

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

KARDIOVASKULARNI POREMEĆAJI U REUMATOIDNOM ARTRITISU CARDIOVASCULAR DISORDERS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Jadranka Morović-Vergles

*Rad je nastao iz projekta "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu"
br. 198-1081874-0183 odobrenom od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.*

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je udružen s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici, uključujući muški spol, nasljeđe, dob, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje, nisu dostatni za objašnjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti u RA. Patogeneza ubrzanе ateroskleroze u RA nije jasna. Prevladava mišljenje da u nastanku i razvoju ateroskleroze

primarnu ulogu ima upala. Endotelna disfunkcija najranije je očitovanje ateroskleroze. Hipertenzija je značajan rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a prevalencija hipertenzije veća je u RA bolesnika nego u općoj populaciji. Usprkos visokoj prevalenciji hipertenzije i važnosti njenih komplikacije, kontrola hipertenzije daleko je od adekvatnog kako u općoj populaciji tako i u RA bolesnika.

Ključne riječi

reumatoidni artritis, kardiovaskularni poremećaji, upala, ateroskleroza, dijastolička disfunkcija, endotelna funkcija, hipertenzija

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased risk of cardiovascular disease. Traditional cardiovascular risk factors (including male sex, family history for cardiovascular disease, age, dyslipidaemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking and obesity) do not adequately account for the extent of cardiovascular disease in RA. The pathogenesis of accelerated atherosclerosis in RA is not clear. Increasing evidence suggests a key role of inflammation in

the onset and progression of atherosclerosis. Endothelial dysfunction represents the earliest manifestation of atherosclerosis. Hypertension prevalence in patients with RA is higher than that in the general population. It is attributable risk to the development of future cardiovascular events. Despite its serious complications, control of hypertension is far from adequate in the general population and even more so in rheumatoid arthritis patients.

Key words

rheumatoid arthritis, cardiovascular disorders, inflammation, atherosclerosis, diastolic dysfunction, endothelial dysfunction, hypertension

Kardiovaskularni poremećaji izrazito su česti u reumatoidnom artritisu (RA) (1,2). Tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici, uključujući muški spol, nasljeđe, dob, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, pretilost, pušenje, nisu dostatni za objašnjenje učestalosti kardiovaskularnih bolesti u RA (3-5). U RA bolesnika ubrzan je nastanak ateroskleroze.

Nastanak ateroskleroze, koja se često razvija subklinički tijekom duljeg vremenskog razdoblja, povezan je s brojnim čimbenicima rizika koji uključuju genetske

čimbenike i životne navike. Proces ateroskleroze započinje aktivacijom endotelnih stanica. Među brojne čimbenike koji mogu aktivirati endotelne stanice i tako pokrenuti proces ateroskleroze pripadaju, u prvom redu, LDL-hiperlipoproteinemija, arterijska hipertenzija i uznapredovali proizvodi glikacije uzrokovani hiperglikemijom u šećernoj bolesti. Patogeneza ubrzanе ateroskleroze u RA je nejasna. Prevladava mišljenje da u razvoju ateroskleroze primarnu ulogu ima upala. Vjerojatno se radi o subkliničkom vaskulitisu posljedično aktivaciji/oštećenju endotela

brojnim čimbenicima, koji su u složenoj međuovisnosti, stvarajući pozitivnu povratnu spregu koja uzrokuje samopovećanje oštećenja endotela. To su prvenstveno različiti citokini kao TNF α , IL-1, IL-6 i drugi, CRP i slobodni radikali kisika (6). Citokini oslobođeni primarnim upalnim procesom sinovije sustavnim djelovanjem neposredno aktiviraju/oštećuju endotelne stanice i pokreću proces aterogeneze u kojem se iz aktiviranih endotelnih stanica i makrofaga oslobađaju dodatne količine citokina i upalnih medijatora. IL-6 u jetri pobuđuje sintezu bjelančevina akutne faze uključujući i CRP (7). CRP aktivira/oštećuje endotelne stanice s brojnim učincima koje posreduje aktivirani NF-kB sustav. Primjerice, potiskuje stvaranje NO, inducira sintezu proupalnih citokina (TNF α , IL-1, IL-6 i drugih), endotelina 1, adhezijskih molekula, tkivnog čimbenika koagulacije, inhibitora plazminogen aktivatora 1 te inhibira preživljenje i diferencijaciju endotelnih progenitornih stanica koštane srži. Rezultat je stvaranje aterosklerotskih plakova u kojima oštećene endotelne stanice i same stvaraju CRP. I u općoj populaciji, CRP je nezavisni, nepovoljni prediktivni čimbenik za razvoj ateroskleroze i njenih komplikacija (7).

Slobodni radikali kisika nastaju u upali i posreduju pri aktivaciji/oštećenju endotela. Stvaranjem oksidacijskih proizvoda, prvenstveno oksid-LDL ali i drugih patobiokemijskih reaktanata, bitno doprinose oštećenju endotela i aterogenezi. S obzirom, da su u bolesnika s RA ustanovljeni pokazatelji oksidativnog stresa, pretpostavlja se da oksidativni stres sudjeluje u patogenezi tkivnih oštećenja u RA (6,8).

Insulinska rezistencija koja se javlja u RA (9), vjerojatno kao posljedica povećane razine citokina (TNF α , IL-2) i CRP, može sudjelovati u nastanku dislipidemije, endotelne disfunkcije i možebitnog prikrivenog metaboličkog sindroma.

Početno oštećenje endotela u RA uzrokuje endotelnu disfunkciju, koja se očituje smanjenim ili paradoksnim odgovorom na vazodilatacijske podražaje (10). Endotelna disfunkcija može se utvrditi UZV određanjem vazodilatacije posredovane protokom krvi - flow mediated vasodilatation (FMV). Alternativna metoda za određivanje endotelne funkcije uključuje mjerenje biomarkera endotelne aktivacije i disfunkcije - adhezijskih molekule: VCAM-1, ICAM-1 i ELAM-1. Smatra se da ovi upalni medijatori imaju važniju ulogu od tradicionalnih rizičnih čimbenika u kardiovaskularnim bolestima u RA (11). Visoka razina adhezijskih molekula u cirkulaciji ne upućuje samo na upalu sinovije već i na izloženost endotela visokim koncentracijama citokina u cirkulaciji.

Endotelna disfunkcija opisana je u bolesnika s RA i visokom upalnom aktivnošću, u kojih je došlo do poboljšanja endotelne funkcije nakon uspješnog liječenja temeljnim ili biološkim lijekovima. I u mladih bolesnika od RA s niskom aktivnošću bolesti ustanovljena

je endotelna disfunkcija povezana sa smanjenjem broja endotelnih progenitorskih stanica i s njihovom oštećenom funkcijom. Istraživanja, obavljena na malim skupinama bolesnika kao presječne studije, su pokazala da je u RA endotelna disfunkcija povezana i s povećanim brojem CD4⁺CD28⁺ - T limfocita i izražena u nosioca HLA-DRB1 alela, posebice HLA-DRB1*0404.

Po analogiji s aterosklerozom pretpostavlja se da su i u RA navedeni čimbenici (citokini, CRP, slobodni radikali kisika, insulinska rezistencija i endotelna disfunkcija) nepovoljni prediktivni pokazatelji kardiovaskularnog morbiditeta. Stoga, smirivanje /potiskivanje/ sistemske upale koja pospješuje razvoj ateroskleroze može voditi poboljšanju kardiovaskularne prognoze u upalnim poremećajima. Tako, smirivanje upalnog procesa u RA primjenom bioloških lijekova (prvenstveno, anti-TNF α lijekova) i/ili učinkovitih temeljnih lijekova, čini se da je povezana s usporednim smanjenjem rizika kardiovaskularnih oštećenja. Naime, poznato je da je RA udružen s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom zbog povećane prevalencije komorbiditeta, primjerice infarkta miokarda, moždanog udara i srčane dekompenzacije. Tako je relativni rizik (RR) za infarkt miokarda u žena s RA u usporedbi s onima bez RA oko 2,0 (1).

Hipertenzija je kvantitativno najvažniji rizični čimbenik za kardiovaskularnu bolest, češći od pušenja, dislipidemije ili šećerne bolesti (12). Poznato je da hipertenzija povećava rizik od koronarne i cerebrovaskularne bolesti u općoj populaciji. Rizik kardiovaskularne bolesti u općoj populaciji povećava se usporedo s povišenjem sistoličkog ili dijastoličkog krvnog tlaka, oko dvostruko za svakih 20/10 mmHg povišenja krvnog tlaka koji se javlja unutar raspona od 115-185/75-115 mm Hg (13). U RA kronična, sistemska upala može voditi k povećanju krutosti stijenke krvnih žila (arterija), jednog od fizikalnih uzroka povišenog sistoličkog tlaka, što pruža potencijalnu vezu između upale i hipertenzije u ovoj bolesti. Dakle, smatra se da sistemska upala u RA vodi k oštećenju mikrocirkulacijske reaktivnosti, endotelnoj disfunkciji, povećanoj krutosti arterijskih stijenki i tako povećanju krvnog tlaka tj. hipertenziji.

Lijekovi koji se često primjenjuju u bolesnika od RA kao što su NSAR, koksibi, glukokortikoidi i neki temeljni lijekovi kao, primjerice leflunomid i ciklosporin, mogu također uzrokovati manja ili veća povišenja krvnog tlaka. Panopulas i suradnici (14) utvrdili su visoku prevalenciju arterijske hipertenzije u RA bolesnika.

U istraživanje je bilo uključeno 400 RA bolesnika (redom kojim su dolazili u ambulantu) prosječne starosti od 62 godine. Prevalencija hipertenzije bila je viša od 70%; što je više nego najviša prevalencija hipertenzije u Engleskoj utvrđena u osoba starijih od 75 godina u 2003 National Health Survey for England. Nadalje, istraživači su utvrdili da značajan udio hipertenzivnih RA bole-

snika u ovoj kohorti (35% muškaraca i 41% žena) nije bio dijagnosticiran i zbog toga niti liječen. Autori ističu da je to razočaravajući podatak jer su RA bolesnici redoviti posjetitelji reumatoloških ambulana i vrlo često onih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Usprkos visokoj prevalenciji hipertenzije i važnosti njenih komplikacije, kontrola hipertenzije tj. liječenje daleko je od adekvatnog kako u općoj populaciji tako i u RA bolesnika. Optimalna antihipertenzivna terapija, udružena je sa smanjenjem pojave moždanog udara (40%), infarkta miokarda (20%) i srčanog zatajivanja (>50%) u općoj populaciji što upućuje na važnost postizanja i održavanja optimalnih vrijednosti krvnog tlaka u svakoj populaciji, uključujući i RA bolesnike. Stoga je izrazito važno tražiti hipertenziju u RA bolesnika i adekvatno ju liječiti. Panopulus i suradnici u svom istraživanju identificirali su čimbenike koji mogu biti udruženi s hipertenzijom u RA, a to su prijašnja navika pušenja, inzulinska rezistencija kao i dislipidemija.

Novije studije ukazuju i na oštećenja dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika od RA (15-20). Poznata je visoka prevalencija dijastoličke disfunkcije u hipertenzivnih starijih bolesnika (21). U nekih bolesnika s dijastoličkom disfunkcijom također napreduje oštećenje sistoličke funkcije i može biti uzrokom smrti. Nedavne epidemiološke studije, pak, ukazuju da prognoza bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem koji imaju urednu sistoličku funkciju nije uvijek bolja od bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem s oštećenom sistoličkom funkcijom. Poznato je da su hipertrofija miocita i fibroza miokarda važni adaptivni mehanizmi u odgovoru na povećani tlak punjenja u lijevom ventriklu (21). Saznanje da je u osnovi povećane kardiovaskularne smrtnosti reumatskih bolesnika srčano zatajenje uslijed dijastoličke disfunkcije (najčešće asimptomatske), potaklo je češće ehokardiografsko praćenje ovih bolesnika.

Za procjenu srčanih zbivanja u RA najčešće se koristi transtorakalna ehokardiografija, a pomoću doplera mitralnog utoka mjere se parametri dijastoličke funkcije.

Dijastolička funkcija lijeve klijetke procjenjuje se mjerenjima pulsnog doplera; određuje se vršna brzina E i A vala, E/A omjer, vrijeme deceleracije na mitralnom ušću (MVDT), brzina izovolumne relaksacije (IVRT) i srčanog indeksa (MPI).

Prva izvješća o ehokardiografskim poremećajima punjenja lijeve klijetke u RA bolesnika dali su Corrao i suradnici (15). Montecucco i suradnici (16) su u 54 bolesnika utvrdili značajnu redukciju parametara dijastoličke funkcije lijeve klijetke. Vršna brzina produženja

promjera lijeve klijetke (M-mode) i E/A omjer bitno su se razlikovali od kontrolne skupine i bili su povezani s trajanjem bolesti (16). Slične rezultate dobili su i Di Franco i suradnici te Udayakumara i suradnici, u 32 odnosno 45 RA bolesnika (17,18). U višegodišnjih bolesnika od RA Alpaslan i suradnici (32 bolesnika) su uočili značajnu redukciju dijastoličke funkcije lijeve klijetke prema kontrolnoj skupini. Zanimljivo je da isti parametri praćeni na desnoj klijetci (E/A omjer, IVRT, MPI) nisu pokazali statistički značajnu razliku naspram kontrolne skupine (19). Nasuprot tomu, u 40 bolesnika s aktivnim RA, Levengdolu i suradnici su utvrdili značajnu redukciju parametara dijastoličke funkcije lijeve i desne klijetke, ali nisu utvrdili značajnu poveznost istih parametara sa parametrima aktivnosti reumatske bolesti (20).

Još diskretnije smetnje u dijastoličkoj funkciji lijeve i desne srčane klijetke otkrivaju se primjenom tissue-dopler tehnike (TDI) što nije dostupno klasičnoj ehokardiografiji (22). Nedavno istraživanje, Wislowska i suradnika, dijastoličke disfunkcije u 30 RA bolesnika konvencionalnom ehokardiografijom i TDI, utvrdilo je značajno veći indeks mase lijeve klijetke uz povećanu debljina interventrikulskog septuma i značajno reducirane parametre dijastoličke funkcije (IVRT i MVDT) u odnosu na kontrolnu skupinu. Utvrđena je i značajno niža istisna frakcija i veća učestalost valvularne bolesti u RA bolesnika bez povezanosti s reumatoidnim faktorom (23).

Kako povećan kardiovaskularni mortalitet u RA (1,3) ne možemo objasniti samo uobičajenim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, za sada prevladava mišljenje da je trajna sistemska upala glavni čimbenik ubrzane ateroskleroze i posljedičnog kardiovaskularnog morbiditeta (4,5). Rizik kardiovaskularne smrtnosti povezuje se sa stupnjem aktivnosti reumatske bolesti, opsegom zglobnih oštećenja te vanzglobnih zbivanja (24,25). Pozitivni serološki pokazatelji poput RF i ANA češći su u bolesnika u kojih su zahvaćeni i unutrašnji organi (25,26). Protutijela na cikličke citrulirane peptide (anti-CCP) su novi serološki marker, visoko specifičan za RA, a smatra se da je bolji predskazatelj bolesti zglobova. Gerli i suradnici su u 75 RA bolesnika dokazali značajno veće vrijednosti debljine intime-medije karotidnih arterija u odnosu na kontrolnu skupinu. Po prvi put su uočili povezanost anti-CCP protutijela sa incijacijom ateroskleroze u reumatskoj bolesti (27).

U zaključku, treba naglasiti izuzetnu važnost liječenja RA bolesnika sa ciljem postizanja remisije bilo primjenom temeljnih i/ili bioloških lijekova. Potrebno je tražiti i adekvatno liječiti hipertenziju u RA bolesnika kao i provoditi program edukacije RA bolesnika s obzirom na kardiovaskularno zdravlje i bolesti.

Literatura

1. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women dia-

gnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.

2. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
3. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
4. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
5. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403-05.
6. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
7. Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004;117:499-507.
8. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-6.
9. Oncul O, Top C, Ozkan S, Cavuslu S, Danaci M. Serum interleukin 2 levels in patients with rheumatoid arthritis and correlation with insulin sensitivity. *J Int Med Res* 2002;30:386-90.
10. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;33:168-75.
11. Malik I, Danesh J, Whincup B I SUR. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971-6.
12. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S.
13. Panoulas VF, Holly J, Kitas GD. Six-step management of hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2008;3:21-35.
14. Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ i sur. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2007;46:1477-82.
15. Corrao S, Salli L, Arnone S i sur. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: evidence of silent heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:253-6.
16. Montecucco C, Gobbi G, Perlini S i sur. Impaired diastolic function in active rheumatoid arthritis. Relationship with disease duration. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:407-12.
17. Di Franco M, Paradiso M, Mammarella A i sur. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:227-9.
18. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. *Singapore Med J* 2007;48:537-42.
19. Alpaslan M, Onrat E, Evcik D. Doppler echocardiographic evaluation of ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003;22:84-8.
20. Levendoglu F, Temizhan A, Ugurlu H, Ozdemir A, Yazici M. Ventricular function abnormalities in active rheumatoid arthritis: a Doppler echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2004;24:141-6.
21. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, Imaizumi T. Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens Res* 2005;28:483-490.
22. Yazici D, Tokay S, Aydin S i sur. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. *Clin Rheumatol* 2008;27:647-50.
23. Wislowska M, Jaszyk B, Kochmanski M, Sypula S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28:513-9.
24. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:289-97.
25. Turesson C, McClelland RL, Christianson T, Matteson E. Clustering of extraarticular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:179-80.
26. Korkmaz C, Us T, Kasifoglu T, Akgun Y. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis and their relationship with extra-articular manifestations. *Clin Biochem* 2006;39:961-5.
27. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5.