

Silva Pukšić
Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Zagreb • Hrvatska

Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritisom

Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis

Adresa za dopisivanje:

Silva Pukšić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava
Avenija G. Šuška 6 • 10000 Zagreb • Hrvatska

Sažetak

Komorbiditet u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) otežava i/ili ograničava liječenje primarne bolesti te negativno utječe na cjelokupnu kvalitetu života bolesnika, kao i na ishode bolesti. Kardiovaskularni komorbiditet vodeći je uzrok povećanog mortaliteta u ovih bolesnika i do dva puta je veći u odnosu na opću populaciju. Povišenom mortalitetu pridonose i infekcije, plućna bolest i malignomi dok kroničan umor, depresija i osteoporoza

pridonose smanjenoj kvaliteti života. Osim adekvatnog liječenja reumatoidnog artritisa (postizanje remisije ili najmanje niske aktivnosti bolesti) u svakodnevnom kliničkom radu potrebno je činiti i probir na komorbidity koje su vrlo česte i s primarnom bolesti kompleksno uzročno-posljedično povezane. Takav pristup omogućuje bolju kvalitetu života i u konačnici ishod u bolesnika s reumatoidnim artritisom i komorbidity.

Ključne riječi

komorbiditet; reumatoidni artritis; kardiovaskularne bolesti; osteoporoza; depresija; infekcije

Summary

Comorbidity in rheumatoid arthritis (RA) patients significantly impairs and limits management of primary disease, decreases general quality of life, and worsens outcomes. Cardiovascular comorbidity is the leading cause of excess mortality in RA patients, which is up to two times higher compared to the general population. Infections, pulmonary disease and malignant diseases

also contribute to excess mortality, while fatigue, depression and osteoporosis are related to decreased quality of life. Adequate management of RA patients should therefore, besides tight control of disease activity, also include comorbidity screening and management. This approach should improve both RA and comorbidity related outcomes.

Keywords

comorbidity; rheumatoid arthritis; cardiovascular diseases; osteoporosis; depression; infections

Uvod

Komorbidityet predstavlja jednu ili više bolesti (ili poremećaja) koji su suudruženi s primarnom bolesti u pojedinog bolesnika. Te suudružene bolesti (stanja) mogu biti prisutne simultano, ali neovisno o osnovnoj bolesti, ili pak mogu biti povezane s njom na uzročno-posljedični način ili nekom drugom poveznicom (1). Komorbidityet se može definirati i kao zbrojni učinak svih ostalih bolesti (i/ili poremećaja) od kojih bolesnik može bolovati uz primarnu bolest (1). Zbog ubrzanog razvoja medicina je tijekom vremena postala skup usko specijaliziranih struka te se danas takvim pristupom primarno sagledavaju i bolesnici. No holistički pristup, koji je bio osnova u samim počecima medicine, danas ponovno sve više dobiva na važnosti jer u kroničnih bolesnika nužno se postavlja pitanje kako razumijeti sve njihove udružene poremećaje i bolesti i njihovu međusobnu povezanost i, u konačnici, kako na najbolji način liječiti te bolesnike. Američki epidemiolog A. R. Feinstein 1970-ih godina prošlog stoljeća prvi je skovao izraz „komorbidityet” promatrajući bolesnike s reumatskom vrućicom, zaključivši da bolesnici koji imaju više udruženih bolesti imaju generalno težu bolest (2). Komorbidityet, zapravo, predstavlja vrlo heterogeni poremećaj i teško ga se može jasno definirati odnosno mjeriti. Znamo da je to danas vrlo često stanje i da bolesnici s više komorbidityeta obično imaju ozbiljniju prognozu jer komorbidityet ne-

gativno utječe na cjelokupnu kvalitetu života bolesnika i otežava ili ograničava liječenje primarne bolesti. U tih bolesnika zabilježen je veći broj hospitalizacija i općenito se za njihovo liječenje izdvajaju i veća sredstva (3). Komorbidityet često dovodi do polipragmazije, što opet utječe na ekonomski aspekt, ali i znatno smanjuje adherenciju liječenju. U takvih bolesnika češće su moguće i neželjene interakcije među lijekovima, što otežava praćenje učinkovitosti liječenja i općenito otežava liječenje (4). Činjenica je da bolesnici s više komorbidityeta uglavnom nisu uključeni u randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja, pa je na medicinska pitanja koja se postavljaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi teško naći odgovore koji bi se temeljili na medicini zasnovanoj na dokazima. Liječenje takvih bolesnika uglavnom se zasniva na ekspertnom stavu i znanju liječnika. Prosječni bolesnik s reumatoidnim artritismom ima oko 1,6 komorbidityeta, a broj se povećava s dobi (5) te je stoga važno prepoznati komorbidityete i uzeti ih u obzir u svakodnevnoj brizi za bolesnika.

U ovom radu, baveći se čestim komorbidityetima u RA, istaknut ćemo maligne bolesti, infekcije, plućnu bolest, osteoporozu s posebnim osvrtom na kardiovaskularni (KV) komorbidityet s obzirom na to da je upravo KV komorbidityet odgovoran za znatno povećanje mortaliteta u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Kardiovaskularni komorbidityet

Mortalitet u bolesnika s reumatoidnim artritismom povećan je u odnosu na opću populaciju. Standardizirani mortalitetni omjer kreće se od 1,3–3,0, a u nedavno objavljenim meta-analizama nešto je niži i kreće se od 1,2 do 1,7 (6). Povećani mortalitet uglavnom je posljedica kardiovaskularnih bolesti, ponajprije ishemične bolesti srca (6). U prospektivnoj nizozemskoj studiji (CARRE studija) utvrđeno je da je KV rizik u RA povišen do te razine da se može usporediti s KV rizikom bolesnika od šećerne bolesti (7). To je nedavno potvrđeno i u velikoj danskoj studiji (8) prema kojoj je rizik od infarkta miokarda u RA bolesnika usporediv sa 10 godina starijim bolesnicima koji ne boluju od RA. I druga istraživanja pokazala su da bolesnici od RA imaju 2 do 4 puta viši rizik od razvoja infarkta miokarda (6). Također, važno je istaknuti, da bolesnici koji razviju infarkt miokarda imaju dvostruko veću mogućnost da već imaju i razvijenu višežilnu koronarnu bolest, što upućuje na ubrzanu aterosklerozu u bolesnika od RA (6). Bolesnici od RA, ne samo da imaju povišen rizik za znatan broj komorbidityeta već je i ishod tih komorbidityeta lošiji nego u bolesnika bez RA. Gabriel SE i sur. (5) pokazali su da je mortalitet nakon infarkta miokarda znatno viši u odnosu

na bolesnike koji nisu bolovali od RA (HR 1,46 95 % CI: 1,01–2,1), a slični podatci su i za mortalitet u bolesnika nakon zatajenja srca. Žene koje boluju od RA imaju 2–3 puta veći rizik od infarkta miokarda čak i u nepostojanju tradicionalnih rizičnih čimbenika (9). Upravo stoga je u smjernicama Američkog kardiološkog društva za prevenciju kardiovaskularnih bolesti u žena iz 2011. godine (10) reumatoidni artritis uključen u glavne rizične čimbenike za KV bolest. U ovim smjernicama postoji i preporuka da se ženama s novootkrivenim KV bolestima treba učiniti probir na autoimune bolesti, uključivši i RA. Uz povećanje incidencije i smrtnosti u odnosu na opću populaciju, kardiovaskularne bolesti u bolesnika od RA imaju i neka specifična obilježja. Bolesnici od RA imaju manju učestalost anginoznih bolova i 2 puta češće razvijaju tzv. „nijemi infarkt” i naglu srčanu smrt (6). Aterosklerotski plakovi u bolesnika od RA češće su nekalcificirani i stoga vulnerabilniji (11).

Uz infarkt miokarda neovisno o dobi, incidencija zatajenja srca u bolesnika od RA također je približno dva puta veća u odnosu na opću populaciju (12). Bolesnici od RA sa zatajenjem srca imaju češće održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke u odnosu na opću populaciju

i rjeđe su preteli ili hipertenzivni u odnosu na opću populaciju (12).

Uzroci povećanog kardiovaskularnog rizika

Važnost tradicionalnih rizičnih čimbenika za KV bolesti prepoznat je u novim EULAR-ovim smjernicama o zbrinjavanju KV rizika u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima. Unatoč ovom prepoznavanju KV rizika, nedavni podatci upućuju na nisku adherenciju u primarnim i sekundarnim preventivnim mjerama u ovih bolesnika (13, 14, 15). U nekim zemljama nedovoljno se prepoznaje i posljedično liječi arterijska hipertenzija (16), no multicentrično istraživanje u RH o prevalenciji hipertenzije u bolesnika od RA pokazalo je znatno manje neprepoznatih bolesnika s hipertenzijom, a time i neliječenih, u odnosu na zemlje EU (17).

Povišeni KV rizik u reumatoidnom artritisu može se tek djelomično objasniti postojanjem isključivo tradicionalnih rizičnih čimbenika za KV bolesti. Smatra se da važnu ulogu ima kronična sistemska upala (18). Upala je povezana s endotelnom disfunkcijom i ubrzanom aterosklerozom, a s druge strane utječe i na promjene u već potvrđenim tradicionalnim rizičnim čimbenicima, kao što su lipidi i inzulinska rezistencija (18), što dodatno otežava njihovo prepoznavanje i liječenje. Struktura i antiaterogena funkcija HDL čestice mijenja se u kontekstu kronične upale (19) tako da ona posljedično ima znatno smanjenu sposobnost poticanja izlaska kolesterola iz stijenke krvne žile (19). Istraživanja o profilu lipida u bolesnika od RA upućuju na inverzni odnos razine lipida i aktivnosti bolesti – što je veća aktivnost bolesti, niži je ukupni kolesterol, ali je još više snižen i HDL, što rezultira većim (neželjenim) aterogenim indeksom (ukupni kolesterol/HDL) i posljedično ubrzanom aterosklerozi (6).

Tradicionalni rizični čimbenici ne ponašaju se na isti način u bolesnika s RA i u općoj populaciji. Myasoedova i suradnici (20) prateći kohortu bolesnika s RA uočili su paradoksalnu inverziju uobičajenog odnosa između razine lipida (ukupni kolesterol i LDL) i KV rizika, što je nazvano „lipidnim paradoksom”. Ta opažanja upućuju na to da tradicionalna interpretacija lipidnog profila, na kojem se zasniva procjena KV rizika u općoj populaciji, može biti otežana i čak zbunjujuća u bolesnika s aktivnim RA. Razlog ovom paradoksu nije do kraja jasan, no moguće je da prekomjerno stvaranje reaktanata akutne faze upale negativno utječe na stvaranje kolesterola u jetri ili pak utječe na njegov usporen „promet” (18).

Giles i suradnici (21) opisali su povećanu citrulinaciju miokarda u bolesnika od RA, a to, čini se, predstavlja mogući novi mehanizam kojim RA utječe na povećani KV rizik, ali to zahtijeva daljnja detaljna istraživanja.

U genetskim istraživanjima utvrđeno je da su HLA-DRB1*0101/*0401 i 0404/*0404 genotipovi bili najjači prediktori mortaliteta (HR 5,1 i HR 7,6) od ishemične

bolesti srca (22). Rizik se dodatno povećavao ako je uz genetsku podlogu postojala udruženost pušenja i postojanje protutijela anti-CCP.

Markeri povećanog mortaliteta opisani u literaturi su i postojanje RF i anti-CCP kao i teža bolest s ekstraartikularnim manifestacijama te su ovi parametri uključeni i u nove EULAR-ove smjernice za procjenu KV rizika u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima (23).

Utjecaj lijekova na kardiovaskularni rizik

Upravo zbog velike uloge upale na povišen KV rizik, u bolesnika s RA postavlja se pitanje je li danas KV rizik niži nego prije i to zbog novih učinkovitijih lijekova, ponajprije bioloških. Brojna su istraživanja na tom području u tijeku ali i dalje s ponešto oprečnim rezultatima.

Liječenje upale tradicionalnim DMARD-ima dovodi do porasta ukupnog kolesterola, ali je više izražen porast HDL-kolesterola, što rezultira povoljnijim aterogenim indeksom (18, 24). Na isti način primjena anti-TNF-alfa lijekova povezana je sa znatnijim porastom HDL-a, triglicerida i ukupnog kolesterola, no većina njih pokazala je da tzv. aterogeni indeks nije signifikatno promijenjen, odnosno da je taj porast tek umjeren (< 25 %) (18). Nedavno objavljena meta-analiza 20 studija čini se da ipak potvrđuje da anti-TNF-alfa lijekovi sveukupno smanjuju mogućnost za kardiovaskularnu bolest, ali su potrebna daljnja istraživanja za jasna saznanja (25). Meta-analiza šest japanskih studija s tocilizumabom je pokazala da se u prvoj godini primjene tocilizumaba povisuje ukupni kolesterol, HDL i LDL no poslije bez dodatnog porasta i sa stabilnim aterogenim indeksom (26). Potrebna su dodatna istraživanja da bismo bolje razumijeli koliko je ovaj porast kolesterola samo odraz demaskiranja vrijednosti prije početka utjecaja upale, a koliko nuspojava samih lijekova.

Primjena glukokortikoida u prolongirano višoj dozi od 7,5 mg/dan može potaknuti razvoj arterijske hipertenzije, dislipidemije, inzulinske rezistencije i dijabetesa, što su sve čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti, s druge strane smatra se da glukokortikoidi u niskoj dozi mogu imati povoljan učinak (16).

Procjena kardiovaskularnog rizika u RA

S obzirom na važnost kardiovaskularnog komorbiditeta u RA, da bi se na adekvatniji način dijagnosticirali i liječili ovi bolesnici, razvijene su nove EULAR-ove smjernice za procjenu i zbrinjavanje kardiovaskularnog rizika u RA koje se baziraju na SCORE-modelu procjene 10-godišnjeg KV rizika (23). Da bismo dobili adekvatniju procjenu tog rizika u bolesnika od RA (trajanje bolesti > 10 godina, pozitivan RF/antiCCP, postojanje ekstraartikularne bolesti) ovaj izračunati rizik potom se množi s dogovorenim faktorom 1,5. Smjernice dodatno naglašavaju iznimnu važnost adekvatne kontrole upalne bolesti u snižavanju KV rizika. No i ove preporuke mogu podcijeniti ukupni KV rizik u RA bolesnika bez obzira

na taj umnožak jer ne uzimaju u obzir zbunjujući učinak upale na profil lipida tzv. lipidni paradoks, a s druge strane, danas postoje istraživanja koja dokazuju da

je povišen kardiovaskularni rizik prisutan i u ranoj fazi bolesti kao i u pretkliničkoj fazi, a ne tek u razvijenoj i dugotrajnoj bolesti (18).

Maligne bolesti

Maligne bolesti nakon kardiovaskularnih drugi su najčešći uzrok mortaliteta u bolesnika s reumatoidnim artritismom (5). U recentnoj meta-analizi 13 studija, ukupna standardizirana stopa incidencije za tumore u RA je iznosila 1,05 (95 % CI: 1,01 - 1,09) (27). Taj blago povišen rizik u odnosu na opću populaciju uglavnom je vezan samo za određene maligne bolesti i to limfome, karcinom pluća i karcinom kože, dok je nasuprot tome zabilježen smanjen ri-

zik od kolorektalnog karcinoma i raka dojki. U odnosu na opću populaciju, bolesnici od RA imaju približno dva puta veći rizik od limfoma (SIR 2,08 95 % CI: 1,8 - 2,39). Taj rizik korelira s težinom same bolesti. Nema dokaza da anti-TNF- α terapija dodatno povećava taj rizik (28). Biološka terapija je dokazano povezana s povećanom incidencijom melanoma i nemelanomskih tumora kože pa je zato kod tih bolesnika potreban redoviti pregled kože (28).

Infekcije

Bolesnici od reumatoidnog artritisa imaju povećan rizik od infekcija, prije svega dišnog i mokraćnog sustava (29). Ovaj povećan rizik korelira s aktivnosti i težinom bolesti. Dodatni čimbenici rizika su dob, aktivnost bolesti te plućni i kardiovaskularni komorbiditet (29). Primjena lijekova može dodatno povisiti taj rizik. Liječenje glukokortikoidima ponajviše je vezano uz povišen rizik ozbiljnih bakterijskih infekcija (5). Za anti-TNF- α lijekove postoje nekonzistentni podatci, no općenito se ipak smatra da oni povisuju rizik od infekcija u počet-

ku liječenja, dok se u dugotrajnoj primjeni taj rizik smanjuje. Rizik od reaktivacije TBC-a dokazano je udružen s primjenom ovih lijekova (5). Kako bi se smanjio rizik od infekcija, u EULAR-ovim smjernicama za cijepljenje bolesnika s autoimunim upalnim reumatskim bolestima iz 2011. godine postoji snažna preporuka za sezonsko cijepljenje protiv gripe, kao i za cijepljenje pneumokoknim cjepivom s obzirom na to da se pneumokok smatra jednim od glavnih patogena u respiratornim infekcijama.

Plućna bolest

Prema studijama prevalencija ILD-a u reumatoidnom artritisu kreće se od 19 do 44 % (30). Smatra se da je ILD uzrokom 6 % ukupnog mortaliteta u bolesnika od RA (30). ILD je jedna od komplikacija reumatoidnog artri-

tisa kojoj progresivno raste prevalencija - moguće je da je to zbog veće primjene DMARD-a koji su gotovo svi povezani s rizikom od razvoja ove bolesti, uključivši i biološki DMARD - infliximab (5).

Osteoporozna

Reumatoidni artritis kao kronična upalna bolest pospješuje gubitak koštane mase koji korelira s težinom i aktivnosti bolesti. Dodatni rizični čimbenik jest kronična primjena glukokortikoida, kao i smanjenje fizičke aktivnosti koja je udružena s aktivnom bolesti i s njenim kroničnim posljedicama na muskuloskeletnom sustavu (5). U jednoj norveškoj studiji utvrđena je dva puta veća učestalost osteoporoze u žena od RA u dobi od 20 do 70 godina u odnosu na opću populaciju, a također je nađen znatno povišen rizik od fraktura u osteoporo-

zi vezanoj uz reumatoidni artritis (30). Smatra se da od osteopenije i osteoporoze boluje čak 50 % svih bolesnika s reumatoidnim artritismom (16). Rizik od osteoporotičnog prijeloma kuka i kraljenice gotovo je dva puta veći nego u općoj populaciji, a čak tri puta veći ako su bolesnici na kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji (5). Osteoporozna udružena s povećanim rizikom od vertebralnih i nevertebralnih fraktura posebno negativno utječe na kvalitetu života u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Depresija

Depresija ima povećanu prevalenciju u svim kroničnim bolestima i nema podataka da je prevalentnija u populaciji s reumatoidnim artritismom u odnosu na druge kronične bolesti, no njeno postojanje znatno utječe na

kvalitetu života ovih bolesnika (5). Bolesnici s depresijom imaju općenito lošiji dugotrajni ishod, više komorbiditeta, a depresija pridonosi i povišenom mortalitetu (5).

Zaključak

Možemo istaknuti da je u pristupu našem bolesniku od RA važno i potrebno činiti probir na moguće česte komorbiditete, od kojih je najvažniji kardiovaskularni komorbiditet jer kardiovaskularne bolesti povećavaju smrtnost u bolesnika od RA. Pri probiru na tradicionalne KV rizič-

ne čimbenike, treba imati na umu da se oni ne „ponašaju” jednako kao u općoj populaciji. Pristup bolesniku od RA mora biti holistički jer jedino sprečavanjem i liječenjem komorbiditeta, kao i osnovne bolesti, na vrijeme osiguravamo kvalitetu života i bolji ishod naših bolesnika.

Napomena

Rad je nastao iz projekta Jadranka Morović-Vergles „Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artriti-

su” br. 198-1081874-0183 odobrenom od Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7:357-63.
2. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23:455-68.
3. Muñoz E, Rosner F, Friedman R, Stermann H, Goldstein J, Wise L. Financial risk, hospital cost, and complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups. *Am J Med.* 1988;84(5):933-9.
4. Treharne GJ, Douglas KM, Iwaszko J, i sur. Polypharmacy among people with rheumatoid arthritis: the role of age, disease duration and comorbidity. *Musculoskeletal Care.* 2007;5:175-90.
5. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:229.
6. Nurmohamed MT. Atherosclerotic disease in patients with inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis) and systemic lupus erythematosus. EULAR on-line course on rheumatic diseases - module n27. EULAR 2007-2012.
7. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, i sur. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1395-400.
8. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, i sur. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:929-34.
9. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303-7.
10. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, i sur. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1404-23.
11. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, i sur. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1797-804.
12. Davis JM 3rd, Roger VL, Crowson CS, i sur. The presentation and outcome of heart failure inpatients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2603-11.
13. Charles-Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:455-62.
14. Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, i sur. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:683-8.
15. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, i sur. Initiation and adherence to secondary prevention pharmacotherapy after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1496-501.
16. Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, i sur. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:474-95.
17. Morović-Vergles J, Salamon L, Marasović-Krstulović D, i sur. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? *Rheumatol Int.* 2013;33:1185-92.

18. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. U tisku.
19. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, i sur. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of HDL: association of acute phase proteins and complement factors with pro-inflammatory HDL in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1828-37.
20. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, 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;70:482-7.
21. Giles JT, Fert-Bober J, Park J, i sur. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R39.
22. Matthey DL, Thomson W, Ollier WE, i sur. Association of DRB1 shared epitope genotypes with early mortality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of followup from the early rheumatoid arthritis study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1408-16.
23. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, 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.
24. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, i sur. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:143-08.
25. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, i sur. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:518-31.
26. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*. 2010;20:222-32.
27. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R45.
28. Damjanov N, Nurmohamed MT, Szekanecz Z. Biologics, cardiovascular effects and cancer. *BMC Med*. 2014 Mar 18;12:48.
29. Kelly C, Malik S, Barnes J, Gertig H, Hamilton J. Identification and treatment of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8:557-68.
30. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:522-30.