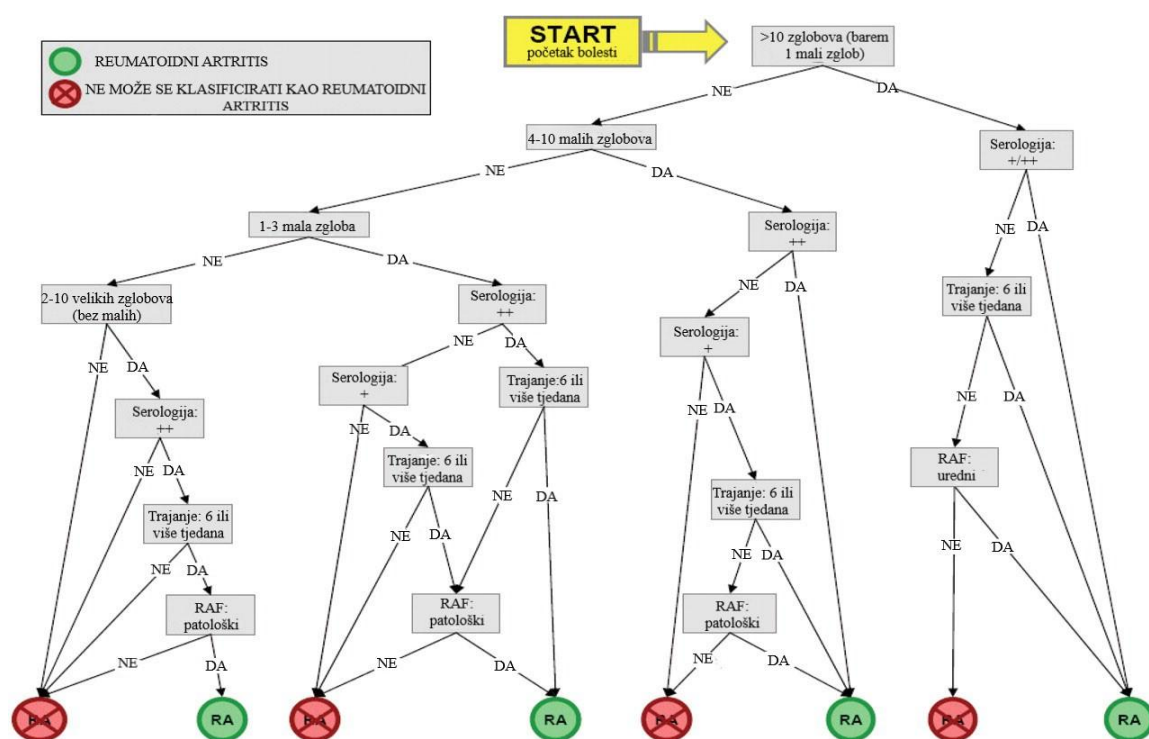
Brzina sedimentacije eritrocita služi kao pokazatelj sistemske upale. Venska krv se stavi u epruvetu s antikoagulansom i započne mjerenje brzine odvajanja eritrocita od ostalih stanica plazme i spuštanje na dno epruvete kroz 1 sat. U zdravih pojedinaca, negativni naboj eritrocita

spriječava međusobno sljepljivanje i stvaranje nakupina, a ukoliko se naboj neutralizira, eritrociti se brže formiraju u lance i pod utjecajem gravitacije padaju na dno. S obzirom na utjecaj koncentracije plazmatskih proteina na ESR, ova se metoda sve više napušta. Također na ESR utječu temperatura, način prikupljanja uzorka, vibracije, koncentracija, oblik i veličina eritrocita. Zbog svega navedenog, danas uglavnom služi kao dodatni, ali ne i primarni pokazatelj upale. Porast se bilježi tek za 24-48 sati i onda polako opada, za razliku od CRP koji bilježi porast 4-6 sati od početka upale. Koristi se uglavnom kako bi u akutnim stanjima potvrdio nepostojanje infekcije ili upale kada je prisutna blaga sumnja na iste. Najveću važnost ima u dijagnostici i liječenju kroničnih bolesti. Zahvaljujući sporom porast i padu, najveću važnost ima u dijagnostici i nadziranju kroničnih bolesti (91). Ukazuje na stupanj aktivnosti bolesti jednako dobro kao i CRP te pomaže u procjeni odgovora na terapiju (92).

RF je prvo protutijelo koje se povezivalo sa RA usprkos slabijoj specifičnosti. Dio je prvih ACR kriterija iz 1987. godine (93). Prema Schroeder i Cavazini, citirano od Ignegnoli i suradnika, riječ je o protutijelu klase IgM (najčešće), IgG, IgE, IgA ili IgD usmjerenom protiv Fc dijela imunoglobulina G (eng. *immunoglobulin G*, IgG) (94). Nalazi se u 69% oboljelih, ali specifičnost mu se kreće između 60% i 85%. Naime, postoji i u serumu oboljelih od drugih autoimunih bolesti, određenih karcinoma te infekcija (85,94). U slabom do umjerenom titru moguće ga je pronaći i u zdravih osoba. Osim što služi dijagnostici, IgM RF služi i kao prognostički pokazatelj. Novija istraživanja su uočila i snižavanje titra RF na primjenu imunosupresivne terapije i smanjenje aktivnosti bolesti (94).

Važnost Anti-CCP protutijela ili ACPA (eng.) protutijela očituje se u ranoj dijagnostici RA jer se mogu naći u krvi oboljelih i 10 godina prije početka bolesti. Pojavljuju se kao IgG, IgM ili IgA oblici. Vežu se za citrulirane proteine poput kolagena tipa II, fibrinogena, fibronektina, vimentina,  $\alpha$ -enolaze (85,95). Nalaze se u 60 - 80% oboljelih, ali im je specifičnost značajno veća (85-99%) u odnosu na specifičnost RF (96). Gerlag i suradnici su došli do saznanja da će se u 40% osoba koje posjeduju RF i anti-CCP protutijela u budućnosti razviti RA (97). Ova su protutijela povezana sa težim oblikom bolesti obilježenim bolnim zglobovima, koštanim erozijama i češćim vanzglobnim obilježjima (85,98).

Nakon otkrića anti-CCP protutijela, 2010. godine su doneseni ACR-EULAR klasifikacijski kriteriji (Tablica 1.) koji služe probiru bolesnika sa novonastalom bolesti kako bi se među njima razlučili oni sa povećanim rizikom kroničnog sinovitisa i oštećenja zglobova. Iako se danas koriste i kao dijagnostičko sredstvo, početno nisu bili zamišljeni kao dijagnostički, već isključivo kao klasifikacijski kriteriji (3). U svrhu povećanja specifičnosti, posebno pri dijagnosticiranju ranog RA, u ACR-EULAR kriterije su se dodala i anti-CCP protutijela (99). Po ACR-EULAR kriterijima, najviši mogući zbroj bodova je 10, a zbroj >6 označava RA ukoliko su se isključili svi drugi mogući uzroci sinovitisa (85). Na Slici 8. Prikazan je protokol pri otkrivanju mogućih bolesnika s RA slijedeći navedene kriterije (4).



**Slika 8.** Put ka dijagnosticiranju RA slijedeći ACR/EULAR kriterije iz 2010. godine. RAF-reaktanti akutne faze. Preuzeto i prilagođeno prema: Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology. 2012;515-9.

### 1.6.2. Slikovne metode

Osnovna slikovna metoda korištena u dijagnostici RA i praćenju tijeka bolesti je radiogram šaka i stopala. Nezaobilazna je metoda zahvaljujući mogućnosti zabilježavanja ranih strukturnih promjena poput osteoporoze. Bilježi i otekline okolnog tkiva, simetrično suženje zglobnog prostora te rubne erozije. Napredovanjem bolesti prikazuje luksacije, subluksacije i ostale zglobne deformitete (100).

Ultrazvuk je također standardna dijagnostička pretraga. Sigurna je, jeftina i prijenosna. Zahvaljujući power Doppler opciji, prikazuje sinovijalnu proliferaciju i vaskularizaciju, posebice lako dostupnih zglobova poput MCP i PIP. Dokazuje postojanje panusa u zglobu i kod naočigled remitiranih bolesnika. Analizirajući koljeno, ručni zglob i rame ne bilježi veliku preciznost, ali je ona ipak veća nego kod kliničkog pregleda. Koristi se i u praćenju bolesti (101).

Po Cohenu i suradnicima, a citirano od strane Yen-Ju Lina i suradnika, magnetna rezonanca je pomoćna pretraga koja otkriva rane promjene u zglobovima poput formiranja panusa, oteklina, i ranih koštanih erozija. Unatoč visokoj osjetljivosti, nije u širokoj upotrebi zbog potrebe za kontrastom, nemogućnosti snimanja više zglobova odjednom, visoke cijene i dugotrajnosti postupka (85).

Scintigrafija skeleta je korisna diferencijalno dijagnostička metoda bazirana na nakupljanju radiofarmaka u područjima aktivne upale. Prikazuje promjene na kostima i 6 mjeseci prije nego što se očituju na radiogramu (100).

### **1.6.3. Analiza sinovijalne tekućine**

Aspiracija sinovijalne tekućine se radi u svrhu razlikovanja upalnog artritisa od osteoartritisa, ali i razlikovanja septičkog artritisa, gihta i pseudogihta. Ukoliko pacijent ima osteoarthritis, broj leukocita ( eng. *white blood count*, WBC) u aspiratu će biti  $<2000 \text{ WBC}/\mu\text{L}$ , dok je za upalne artritise raspon od 5000 do 50000 WBC/ $\mu\text{L}$  (2).

### **1.7. Liječenje reumatoidnog artritisa**

Uspjeh liječenja ovisi o brzini postavljanja dijagnoze, koštanim promjenama i funkcionalnoj sposobnosti u trenutku dijagnoze, stupnju aktivnosti bolesti (DAS 28) i određenim faktorima rizika (ženski spol, postojanje zajedničkog epitopa i genotipova HLA-DRB1\*04:01 i HLA-DRB1\*04:04, visoki titar anti-CCP protutijela, pušenje). Bitno je razlučiti osobe koji su pod povećanim rizikom za razvoj teškog i brzo napredujućeg erozivnog artritisa ( po ACR-EULAR kriterijima zbroj  $\geq 6$ ) jer će takvi bolesnici zahtijevati agresivniju terapiju. Liječenje je individualno i ovisi stupnju aktivnosti bolesti, prije spomenutim rizicima, postojećim komorbiditetima, vazglobnim obilježjima i željama pojedinca. (3, nešto o uzrocima i vanzgl.obilj) Od iznimne je važnosti započeti terapiju bez odgode jer će kroz narednih 10 godina, ukoliko se nisu dovoljno dobro liječili, 80% bolesnika imati trajne deformacije zglobova, a 44%

će ih biti onesposobljeno u radnim aktivnostima (85,102). Liječenjem se želi smanjiti bol i otekline zglobova, spriječiti erozije i trajne deformacije, održati kvalitetu života i spriječiti napredovanje bolesti na druge organe i organske sustave (103).

Zlatni standard u liječenju RA je metotreksat (103). Dio je skupine antireumatskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (eng. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs). Oni smanjuju upalu i sprječavaju/umanjuju oštećenje zglobova. Sintetski, konvencionalni DMARD-ovi kakav je i metotreksat, započinju sa djelovanjem za 6 do 12 tjedana. Većina njegovih nuspojava (gubitak kose, mučnina, stomatitis, oštećenje jetre) vezana je za metabolizam folata koji se narušava pa se uvijek savjetuje nadomjesna folatna terapija. Uz DMARD koji mogu biti sintetski (konvencionalni (metotreksat) / ciljani (JAK inhibitori) te biološki (inhibitori TNF-a/ inhibitori IL-6/protutijela protiv CD20/inhibitori T-stanične kostimulacije) upotrebljavaju se još i glukokortikoidi te nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) (2,104).

Glukokortikoidi djelujući na gensku ekspresiju nespecifično potiskuju imunološki sustav i zaustavljaju napredovanje bolesti u ranim fazama. Smanjuju upalu, oteklinu i bol. Unatoč brzom protuupalnom djelovanju, dugotrajno korištenje izaziva brojne sistemske nuspojave. Zbog toga se koriste samo na početku RA dok ne počne djelovanje DMARD-a i u pogoršanjima (105).

Nesteroidni protuupalni lijekovi se koriste kao simptomatska terapija smanjivanja boli i otekline te poboljšanja funkcije. Ne usporavaju tijek bolesti pa nisu dio kronične terapije već se upotrebljavaju povremeno (85).

Uz lijekove, sve se više naglašava i važnost fizikalne terapije. Ona ima za cilj ublažiti bol te spriječiti oštećenja zglobova i gubitak funkcionalnosti. Po Kavuncu, korištenjem topline i leda, elektrostimulacijom i terapijom vodom postižu se odlični rezultati u smanjenju ograničenja prilikom izvođenja svakodnevnih radnji. Boljoj kvaliteti života pridonose i masaža, vježbanje te dodatna izobrazba bolesnika o svome stanju i o načinima odgađanja/sprječavanja pogoršanja bolesti. U konačnici, takvi RA bolesnici imaju bolju kliničku prognozu (106).

## 1.8. Funkcionalna sposobnost

Upitnik za procjenu funkcionalne sposobnosti ili HAQ (eng. *Health Assessment Questionnaire Disability Indeks*, HAQ) predstavlja zlatni standard u procjeni funkcionalne sposobnosti bolesnika sa RA. Na taj način daje uvid u kvalitetu života i uspješnost liječenja. Riječ je o kvantitativnom upitniku baziranom na subjektivnoj procjeni vlastitog stanja. Početno je zamišljen samo za procjenu funkcije oboljelih od RA i osteoartritisa, ali mu je upotreba danas raširena i na druge bolesti poput SLE, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa, sistemske skleroze i fibromijalgije. Sačinjava ga 8 kategorija koje obuhvaćaju sveukupno 20 pitanja. Pitanja se odnose na bolesnikovu mogućnost obavljanja svakodnevnih radnji kao što su oblačenje i dotjerivanje, ustajanje, hranjenje, hodanje, održavanje higijene, posezanje za predmetima, hvatanje i kućanski poslovi u prethodnom tjednu. Svaka aktivnost se boduje u rasponu od 0 do 3, gdje 0 označava obavljanje poslova bez poteškoća, 1 sa nešto poteškoća, 2 sa puno poteškoća, a 3 potpunu nemogućnost obavljanja ispitivane radnje. (Slika 9.) Zatim se uzme najveći označeni broj iz svake kategorije, bodovi se zbroje i podijele sa brojem kategorija. Dobije se konačni rezultat upitnika koji se kreće između 0 i 3.0 sa prirastom od 0.125. Raspon od 0 do 1 označava blagu do umjerenu onesposobljenost, 1-2 umjerenu do tešku, a 2-3 tešku do vrlo tešku onesposobljenost/invalidnost. Upitnik je jednostavan i lako razumljiv, a za njegovo ispunjavanje potrebno je 5 minuta (107,108).

Molimo Vas, križićem obilježite onaj odgovor koji najbolje opisuje Vaše mogućnosti tijekom proteklog tjedna.

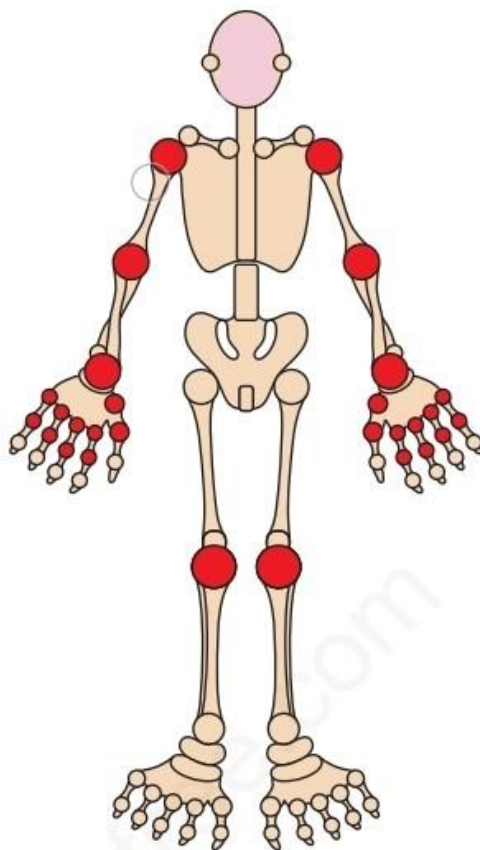
	0 bez ikakvih poteškoća	1 s nešto poteškoća	2 s puno poteškoća	3 nesposoban za to
<b>1. OBLAČENJE I NJEGA</b> Možete li se:				
a. sami obući, vezati cipele i zakopčati puceta?				
b. oprati kosu?				
<b>2. USTAJANJE</b> Možete li:				
a. ustati iz stolice bez oslanjanja na ruke?				
b. ući i izaći iz postelje?				
<b>3. JEDENJE</b> Možete li:				
a. narezati meso?				
b. podignuti napunjenu šalicu ili čašu do usta?				
c. otvoriti mlijeko u kartonskom pakiranju?				
<b>4. HODANJE</b> Možete li:				
a. šetati po ravnom?				
b. popeti se uz 5 stuba?				
<b>5. HIGIJENA</b> Možete li:				
a. oprati se i obrisati cijelo tijelo?				
b. okupati se u kadi?				
c. sjesti i dići se sa zahodske školjke?				
<b>6. DOHVATANJE</b> Možete li:				
a. dohvatiti i spustiti predmet težak 3 kg (npr. vrećicu šećera) koji je iznad Vaše glave?				
b. sagnuti se i podignuti odjeću s poda?				
<b>7. HVATANJE</b> Možete li:				
a. otvoriti vrata od auta?				
b. otvoriti staklenke koje su već bile otvarane?				
c. otvoriti i zatvoriti slavinu?				
<b>8. AKTIVNOSTI</b> Možete li:				
a. obavljati svakodnevne poslove i kupovinu?				
b. sjesti i izaći iz automobila?				
c. usisavati prašinu ili raditi lakše poslove u kući ili u vrtu?				
<b>UKUPNO</b>				

**Slika 9.** Upitnik za procjenu funkcionalne sposobnosti (HAQ). Preuzeto od Filipović D (109) koja je prilagodila prema : Fries JF, Spitz P, Kraines G, Holman H. Measurement of Patient Outcome in Arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1980;23:137-45.



## 1.9. Procjena aktivnosti bolesti

Za procjenu aktivnosti bolesti najčešće se koristi *Disease Activity Score* (DAS 28). Dobiva se kompleksnim izračunom koji uključuje broj bolnih i broj otečenih zglobova prikazanih na Slici 10. (najveći mogući broj je 28), ESR nakon sat vremena (u mm) ili razinu CRP-a (mg/L) te vizualnu analognu skalu tj. VAS (bolesnikov doživljaj boli gdje on sam označi razinu boli na liniji koja se kreće od 0 do 100 mm). DAS 28 <2,6 označavaju remisiju bolesti, 2,6-3,2 blagu aktivnost bolesti, 3,2-5,1 umjerenu aktivnost, a >5,1 visoku aktivnost bolesti. U procjeni uspjeha terapije značajno je smanjenje DAS 28 za barem 0,6 jer sigurno ukazuje na kliničko poboljšanje (110).



**Slika 10.** Prikaz 28 zglobova obuhvaćenih u izračunu DAS 28. Preuzeto od: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson R. Davidson's principles and practice of medicine 23.izd. Elsevier Health Sciences. 2018. 1026.str.

## 1.10. Lipidi

Kolesterol, trigliceridi i fosfolipidi su osnovne vrste lipida u ljudskom organizmu. Grade stanične membrane, pohranjuju energiju i sudjeluju u staničnoj signalizaciji. U krvotok ulaze preko probavnog trakta prethodno se spajajući sa lipoproteinima kako bi iz netopljivog, prešli u vodotopljivo stanje i bili u mogućnosti kružiti krvotokom (111). Lipoproteini, prikazani na Slici 11., su složene strukture čije središte čine kolesterolski esteri i trigliceridi okruženi fosfolipidima, apolipoproteinima i slobodnim kolesterolom. Oni potpomažu funkcioniranje lipida i sudjeluju u njihovoj formaciji. Kretanje lipida krvlju regulirano je vanjskim i unutarnjim putevima koji djeluju neovisno jedni o drugima, a sve s ciljem premještanja lipida iz tankog crijeva u jetru i periferna tkiva. S druge strane postoji i put nazvan „reverzni kolesterolski transport“ putem kojeg se višak kolesterola iz perifernih tkiva (mišići i masno tkivo) prenosi natrag u jetru i sprječava nastanak dislipidemije (povećane razine lipida u krvi) (112).

Umetanje lipida u hilomikrone u području tankoga crijeva označava početak egzogenog puta. Taj se spoj metabolizira u mišićima i masnom tkivu lipoprotein lipazom i razlaže na slobodne masne kiseline i hilomikronske ostatke koje zatim metabolizira jetra.

Endogeni put započinje u jetri stvaranjem lipoproteina jako niske gustoće (eng. *very-low-density lipoprotein*, VLDL). On prenosi trigliceride iz jetre na obradu u periferna tkiva pritom stvarajući lipoproteine srednje gustoće (eng. *intermediate-density lipoproteins*, IDL). Slijedi preobrazba IDL-a u lipoprotein niske gustoće (eng. *low-density lipoprotein*, LDL) koji se veže na svoje receptore u brojnim tkivima, a najviše u jetri, glavnom mjestu njegove apsorpcije i uklanjanja iz krvi.

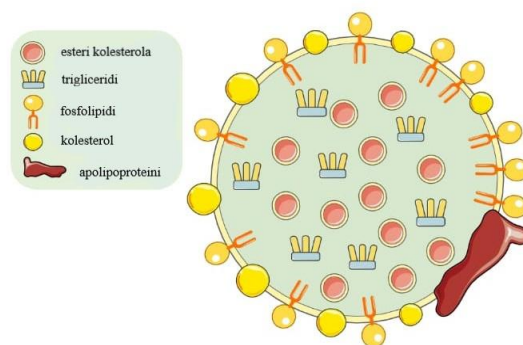
Stvaranjem lipoproteina visoke gustoće (eng. *high-density lipoprotein*, HDL) u jetri i crijevu počinje reverzni kolesterolski transport. Taj je prvi HDL siromašan lipidima (eng. „*lipid poor HDL*“), no zahvaljujući enzimu ABCA1 (eng. *ATP-binding cassette transporter A1*) koji potiče ugradnju kolesterola i fosfolipida iz stanica perifernih tkiva, HDL siromašan lipidima sazrijeva u zreli HDL (112,113).

LDL je glavni cirkulacijski lipoprotein, u narodu poznatiji kao „loš“ lipoprotein (111). Naziv je dobio zahvaljujući ulozi u patogenezi ateroskleroze. Prolazeći kroz endotel veže se za

monocite i oksigenira. Oksigenirani LDL ne može biti prepoznat od strane svojih receptora čime je spriječen njegov normalan metabolizam i potaknuto odlaganje plaka (112). Monociti se pretvaraju u makrofage koji fagocitiraju LDL i postaju pjenušave masne stanice. Pjenušave stanice otpuštaju različite faktore rasta i enzime kojima se uništava zdravi endotel i potiče hipertrofija glatkih mišića arterija te posljedično nastanak arterijskog plaka. Citokini iz oštećenog endotela i pjenušavih stanica privlače T i B limfocite koji dodatno oštećuju žile (114).

„Dobar“ lipoprotein ili lipoprotein visoke gustoće (eng. *high-density lipoprotein*, HDL) preuzima višak lipida iz stanica i prenosi ih u jetru vežući se na jetreni receptor SR-B1 (eng. *class-B-scavenger receptor B1*) ili pretvarajući kolesterol u LDL pomoću transfernog proteina kolesterilskog estera (eng. *cholesteryl ester transfer protein*, CETP) kako bi onda kolesterol mogao napustiti tijelo putem žuči (111, 112). Svoje protutrombotsko djelovanje ostvaruje preko apolipoproteina A, strukturne jedinice koja čini 70% HDL-a i veže kolesterol osiguravajući njegov prebačaj iz pjenušavih stanica i endotela natrag u makrofage. Sprječava oksidaciju LDL-a otpuštajući antioksidanse, a djeluje i imunomodulatorno inhibirajući ekspresiju adhezijskih molekula na endotelnim stanicama. HDL tako čisti tijelo od masnoća i potiče povratak plaka u prvobitno stanje. U stanjima stresa i upale smanjuju se razine antioksidansa i apolipoproteina A zbog čega HDL gubi protuupalna svojstva (114).

Klinička važnost kolesterola i triglicerida je u njihovoj opasnosti da u prevelikoj količini ubrzaju aterosklerozu i potaknu trombozu. Stoga njihove povećane razine u krvi predstavljaju veliki kardiovaskularni rizik. Hipertrigliceridemija je i faktor rizika za pojavu akutne upale gušterače (115).



**Slika 11.** Građa lipoproteina. Preuzeto i prilagođeno prema: Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA, The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse oft he augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int.* 2020;40:1181-91.

### 1.10.1. Lipidni paradoks u RA

RA je sistemska bolest koju prati povećan morbiditet i mortalitet kao posljedica kronične upale. Glavni uzrok smrtnosti su kardiovaskularne bolesti, no za razliku od opće populacije gdje je njihov nastanak povezan sa visokim razinama kolesterola u serumu, kod reumatoloških bolesnika istraživanja pokazuju paradoks prema kojem se normalne razine kolesterola u RA povezuju sa većim kardiovaskularnim rizikom (114). Venetsanopoulou i sur. napravili su pregled sve literature na engleskom jeziku koja se bavila problemom lipida u RA i uvidjeli su neobičan uzorak razine lipida u visoko aktivnoj fazi bolesti. Neočekivano, istraživanja su redom pokazivala snižene razine kolesterola, LDL-a i HDL-a u visoko aktivnoj fazi RA (112,116). Uočena je i tzv. „U-shaped“ veza između LDL-a i kardiovaskularnog rizika prema kojoj bolesnici sa nižim LDL-om imaju veći rizik kardiovaskularnog događaja od onih sa povećanim LDL-om u RA (117). Također primijećeno je kako su oboljeli od RA 5 godina prije razvitka kliničke slike imali uredne razine kolesterola i LDL-a (118). Prema navodima Brouwersa i suradnika, koncentracija lipida u bolesnika tek oboljelih od RA bila je niža nego u zdravoj populaciji (119). Smanjenje razine HDL-a povećava aterogenični indeks (TC/HDLC). Tijekom upale gube se zaštitna svojstva HDL-a zbog nemogućnosti preuzimanja kolesterola iz plaka. Također dobiva proupalne proteine, a gubi antioksidativne faktore i utjecaj na smanjenje oksidacije LDL-a posljedično podržavajući trombozu (112). Elena Myasoedova i suradnici napravili su studiju o učinku serumskih lipida i sistemske upale na kardiovaskularni rizik 651 bolesnika oboljelog od RA i zaključili su da upalni parametri, a posebno ESR, izrazito povećavaju rizik od neželjenog kardiovaskularnog događaja. Također, kolesterol u razini  $<4$  mmol/L povećava tromboembolijski rizik za 3,3 puta, a rizik je povećan i u slučaju  $LDL < 2$  mmol/L (116). Maradit-Kremers i suradnici navode kako je učinak LDL-a na nastanak kardiovaskularnog događaja izrazit kada ESR prijeđe razinu od 30 mm/h (120). Povišena razina CRP-a u RA signalizira upalno stanje, a ono potiče lipidni paradoks što zajedno dovodi do povećanog kardiovaskularnog rizika, navode Georgiadis i sur. (121). Istraživanja pokazuju i pozitivnu korelaciju ESR i CRP-a sa zadebljanjem intime i medije krvnih žila (122,123).

Patofiziologija ovog lipidnog poremećaja još nije razjašnjena. Smatra se da citokini koji potiču upalu poput TNF- $\alpha$  i IL-6 povećavaju broj LDL i SRB1 receptora na površini hepatocita

čime se povećava ulazak LDL-a u jetru i izlučivanje kolesterola putem žuči. Na taj se način smanjuje količina LDL-a u krvi (112). Prema istraživanju Stranga i suradnika, tocilizumab, inhibitor IL-6, smanjuje broj LDL receptora na staničnoj površini (124). Tofacinib (inhibitor JAK1 i JAK3) smanjuje razlaganje kolesterola i povećava njegovu razinu u krvi. Otkrićem povećane količine oksidiranog LDL-a i protutijela na njega u aktivnoj fazi bolesti, postavila se teza o utjecaju oksidacije na nivo cirkulirajućeg LDL-a, no do danas nije razjašnjena (112).

U konačnici, sve navedeno ukazuje na to da su lipidni paradoks i kardiovaskularni rizik posljedica kvalitativnih promjena u lipidima, a posebno u HDL-u koji gubi svoja protutrombotska svojstva i postaje proaterogen. Paradoks je u tome što liječenjem RA i smanjivanjem upale, povećavamo razinu kolesterola, LDL-a i HDL-a, no u ovih se bolesnika navedeno ne povezuje sa kardiovaskularnim rizikom (117).

### **1.10.2. Statini u RA**

Statini su lijekovi koji se koriste u liječenju dislipidemija zbog svog protuupalnog učinka. Naime, sprječavaju disfunkciju endotela i oksidaciju lipida, poglavito LDL-a. Nezaobilazni su lijekovi za primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja u bolesnika sa patološkim razinama lipida u serumu (125,126). IDEAL studija je pokazala da bolesnici oboljeli od RA imaju jednake prednosti u korištenju statina kao i opća populacija (127). Istraživanja su pokazala da će RA oboljeli, ukoliko ne uzimaju statinsku terapiju dulje od 3 mjeseca, imati povećani rizik od srčanog udara (128). Prema El-Barbaryu i suradnicima koji su istraživali utjecaj terapije metotreksatom, glukokortikoidima i atorvastatinom na aktivnost bolesti, upalne parametre i lipidni profil bolesnika, te podijelili bolesnike u 2 skupine (jedna je uzimala metotreksat i glukokortikoide, a druga metotreksat, glukokortikoide i atorvastatin) zamijećeno je povećanje razine HDL-a, a sniženje LDL-a, kolesterola, upalnih parametara i aktivnosti bolesti u obje skupine, ali mnogo izraženije u skupini koja je primala atorvastatin (129). U dvostruko slijepoj šestomjesečnoj TARA studiji, ispitivano je 116 RA bolesnika nasumično podijeljenih u 2 grupe – jednu koja uzima DMARD i atorvastatin, te drugu koja uzima DMARD i placebo i uočeno je smanjenje aktivnosti bolesti i CRP-a za 50% te ESR-a za 28% u populaciji onih koji su uzimali statine (130). Danas se osobama s RA preporučuje da nakon procjene kardiovaskularnog rizika, ukoliko imaju dislipidemiju, uzimaju statinsku terapiju (114). No, smatra se da rizik u ovih bolesnika treba razmatrati drugačije nego rizik u općoj populaciji s

povećanjem za 1,5 puta ukoliko imaju 2 ili više od navedenog: trajanje bolesti  $\geq 10$  godina, pozitivna anti-CCP ili RF protutijela te sigurne vanzglobne manifestacije (131).

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Cilj istraživanja bio je istražiti lipidni profil bolesnika s RA pregledanih u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split, u Klinici za unutarnje bolesti od 1. listopada 2021.godine do 12. siječnja 2023. godine te ispitati potencijalnu povezanost s aktivnosti bolesti.

Hipoteze ovog istraživanja bile su:

1. Bolesnici koji su pregledani zbog RA u navedenom razdoblju u našoj bolnici najčešće su bili ženskog spola.

2. Bolesnici s RA u remisiji i s blago aktivnom bolešću imaju povišenu serumsku razinu kolesterola i LDL-C, a urednu serumsku razinu HDL-C.

3. Bolesnici s umjereno aktivnim ili visoko aktivnim RA imaju uredne serumske razine kolesterola i LDL-C, a sniženu serumsku razinu HDL-C.

4. Nema značajne razlike u razini triglicerida sa promjenom aktivnosti bolesti.

5. Onesposobljenost bolesnika (HAQ) raste sa aktivnosti bolesti (DAS28) u bolesnika s RA.

6. Bolesnici koji su pregledani zbog RA u navedenom razdoblju u KBC-u Split najčešće ne koriste hipolipemike.

7. Postoji povezanost između aktivnosti bolesti i upotrebe hipolipemika s razinom kolesterola u serumu oboljelih od RA..

8. Nema značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog tlaka te aktivnosti bolesti u oboljelih od RA.



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Ovaj se diplomski rad temelji na retrospektivnom, opažajnom istraživanju provedenom od 1. listopada 2021. do 12. siječnja 2023. godine u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split i usklađeno je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika prema Zakonu o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08) i Zakonu o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18). U skladu je s Kodeksom liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i Helsinškom deklaracijom.

### **3.2. Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo sve punoljetne bolesnike s RA koji su od 1. listopada 2021. do 12. siječnja 2023. bili liječeni u poliklinici, stacionaru ili dnevnoj bolnici Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split. U analizu su uključeni bolesnici kojima je glavna dijagnoza RA kao i oni kojima je RA samo jedna od dijagnoza. Dijagnoza je postavljena uzevši u obzir anamnezu i detaljan klinički pregled, ACR-EULAR klasifikacijske i dijagnostičke kriterije te slikovne metode. Sveukupno je bilo 509 takvih bolesnika od kojih je 78 muškaraca (15%) i 431 žena (85%). Medijan životne dobi iznosio je 63 godine (min-max: 18-87 godina; Q1-Q3: 54-70 godina).

### **3.3. Postupci prikupljanja podataka**

Izvor podataka bili su stacionar, poliklinika i dnevna bolnica Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. Podatke iz povijesti bolesti unijeli smo u tablicu programa Microsoft Excel. Istraživali smo: spol, dob, ITM, dužinu trajanja bolesti, razine kolesterola, triglicerida, LDL-a i HDL-a, upalne parametre (CRP i ESR), funkcionalni status (HAQ), stupanj aktivnosti bolesti (DAS 28), broj palpatorno bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, VAS i upotrebu hipolipemika te njihov mogući utjecaj na lipidni profil. S obzirom na to da u navedenom razdoblju podatak o stupnju aktivnosti bolesti (DAS 28) nije bio dostupan za svakog bolesnika (153 su imala DAS 28 u povijesti bolesti), za ostalih 336 smo aktivnost bolesti procjenjivali analizirajući broj otečenih i palpatorno bolnih zglobova prilikom fizikalnog pregleda, što su svakako 2 komponente koje inače sačinjavaju indeks DAS 28. Znajući da otečeni zglobovi, za razliku od bolnih, snažnije ukazuju na aktivnost bolesti i da se otok često pojavljuje i prije boli, a svakako je i objektivniji pokazatelj bolesti, prilikom prebrojavanja bolnih i otečenih zglobova nismo im davali jednaku važnost. Naime, zbrajajući

ukupno sve palpatorno bolne i otečene zglobove, 2 smo bolna zgloba vrednovali kao jedan otečeni pa nam npr. bolesnik koji ima 1 otečeni zglob i 4 bolna zgloba ukupno ima 3 palpatorno bolna i otečena zgloba, što bismo onda proglasili blago aktivnom bolesti. Dakle, imali smo dva načina putem kojih smo procjenjivali aktivnost bolesti: DAS 28 (ukoliko je dostupan), a drugi je način zbrajajući palpatorno bolne i otečene zglobove tijekom fizikalnog pregleda (ukoliko DAS 28 nije dostupan). U potonjem smo se vodili načelom da zahvaćenost 0-1 zgloba označava remisiju bolesti (kategorija 0), 2-5 blagu aktivnost (kategorija 1), 6-10 umjerenu (kategorija 2), a  $\geq 11$  visoku aktivnu fazu bolesti (kategorija 3). Također, uzimali smo u obzir i pogoršanje bolesti u vidu potrebe za bolničkim liječenjem ili novonastale potrebe za korištenjem invalidskih kolica, koji su bolesnika odmah smještali u kategoriju 3 (visoko aktivna faza bolesti). U kategoriji 2 su pak oni koji su zbog bolova morali koristiti štap, hodalicu, druge osobe, ali su se uz neki od oblika pomoći ipak mogli kretati. Kategorije 2 i 3 odnose se na novonastalo stanje, a ne na trajnu invalidnost koja je rezultat kronično promijenjenih zglobova bez pojave boli. Ukoliko je bolesnik duže vrijeme u invalidskim kolicima zbog kronično izmijenjenih zglobova nastalih kao rezultat višegodišnje upalne bolesti, a bez bolne ograničenosti pokretljivosti, tu smo osobu smjestili u kategoriju 0.

Rezultate DAS 28 indeksa vrednovali smo tako da su bolesnici sa DAS 28 < 2,6 svrstavani u one sa remisijom bolesti, 2,6 - 3,2 blago aktivnom bolesti, 3,2 - 5,1 umjereno aktivnom, a vrijednost >5,1 označavala je visoku aktivnost bolesti.

### **3.4. Statistička obrada**

Prikupljeni su podaci uneseni u Microsoft Excel program za tablični prikaz. Analiza podataka napravljena je uz pomoć statističkog paketa MedCalc (Ostend, Belgija; verzija 11.5.1.0). Pri tome smo koristili  $\chi^2$  test, uninominalnu i multinominalnu logističku regresiju, Pearsonov test korelacije i Kruskal-Wallis test. Rezultati su prikazani u broju i postotku, ili kao medijan i interkvartilni raspon (IQR) te putem tablica, slika i teksta. Rezultati su se interpretirali na razini značajnosti  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

Ovo istraživanje obuhvaća sve pacijente (N= 509) liječene od RA u Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split, u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju od 1. listopada 2021. godine do 12. siječnja 2023. godine. U Tablici 2. prikazani su osnovni klinički podatci bolesnika.

**Tablica 2.** Prikaz broja (%) ispitanika prema kvalitativnim varijablama i medijana (Q1-Q3; min-maks) kvantitativnih varijabli u ispitivanoj skupini oboljelih od RA liječenih u KBC Split.

Varijable		Broj bolesnika sa dostupnim podacima
Ukupan broj bolesnika s RA		509
Spol	N(%)	
M	78 (15)	
Ž	431 (85)	
	medijan (IQR)	
Dob (godine)	63 (54-70;18-87)	508
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 (24-31;15,2-44)	142
Sistolički tlak (mmHg)	125 (120-140;90-200)	213
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (70-85;90-200)	213
Kolesterol (mmol/L)	5,8(5,1-6,4;2,1-9,8)	242
Trigliceridi (mmol/L)	1,3(1-1,9;0,2-6,6)	181
HDL (mmol/L)	1,6(1,3-2;0,5-6,1)	143
LDL (mmol/L)	3,5 (2,9-4,1;0,9-6,8)	180
Broj otečenih zglobova*	0 (0-1;0-18)	336
Broj zglobova bolnih na palpaciju*	0 (0-1;0-22)	336
HAQ	0,812(0,5-1,25;0-2,6)	138
DAS 28	2,75 (1,8-3,8;0,21-6,11)	153
Trajanje bolesti	8 (2-17;1-56)	142
Hipolipemici	N(%)	504
Da	99 (20)	
Ne	405 (80)	
Varijable iz kojih je izračunata † vrijednosti DAS28	medijan (IQR)	
ESR (mm/h)	15 (6-27;0,8-93)	393
CRP (mg/L)	2,45(1-7;0,1-186)	396
BBZ	1 (0-4;0-22)	142
BOZ	0 (0-2;0-18)	142
VAS (mm)	25 (20-40;2-85)	142

ITM – Indeks tjelesne mase; IQR – interkvartilni raspon; HAQ – mjera funkcijske sposobnosti (eng. Health Assessment Questionnaire); DAS 28 –stupanj aktivnosti bolesti (eng. Disease Activity Score); BBZ – broj bolnih zglobova; BOZ – broj otečenih zglobova; VAS – vizualna analogna skala. \*Podatci su uzeti iz statusa ispitanika ( N=336); †podatci dobiveni analizom seruma i testom za DAS 28.

Iz Tablice 2. razvidno je da je od 509 oboljelih u promatranom razdoblju za 5,7 puta više liječenih žena nego muškaraca. U ukupnom broju oboljelih, muškarci su činili 15% (N=78), a žene 85% (N=431). Medijan životne dobi iznosio je 63 godine (min-max: 18-87 godina; Q1-Q3: 54-70 godina).

Iz Tablice 2. je također razvidno i kako je od ukupnog broja bolesnika za koje smo imali podatke o kroničnoj terapiji (N=504), za 4 puta više bolesnika koji nisu uzimali hipolipemike.

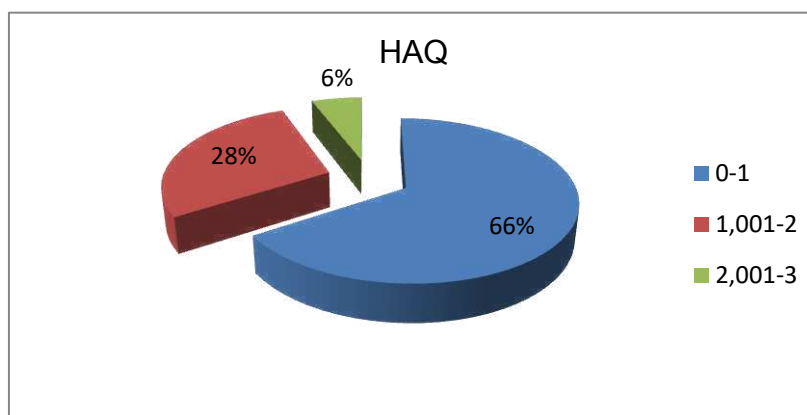
Daljnjom analizom željeli smo istražiti broj (%) bolesnika po stupnjevima aktivnosti bolesti (DAS 28) i funkcionalnom statusu (HAQ) čime bismo mogli otvoriti put ka daljnjim istraživanjima koja bi se bavila uspješnosti liječenja RA u KBC-u Split. Iz Tablice 3. i Slika 10 i 11. vidljivo je kako od 138 bolesnika koji imaju dostupan podatak o funkcionalnom statusu u povijesti bolesti, njih 65,9% (N=91) ima blagu onesposobljenost u svakodnevnim aktivnostima, 28,3% (N=39) umjerenu, a svega 5,8% (N=8) ima tešku nesposobnost i zahtijeva pomoć svojih ukućana.

Što se tiče aktivnosti bolesti, od 487 bolesnika sa dostupnim podacima o DAS 28 ili broju palpatorno bolnih i otečenih zglobova izbrojenih tijekom fizikalnog pregleda, njih 62,8% bilo je u stadiju remisije (N=306), 19,1% (N=93) imalo je blago aktivnu bolest, 11,3% (N=55) umjereno aktivnu, a 6,8% (N=33) visoko aktivan stupanj bolesti.

**Tablica 3.** Broj (%) ispitanika prema funkcionalnom statusu (HAQ) i stupnju aktivnosti bolesti

	N(%)	N (ukupno)
Funkcionalni status		138
blaga onesposobljenost	91 (65,9)	
umjerena onesposobljenost	39(28,3)	
teška onesposobljenost	8(5,8)	
Stupnjevi aktivnosti		487
remisija	306 (62,8)	
blaga aktivnost	93(19,1)	
umjerena aktivnost	55(11,3)	
visoka aktivnost	33(6,8)	

Prikaz broja i postotka ispitanika prema funkcionalnom statusu ( 0-1 blaga onesposobljenost; 1,001-2 umjerena onesposobljenost; 2,001-3 teška onesposobljenost) i prema stupnjevima aktivnosti bolesti (skupine su definirane temeljem vrijednosti DAS28 i kliničkih podataka o broju otečenih i palpatorno bolnih zglobova. Vrijednosti DAS 28 <2,6 označavaju remisiju bolesti, 2,6-3,2 blagu aktivnost bolesti, 3,2-5,1 umjerenu aktivnost, a >5,1 visoku aktivnost bolesti. Prema broju zahvaćenih zglobova, 0-1 zglob u statusu označava remisiju, 2-5 blagu aktivnost bolesti, 6-10 umjerenu i >10 označavaju visoku aktivnost bolesti. U zbrajanju zahvaćenih zglobova, zbog razloga navedenih u *Ispitanici i postupci*, 2 bolna zgloba smo računali kao 1 zahvaćeni, dok je 1 otečeni vrijedio kao 1 zahvaćeni zglob. Dakle, bolni su vrijedili dvostruko manje nego otečeni).



**Slika 10.** Razdioba ispitanika prema funkcionalnom statusu (HAQ). Najveći udio je ispitanika sa blagom onesposobljenosti. Za 2,3 puta je više ispitanika s blagom onesposobljenosti nego umjerenom i za 11,4 puta ih je više sa blagom nego teškom onesposobljenosti.



**Slika 11.** Razdioba ispitanika prema stupnjevima aktivnosti bolesti. Najveći udio ispitanika je u remisiji. Njih je za 3,3 puta više od ispitanika sa blago aktivnom bolesti, za 5,7 puta više nego bolesnika sa umjereno aktivnom bolesti i za 9 puta više nego ispitanika sa visoko aktivnom bolesti.

#### 4.1. Linearna povezanost aktivnosti bolesti (DAS 28) sa ispitivanim varijablama

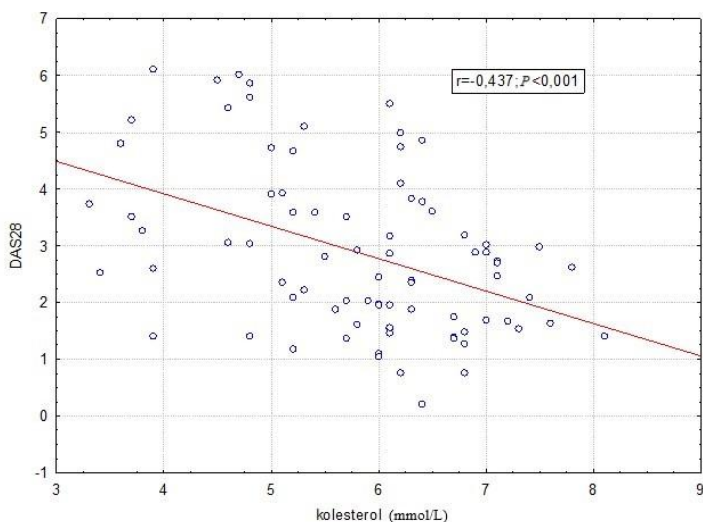
Želeći ispitati postoji li linearna povezanost stupnja aktivnosti bolesti i starenja, promjena u indeksu tjelesne mase, sistoličkom i dijastoličkom tlaku, razini lipida u serumu, funkcionalnom statusu bolesnika i trajanju bolesti, odlučili smo se koristiti Pearsonov koeficijent korelacije  $r(P)$  kojim smo uočili postojanje negativne korelacije između stupnja aktivnosti bolesti (DAS 28) i količine kolesterola u serumu ( $r=-0.437$ ). Postoji i statistički značajna pozitivna korelacija funkcionalnog statusa (HAQ) s DAS 28 ( $r=0.472$ ). Između DAS 28 i količine LDL-a postoji statistički značajna slabija negativna korelacija ( $r=-0.363$ ). Navedeno je prikazano u Tablici 4. i slikama 12 i 13.



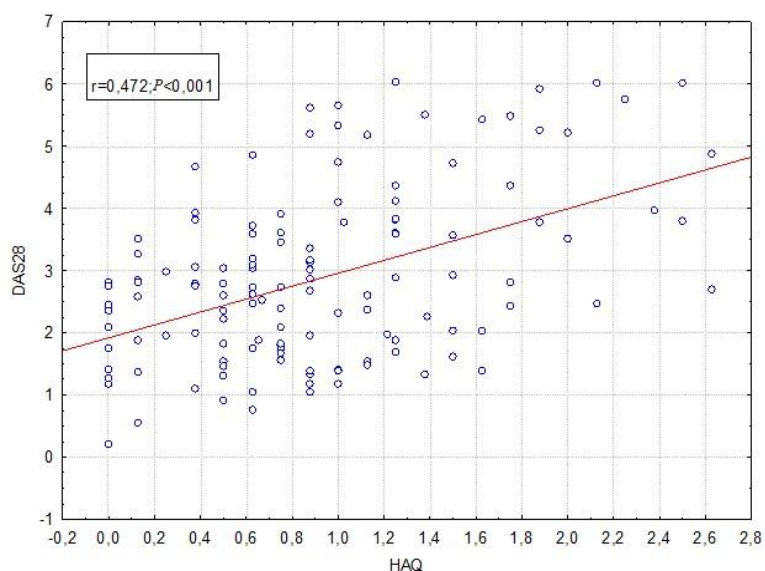
**Tablica 4.** Prikaz Pearson koeficijenta korelacije  $r$  ( $P$ ) vrijednosti DAS 28 s ostalim istraživanim varijablama u ispitanika s RA .

	$r$ ( $P$ )*
Dob (godine)	0,160 (0,048)
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0,336 (0,086)
Sistolički tlak (mmHg)	0(0,998)
Dijastolički tlak (mmHg)	-0,053 (0,626)
Kolesterol (mmol/L)	-0,437 (<0,001)
Trigliceridi (mmol/L)	-0,211(0,105)
HDL (mmol/L)	-0,132 (0,355)
LDL (mmol/L)	-0,363 (0,002)
HAQ	0,472 (<0,001)
Trajanje bolesti	-0,078 (0,662)

ITM – Indeks tjelesne mase; HAQ - mjera funkcijske sposobnosti (eng. Health Assessment Questionnaire). \*Pearsonov test korelacije



**Slika 12.** Točkasti prikaz korelacije stupnja aktivnosti bolesti (DAS28) sa količinom kolesterola.



**Slika 13.** Točkasti prikaz korelacije stupnja aktivnosti bolesti (DAS28) sa funkcionalnim statusom (HAQ).

#### 4.2. Povezanost istraživanih varijabli sa aktivnosti bolesti

Istražujući postoji li statistički značajna razlika medijana varijabli sa stupnjevima aktivnosti bolesti koristili smo se Kruskal-Wallis testom. S obzirom na to da ovim testom možemo uočiti kako razlika među grupama postoji, ali ne i o kojim je tačno grupama riječ, radi boljeg razumijevanja dobivenih rezultata poslužili smo se i post hoc analizom.

Uočili smo da nema statistički značajne razlike dobi ispitanika ( $\chi^2=5,26$  ;  $P=0,154$ ), ITM ( $\chi^2=4,15$  ;  $P=0,245$ ), sistoličkog tlaka ( $\chi^2=0,561$ ;  $P=0,905$ ), dijastoličkog tlaka ( $\chi^2=3,3$  ;  $P=0,352$ ), triglicerida ( $\chi^2=3,1$  ;  $P=0,381$ ) i trajanja bolesti ( $\chi^2=1,2$  ;  $P=0,756$ ) u odnosu na aktivnost bolesti.

Uočili smo i postojanje statistički značajne razlike vrijednosti HAQ u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2=29,2$  ;  $P<0,001$ ). Post hoc analizom utvrdili smo da je medijan HAQ u skupini 3 (visoka aktivnost) za 0,963 veći nego u skupini 0 (remisija), za 0,977 veći nego u skupini 1 (blaga aktivnost) i za 0,53 veći nego u skupini 2 (umjerena aktivnost). Medijan HAQ u skupini 2 za 0,433 je veći nego u skupini 0 i za 0,447 veći nego u skupini 1.

Nadalje, iz Tablice 5. razvidno je i da se vrijednost kolesterola statistički značajno razlikovala u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2=22,3$  ;  $P<0,001$ ). Medijan kolesterola u skupini 3 za 1,3 je manji nego u skupini 0 i za 1,1 je manji nego u skupini 1. Medijan kolesterola u skupini 2 za 0,8 je manji nego u skupini 0 i za 0,6 je manji nego u skupini 1.

Također, postoji statistički značajna razlika vrijednosti HDL-a u odnosu na aktivnost bolesti (  $\chi^2=15,2$  ;  $P=0,002$ ). Medijan vrijednosti HDL-a u skupini 3 za 0,6 je manji nego u skupini 0 i za 0,4 je manji nego u skupini 1. Medijan HDL-a u skupini 2 za 0,4 je manji nego u skupini 0.

Razvidno je i postojanje statistički značajne razlike vrijednosti LDL-a u odnosu na aktivnost bolesti. Medijan vrijednosti LDL-a za 0,9 je manji u skupini 3 nego u skupini 0 i za 1 je manji nego u skupini 1. Medijan vrijednosti LDL-a za 0,5 je manji nego u skupini 0 i za 0,6 je manji nego u skupini 1.

**Tablica 5.** Prikaz medijana (Q1-Q3; min-max) istraživanih varijabli u odnosu na aktivnost bolesti

	Aktivnost				P*
	0	1	2	3	
Dob (godine)	63 (54-70; 23-87)	63 (55-69; 26-85)	61(53-67; 18-81)	66(58-73; 45-84)	0,154
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 (22-30; 15-44)	25 (24-29; 23-35)	29,9(25,6-33; 16-39)	24,8(24-28; 22-29)	0,245
Sistolički tlak (mmHg)	127 (120-140; 90-200)	127(115-140; 90-170)	120(120- 140;110-180)	120(110-140; 90-150)	0,905
Dijastolički tlak (mmHg)	80 (70-85; 60-100)	80(72-87; 60-100)	80(75-80; 60-90)	70(60-80; 60-85)	0,352
Kolesterol (mmol/L)	6 (5,4-6,5; 2,9-9,8)	5,8 (5,3-7; 2-7,8)	5,2(4,1-6,2; 3,3-6,5)	4,7(4,5-4,9; 3,7-6,7)	<0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,2 (0,9-1,8; 0,5-5,5)	1,6(1,1-2,3; 0,6-6,6)	1,4(1,2-1,9; 0,2-6)	1,2(1,1-2,1; 0,5-2,6)	0,381
HDL (mmol/L)	1,8 (1,4- 2,1;0,8-3)	1,6(1,3-2; 0,5-6,1)	1,4(1,3-1,7; 1-2,4)	1,2(1,17-1,4; 0,8-1,5)	0,002
LDL (mmol/L)	3,6 (2,94,3; 0,9-6,8)	3,7(3,1-4,2; 1,6-5,3)	3,1(2,2-3,6; 1,6-4)	2,7(2,4-3,3; 1,7-4,5)	0,003
HAQ	0,637(0,375-1; 0-2,12)	0,623 (0,375- 0,875;0-2,6)	1,07(0,625- 1,5; 0,125- 2,62)	1,6(1-2; 0,875-2,5)	<0,001
Trajanje bolesti	8 (2-17; 1-56)	7(2-19; 1-45)	9(2-17;1-31)	14(4-18; 1-33)	0,756

ITM – Indeks tjelesne mase; HAQ – mjera funkcijske sposobnosti (eng. Health Assessment Questionnaire). \*Kruskal-Wallis test

Tablica 6. prikazuje rezultate dobivene  $\chi^2$  testom. Podatke smo podijelili u kategorije (uredne, patološke vrijednosti) i kao takve usporedili sa stupnjevima aktivnosti bolesti. Dobili smo sljedeće rezultate:

Razdioba ispitanika prema spolu ( $\chi^2=2,4$  ;  $P=0,489$ ) i prema količini triglicerida ( $\chi^2=2,3$  ;  $P=0,512$ ), nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na aktivnost bolesti.

Razdioba ispitanika prema količini kolesterola u odnosu na aktivnost bolesti statistički se značajno razlikovala ( $\chi^2=32,5$  ;  $P<0,001$ ). U skupini aktivnosti 3 (visoka aktivnost bolesti) udio ispitanika sa patološkim vrijednostima kolesterola za 3,7 puta je manji nego udio istih u ispitanika sa remisijom bolesti, za 3,6 puta je manji nego u skupini ispitanika sa blagom aktivnosti i za 2,6 puta je manji nego u skupini ispitanika sa umjerenom aktivnosti bolesti.

Razdioba ispitanika prema količini LDL-C u odnosu na aktivnost bolesti statistički se značajno razlikovala na razini značajnosti od 93% ( $\chi^2= 6,9$  ;  $P= 0,073$ ). Udio ispitanika sa patološkim vrijednostima LDL-C za 1,85 puta je manji u skupini 3 (visoka aktivnost bolesti) u odnosu na remisiju (skupina 0), za 1,9 puta je manji u skupini sa visokom aktivnosti nego u skupini sa blagom aktivnosti (skupina 1) i za 1,5 puta je manji u skupini sa visokom nego u skupini sa umjerenom aktivnosti (skupina 2).

Razdioba ispitanika prema korištenju hipolipemika statistički se značajno razlikovala u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2=16,8$  ;  $P=0,001$ ). Najveći udio ispitanika koji uzimaju hipolipemike je u skupini umjerene aktivnosti.

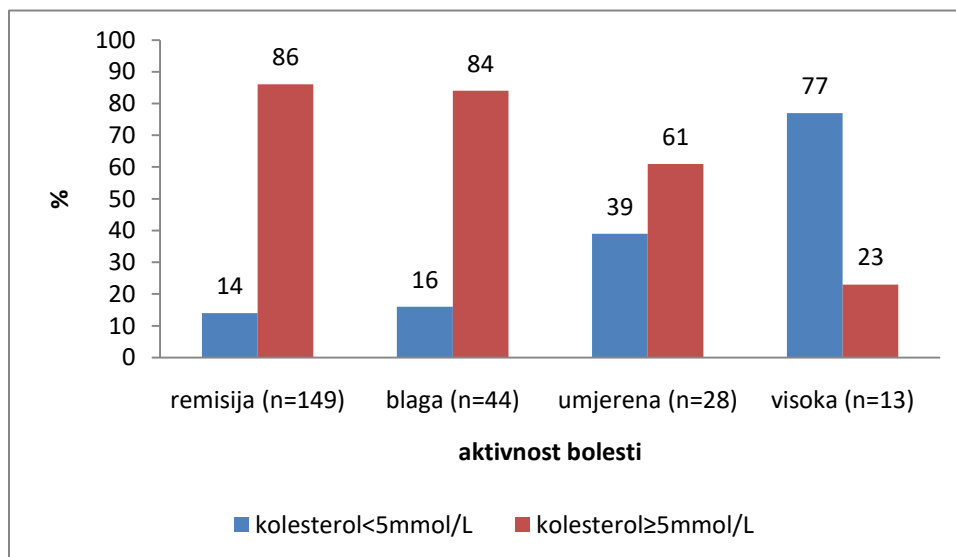
Razdioba ispitanika prema HAQ (blaga onesposobljenost prema umjerenoj i teškoj) statistički se značajno razlikovala u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2= 22,5$  ;  $P<0,001$ ). Udio ispitanika sa umjerenom i teškom onesposobljenosti je za 3,3 puta veći u skupini ispitanika sa visokom aktivnosti bolesti u odnosu na skupinu sa remisijom, za 4 puta je veći nego u skupini blago aktivne bolesti i za 1,4 puta je veći nego u skupini umjerene aktivnosti bolesti.

Od ukupnog broja od 139 ispitanika za koje smo imali podatke o količini HDL-a, njih 112 (81%) je imalo uredne vrijednosti HDL-a.

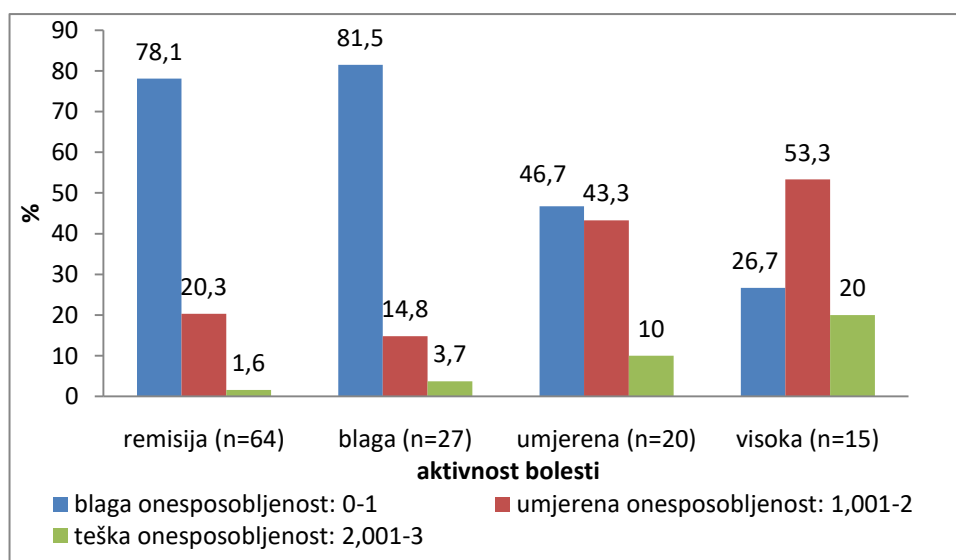
**Tablica 6.** Prikaz broja (%) ispitanika prema ispitivanim varijablama u odnosu na aktivnost

	Stupanj aktivnosti bolesti				P*
	0	1	2	3	
Spol					0,489
M	52 (17)	13 (14)	5 (9)	5 (15)	
Ž	254 (83)	80 (86)	50 (91)	28 (85)	
HAQ					<0,001**
Blaga onesposobljenost	50 (78,1)	22 (81,5)	14 (46,7)	4 (26,7)	
Umjerena onesposobljenost	13 (20,3)	4 (14,8)	13 (43,3)	8 (53,3)	
Teška onesposobljenost	1 (1,6)	1 (3,7)	3 (10)	3 (20)	
Kolesterol (mmol/L)					<0,001
<5	21 (14)	7 (16)	11 (39)	10 (77)	
≥5	128 (86)	37 (84)	17 (61)	3 (23)	
Trigliceridi (mmol/L)					0,512
<1,7	79 (70)	17 (57)	15 (71)	7 (64)	
≥1,7	33 (30)	13 (43)	6 (29)	4 (36)	
LDL (mmol/L)					0,073
<3	28 (26)	8 (23)	9 (39)	6 (60)	
≥3	80 (74)	27 (77)	14 (61)	4 (40)	
HDL (mmol/L)					
>1,2	74 (85)	20 (83)	14 (78)	4 (40)	
≤1,2	13 (15)	4 (17)	4 (22)	6 (60)	
Hipolipemici					0,001
0	51 (17)	20 (22)	22(41)	5 (15)	
1	252 (83)	72 (78)	32 (59)	28 (85)	

\* $\chi^2$  test; †Napomena: U analizi HAQ i aktivnosti bolesti, zbog malog broja ispitanika u HAQ sa teškom onesposobljenosti/invalidnosti, spojili smo tešku i umjerenu onesposobljenost u jednu kategoriju. ‡ Bolesnike smo svrstali u dvije kategorijske varijable ovisno o upotrebi hipolipemika. Kategorija označena 0 predstavlja bolesnike koji uzimaju hipolipemika, a 1 one koji ih ne uzimaju.



**Slika 14.** Razdioba ispitanika prema količini kolesterola (<5; ≥5) u odnosu na aktivnost bolesti ( $P < 0,001$ ).



**Slika 6.** Razdioba ispitanika prema funkcionalnom statusu (HAQ) u odnosu na aktivnost bolesti ( $P < 0,001$ ).

Iz Tablice 6. je razvidno da je količina kolesterola povezana sa stupnjem aktivnosti bolesti. Kako količina kolesterola također ovisi i o upotrebi hipolipemika, napravili smo uninominalnu i multinominalnu logističku regresiju da bismo utvrdili stvarnu ovisnost količine kolesterola o aktivnosti bolesti te isključili utjecaj hipolipemika.

**Tablica 7.** Broj (%) ispitanika prema aktivnosti bolesti i hipolipemicima u odnosu na količinu kolesterola (uredne vrijednosti, patološke vrijednosti) kao i izgled za pojavnost uredne količine kolesterola.

	Kolesterol§		P*	OR (95%CI)	P†
	0	1			
Aktivnost					
Remisija blaga aktivnost	21(42,9) 7 (14,3)	128(69,2) 37(20)	<0,001	2,3(1,65-3,2)	<0,001
aktivnost umjerena	11(22,4)	17(9,2)			
aktivnost visoka aktivnost†	10 (20,4)	3(1,6)			
Hipolipemici			0,033	2,13(1,1-4,1)	0,023
da‡	21(42)	48 (25)			
Ne	29(58)	141(75)			

\*  $\chi^2$  test ; † logistička regresija ‡ Napomena: Bolesnike smo svrstali u dvije kategorije ovisno o upotrebi hipolipemika. Kategorija označena 0 predstavlja bolesnike koji uzimaju hipolipemika, a 1 one koji ih ne uzimaju. §Kategorijske varijable za kolesterol: 0 predstavlja razinu kolesterola <5 mmol/L, a 1 razinu  $\geq 5$  mmol/L.

Iz tablice je razvidno da se razdioba ispitanika prema aktivnosti bolesti statistički značajno razlikuje prema količini kolesterola (<5 ;  $\geq 5$ ) ( $\chi^2 = 35,2$  ;  $P < 0,001$ ). Izgled za pojavnost uredne vrijednosti kolesterola u odnosu na patološku raste za 2,3 puta pri svakom povećanju aktivnosti (OR=2,3 : 95%CI =1,65-3,2 ;  $P < 0,001$ ).



Razdioba ispitanika prema upotrebi hipolipemika statistički se značajno razlikuje između ispitanika u odnosu na skupine ispitanika prema vrijednostima kolesterola ( $\chi^2=4,5$  ;  $P=0,033$ ). Izgled za pojavnost uredne vrijednosti kolesterola u odnosu na patološku 2,13 puta je veća u skupini ispitanika koji uzimaju hipolipemike u odnosu na one koji ih ne uzimaju.

Zbog navedenih rezultata napravili smo multinominalnu logističku regresiju u kojoj je zavisna varijabla bila kolesterol ( $<5$  mmol/L ;  $\geq 5$  mmol/L), a nezavisne varijable su aktivnost bolesti i hipolipemici. Ovom regresijom potvrdili smo povezanost kolesterola sa aktivnosti bolesti (Tablica 8.)

**Tablica 8.** Rezultati multinominalne logističke regresije (zavisna varijabla je kolesterol, nezavisne varijable su aktivnost i hipolipemici)

	OR(95%CI)	P*
Aktivnost	2,25(1,6-3,2)	<0001
Hipolipemici	1,9 (0,852-3,9)	0,068

Zavisna varijabla je kolesterol, nezavisne varijable su aktivnost i hipolipemici. OR – omjer izgleda (eng. odds ratio); CI – raspon pouzdanosti (eng. Confidence Interval). \*multinomialna logistička regresija

Uvidjevši kako od sveukupno 509 bolesnika, njih svega 153 u svojoj povijesti bolesti imaju naveden DAS 28 indeks, a znajući kako je DAS 28 objektivniji pokazatelj aktivnosti bolesti od samog broja palpatorno bolnih i osjetljivih zglobova (koje smo koristili za procjenu aktivnosti kada nismo imali podatak o DAS 28), napravili smo Kruskal Wallis test isključivo za manju populaciju ispitanika (N=153) koja ima dostupan DAS 28. Istraživali smo postoji li statistički značajna razlika medijana varijabli sa stupnjevima aktivnosti bolesti koji su definirani isključivo po razinama DAS 28. Iz rezultata prikazanih u Tablici 9 je razvidno da:

Nismo dokazali statističku značajnu razliku dobi ( $\chi^2=2,5$ ;  $P=0,472$ ), ITM ( $\chi^2= 4,6$ ;  $P=0,199$ ), sistoličkog tlaka ( $\chi^2= 1,7$ ;  $P= 0,627$ ), dijastoličkog tlaka ( $\chi^2= 3,6$ ;  $P=0,303$ ), količine triglicerida ( $\chi^2=3,8$ ;  $P= 0,284$ ), količine HDL-a ( $\chi^2= 7,4$ ;  $P=0,060$ ) i trajanja bolesti ( $\chi^2= 0,045$ ;  $P= 0,998$ ).

Postoji statistički značajna razlika vrijednosti kolesterola u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2= 17,56$ ;  $P= 0,001$ ). Medijan vrijednosti kolesterola za 1,5 je manji u skupini 3 nego u skupini

0, za 2,2 je manji nego u skupini 1. Medijan vrijednosti kolesterola u skupini 2 za 0,7 je manji nego u skupini 0 i za 1,4 je manji nego u skupini 1.

Postoji statistički značajna razlika LDL-a u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2=11,2$ ;  $P=0,011$ ). Medijan vrijednosti LDL-a za 1,2 je manja nego u nultoj skupini i za 1,3 je manja nego u skupini 1. Medijan LDL-a u skupini 2 za 0,7 je manji nego u skupini 0.

Postoji statistički značajna razlika funkcionalne aktivnosti (HAQ) u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2= 27$ ;  $P<0,001$ ). Medijan vrijednosti HAQ u 3. Skupini za 0,98 je veći nego u nultoj skupini, za 1 je veći nego u skupini 1 i za 0,62 je veći nego u skupini 2.

**Tablica 9.** Prikaz medijana (Q1-Q3; min-max) istraživanih varijabli u odnosu na aktivnost bolesti samo temeljem DAS 28.

	Stupanj aktivnosti bolesti				P*
	0	1	2	3	
Dob (godine)	58 (46-67; 27-76)	60 ( 53-67; 26-76)	61 ( 50-67; 18-74)	63( 52-68; 45-81)	0,472
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26( 21-28; 17-30)	24 ( 24-26; 24-26)	29( 26-33; 25-34)	25( 23-26; 22-28)	0,199
Sistolički tlak (mmHg)	120( 115-130; 90-160)	120( 110-135; 90-160)	130( 120-130; 110-140)	120( 110-130; 90-140)	0,627
Dijastolički tlak (mmHg)	80 ( 70-80; 60-100)	80 ( 70-80; 70-85)	80( 70-80; 70-90)	70 (60-80; 60-85)	0,303
Kolesterol (mmol/L)	6,1 ( 5,7-6,8; 3,4-8)	6,8 ( 5,8-7; 3,9-7,8)	5,4 ( 5-6; 3,3-6,9)	4,6 ( 4,2-4,8; 3,7-6,1)	0,001
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,1-1,9; 0,6-4,7)	1,15 ( 0,9-1,7; 0,6-2,3)	1,45( 1,2-1,9; 0,7-2,8)	1,1 (0,7-1,2; 0,5-1,8)	0,284
HDL (mmol/L)	1,7( 1,4-1,9; 0,8-2,6)	2 ( 1,4-2,8; 1,3-6,1)	1,47 (1,4-1,9; 1-2,4)	1,4 (1,2-1,5; 1,2-1,5)	0,060
LDL (mmol/L)	3,9 ( 3,3-4,4; 1,3-5,3)	4 ( 2,7-4,8; 1,7-5,3)	3,2 ( 2,9-3,8; 1,6-4,2)	2,7 ( 2,4-3,2 ; 1,7-4,1)	0,011
HAQ	0,65 ( 0,37-1; 0-2,12)	0,625( 0,375-0,875; 0-2,6)	1,01 (0,625-1,5; 0,125-2,6)	1,63 ( 1-2; 0,875-2,5 )	<0,001
Trajanje bolesti	8 ( 4-20; 1-56)	12,5 (6-19; 6-19)	8,5( 4,5-17; 1-31)	11 (4-17; 3-29)	0,998

Vrijednosti DAS 28 <2,6 označavaju remisiju bolesti (skupina 0), 2,6-3,2 blagu aktivnost bolesti (skupina 1), 3,2-5,1 umjerenu aktivnost (skupina 2), a >5,1 visoku aktivnost bolesti (skupina 3). ITM – Indeks tjelesne mase; HAQ – Health Assessment Questionnaire. \*Kruskal-Wallis test

## **5. RASPRAVA**

Ovaj se diplomski rad bavio istraživanjem razine lipida u serumu bolesnika s RA i mogućom povezanosti promjene tih razina sa aktivnosti bolesti. Istražujući navedeno, uočili smo i demografske karakteristike ispitanika pregledanih pod dijagnozom RA u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju od početka listopada do sredine siječnja 2023. godine. Od 509 bolesnika koliko se pregledalo u navedenom razdoblju, 85% su bile žene (N= 431). Unatoč navodima u svjetskoj literaturi prema kojima je RA 2-3 puta češći u žena, na našem Zavodu bilo je 5,7 puta više pregledanih žena nego muškaraca (8). Iako se RA najčešće javlja u dobnim skupinama od 30 do 50 godina, raspon godina naših ispitanika kretao se od 18 do 87 sa medijanom dobi u 63.godini (132).

Kako bismo uočili postoje li statistički značajne razlike između koncentracije lipida u odnosu na stupanj aktivnosti bolesti, a suočivši se sa malim, potencijalno nereprezentativnim brojem bolesnika koji imaju naveden DAS 28 u svojoj povijesti bolesti (N=153), za procjenu stupnja aktivnosti bolesti osim vrijednosti DAS 28 koristili smo i kliničke podatke o broju palpatorno bolnih i otečenih zglobova prilikom fizikalnog pregleda, vođeni činjenicom kako je prvi znak ranog RA ili ponovne akutizacije RA upravo sinovitis, a potom i bol (1). Otekline zgloba je i obavezni kriterij u ACR-EULAR klasifikacijskim i dijagnostičkim kriterijima za postavljanje sumnje na RA (3). Otekline je i prvi, objektivni znak bolesti koju liječnik uoči prilikom pregleda, te očiti znak pogoršanja bolesti sa opasnosti nastanka erozija. S druge strane, bol ovisi o pojedincu, stoga se veća važnost uvijek pridaje otečenim nego bolnim zglobovima. Tako smo i mi zbrajajući bolne i otečene zglobove, dvostruko veću važnost davali otečenim zglobovima. Stoga, kada smo gledali ukupan broj zglobova koji su zahvaćeni bolešću, 2 bolna zgloba računali smo kao 1, 4 kao 2, 6 kao 3 itd. Tako smo, kada nismo imali dostupan DAS 28, za ostale bolesnike (N=336) napravili 4 kategorije o aktivnosti bolesti prema broju zahvaćenih zglobova. Ukoliko je 0-1 zglob zahvaćen bolešću, taj je bolesnik u kategoriji remisije. 2-5 zglobova označavaju blago aktivnu bolest, 6-10 umjerenu, a >10 visoku aktivnu fazu bolesti.

Kategorije po iznosu DAS 28 su sljedeće: vrijednosti <2,6 označavaju remisiju bolesti, 2,6-3,2 blagu aktivnost bolesti, 3,2-5.1 umjerenu aktivnost, a >5.1 visoku aktivnost bolesti (110).

Istražujući postoji li statistički značajna razlika među demografskim i kliničkim varijablama sa stupnjem aktivnosti bolesti, stupanj aktivnosti smo odredili preko DAS 28 i ukupnog broja zahvaćenih zglobova, no kako bi rezultati bili objektivniji, iste testove smo

ponovili uzimajući u obzir samo DAS 28 kao varijablu aktivnosti bolesti, pa smo dobili potvrdu svojih rezultata i na manjem broju ispitanika (N=153) koji su imali objektivniju procjenu stupnja aktivnosti RA. (Tablica 9.)

Sukladno svjetskoj literaturi, i naši rezultati ukazuju na statistički značajnu razliku u aktivnosti bolesti i razini lipida u serumu (114). Potvrdili smo da i kod bolesnika s našega podneblja vrijedi lipidni paradoks gdje postoji linearna sklonost padu kolesterola ( $r=-0.437$ ) i LDL-a ( $r=-0.363$ ) sa porastom aktivnosti bolesti, kako je prikazano u Tablici 4. i na Slici 12. Razina triglicerida i kod naših bolesnika nije pokazala statistički značajne razlike ovisno o aktivnosti bolesti.

Također, sukladno dostupnoj literaturi, razina HDL-a pratila je lipidni paradoks i bila to niža što je aktivnost bolesti veća (112,116). Navedeno je prikazano u Tablici 5.

Nažalost, treba imati na umu da smanjenje razine lipida u bolesnika sa RA nije podatak koji bi nas trebao obradovati, već pozvati na oprez, jer može biti pokazatelj pogoršanja bolesti, posebno u bolesnika koji uz to imaju i pridruženu oteklinu, bol ili povećane upalne parametre. Sistemska upala povezana je sa povećanim morbiditetom i mortalitetom bolesnika s RA koji mahom umiru od kardiovaskularnih događaja (114). Nastanku tromboze pridonosi poremećaj u radu HDL-a koji se u stanju aktivacije bolesti snižava, smanjujući razinu antioksidansa i apolipoproteina te tako više ne djeluje zaštitnički nego paradokсно, protrombotski (117).

Znajući da na razinu lipida može utjecati i upotreba hipolipemika, napravili smo logističku regresiju kojom smo nastojali vidjeti njihov utjecaj na količinu kolesterola u serumu i dobili smo podatak koji ukazuje da je izgled za pojavnost uredne vrijednosti kolesterola u odnosu na patološku 2,13 puta veći u skupini ispitanika koji uzimaju hipolipemike u odnosu na one koji ih ne uzimaju (129,130). To možemo objasniti općepoznatim protuupalnim učincima statina u sprječavanju disfunkcije endotela i oksidacije lipida, poglavito LDL-a, zbog čega se i koriste u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja (125,126). Također smo vidjeli da je bilo za 4 puta više bolesnika koji nisu uzimali hipolipemike (Tablica 2) Medijan kolesterola naših bolesnika bio je 5,8(5,1-6,4;2,1-9,8), no 62,8% njih svakako je bilo u remisiji bolesti, što ide u prilog tezi o lipidnom paradoksu. S obzirom na protuupalne učinke statina, potrebna su dodatna istraživanja koja bi razjasnila moguću korist od uzimanja tih lijekova u oboljelih od RA

neovisno o razinama lipida u serumu, a kao mjera primarne prevencije kardiovaskularnog događaja.

S obzirom na to da je 138 naših bolesnika imalo podatak o funkcionalnom statusu (HAQ), odlučili smo se, po uzoru na svjetsku literaturu, usporediti funkcionalni status bolesnika liječenih u KBC Split sa stupnjem aktivnosti bolesti (133). Očekivano, i mi smo dobili statistički značajnu razliku nesposobnosti bolesnika u obavljanju svakodnevnih poslova u odnosu na stupanj aktivnosti bolesti ( $\chi^2=27$ ;  $P<0,001$ ).

Važnost ovog istraživanja očituje se u tome što je, prema našim saznanjima, ovo prva studija u Republici Hrvatskoj koja je ispitivala lipidni profil bolesnika s RA u dijelu naše populacije, na relativno velikom uzorku (N=509), poglavito osoba sa područja Splitsko-dalmatinske županije, i utjecaj aktivnosti njihove bolesti na razinu lipida. Uzevši u obzir svjetsku literaturu i prateće podatke dobivene na dijelu naše populacije, možemo zaključiti da je lipidni paradoks prisutan i kod RA bolesnika na našem području. Stoga razinu lipida u serumu treba redovito mjeriti u bolesnika s RA jer nam ona može biti dodatan laboratorijski pokazatelj ozbiljnosti njihove bolesti. Možda bismo je trebali mjeriti i pri samoj sumnji na RA kako bismo što prije uhvatili tzv. „prozor mogućnosti“ u kojem još ne postoje trajna oštećenja, a odgovor na terapiju je najbolji (134). Sve bismo to radili s ciljem što ranije dijagnoze i sprječavanja nastanka trajnih promjena i vanzglobnih obilježja.

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Prvo, riječ je o retrospektivnom, opažajnom istraživanju koje se isključivo koristilo podacima pronađenim u povijesti bolesti zbog čega ne može dokazati uzročno posljedičnu vezu između lipida i aktivnosti bolesti bez dugogodišnje, prospektivne studije. Također, svi bolesnici nisu imali u medicinskoj dokumentaciji sve tražene varijable zbog čega je aproksimacija težine bolesti moguće utjecala na manju značajnost dobivenih razlika. Nadalje, ni dostupni parametri nisu uvijek bili dostupni u istoj točki vremena, no tada bismo koristili varijable koje su si po datumima najbliže. Također nismo uzimali u obzir i druge lijekove, osim hipolipemika, koji bi mogli utjecati na razinu lipida u krvi. I na kraju, istraživanje temeljeno na populaciji bolesnika iz Splitsko-dalmatinske županije i dalje podrazumijeva bolesnike pretežito bijele rase, zbog čega se ovo istraživanje ne može primijeniti na bolesnike koji to nisu.

## **6. ZAKLJUČAK**

Rezultati ovog istraživanja lipidnog profila u bolesnika s RA ukazuju na sljedeće:

1. 5,7 puta je više pregledanih žena nego muškaraca s RA u periodu od listopada 2021. do 12.siječnja 2023. na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Split.
2. 4 puta je više bolesnika s RA koji nisu uzimali hipolipemike.
3. Postoji statistički značajna negativna korelacija između DAS 28 i razine kolesterola.
4. Postoji statistički slabije značajna negativna korelacija između DAS 28 i razine LDL-a.
5. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između DAS 28 i funkcionalnog statusa bolesnika.
6. Najveći udio naših bolesnika ima remisiju i blagu onesposobljenost.
7. Najmanji udio bolesnika je u visoko aktivnoj fazi bolesti i ima tešku invalidnost.
8. Nema statistički značajne razlike dobi ispitanika, ITM, sistoličkog tlaka, dijastoličkog tlaka, triglicerida i trajanja bolesti u odnosu na aktivnost bolesti.
9. Postoji statistički značajna razlika u količini kolesterola, HDL-a i LDL-a u odnosu na stupanj aktivnosti bolesti.
10. Izgled za pojavnost uredne vrijednosti kolesterola u odnosu na patološku 2,13 puta je veća kod onih koji uzimaju hipolipemike.



## **7. LITERATURA**

1. Koarada S. Rheumatoid Arthritis: a Systematic Approach. 1. izd. Sharjah: Bentham Science Publishers; 2018. 270 str.
2. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20. izd. New York: McGraw-Hill Education, 2018. str. 2527.-40.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-88.
4. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 2012;51:5-9.
5. Shi G, Liao X, Lin Z, Liu W, Luo X, Zhan H i sur. Estimation of the global prevalence, incidence, years lived with disability of rheumatoid arthritis in 2019 and forecasted incidence in 2040: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Clin Rheumatol.* 2023. doi: 10.1007/s10067-023-06628-2.
6. J Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4:265-72.
7. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:870.
8. Gerosa M, De Angelis V, Riboldi P, Meroni PL. Rheumatoid arthritis: a female challenge. *Womens Health (Lond).* 2008;4:195-201.
9. Tobon GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010;35:10-4.
10. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Rheumatoid arthritis in southern Europe: Epidemiological, Clinical, Radiological and Genetic Considerations. *Curr Rheumatol Rev.* 2005;1:33-6.
11. Marinović I. Populacijsko istraživanje sustava HLA kod oboljelih od reumatoidnog artritisa s područja Sinjske krajine (disertacija). Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2016. 121.str.

12. Rodriguez-Rodriguez L, López-Mejias R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, González-Gay MA, Martín J. Genetic markers of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:574817.
13. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212.
14. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:269-81.
15. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, Huizinga TWJ, Thomson W, Worthington J i sur. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:916-23.
16. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1205-13.
17. van Lith M, McEwne-Smith RM, Benham AM. HLA-DP, HLA-DQ. And HLA-DR have different requirements for invariant chain and HLA-DM. *J Biol Chem.* 2010;285:40800-40808.
18. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1976;5:1148-57.
19. Gregersen PK, Shen M, Song Q, Merryman P, Degar S, Seki T i sur. Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proc Natl Acad Sci.* 1986;83:2642-46.
20. Kurko J, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis share epitope. *FEBS Lett.* 2011;585:3619-26.
21. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D i sur. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLADRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3433-8.
22. Balandraud N, Picard C, Reviron D, Landais C, Toussirot E, Lambert N i sur. HLA-DRB1 genotypes and the risk of developing anti citrullinated protein antibody (ACPA) positive rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8:doi: 10.1371/journal.pone.0064108.

23. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LTH, Goronzy JJ, Petersson IF i sur. The impact of HLA-DRB1 genes on extraarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Therapy*. 2005;7:1386-93.
24. Kurko J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of Rheumatoid Arthritis- a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:170-79.
25. Gonzales-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Hajeer AH. Influence of Human Leukocyte AntigenDRB1 on the Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.2002;31:355-60.
26. Preuzeto i prilagođeno prema: Li X, Fasano RM, Wang E, Yao KT. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. *Current Molecular Medicine*. 2009;9:751-6.
27. Preuzeto i prilagođeno prema: Université de Genève. HLA genes and molecole [Internet]. Genève: Université de Genève; 2015 [citirano 10. srpnja 2023]. Dostupno na: <file:///C:/Users/Robert/Zotero/storage/4Q8R74G8/genetic.html>
28. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics* 2011;63:459-66
29. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M i sur. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat.Genet*. 2003;34:395-402.
30. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:2062–6.
31. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010; 34:258–65.
32. Demoruelle MK, Deane KD, Holers VM. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26:64–71.
33. Laugisch O, Wong A, Sroka A, Kantyka T, Koziel J, Neuhaus K i sur. Citrullination in the periodontium--a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Oral Investig*. 2016;20:675–83.
34. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K i sur. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2662–72.

35. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AA, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res.* 2013; 48:252–61.
36. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:3083–94.
37. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K i sur. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016;8:369-76.
38. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *BestPractResClinRheumatol.* 2017; 31: 3–18.
39. El-Zayat SR, Sibali H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent.* 2019; 43:197.
40. Kyoung-Woon K, Mi-La C, Sang-Heon L, Hye-Joa O, Chang-Min K, Ji Hyeon J i sur. Human rheumatoid synovial fibroblasts promote osteoclastogenic activity by activating RANKL via TLR-2 and TLR-4 activation. *Immunology Letters.* 2007;110:54-64.
41. Malmström V., Grönwall C. The parallel worlds of ACPA-positive and RF-positive B cells. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14:626–28.
42. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., Smith D.D., Mundy G.R. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nat.* 1986;319:516–18.
43. Brennan F.M., McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Investig.* 2008;118:3537–45.
44. Cardona-Rincón AD, Bello-Gualtero JM, Munevar-Niño JC, Romero-Sánchez C, Valle-Oñate RR. Dickkopf 1 protein and its association with joint deterioration in rheumatoid arthritis: Systematic review. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2019; 26:48-57.
45. Yen-Ju L, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Patomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020; 9: 880.str.
46. Wilson SR, Peters C, Saftig P, Brömme D. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption. *J Biol Chem.* 2009;284:2584-92.

47. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*. 1998;27:18-24.
48. Isaacs J, Moreland, L. W. *Fast facts: Rheumatoid arthritis - clinical features*. 2.izd. Abingdon: Health Press Limited; 2011. 96.str.
49. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84:1245-52.
50. Wróblewski R, Gasik R. Parameters of sagittal balance in view of studies on patients suffering from rheumatoid arthritis with cervical spine instability. *Reumatologia*. 2021;59:411-19.
51. Nazarinia M, Jalli R, Kamali Sarvestani E, Farahangiz S, Ataollahi M. Asymptomatic atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *Acta Med Iran*. 2014;52:462-6.
52. Neva MH, Häkkinen A, Mäkinen H, Hannonen P, Kauppi M, Sokka T. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:884-8.
53. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med*. 2021;10:509.
54. Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, Myasoedova E, Davis JM 3rd. Comorbidities as risk factors for rheumatoid arthritis and their accrual after diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94:2488–98.
55. Dey M, Parodis I, Nikiphorou E. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Mechanisms, Measures and Management. *J. Clin. Med*. 2021;10:3566.
56. Trăistaru MR, Kamal D, Trașcă DM, Foarfă MC, Gruia CL, Rogoveanu OC. Rheumatoid nodules and quality of life in rheumatoid arthritis females - complex assessment. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57:215-25.
57. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G i sur. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front. Immunol*. 2022;13:13.str.
58. Aurangabadkar GM, Aurangabadkar MY, Choudhary SS, Ali SN, Khan SM, Jadhav US. Pulmonary Manifestations in Rheumatological Diseases. *Cureus*. 2022;14:13.str.

59. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V i sur. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2020; 6:337–53.
60. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TR, Dellaripa FP. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *ClinChestMed*. 2019; 40: 545–60.
61. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev*. 2019; 18:679–90.
62. Rezuş E, Macovei LA, Burlui AM, Cardoneanu A, Rezuş C. Ischemic heart disease and rheumatoid arthritis-two conditions, the same background. *Life*.2021;11:1042.
63. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, Coscioni E, Izzo R, Rozza F i sur. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*.2018;8:5867.
64. Patel KHK, Jones TN, Sattler S, Mason JC, Ng FS. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 319:1008–20.
65. Cavalli G, Favalli EG. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: impact of classic and disease-specific risk factors. *Ann Transl Med*. 2018;6:82.str.
66. Agca R, Blanken AB, van Sijl AM, Smulders YM, Voskuyl AE, van der Laken C, i sur. Arterial wall inflammation is increased in rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis, as a marker of early atherosclerosis. *Rheumatol*. 2021;60:3360–8.
67. da Fonseca LJS, Nunes-Souza V, Goulart MOF, Rabelo LA. Oxidative stress in rheumatoid arthritis: what the future might hold regarding novel biomarkers and add-on therapies. *Oxid Med Cell Longevity*. 2019;2019:16.str.
68. Wang X, Fan D, Cao X, Ye Q, Wang Q, Zhang M i sur. The role of reactive oxygen species in the rheumatoid arthritis-associated synovial microenvironment. *Antioxid*. 2022; 11:1153.str.
69. Buckley LF, Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J*.2018;39:2063–9.
70. Ferreira MB, Fonseca T, Costa R, Marinhoc A, Carvalho HC, Oliveira JC i sur. Prevalence, risk factors and proteomic bioprofiles associated with heart failure in rheumatoid arthritis: The RA-HF study. *Eur J Intern Med*. 2021;85:41–9.

71. Patel RB, Shah SJ. Drug targets for heart failure with preserved ejection fraction: A mechanistic approach and review of contemporary clinical trials. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:41–63.
72. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and inflammation link to cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7:19–33.
73. Cai W, Tang X, Pang M. Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:855141.
74. Cioffi G, Viapiana O, Tarantini L, Orsolini G, Idolazzi L, Sonographer FO i sur. Clinical profile and outcome of patients with chronic inflammatory arthritis and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med.* 2021;16:863–74.
75. Guin A, Sinhamahapatra P, Misra S, Choudhury Mazumder SR, Chatterjee S, Ghosh A. Incidence and effect of insulin resistance on progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of long disease duration. *BioMed J.* 2019;42:394–402.
76. Turgunova LG, Shalygina AA, Zalkalns JP, Klyuyev DA, Akhmaltdinova LL, Dosmagambetova RS. Assessment of adipokines, CXCL16 chemokine levels in patients with rheumatoid arthritis combined with metabolic syndrome. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2021;14:doi: 10.1177/1179544120985860.
77. Lindner L, Callhoff J, Alten R, Krause A, Ochs W, Zink A i sur. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German national database 2007-2017. *Rheumatol Int.* 2020;40:2005–12.
78. Sariyildiz MA, Batmaz I, Bozkurt M, Bez Y, Cetincakmak MG, Yazmalar L i sur. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *J Clin Med Res.* 2014; 6:44–52.
79. Guo G, Fu T, Yin R, Zhang L, Zhang Q, Xia Y i sur. Sleep quality in Chinese patients with rheumatoid arthritis: contributing factors and effects on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:151.
80. Chavalitdhamrong D, Molovic-Kokovic A, Iliev A. Felty's syndrome as an initial presentation of rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J.* 2009;2:206.
81. Lee JE, Kim IJ, Cho MS, Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2017;32:1207-10.



82. Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int Ophthalmol.* 2022;42:689-711.
83. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212.
84. Aletaha D., Ramiro S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *JAMA.* 2018;320:1360-72.
85. Yen-Ju L, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Patomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020; 9:880.str.
86. Kim KW, Kim BM, Moon HW, Lee SH, Kim HR. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:41.
87. Nabata A, Kuroki M, Ueba H, Hashimoto S, Umemoto T, Wada H i sur. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2008;196:129-135.
88. Mallya RK, de Beer FC, Berry H, Hamilton ED, Mace BE, Pepys MB. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol.* 1982;9:224-8.
89. Matsuno H., Yudoh K., Nakazawa F., Koizumi F. Relationship between histological findings and clinical findings in rheumatoid arthritis. *Pathol. Int.* 2002,52:527-33.
90. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB i sur. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol.* 1994;21:425-9.
91. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch. Dis. Child. Educ. Pr. Ed.* 2014;100:30-6.
92. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J i sur. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:954-60.

93. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39:437-46.
94. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis. Markers*. 2013;35:727-34.
95. Wegner N, Lundberg K, Kinloch AJ, Fisher B, Malmström V, Feldmann M i sur. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol. Rev.* 2010;233:34-54.
96. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1472-83.
97. Gerlag DM, Safy M, Maijaer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF i sur. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:179-85.
98. De Rycke L, Peene I, Hoffman I, Kruithof E, Union A, Meheus L i sur. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: Diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63:1587-93.
99. Manivelavan D, Vijayasamundeeswari CK. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody: an early diagnostic and prognostic biomarker of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2012;6: 1393-96.
100. Potočki K, Bajramović D. Primjena radioloških metoda u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2014;61:37-42.
101. Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S i sur. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2018;57:49-58.
102. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26:1681-85.
103. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *American Family Physician*. 2011;84:1245-52.

104. van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, Huizinga TWJ, Van De Laar MAFJ, Van Denderen CJ i sur. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44:1515–24.
105. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3371-80.
106. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in Rheumatoid Arthritis. *Medscape General Medicine*. 2004;6:3.str.
107. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of Functional Status and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63:4-13.
108. Bruce B, Fries FJ. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20
109. Filipović D. Tjelesna aktivnost i reumatoidni arthritus. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Katedra za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskog fakulteta, 2020. 49 str.
110. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight –joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
111. Bahakim NO, Al-Ghamdi SH, Alyahya HF, Alburayk KB, Mahzari YI, Aldawsari AM. Awareness among the general population about lipid profile screening in individuals over 20 years in Alriyadh, Saudi Arabia. *Archives of Medical Science Atherosclerotic Diseases*. 2019;4:126-33.
112. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int*. 2020;40:1181-91.
113. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1984;25:1277-94.
114. Urruela MA, Suarez-Almazor ME. Lipid Paradox in Rheumatoid Arthritis: Changes With Rheumatoid Arthritis Therapies. *Current Rheumatology Reports*. 2012;13:428-37.

115. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Robbins S, Cotran R. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 1408.str.
116. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM i sur. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:482-87.
117. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:513-23.
118. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1310-4.
119. Brouwers H, von Hegedus J, Toes R, Kloppenburg M, Ioan-Facsinay A. Lipid mediators of inflammation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2015;29:741-55.
120. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:722-32.
121. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD i sur. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:13-9.
122. del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH, Battafarano DF, Erikson JM, Restrepo JF i sur. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1118-23.
123. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MN. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost.* 2015;113:916-30.
124. Strang AC, Bisoesndial RJ, Kootte RS, Schulte DM, Dallinga-Thie GM, Levels JH i sur. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2013;229:174-81.
125. Bisoesndial RJ, Stroes ES, Kastelein JJ, Tak PP. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:157-64.
126. Vishal T, Bano G, Khajuria V, Parihar A, Gupta S. Pleiotropic effects of statins. *Indian Journal of Pharmacology.* 2005;37:77-85.

127. Semb AG, Holme I, Kvien TK, Pedersen TR. Intensive lipid lowering in patients with rheumatoid arthritis and previous myocardial infarction: an explorative analysis from the incremental decrease in endpoints through aggressive lipid lowering (IDEAL) trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:324-9.
128. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M, Kopec J, Goycochea-Robles MV, Laccaille D. Statin discontinuation and risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1020-4.
129. El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM, Hamouda HE, Wagih AA, Ismail RG. Effect of atorvastatin on inflammation and modification of vascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:229-35.
130. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I i sur. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015-21.
131. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK i sur. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31.
132. Ke Y, Dai X, Xu D, Liang J, Yu Y, Cao H i sur. Features and outcomes of elderly rheumatoid arthritis: does the age of onset matter? A comparative study from a single center in China. *Rheumatol Ther*. 2021;8:243-54.
133. Kumar BS, Suneetha P, Mohan A, Kumar DP, Sarma KVS. Comparison of Disease Activity Score in 28 joints with ESR (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) & Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures (RAPID3) for assessing disease activity in patients with rheumatoid arthritis at initial presentation. *Indian J Med Res*. 2017;146:57-62.
134. Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis - definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5: e000870.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je istražiti lipidni profil bolesnika s RA te ispitati potencijalnu povezanost s aktivnosti bolesti.

**Ispitanici i postupci:** Ovo retrospektivno opažajno istraživanje je provedeno na 509 bolesnika s RA liječenih u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split, u Klinici za unutarnje bolesti od 1. listopada 2021.godine do 12. siječnja 2023. godine. Izvor podataka bili su stacionar i dnevna bolnica navedenog Zavoda. Podatke iz povijesti bolesti unijeli smo u tablicu programa Microsoft Excel, a u statističkoj obradi koristili smo program MedCalc

**Rezultati:** Od 509 ispitanika žene su činile 85% (N=431), a muškarci 15% (N=78). Omjer žena i muškaraca bio je 5,7:1. Medijan životne dobi iznosio je 63 godine (min-max: 18-87 godina; Q1-Q3: 54-70 godina). Od 138 bolesnika koliko ih je imalo dostupan podatak o funkcionalnom statusu (HAQ) u Povijesti bolesti, njih 65,9% (N=91) imalo je blagu onesposobljenost u svakodnevnim aktivnostima, 28,3% (N=39) umjerenu, a svega 5,8% (N=8) imalo je tešku nesposobnost i zahtijevalo pomoć svojih ukućana. Po pitanju stupnja aktivnosti bolesti, njih 62,8% bilo je u stadiju remisije (N=306), 19,1% (N=93) imalo je blago aktivnu bolest, 11,3% (N=55) umjereno aktivnu, a 6,8% (N=33) visoko aktivan stupanj bolesti. Nadalje, uvidjeli smo da postoji statistički značajna negativna korelacija između stupnja aktivnosti bolesti (DAS 28) i količine kolesterola u serumu ( $r=-0.437$ ), statistički značajna pozitivna korelacija funkcionalnog statusa (HAQ) s DAS 28 ( $r=0.472$ ) te da između DAS 28 i količine LDL-a postoji statistički značajna slabija negativna korelacija ( $r=-0.363$ ). Postoji i statistički značajna razlika vrijednosti kolesterola  $\chi^2=17,56$ ;  $P=0,001$ ), HDL-a ( $\chi^2=15,2$ ;  $P=0,002$ ), LDL-a ( $P=0,003$ ) ovisno o stupnju aktivnosti bolesti. Razdioba ispitanika prema HAQ (blaga onesposobljenost prema umjerenoj i teškoj) statistički se značajno razlikovala u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2=22,5$ ;  $P<0,001$ ). Što se tiče terapije, 4 puta je više onih koji nisu uzimali hipolipemike Razdioba ispitanika prema korištenju hipolipemika statistički se značajno razlikovala u odnosu na aktivnost bolesti ( $\chi^2=16,8$ ;  $P=0,001$ ). Najviše bolesnika koji su uzimali hipolipemike imao je umjereno aktivnu bolest. Uočili smo i da je izgled za pojavnost uredne vrijednosti kolesterola u odnosu na patološku 2,13 puta veća u skupini ispitanika koji su uzimali hipolipemike. Nema statistički značajne razlike dobi ispitanika ( $\chi^2=5,26$ ;  $P=0,154$ ), ITM ( $\chi^2=4,15$ ;  $P=0,245$ ), sistoličkog tlaka ( $\chi^2=0,561$ ;  $P=0,905$ ), dijastoličkog tlaka ( $\chi^2=3,3$ ;  $P=0,352$ ), triglicerida ( $\chi^2=3,1$ ;  $P=0,381$ ) i trajanja bolesti ( $\chi^2=1,2$ ;  $P=0,756$ ) u odnosu na aktivnost bolesti.

**Zaključak:** U Klinici za unutarnje bolesti, u četrnaestomjesečnom razdoblju liječilo se gotovo 6 puta više žena nego muškaraca. 63% ih je bilo u remisiji bolesti, a u funkcionalnom statusu, najveći je broj imao blage poteškoće pri obavljanju svakodnevnih poslova. S porastom aktivnosti bolesti, opadala bi razina kolesterola, HDL-a i LDL-a u serumu čime smo dokazali postojanje lipidnog paradoksa i u našoj populaciji. Razina triglicerida se nije mijenjala ovisno o aktivnosti bolesti. Pogoršanje funkcionalnog statusa bilo je sukladno porastu aktivnosti. Također smo zaključili da je bilo 4 puta više onih bolesnika koji nisu uzimali hipolipemike, iako je medijan kolesterola bio 5,8. No, uočili smo i da su oni koji su uzimali hipolipemike imali 2,3 puta veći izgled za pojavnost uredne razine kolesterola u serumu.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Lipid profile in patients with rheumatoid arthritis

**Objectives:** The aim of this research was to explore the relationship between lipid levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and disease activity

**Subjects and methods:** This retrospective, descriptive study included 509 patients with RA that were treated in the Department of Rheumatology and Clinical Immunology, of the University Hospital of Split from October 1st, 2021 until January 12th, 2023. The source of medical data were medical records of RA patients from outpatient clinic, daily hospital and inpatients of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology. Medical data were entered in Microsoft Excel program. For statistic analysis, we used MedCalc program.

**Results:** 509 patients with RA participated in the study, 85% (N=431) were women and 15% (N=78) were men. Women to men ratio was 5,7:1. The median age was 63 years (min-max: 18-87 years; Q1-Q3: 54-70 years). Out of 138 patients who had the information about functional status (HAQ) in their medical history, 65,9% (N=91) of them had mild difficulties in doing their daily chores, 28,3% (N=39) had moderate disabilities, and only 5,8% (N=8) had severe disabilities and needed help from their family members. In terms of disease activity, 62,8% were in remission (N=306), 19,1% (N=93) had low disease activity, 11,3% (N=55) had moderate disease activity, and 6,8% (N=33) had highly active disease. Furthermore, there is statistically significant negative correlation between the disease activity (DAS28) and level of total cholesterol (TC) in serum ( $r=-0.437$ ), statistically significant positive correlation between functional status (HAQ) and DAS28 ( $r=0.472$ ) and statistically significant negative correlation of weaker strength between DAS28 and level of LDL-C ( $r=-0.363$ ). There is also a statistically significant difference in serum TC levels ( $\chi^2= 17,56$ ;  $P= 0,001$ ), serum HDL-C levels ( $\chi^2=15,2$  ;  $P=0,002$ ), serum LDL-C levels ( $P=0.003$ ) between different disease activity groups. There is statistically significant difference among different groups according to HAQ (mild – moderate – severe disability) and disease activity ( $\chi^2= 22,5$  ;  $P<0,001$ ). Regarding the therapy, there were 4 times more RA patients who weren't using hypolipemic agents. There is a statistically significant difference between different disease activity groups and usage of hypolipemic agents

( $\chi^2=16,8$  ;  $P=0,001$ ). Majority of those using hypolipemics had moderate disease activity. Odds ratio for detecting TC level in serum compared to detection of raised TC is 2,13 times higher in a group that was using hypolipemics. Lastly, there is no statistically significant difference between the age of participants ( $\chi^2=5,26$  ;  $P=0,154$ ), BMI ( $\chi^2=4,15$  ;  $P=0,245$ ), systolic pressure ( $\chi^2=0,561$ ;  $P=0,905$ ), diastolic pressure ( $\chi^2=3,3$  ;  $P=0,352$ ), triglycerides ( $\chi^2=3,1$  ;  $P=0,381$ ), duration of the disease ( $\chi^2=1,2$  ;  $P=0,756$ ) and the disease activity.

**Conclusion:** There were nearly 6 times more women treated in the Clinic for Internal Diseases at University Hospital of Split in a fourteen-month period. 63% of patients were in low disease activity or remission. According to functional status, majority of patients had mild difficulties in doing their daily tasks. With the disease activity incresement, the serum levels of TC, HDL-C and LDL-C would drop, which proved the existence of the lipid paradox in our RA population as well. The level of triglycerides did not change depending on the activity of the disease. Deterioration of functional status was consistent with the increase in disease activity. We also concluded that there were 4 times more patients who did not take hypolipemic agents, although the median TC was 5,8. However, we also noticed that those who took hypolipemics were 2,3 times more likely to have normal serum TC levels.