

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Dražen Bedeković

**ULOGA KRONIČNE UPALE U KARDIOVASKULARNOM
RIZIKU KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Dražen Bedeković

**ULOGA KRONIČNE UPALE U KARDIOVASKULARNOM
RIZIKU KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2023.

Mentor: Prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Komentorica : Doc. dr. sc. Sandra Šarić, dr. med.

Rad sadrži: 141 stranicu.

Zahvale:

Zahvaljujem se na nesebičnoj potpori mojoj dragoj šefici Doc. dr. sc. Višnji Prus, mentoru Prof. dr. sc. Srđanu Novaku, komentorici Doc. dr. sc. Sandri Šarić, Prof. J. Morović-Vergles, cijelom odjelu za Reumatologiju, imunologiju i alergologiju KBC Osijek, Odjelu za internu medicinu OŽB Našice, posebno Borisu Čulibrku med. teh, i voditeljici laboratorija Dr. sc. Vikici Buljanović.

Posvećujem ovaj rad svim bolesnicima od ovih teških bolesti.

SADRŽAJ:

1. UVOD	
1.1 Reumatoidni artritis.....	1
1.2 Klasifikacijski kriteriji za RA.....	2
1.3 Osteoartritis.....	4
1.5 Dosadašnje spoznaje o kardiovaskularnim bolestima i faktorima rizika za KVB kod RA.....	6
1.6 Arterijska hipertenzija kod RA i OA.....	18
1.7 Šećerna bolest (DM), inzulinska rezistencija i poremećaji metabolizma kolesterola i triglicerida kod RA.....	20
1.8 Pušenje cigareta.....	25
1.9 Tjelesna aktivnost.....	26
1.10 Fibrilacija atriya (AF) i druge srčane bolesti kod RA.....	26
1.11 Spoznaje o mehanizmima povezanosti ubrzane ateroskleroze i kronične upale kod RA.....	26
1.12 Svjesnost liječnika i bolesnika o kardiovaskularnom riziku kod RA...30	
1.13 Utjecaj lijekova.....	30
2. HIPOTEZA.....	32
3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA.....	33
4. ISPITANICI I METODE	
4.1 Ustroj istraživanja.....	34
4.2 Zemljopisna i demografska obilježja.....	34
4.3 Oblikovanje i plan istraživanja.....	36
4.4 Kriteriji za uključivanje i isključivanje bolesnika u istraživanje.....	38
4.5 Postupak s nedostupnim i preminulim ispitanicima.....	39
4.6 Kliničke i laboratorijske metode.....	39
4.7 Statističke metode.....	41
5. REZULTATI	
5.1 Demografija.....	42

5.2	Preminuli ispitanici i uzroci smrti.....	42
5.3	Arterijska hipertenzija.....	44
5.4	Pušenje cigareta.....	56
5.5	Hiperkolesterolemija.....	59
5.6	Šećerna bolest.....	67
5.7	Metabolički sindrom.....	75
5.8	Tjelesna aktivnost.....	81
5.9	Incidencija KVB.....	81
5.10	Incidencija ostalih bolesti.....	84
5.11	Utjecaj duljine trajanja RA i OA na faktore rizika i incidenciju KVB....	85
5.12	Utjecaj godina života na faktore rizika i incidenciju KVB kod RA i OA.....	88
5.13	Utjecaj kontrole kronične upale kod RA na faktore rizika i incidenciju KVB.....	91
6.	RASPRAVA	
6.1	Opći dio.....	94
6.2	Arterijska hipertenzija.....	95
6.3	Pušenje cigareta.....	98
6.4	Hiperkolesterolemija.....	98
6.5	Metabolički sindrom.....	100
6.6	Šećerna bolest.....	101
6.7	Tjelesna aktivnost.....	102
6.8	Incidencija kardiovaskularnih bolesti i povezanost s faktorima rizika....	103
6.9	Utjecaj kontrole kronične upale na KVB i faktore rizika na KVB.....	107
6.10	Nedostatci istraživanja.....	108

6.11 Znanstveni doprinos.....	109
7. ZAKLJUČAK.....	110
8. SAŽETAK.....	112
9. SUMMARY.....	116
10. LITERATURA.....	120
11. ŽIVOTOPIS.....	135
12. PRILOZI.....	141

POPIS KRATICA:

ACR – American College of Rheumatology

AF – fibrilacija atrijska

BMI – indeks tjelesne mase

CAC – koronarni kalcij

CCP – citrulinirajuća protutijela

CI – interval pouzdanosti

cIMT- karotidni omjer debljine intima-medija

CRP – C-reaktivni protein, reaktant akutne faze upale

CT- kompjuterizirana tomografija

DIP - distalni interfalangealni zglobovi

DM – šećerna bolest

DMARD – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

DAS 28 – disease activity score - test aktivnosti RA

EULAR – Europska liga za borbu protiv reumatskih bolesti

GH – opće zdravstveno stanje

HA – arterijska hipertenzija

HAQ – health assesment questionare - test onesposobljenosti od bolesti

HDL – lipoproteini visoke gustoće

HLA – humani leukocitni antigeni

HZZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ICV- cerebrovaskularni događaj, moždani udar
IFG – oštećena glikemija natašte
IGT – introlerancija glukoze
IL- interleukin
IR – inzulinska rezistencija
LDL - lipoproteini niske gustoće
NSAR- ne steroidni antireumatski lijekovi
NSTEMI – akutni infarkt srca bez elevacije ST spojnice
KV - kardiovaskularni
KVB – kardiovaskularna bolest/bolesti
MCP – metakarpofalangealni zglobovi
MetS – metabolički sindrom
MTP – metatarsfalangealni zglobovi
MR – magnetska rezonanca
OA – osteoartritis
OGTT – test opterećenja glukozom
OR- stopa izgleda
PIP – proksimalni interfalangealni zglobovi
PET – pozitron emission tomography
RA – reumatoidni artritis
RF – reumatoidni faktor
SE – sedimentacija eritrocita
SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation
SCORE 2 - Systematic COronary Risk Evaluation – nova verzija
SCORE-OP - Systematic COronary Risk Evaluation older people – nova verzija
SPECT – single photon emission kompjuterizirana tomografija
STEMI – akutni infarkt srca s elevacijom ST spojnice
TIA- tranzitorna ishemična epizoda
TNF – faktor nekroze tumora

POPIS TABLICA:

1. Tablica 1.1. Prva verzija SCORE izračuna kardiovaskularnog rizika za izračun rizika desetogodišnje kardiovaskularne smrtnosti za Hrvatsku (visokorizične zemlje).....9
2. Tablica 1.2. Nova verzija (SCORE 2 i SCORE-OP) tablice za izračun rizika desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika (fatalni i ne-fatalni događaji) za Hrvatsku (visokorizične zemlje) za pacijente s blagim, umjerenim, visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom.....10-13
3. Tablica 1.3. Izračun desetogodišnjeg rizika od kardiovaskularne smrti za posebne skupine bolesnika za koje standardni SCORE izračun potrebuje dodatnu modifikaciju.....14
4. Tablica 1.4. Kategorizacija KV rizika za SCORE 2 i SCORE-OP izračun s posebnim skupinama bolesnika za koje standardni izračun potrebuje dodatnu modifikaciju.....15
5. Tablica 1.5. Algoritam smjernica za modifikaciju/liječenja kardiovaskularnih rizičnih faktora ovisno o procijenjenom riziku i dobi bolesnika bez dijagnosticirane KVB.....16
6. Tablica 1.6. Stupnjevi hipertenzije prema europskim (ESC/ESH) i američkim smjernicama (ASS/AHA).....19
7. Tablica 1.7. Klasifikacija stupnja hipertenzije prema vrijednostima krvnog tlaka, prisutnosti kardiovaskularnih faktora rizika, oštećenja organa uzrokovanih hipertenzijom ili komorbiditetima.....20
8. Tablica 1.8. Dijagnostički kriteriji za šećernu bolest prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji i Američkom dijabetološkom društvu.....22
9. Tablica 1.9. Referentne vrijednosti lipida u plazmi u vrijeme trajanja istraživanja....25
10. Tablica 5.1. Rizični faktori za KVB kod preminulih ispitanika poznatih prije smrti...43
11. Tablica 5.2. Usporedba godina starosti preminulih ispitanika za RA i OA.....43
12. Tablica 5.3. Usporedba poznatih rizičnih faktora za KVB kod preminulih ispitanika.44
13. Tablica 5.4. Dijagnosticirani uzroci smrti ispitanika i poznati rizični faktori za KVB kod RA i OA.....44
14. Tablica 5.5a. Opće karakteristike ispitanika, prevalencija i broj poznatih KV rizičnih faktora i upotreba antihipertenziva na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.....45

15. Tablica 5.5b. Opće karakteristike ispitanika, prevalencija i broj poznatih KV rizičnih faktora i upotreba antihipertenziva na završnoj viziti 2016/2017.....	46
16. Tablica 5.6. Incidencija HA i bolesti povezanih s HA kao rizičnim faktorom	47
17. Tablica 5.7. Incidencija KVB i povezanost HA u istraživanju.....	47
18. Tablice 5.8a. i 4.8b. Ukupan broj preminulih ispitanika i broj preminulih od KVB....	48
19. Tablica 5.9. Apsolutni brojevi incidencije KVB i prevalencija HA (živi + preminuli) na kraju istraživanja.....	49
20. Tablica 5.10a. Prevalencija HA standardiziranu prema dobi iz studije primarne zdravstvene zaštite.....	49
21. Tablica 5.10b. Prevalencija HA standardiziranu prema dobi iz EH-UH studije.....	49
22. Tablica 5.10c. Prevalenciju HA standardiziranu prema dobi iz EH-UH studije za mlađe i starije od 65 godina.....	50
23. Tablica 5.11a. Longitudinalna usporedba parametara prevalencije za RA tijekom istraživanja.....	50
24. Tablica 5.11b Longitudinalna usporedba parametara prevalencije za OA tijekom istraživanja.....	50
25. Tablica 5.12a. Usporedba parametara prevalencije između ispitivane (RA) i kontrolne skupine (OA) za 2008/9.....	52
26. Tablica 5.12b. Usporedba parametara prevalencije između ispitivane (RA) i kontrolne skupine (OA) za 2016/17.....	53
27. Tablica 5.13a. Usporedba KV rizičnih faktora na početku istraživanja 2008/2009...54	
28. Tablica 5.13b. Usporedba KV rizičnih faktora na završetku istraživanja 2016/2017.55	
29. Tablica 5.14. Trend pušenja cigareta za OA 2008-2016 (bez preminulih i nedostupnih).....	56
30. Tablica 5.15. Prevalencija preminulih pušača.....	56
31. Tablica 5.16. Trend pušenja cigareta za RA 2008-2016 (bez preminulih i nedostupnih).....	57
32. Tablica 5.17. Povezanost pušenja cigareta i incidencije KVB.....	57
33. Tablica 5.18. Prevalencija parametara za pušače i incidenciju bolesti povezanih s pušenjem.....	57
34. Tablica 5.19. Prevalencija pušenja i praćenih incidencija bolesti za RA-OA 2016/17.....	58
35. Tablica 5.20. Usporedba incidencije KVB i pušenja cigareta (živi + preminuli).....	58

36. Tablica 5.21. Prevalencija dislipidemije, broja KV faktora rizika, srčane bolesti i biološke terapije na početku i završetku istraživanja	59
37. Tablica 5.22. Incidencija KVB za RA i OA skupine.....	60
38. Tablica 5.23. Ukupan broj preminulih i broj preminulih od KVB te poznati podaci za hiperkolesterolemiju za preminule tijekom perioda istraživanja	61
39. Tablica 5.24a. Longitudinalna usporedba unutar ispitivane (RA) skupine (bez umrlih i nedostupnih).....	61
40. Tablica 5.24b. Longitudinalna usporedba unutar kontrolne (OA) skupine (bez umrlih i nedostupnih).....	62
41. Tablica 5.25a. Usporedba RA i OA skupine na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009....	64
42. Tablica 5.25b. Usporedba RA i OA skupine na završnoj viziti 2016/2017.....	64
43. Tablica 5.26a. Usporedba KV rizičnih faktora na početku istraživanja 2008/2009.....	65
44. Tablica 5.26b. Usporedba KV rizičnih faktora na završetku istraživanja 2016/2017..	66
45. Tablica 5.27. Opće karakteristike ispitanika, prevalenciju i broj poznatih KV faktora rizika na prvoj (uključnoj) viziti 2008/9.....	68
46. Tablica 5.28. Incidencija KVB povezanih s šećernom bolesti.....	69
47. Tablica 5.29. Prevalencija šećerne bolesti na kraju istraživanja (živi + preminuli)....	69
48. Tablica 5.30. Povezanost incidencije KBV s šećernom bolesti i metaboličkim sindromom.....	70
49. Tablica 5.31. Longitudinalna usporedba RA i OA unutar skupina 2008-2016 (bez umrlih i nedostupnih).....	70
50. Tablica 5.32a. Usporedba RA i OA skupine na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009...72	72
51. Tablica 5.32b. Usporedba RA i OA skupine na završnoj viziti 2016/2017.....	72
52. Tablica 5.33a. Usporedba KV rizičnih faktora na početku istraživanja 2008/2009.....	73
53. Tablica 5.33b. Usporedba KV rizičnih faktora na završetku istraživanja 2016/2017..	74
54. Tablica 5.34. Usporedba šećerne bolesti i hiperkolesterolemije kod preminulih ispitanika.....	75
55. Tablica 5.35. Opće karakteristike ispitanika, prevalenciju i broj poznatih KV faktora rizika na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.....	76
56. Tablica 5.36. Povezanosti incidencije MetS i KVB.....	77
57. Tablica 5.37. Longitudinalna usporedba za RA 2008/9 i 2016/2017.....	77
58. Tablica 5.38. Longitudinalna usporedba za OA 2008/9 i 2016/2017.....	78
59. Tablica 5.39a. Usporedba prevalencije za prvu (uključnu) vizitu 2008/2009.....	80

60. Tablica 5.39b. Usporedba prevalencije i incidencije za završnu vizitu 2016/2017.....	80
61. Tablica 5.40. Apsolutni brojevi incidencije KVB i prevalencije HA (živi + preminuli) na kraju istraživanja.....	82
62. Tablica 5.41. Incidencija preminulih u ispitivanoj i kontrolnoj skupini, ukupna i KVB uzrokovana smrtnost.....	83
63. Tablica 5.42. Povezanost KBV i praćenih parametara tijekom istraživanja.....	83
64. Tablica 5.43. Parametri koji su praćeni a koji nisu povezani s KVB	84
65. Tablica 5.44. Parametri praćeni u analizi podgrupe trajanja bolesti.....	85-87
66. Tablica 5.45. Parametri praćeni u analizi podgrupe godine života ispitanika.....	89-90
67. Tablica 5.46. Parametri praćeni u analizi utjecaja kontrole kronične upale kod RA...	91
68. Tablica 5.47. Svi brožčani parametri za ispitivanu i kontrolnu skupinu 2008/2009 i 2016/2017.....	93
69. Tablica 6.1. Usporedba godina smrti za RA i OA.....	104
70. Tablica 6.2. Broj rizičnih faktora koronarne bolesti za RA i OA.....	106

POPIS SLIKA:

1. Slika 1. Reumatoidni artritis šaka.....	4
2. Slika 2. Osteoartritis šaka.....	5
3. Slika 3. Stupnjevi ateroskleroze.....	30
4. Slika 4. Hrvatske županije, istaknute predstavljaju županije u Istočnoj hrvatskoj...35	
5. Slika 5. Algoritam istraživanja korišten tijekom istraživanja.....	37

1. UVOD

1.1. Reumatoidni artritis (RA)

Reumatoidni artritis je kronična upalna sistemska bolest koja primarno zahvaća sinovijalnu membranu, hrskavicu i kost malih i srednje velikih zglobova dovodeći do kroničnih oštećenja i stvaranja panusa. Veliki zglobovi i unutrašnji organi poput pluća, srca i krvnih žila, hematopoetskog sistema, bubrega i gastrointestinalnog sustava također mogu biti zahvaćeni bolešću. Procijenjena prevalencija reumatoidnog artritisa je od 1 do 2 % opće populacije. Uzrok RA nije poznat. Faktori koji povećavaju rizik za RA su: ženski spol i pozitivna obiteljska anamneza za RA. Do sada poznati faktori koji mogu biti okidač za razvoj RA su: izloženost nekim vrstama bakterija, osobito uzročnicima parodontalnih bolesti, izloženost virusnim infekcijama osobito Epstein-Barr virusu, trauma, prijelom kosti ili zgloba, pušenje cigareta i pretilost. Tipično simptomi reumatoidnog artritisa se sporo razvijaju tijekom više tjedana ili mjeseci i mogu varirati od blagih do vrlo teških. Zglobni simptomi RA uključuju: bolnost i otjecanje zglobova, jutarnju ukočenost zglobova ili ukočenost nakon duljeg mirovanja koja traje dulje od 30 minuta, simetrično zahvaćanje zglobova, gubitak funkcije zglobova, uz opće simptome: umor, vrućicu te gubitak tjelesne mase. Najčešće su zahvaćeni proksimalni interfalangealni (PIP) i metakarpofalangealni (MCP) zglobovi šaka te mali zglobovi stopala, uključujući metatarzofalangealni (MTP) zglobove (Slika 1.). Ramena, laktovi, koljena i gležnjevi također su zahvaćeni kod mnogih bolesnika. Distalni interfalangealni (DIP) zglobovi su uglavnom pošteđeni, kao i kralježnica s izuzetkom vratne kralježnice. Izvan zglobne manifestacije bolesti uključuju reumatoidne čvorove, kardiopulmonalne bolesti, bolesti oka, Sjogrenov sindrom, reumatoidni vaskulitis, neurološke manifestacije i Feltyjev sindrom. Reumatoidni čvorovi se javljaju u 20 do 30 % slučajeva, gotovo isključivo u seropozitivnih bolesnika. Najčešće se nalaze na površinama ekstenzora na rukama i laktovima, a rijetko se mogu pojaviti u visceralnim organima. Postoji nekoliko plućnih manifestacija reumatoidnog artritisa, upala pluća s ili bez izljeva, intrapulmonalne nodule i difuzna intersticijska fibroza. Ateroskleroza i komplikacije ateroskleroze su najčešća kardiovaskularna manifestacija kod reumatoidnog artritisa i vodeći uzrok smrti u RA bolesnika. Budući da kronična upala može značajno pridonositi nastanku i razvoju ateroskleroze, moguće je da rano agresivno liječenje RA može smanjiti učestalost ili ozbiljnost kardiovaskularnih bolesti. Perikarditis je također čest kod RA. Keratokonjunktivitis Sjögrenovog sindroma najčešća je očna manifestacija reumatoidnog artritisa. Episkleritis se javlja povremeno i manifestira se blagom boli i

intenzivnim crvenilom zahvaćenog oka. Skleritis i ulceracije rožnice su rijetki, ali ozbiljniji problemi. Približno 10 do 15 % bolesnika s reumatoidnim artritismom razvija Sjögrenov sindrom, kronični upalni poremećaj karakteriziran limfocitnom infiltracijom suznih žlijezda i slinovnica. Sjögrenov sindrom je autoimuna bolest koja utječe na funkciju egzokrinih žlijezda, što dovodi do smanjenja proizvodnje suza (*keratoconjunctivitis sicca*), suhoće usne šupljine (*xerostomia*) i smanjenja vaginalnih sekreta. Najčešće kliničke manifestacije vaskulitisa su mali digitalni infarkti duž noktiju. Nagli početak ishemijske mononeuropatije (*mononeuritis multiplex*) ili progresivni skleritis tipičan je za reumatoidni vaskulitis. Najčešća neurološka manifestacija reumatoidnog artritisa je blaga, prvenstveno senzorna periferna neuropatija, obično izražena u donjim ekstremitetima. Feltyjev sindrom karakterizira splenomegalija i leukopenija - pretežno granulocitopenija. Povremene bakterijske infekcije i kronični refraktorni ulkusi u nogama su glavne komplikacije (1, 2).

1.2. Klasifikacijski kriteriji za RA

Za dijagnozu RA prvotno su kao smjernice služili American College of Rheumatology (ACR) klasifikacijski kriteriji iz 1987., kasnije, 2010. doneseni su novi ACR/EULAR dijagnostički kriteriji (3).

Klasifikacijski kriteriji za reumatoidni artritis, ACR 1987.

Za RA klasifikaciju četiriju od sedam navedenih kriterija mora biti pozitivno:

1. jutarnja zakočenost > 60 minuta
2. artritis triju zglobnih razina s oteklinom i izljevom
3. artritis šaka (najmanje jedna od tri razine: RC, MCP, PIP)
4. simetrična afekcija
5. reumatoidni čvorići
6. pozitivan nalaz RF-a
7. tipične radiološke promjene (erozije i/ili paraartikularna osteopenija na zglobovima šaka i/ili ručnih zglobova)

8. trajanje > šest tjedana.

Dijagnostički kriteriji EULAR-a iz 2010. godine

TRAJANJE SIMPTOMA 0 - 1 bod

Manje od 6 tjedana 0 bodova

Šest ili više tjedana 1 bod

DISTRIBUCIJA ZGLOBOVA 0 - 5 bodova

1 veliki zglob 0 bodova

2 - 10 velikih zglobova 1 bod

1 - 3 mala zgloba 2 boda

4 - 10 malih zglobova 3 boda

Više od 10 zglobova (najmanje 1 mali) 5 bodova

REAKTANTI AKUTNE FAZE 0 - 1 bod

Normalna vrijednost CRP ili SE 0 bodova

Povišena vrijednost CRP ili SE 1 bod

SEROLOGIJA 0 - 3 boda

Negativan Reuma faktor i negativan CRP 0 bodova

Slabo pozitivan RF ili slabo pozitivan CRP 2 boda

Jako pozitivan RF ili jako pozitivan CRP 3 boda



Web: <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info>

Slika 1. Reumatoidni artritis šaka

1.3. Osteoartritis (OA)

Osteoartritis (OA) je najčešća kronična bolest zglobova i karakterizira je kronična bol i deformacija zgloba što u konačnici rezultira gubitkom funkcije zgloba. Kod OA dolazi do fokalnih oštećenja zglobne hrskavice u kombinaciji s hipertrofičnom reakcijom subhondralne kosti i formiranjem nove kosti na rubovima zgloba. Bolest također karakterizira niski stupanj upale sinovije zgloba, slabost periartikularne muskulature i zglobnih sveza, oštećenje meniska i poremećaj neurosenzorijske funkcije. Tipično pogađa osobe starije od 65 godina. ACR je postavio klasifikacijske kriterije za identifikaciju pacijenata sa simptomatskim OA koji uključuju, ali se ne oslanjaju isključivo na radiografske nalaze. Bolesnici s ranim OA doživljavaju lokaliziranu bol u zglobovima koja se pogoršava s aktivnošću, dok oni s teškim oblikom mogu imati bol u mirovanju. Jutarnja ukočenost ili ukočenost nakon neaktivnosti ("fenomen gela") rijetko prelazi trajanje od 30 minuta. Bolesnici imaju bol koja je općenito teža na kraju dana u usporedbi s početkom (jer se simptomi pogoršavaju aktivnošću). Fizički nalazi u osteoartritičkim zglobovima uključuju koštano proširenje, krepitacije, hladne izljeve i smanjeni raspon pokreta.

Palpatorna bolnost zgloba i bol pri pasivnom gibanju također su česti, iako nisu patognomonični za OA. Upalni sinovitis je odsutan. Koljena i kukovi su uobičajeno zahvaćeni (jer su zglobovi koji nose težinu). Ruke mogu biti zahvaćene, osobito distalni i proksimalni interfalangealni zglobovi gdje koštana proširenja mogu postati prilično velika i nazivaju se Heberdenovim i Bouchardovim čvorovima (Slika2.). Radiografski nalazi u OA uključuju nastanak osteofita, sužavanje zglobnog prostora, subhondralnu sklerozu i ciste. Prisutnost osteofita je najspecifičniji radiografski marker za OA i marker je relativno uznapredovale bolesti. Periartikularna osteoporoza i erozije ne bi trebale postojati kod OA. Magnetska rezonancija postaje sve važniji dijagnostički alat te u usporedbi s konvencionalnim rendgenskim zrakama koje mogu pokazati samo koštane promjene, MR ima prednost u pružanju informacija o hrskavici, periartikularnim strukturama (tetivama) i može pokazati “edem” u subhondralnoj kosti (1, 4 - 8).



Web: <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info>

Slika 2. Osteoartritis šaka

1.4. Dosadašnje spoznaje o kardiovaskularnim bolestima (KVB) i faktorima rizika kod RA

Velika većina dosadašnjih objavljenih studija i meta analiza studija pokazale su da je kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA) prisutan značajno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju; za oko 50 – 60 % (9 - 17). Također je povećana smrtnost od kardiovaskularnih bolesti, posebno od kronične ishemične bolesti srca, ali i od akutnog infarkta miokarda i akutnih cerebrovaskularnih bolesti (11, 14, 17 - 20). Starija meta-analiza 17 studija s 91,916 bolesnika u razdoblju od 1960. do 2000. pokazala je da su standardizirani omjeri KVB smrtnosti bili 1,5 – 1,6 viši nego u općoj populaciji te se nisu mijenjali s trajanjem bolesti (18, 21). Mnoge velike populacijske studije i meta-analize potvrdile su značajno povećan rizik od KVB, približno dvostruko veći u bolesnika s RA u usporedbi s općom populacijom (4, 21 - 25). Kronična ishemijska bolest srca i posljedično zatajenje srca, akutni koronarni sindromi i akutna cerebrovaskularna bolest su tri vodeća KVB uzroka smrti kod RA (14, 18, 21, 24 - 26). Meta-analiza Meune i sur. s ukupno 124,894 bolesnika pokazala da je standardizirani omjer smrtnosti za fatalni infarkt miokarda od 0,99 do 3,82, fatalni moždani udar od 1,08 do 2,00; s objedinjenim omjerom stope incidencije za infarkt miokarda i moždani udar 2,10 (95 % interval pouzdanosti [CI] 152 – 289). Ukupna objedinjena procjena bila je 1,77 (95 % CI 1,65 – 1,89). Omjer stope incidencije za infarkt miokarda objavljen je u pet relevantnih studija; ukupna procjena bila je 2,10 (95 % CI 152 – 289) odnosno 1,91 (95 % CI 173 – 212) (16). Prema švedskom registru RA je bio povezan sa značajno lošijim ishodom, većom incidencijom komplikacija i većim brojem komorbiditeta nakon akutnog infarkta miokarda (27).

Postoje brojni modeli procjene rizika kardiovaskularnih događaja u općoj populaciji na temelju rizičnih faktora. Preporuke Europskog kardiološkog društva (2016.) koje su vrijedile tijekom trajanja istraživanja unaprijeđene su, a objavilo ih je Europsko kardiološko društvo (2019.); preferiraju izračun desetogodišnjeg rizika putem „SCORE 2“ kalkulatora za procjenu rizika (28 - 32). Klasični rizični faktori uključuju promjenjive faktore: arterijsku hipertenziju (HA), dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju ili dijagnosticiranu šećernu bolest, pušenje cigareta, nisku tjelesnu aktivnost; i nepromjenjive faktore: opterećenost obiteljskim nasljeđem, rasu, dob i spol (28, 29). Dodatni čimbenici rizika koji mogu povećati KV rizik često prisutni kod pacijenata s RA su: psihološki stres, depresija, astma, bolest bubrega, hipotireoza, hiperhomocisteinemija i nedostatak vitamina D (30, 31). Ne postoji dokazi da unos alkohola povećava rizik od razvoja

RA, iako umjereni unos crvenog vina ima KV zaštitni učinak, ipak pretjerana zlouporaba alkohola se snažno obeshrabruje (33).

Procjena kardiovaskularnog rizika kod bolesnika oboljelih od RA predstavlja poseban izazov, osobito u ranom stadiju RA (28, 29). Većina istraživanja pokazuje da procjena kardiovaskularnog rizika putem standardnih modela izračuna i njihovih modifikacija podcjenjuje kardiovaskularni rizik kod RA (10, 34 - 39). Smatra se da kod RA treba uzeti u obzir specifične faktore, prvenstveno kroničnu sistemsku upalu i teret upalne aktivnosti koja značajno i moguće neovisno doprinosi oštećenju krvnih žila i ranom ubrzanom razvoju ateroskleroze (20, 34, 40 - 42). ESC preporučuje množenje relativnog rizika dobivenog na temelju SCORE 2 izračuna s 1,4 za muškarce i 1,5 za žene ako su zadovoljena 2 od 3 kriterija: trajanje RA > 10 godina, pozitivni reumatoidni faktor ili anti-citrulinska protutijela (anti-CCP) i postojanje ekstraartikularnih manifestacija RA (20, 33, 40 - 42). Mogući predmnijevani mehanizmi oštećenja krvnih žila kod RA uključuju: endotelijalnu disfunkciju, povećanu nestabilnost aterosklerotskih plakova, poremećenu endotelom posredovanu vazodilataciju (40 - 44). Brojna istraživanja predlažu različite modele procjene kardiovaskularnog rizika specifične za RA koja, pored klasičnih faktora, uključuju i procjenu postojanja i napredovanja supktilinčke ateroskleroze: mjerenje „intima-medija“ debljine karotidne arterije, mjerenje „gležanj-nadlaktica“ indeksa tlaka te određivanje različitih markera endotelijalne disfunkcije; kao i primjenu modificiranih modela kalkulatora rizika čija se pouzdanost još uvijek ispituje ili se pokazala uglavnom nepouzdanom (34, 35, 40, 41, 43 - 46). Korištenje neinvazivnih dijagnostičkih metoda poput karotidnog ultrazvuka kod pacijenata za koje je kalkulator rizika procijenio da imaju srednji KV rizik smrtnosti može biti od pomoći za bolju stratifikaciju rizika; ako se pronađu plakovi ateroma, može biti potrebna reklasifikacija u visokorizične. (22, 47). Meta analiza studija koje su mjerile koronarni kalcij (CAC) kompjuteriziranom tomografijom ukazala je na veću prevalenciju asimptomatske koronarne bolesti, višežilne bolesti i visokorizičnih plakova u bolesnika s RA u usporedbi s kontrolnim osobama bez RA (48). Karpouzasa i sur. su korištenjem CAC-a zabilježili napredovanje proširenosti plaka u koronarnim arterijama u 48 % pacijenata u 83 +/- 3,6 mjeseci praćenja; identificirani faktori rizika progresije bili su starija dob, pretilost, hipertenzija i veća kumulativna upala, a povoljan učinak su imali biološki lijekovi, statini i optimalna kontrola krvnog tlaka (49).

Također, većina studija pokazuje da dobra kontrola RA uz manji broj egzacerbacija doprinosi smanjivanju KV rizika i smrtnosti (50, 51). U meta analizi Wanga i sur. na 1,446 ispitanika i 205,575 kontrola usporedili su kardiovaskularne ishode u koronarnih bolesnika s i bez RA i zaključili da smrtnost od svih uzroka (RR: 1.47, 95 % CI: 1,34 – 1,61; p = 0,00001), srčana smrt (RR: 1,51, 95 % CI: 1,05 – 2,17; p = 0,03) i rizik od kongestivnog zatajenja srca (RR: 1,41, 95 % CI: 1,27 – 1,56; p = 0,00001) su značajno viši u bolesnika s RA, a rizik od infarkta miokarda, ponovljene revaskularizacije i perkutana koronarna intervencija bila je slična neovisno o postojanju RA (25).

Primjena lijekova za liječenje RA u odnosu na kardiovaskularni rizik pokazuje da određene skupine lijekova poput glukokortikoida i nesteroidnih antireumatika povećavaju kardiovaskularni rizik, a metotrexat i TNF-alfa inhibitori mogu imati povoljan učinak, no i tu postoje kontroverze (8, 52 - 54). Kod bolesnika oboljelih od osteoartritisa (OA) postoji povišena prevalencija KVB i KV rizika kardiovaskularnih bolesti za oko 55 %, a dva istraživanja prevalencije HA su pokazala prevalenciju od 40 % do 75 % (8, 55, 56).

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) kalkulator je razvijen za procjenu desetogodišnjeg rizika smrti od kardiovaskularnog događaja (Tablica 1.1). Choy i sur. zaključili su da čak i uz modificirani SCORE značajan dio bolesnika s RA i visokim KV rizikom možda neće biti ispravno klasificiran (57). Lipidni paradoks i učinak upale na sastav čestica lipida čini tumačenje cirkulirajućih razina lipida u RA teškim i manje pouzdanim za korištenje u modelima predviđanja KV rizika. Rezultati studije AMORIS u kojoj je povezanost između razine ukupnog kolesterola i akutnog infarkta miokarda bila slabija među pacijentima s RA nego u općoj populaciji to podržavaju (57, 58). Unaprijeđeni SCORE 2 i SCORE-OP se primjenjuje za procjenu rizika od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja kod ljudi bez poznatih kardiovaskularnih bolesti za dob od 40. do 69. godine života te se različite vrijednosti primjenjuju za zemlje malog, umjerenog, visokog rizika i vrlo visokog rizika (29). Hrvatska pripada u zemlje visokog rizika. U izračunu kardiovaskularnog rizika koriste se parametri: dob, spol, pušenje cigareta, vrijednost krvnog tlaka, vrijednost kolesterola i HDL-a u plazmi za SCORE, dok je za SCORE 2 kolesterol zamijenjen non-HDL kolesterolom, te se na temelju izračuna bolesnik razvrstava u jednu od četiri kategorije rizika - nizak, umjeren, visok i vrlo visok (Tablica 1.2.). Izračun se ne primjenjuje za bolesnike koji se na temelju postojanja određenih bolesti, kao što su šećerna bolest ili teško oštećenje bubrežne funkcije, odmah kategoriziraju u visoku ili vrlo visoku rizičnu skupinu (Tablica 1.3. i Tablica 1.4) (28, 29).

Kategorije rizika od kardiovaskularnih bolesti na temelju izračuna SCORE 2 i SCORE-OP kod naizgled zdravih ljudi prema godinama života (Tablica 1.5.):

< 50 godina 50 – 69 godina ≥ 70 godina

Mali do umjereni rizik: liječenje/modifikacija faktora rizika se ne preporučuje

< 2,5 % < 5 % < 7,5 %

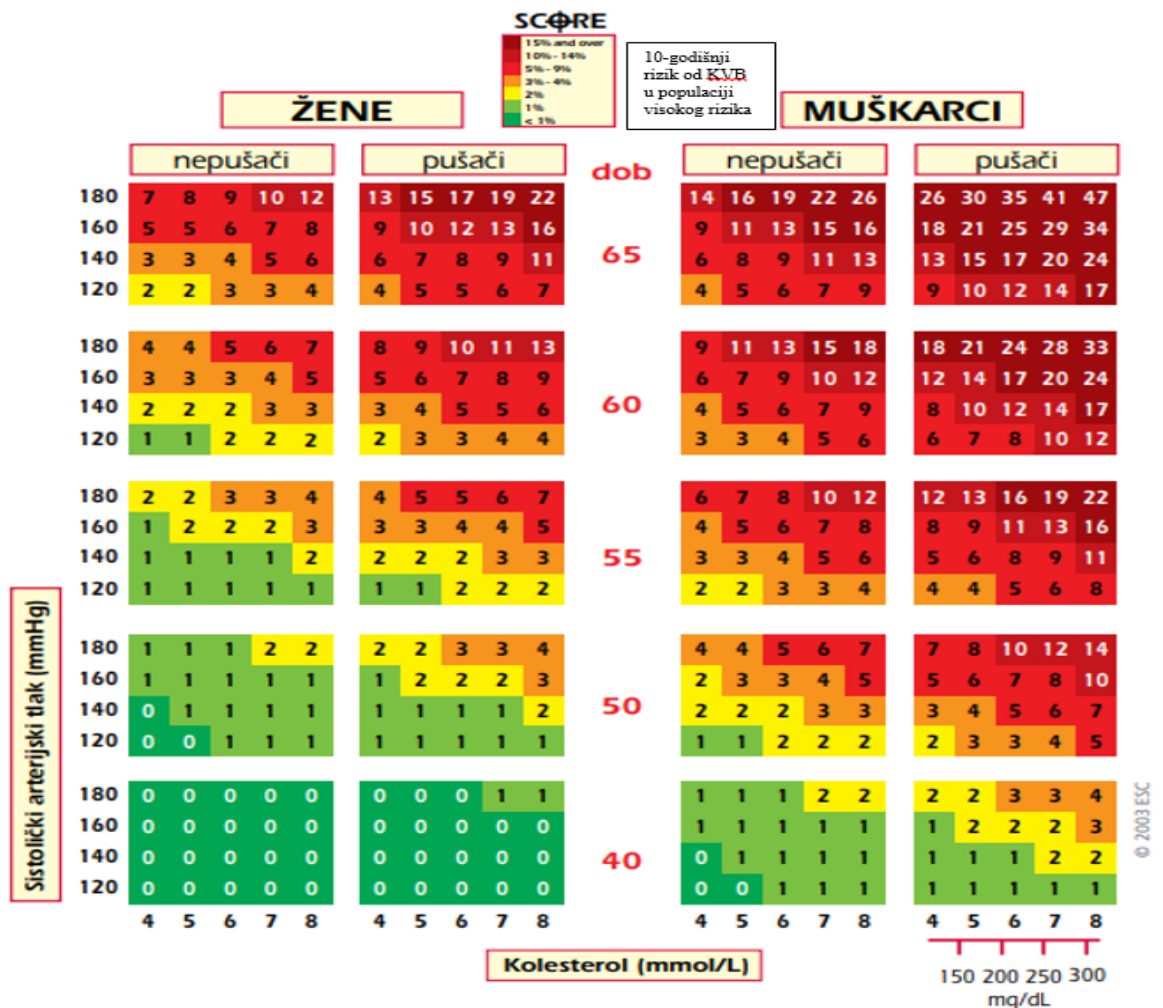
Visok rizik: liječenje/modifikacija faktora rizika treba biti razmotrena

2,5 do < 7,5 % 5 do < 10 % 7,5 do < 15 %

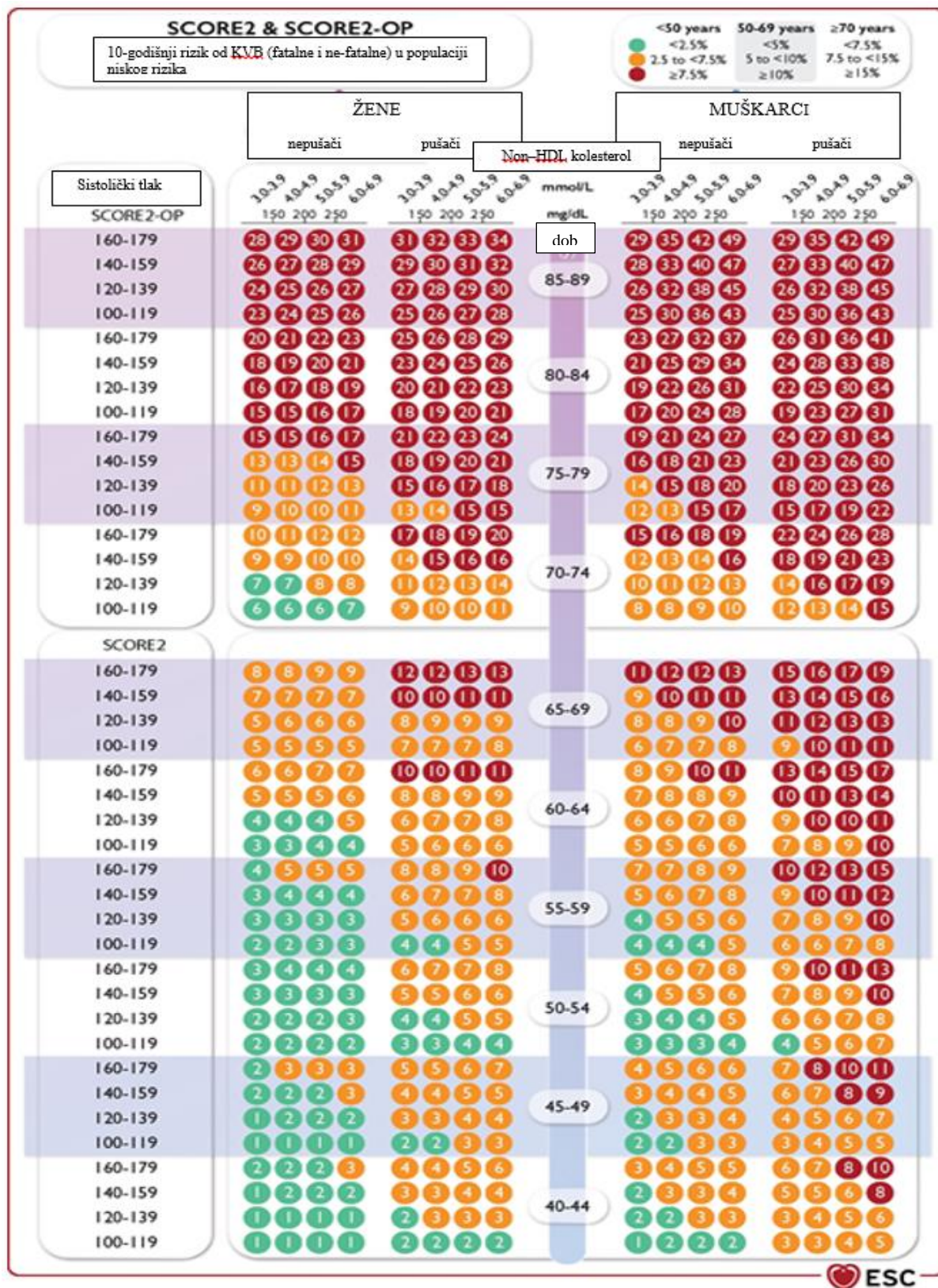
Vrelo visok rizik: liječenje/modifikacija faktora rizika se preporučuje

≥ 7,5 % ≥ 10 % ≥ 15 %

Tablica 1.1. Prvu verzija SCORE izračuna kardiovaskularnog rizika desetogodišnje kardiovaskularne smrtnosti za Hrvatsku (visokorizične zemlje) – korištena u istraživanju.



Tablica 1.2. Nova verzija (SCORE 2 i SCORE-OP) tablice za izračun rizika desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika (fatalni i ne-fatalni događaji) za Hrvatsku (visokorizične zemlje) za pacijente s blagim, umjerenim, visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom.

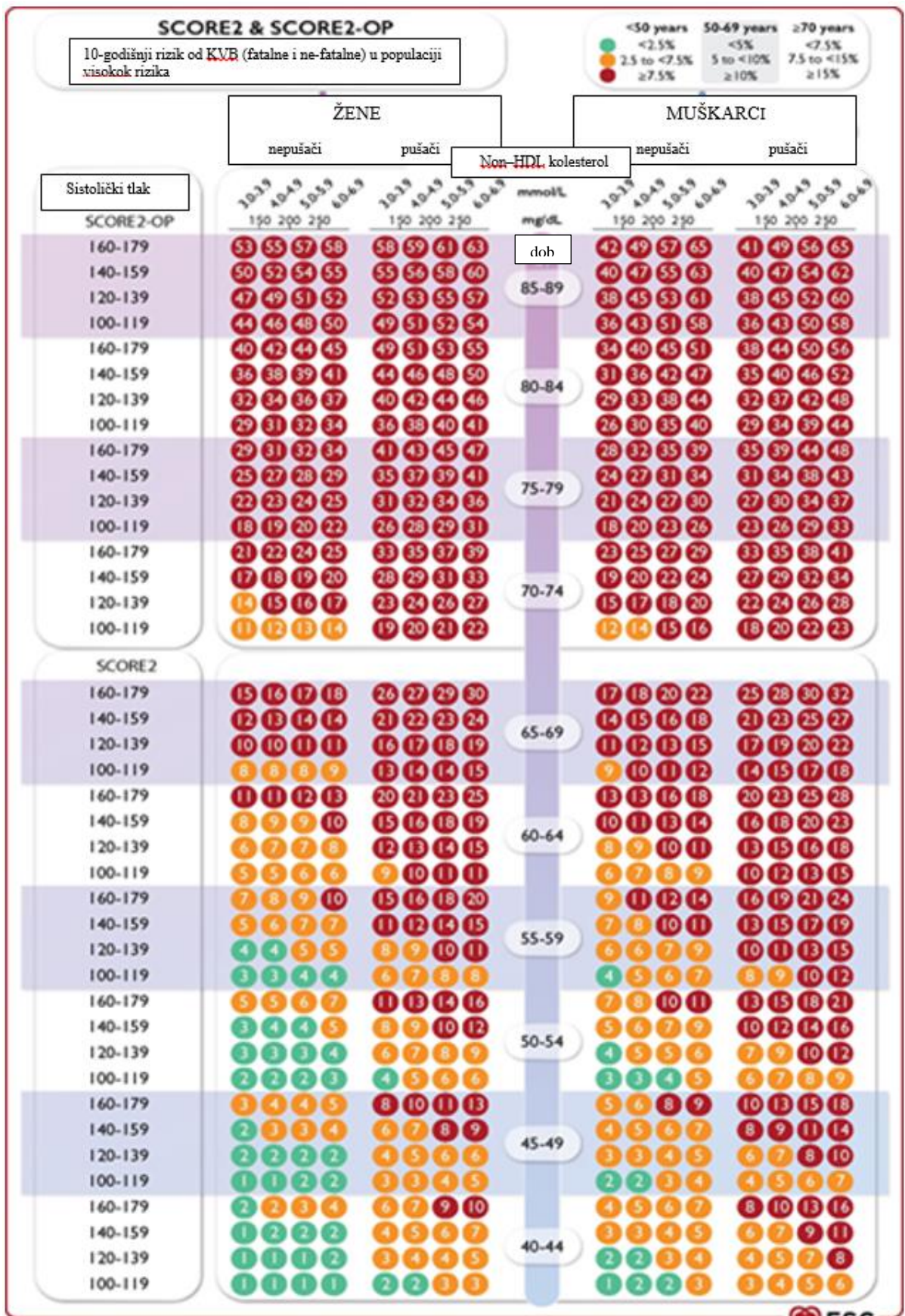


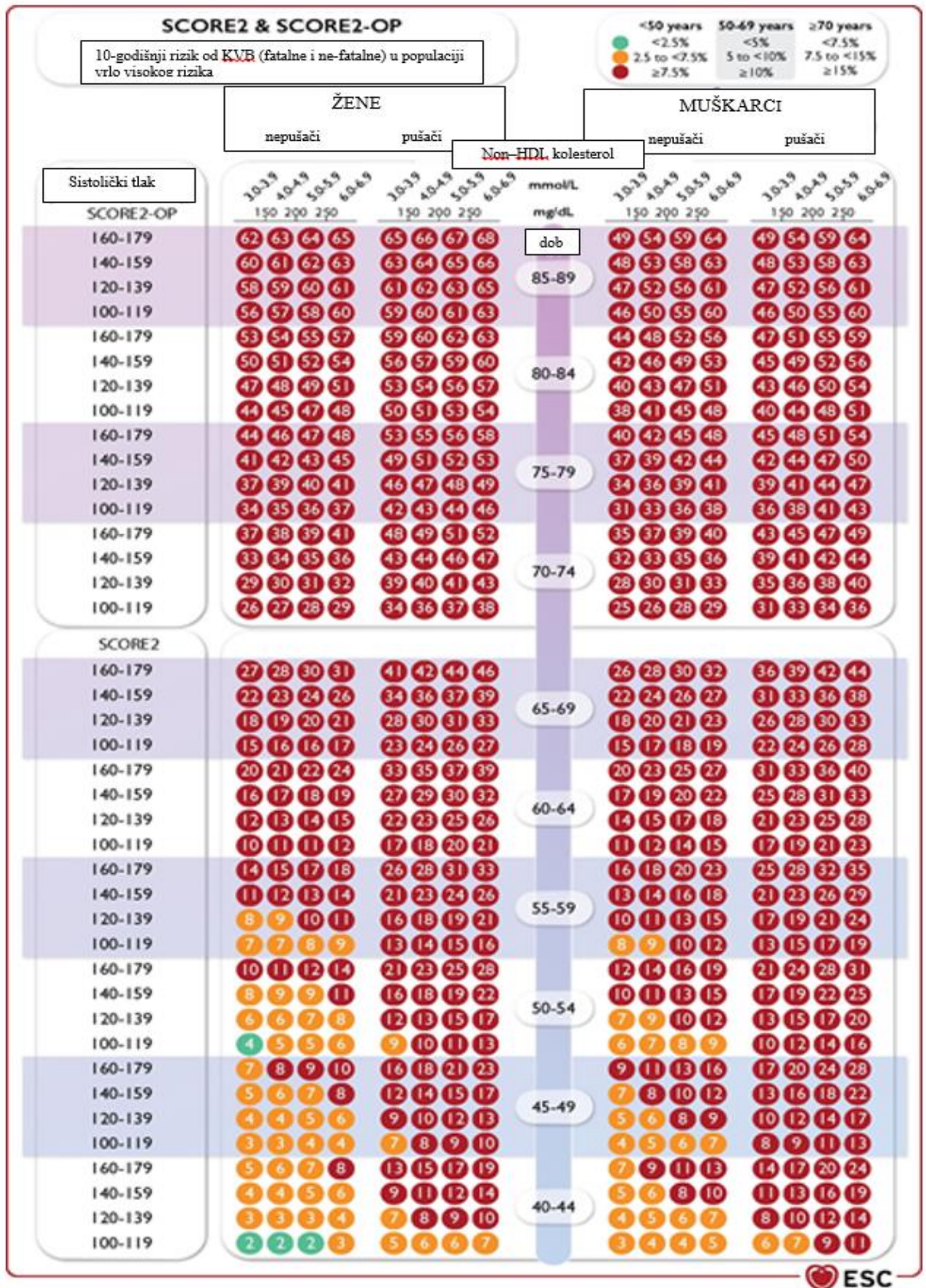
SCORE2 & SCORE2-OP

10-godišnji rizik od KVB (fatalne i ne-fatalne) u populaciji umiernenog rizika

<50 years <2.5% 50-69 years <5% 70 years <7.5%
 2.5 to <7.5% 5 to <10% 7.5 to <15%
 ≥7.5% ≥10% ≥15%

		ŽENE				MUŠKARCI											
		nepušači		pušači		nepušači		pušači									
		Sistolički tlak				Non-HDL kolesterol											
		SCORE2-OP		SCORE2		SCORE2-OP		SCORE2									
		150	200	250	150	200	250	150	200	250							
dob	160-179	37	39	40	42	41	43	44	46	37	45	53	62	37	45	53	61
	140-159	35	36	38	39	39	40	42	43	36	43	51	59	35	43	51	59
	120-139	32	34	35	37	36	38	39	41	34	41	49	57	34	41	48	57
	100-119	30	32	33	34	34	35	37	38	32	39	47	55	32	39	46	55
	160-179	27	28	30	31	34	35	37	39	30	35	41	47	34	40	46	53
	140-159	24	25	27	28	30	32	33	35	27	32	37	43	31	36	42	48
	120-139	21	22	24	25	27	28	30	31	25	29	34	40	28	33	38	44
	100-119	19	20	21	22	24	25	27	28	22	26	31	36	25	30	35	40
	160-179	19	20	21	23	27	29	30	32	24	27	31	35	31	35	39	44
	140-159	16	17	18	19	24	25	26	28	21	23	27	30	27	30	34	38
	120-139	14	15	15	16	20	21	22	24	17	20	23	26	23	26	29	33
	100-119	12	12	13	14	17	18	19	20	15	17	19	22	19	22	25	29
	160-179	13	14	15	16	22	23	25	26	19	21	23	25	28	31	34	36
	140-159	11	11	12	13	18	19	20	22	15	17	18	20	23	25	28	30
	120-139	9	9	10	11	15	16	17	18	12	13	15	16	19	20	22	24
	100-119	7	7	8	8	12	13	13	14	10	11	12	13	15	16	18	20
dob	160-179	10	10	11	12	15	16	17	18	14	15	17	18	20	22	23	25
	140-159	8	9	9	9	13	13	14	15	12	13	14	15	17	18	20	21
	120-139	7	7	7	8	10	11	12	12	10	11	12	13	14	15	17	18
	100-119	5	6	6	6	9	9	9	10	8	9	10	10	12	13	14	15
	160-179	7	8	8	9	12	13	14	15	11	12	13	15	17	18	20	22
	140-159	6	6	7	7	10	11	11	12	9	10	11	12	14	15	17	18
	120-139	5	5	5	6	8	9	9	10	7	8	9	10	11	13	14	15
	100-119	4	4	4	5	6	7	7	8	6	7	7	8	9	10	11	12
	160-179	5	6	6	7	10	11	11	12	9	10	11	12	14	16	17	20
	140-159	4	4	5	5	8	8	9	10	7	8	9	10	11	13	14	16
	120-139	3	3	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13
	100-119	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	6	6	7	8	9	10
	160-179	4	4	5	5	8	8	9	10	7	8	9	10	11	13	15	17
	140-159	3	3	4	4	6	6	7	8	5	6	7	8	9	10	12	14
	120-139	2	2	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	11
	100-119	2	2	2	2	3	4	4	5	3	4	4	5	5	6	7	8
160-179	3	3	3	4	6	7	8	9	5	6	7	8	9	11	13	15	
140-159	2	2	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	10	12	
120-139	2	2	2	2	3	4	4	5	3	4	4	5	5	7	8	9	
100-119	1	1	1	2	3	3	3	4	2	3	3	4	4	5	6	7	
160-179	2	2	3	3	5	5	6	7	4	5	6	7	8	9	11	13	
140-159	1	2	2	2	3	4	5	5	3	4	4	5	6	7	8	10	
120-139	1	1	1	2	3	3	3	4	2	3	3	4	4	5	6	8	
100-119	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	3	3	4	5	6	





Tablica 1.3. Izračun desetogodišnjeg rizika od kardiovaskularne smrti za posebne skupine bolesnika za koje standardni SCORE izračun potrebuje dodatnu modifikaciju.

VRLO VISOK RIZIK	PACIJENTI S JEDNOM ZNAČAJKOM OD NAVEDENIH:
	<p>Dokazana KVB, klinički ili slikovnim metodama</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinička KVB uključuje akutni infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, koronarnu ili bilo koju arterijsku revaskularizaciju, moždani udar, tranzitornu ishemičnu ataku, aneurizmu aorte i perifernu arterijsku bolest • KVB dokazanu slikovnim metodama uključuje značajan plak (npr. stenoza > 50%) na angiografiji ili UZV nalazu, ne uključuje povećan omjer debljine intima-medija na karotidnim arterijama • Šećerna bolest s oštećenjem ciljnih organa, npr. proteinurija, ili hipertenzija trećeg stupnja ili hipertenzija • Teško oštećenje bubrega (glomerularna filtracija < 30ml/min/1.73m²) • Izračunat 10-godišnji SCORE > 10%
VISOK RIZIK	PACIJENTI S JEDNOM ZNAČAJKOM OD NAVEDENIH:
	<ul style="list-style-type: none"> • Značajno povišen jedan rizični faktor, osobito kolesterol > 8mmol/L, npr. obiteljska hiperkolesterolemija ili treći stupanj hipertenzije • Većina ostalih pacijenata sa šećernom bolesti (osim dijela mladih pacijenata sa šećernom bolesti tipa I. bez značajnih rizičnih faktora mogu biti umjereno rizični za KVB)
	Hipertenzivna bolest srca
	Umjereno oštećenje bubrega (glomerularna filtracija 30-59ml/min/1.73m ²)
	Izračunat 10-godišnji SCORE 5-10%
UMJERENI RIZIK	<p>PACIJENTI SA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izračunat 10-godišnji SCORE >1-5% • Drugi stupanj hipertenzije • Mnogi sredovječni pacijenti pripadaju u ovu skupinu
NISKI RIZIK	<p>PACIJENTI SA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izračunat 10-godišnji SCORE <1%

Uz dopuštenje autora: European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.

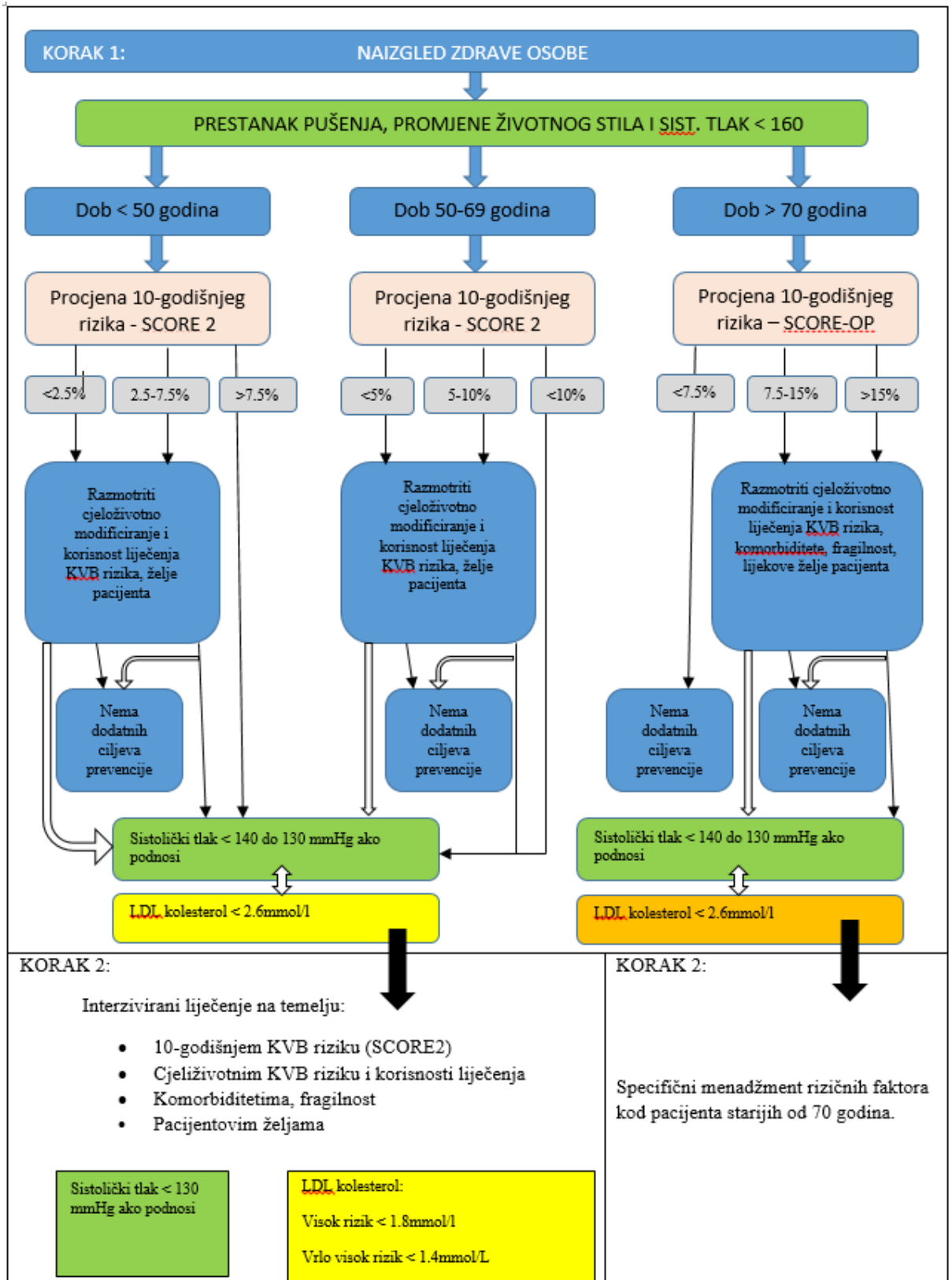
Tablica 1.4. Kategorizacija KV rizika za SCORE 2 i SCORE-OP izračun s posebnim skupinama bolesnika za koje standardni izračun potrebuje dodatnu modifikaciju.

SKUPINA PACIJENTA	PODGRUPE	SKUPINE RIZIKA	KVB RIZIK I KORISNOST PROCJENE RIZIKA
NAIZGLED ZDRAVE OSOBE			
Pacijenti bez dijagnostičirane KVB, šećerne bolesti, kronične bubrežne bolesti, obiteljske hiperkolesterolemije	< 50 godina	NIZAK DO VISOK RIZIK	Procjena 10-godišnjeg KVB rizika (SCORE2) Procjena cjeloživotnog rizika i korisnost od liječenja ranog otkrivanja i koristi liječenja KVB.
	50-69 godina	NIZAK DO VRLO VISOK RIZIK	Procjena 10-godišnjeg KVB rizika (SCORE2) Procjena cjeloživotnog rizika i korisnost od liječenja ranne modifikacije faktora rizika i koristi liječenja KVB.
	> 70 godina	NIZAK DO VRLO VISOK RIZIK	Procjena 10-godišnjeg KVB rizika (SCORE2-OP). Procjena korisnosti cjeloživotnog liječenja / modificirana rizika KVB.
PACIJENTI S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI			
Kronična bubrežna bolest bez dijagnostičirane šećerne bolesti ili KBV	Umjerena kronična bubrežna bolest (GFR 30-44ml/min/1.73m ² i albumin/kreatinin omjer < 30 ili GFR 45-59ml/min/1.73m ² i albumin/kreatinin omjer 30-300 ili GFR <60 ml/min/1.73m ² i albumin/kreatinin omjer > 300	VISOK RIZIK	N/A
	Teška kronična bubrežna bolest (GFR ml/min/1.73m ² ili GFR 30-44ml/min/1.73m ² albumin/kreatinin omjer > 30	VRLO VISOK RIZIK	N/A
OBITELJSKA HIPERKLESTEROLEMIJA			
Povezana s visokim razinama kolesterola	N/A	VISOK RIZIK	N/A
PACIJENTI S ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA II.			
Pacijenti s šećernom bolesti tipa I. stariji od 40 godina također mogu biti svrstani u ovu skupinu	Pacijenti s dobro kontroliranim šećernom kratkotrajnom (<10 god) bolesti, bez dokazane KVB, oštećenja ciljnih organa ili rizičnih faktora za KVB	UMJEREN RIZIK	N/A
	Pacijenti s šećernom bolesti, bez dokazane KVB, i /ili oštećenjem ciljnih organa, koji ne ispunjavaju kriterije umjerenog rizika za KVB	VISOK RIZIK	Procjena ostatnog 10-godišnjeg KVB rizika nakon nakon općik ciljeva prevencije KVB. Rezmortiti procjenu cjeloživotnog KVB rizika i korisnost od liječenja/modificiranja rizika.
	Pacijenti s šećernom bolesti, s dokazanom KVB, i /ili teškim oštećenjem ciljnih organa: <ul style="list-style-type: none"> GFR < 45ml/min/1.73m² GFR 45-59ml/min/1.73m² i albumin/kreatinin omjer 30-300 Proteinurija, albumin/kreatinin omjer 30-300 Nazočnost mikrovaskularne bolesti na najmanje ri različite lokacije 	VRLO VISOK RIZIK	Procjena ostatnog 10-godišnjeg KVB rizika nakon nakon općik ciljeva prevencije KVB. Rezmortiti procjenu cjeloživotnog KVB rizika i korisnost od liječenja/modificiranja rizika.

SKUPINA PACIJENTA	PODGRUPE	SKUPINE RIZIKA	KVB RIZIK I KORISNOST PROCJENE RIZIKA
PACIJENTI S DIJAGNOSTICIRANOM KVB			
<p>Dijagnosticirana KVB klinički ili slikovnim metodama, uključujući infarkt miokarda, akutni koronarni sindrom, koronarna ili druga arterijska revaskularizacija, moždani udar, tranzitorna ishemična ataka i periferna arterijska bolest.</p> <p>Dokumentiran KVB slikovnim metodama: nalaz plaka na koronarografiji ili ultrazvuku karotidnih arterija. Ne uključuje nalaz povećanja omjera intima/medija debljine na UZV karotidnih arterija.</p>	N/A	VRLO VISOK RIZIK	<p>Procjena ostatnog 10-godišnjeg KVB rizika nakon općih ciljeva prevencije KVB. Razmisliti procjenu cjeloživotnog KVB rizika i korisnost od liječenja/modificiranja rizika</p>

Uz dopuštenje autora: European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.

Tablica 1.5. Algoritam smjernica za modifikaciju/liječenja kardiovaskularnih rizičnih faktora ovisno o procijenjenom riziku i dobi bolesnika bez dijagnosticirane KVB.



Uz dopuštenje autora: European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.

1.5. Arterijska hipertenzija kod RA i OA

Kod bolesnika oboljelih od RA većina autora smatra da od svih promjenjivih faktora rizika kardiovaskularnih bolesti arterijska hipertenzija ima vodeću ulogu (17, 54, 59 - 61). Arterijska hipertenzija prema definiciji Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva, predstavlja vrijednosti krvnog tlaka veće ili jednake vrijednosti od 140 mm stupca žive (Hg) za sistolički i 90 mm Hg za dijastolički tlak ili bilo koje izmjerene vrijednosti krvnog tlaka uz antihipertenzivnu terapiju (Tablica 1.6.) (62, 63). Za postavljanje dijagnoze HA potrebna su višekratna mjerenja kroz više dana, a na temelju izmjerenih vrijednosti razlikujemo tri stupnja težine hipertenzije uz izoliranu sistoličku hipertenziju (Tablica 1.7.) (62, 63). Većina objavljenih studija i meta analiza studija pokazuju povećanu prevalenciju arterijske hipertenzije kod RA (17, 54, 59 - 64), ali ne i sve (65). Studije koje su uključivale velik broj ispitanika pokazuju visoku prevalenciju arterijske hipertenzije od 53 % do 73 % kod oboljelih od RA, kao i ostalih promjenjivih rizičnih faktora (53, 54, 59 - 61, 66). Studije također pokazuju da je visoka prevalencija HA povezana s povišenom incidencijom kardiovaskularnih bolesti kod RA (9, 26, 50, 53, 54, 66, 67). Trend povećanja prevalencije HA s trajanjem RA zabilježen je tijekom 5 godina praćenja s 24,5 % do 37,4 % prema Innala i sur. (59). Također je utvrđeno daljnje povećanje prevalencije HA kod bolesnika s RA s poznatom KVB u usporedbi s pacijentima s RA bez KVB (66). Prevalencija hipertenzije u populaciji pokazuje geografske i dobne varijacije. Prosječna prevalencija za Europu i Sjevernu Ameriku je 44,2 % odnosno 27,6 %, a raste s dobi; za 35 do 44 godine iznosila je 14 % u Sjevernoj Americi i 27 % u Europi, povećavajući se na 53 % odnosno 78 % za skupinu od 65 do 74 godine (68). Studije koje su istraživale komorbiditete u ranom RA također su pokazale povećanu prevalenciju HA, Gherghe i sur. objavili su prevalenciju od 18,2 % (15,5 % do 21,3 %) (61). Međutim, podaci iz finskog nacionalnog registra sa 7,209 bolesnika s RA pokazali su veću prevalenciju koronarne bolesti srca, ali ne i hipertenzije u vrijeme dijagnoze RA, s izuzetkom RF negativnih pacijenata koji su imali povećanu prevalenciju hipertenzije (69). Meta analiza petnaest studija kontrole slučaja koju su 2010. objavili Boyer JL i sur. na 2,956 bolesnika s reumatoidnim artritisom i 3,713 kontrola nije pokazala značajnu razliku u prevalenciji HA i dislipidemije između skupina, ali su izvijestili o većoj prevalenciji pušenja i dijabetesa u skupini s RA (65). Britanska populacijska studija također nije pokazala značajno povećanu prevalenciju HA kod pacijenata s RA u usporedbi s općom populacijom, ali je učestalost HA bila povećana (70). Novija meta analiza 33 studije na 74,633 ispitanika pokazala je prevalenciju HA kod RA 37,7 % (95 %CI: 29,2 % - 46,2 %) (67). Također, hrvatska multicentrična studija na 977 bolesnika koju su 2012.

objavili Morović-Vergles J i sur. nije pokazala značajnu razliku u prevalenciji HA između bolesnika s RA i OA (71).

Novije studije ističu problem suboptimalnog dijagnosticiranja i liječenja HA kod ovih bolesnika (53, 54, 67, 71, 72). Kod bolesnika s RA približno 22 % nije bilo svjesno hipertenzije, a 67,2 % je liječeno s manje kod polovice bolesnika (48,6 %) postignutih ciljeva liječenja (71). Prema studiji EH-UH prosječna prevalencija HA u Hrvatskoj je 37.5 % i raste s porastom životne dobi, u skladu je s rezultatima dobivenim u drugim europskim državama. Prevalencija HA je u Hrvatskoj viša u žena nego u muškaraca (39,7 vs. 35,2 %), što se podudara s većinom epidemioloških studija diljem svijeta (73). Usporedba rizika za razvoj KBV kod oboljelih od RA i OA pokazuju sličan ili nešto niži kardiovaskularni rizik kod bolesnika s OA (9, - 17, 55, 74). Kardiovaskularni rizik kod bolesnika s OA je značajan zbog visoke prevalencije promjenjivih rizičnih faktora prosječno starije dobi obolijevanja od OA u odnosu na bolesnike s RA (55, 74), a HA rizik dodatno povisuje primjena lijekova za liječenje OA, prvenstveno ne steroidnih protuupalnih lijekova (56).

Tablica 1.6. Stupnjevi hipertenzije prema europskim (ESC/ESH) i američkim smjernicama (ACC/AHA).

ESC / ESH vs. ACC/AHA SMJERNICE ZA DIJAGNOZU HIPERTENZIJE							
ESC / ESH 2018 (Lipanj)				ACC/AHA 2017 (Studeni)			
SKUPINA	SISTOLIČKI (mmHg)	DIJASTOLIČKI (mmHg)		SKUPINA	SISTOLIČKI (mmHg)	DIJASTOLIČKI (mmHg)	
Optimalan	< 120	i	< 80	Normalan	< 120	i	< 80
Normalan	120-129	i	80-84	Povišen tlak	120-129	i	< 80
Visoko normalan	130-139	i/ili	85-89	Stupanj I.	130-139	ili	80-89
Stupanj I.	140-159	i/ili	90-99	Stupanj II.	> 140	ili	> 90
Stupanj II.	160-179	i/ili	100-109	Hipertenzivna kriza	> 180	ili	> 120
Stupanj III.	> 180	i/ili	> 110				

Uz dopuštenje autora: European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.

Tablica 1.7. Klasifikacija stupnjeva hipertenzije prema vrijednostima krvnog tlaka, prisutnosti kardiovaskularnih faktora rizika, oštećenja organa uzrokovanih hipertenzijom ili komorbiditetima.

STUPANJ HIPERTENZIJE	DRUGI FAKTORI RIZIKA, OŠTEĆENJE CILJNH ORGANA ILI BOLEST	KRVNI TLAK (mmHg) STUPANJ			
		VISOKO NORMALAN	STUPANJ I.	STUPANJ II.	STUPANJ III.
STADIJ I. (BEZ KOMPLIACIJA)	BEZ DRUGIH RIZIKA	NIZAK RIZIK	NIZAK RIZIK	UMJEREN RIZIK	VISOK RIZIK
	1 DO 2 RIZIČNA FAKTORA	NIZAK RIZIK	UMJEREN RIZIK	UMJEREN DO VISOK RIZIK	VISOK RIZIK
	> 3 RIZIČNIH FAKTORA	NIZAK DO UMJEREN RIZIK	UMJEREN DO VISOK RIZIK	VISOK RIZIK	VISOK RIZIK
STADIJ 2 (ASIMPTOMATSKA BOLEST)	OŠTEĆENJE CILJNIH ORGANA, BUBREŽNA BOLEST 3. STUPNJA, ŠEĆERNA BOLEST BEZ OŠTEĆENJA CILJNIH ORGANA	UMJEREN DO VISOK RIZIK	VISOK RIZIK	VISOK RIZIK	VISOK RIZIK
STADIJ 3 (SIMPTOMATSKA BOLEST)	DIJAGNOSTICIRANA KVB, BUBREŽNA BOLEST, ŠEĆERNA BOLEST S OŠTEĆENJEM CILJNIH ORGANA	VRLO VISOK RIZIK	VRLO VISOK RIZIK	VRLO VISOK RIZIK	VRLO VISOK RIZIK

Uz dopuštenje autora: European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.

1.6. Šećerna bolest, inzulinska rezistencija i poremećaji kolesterola i triglicerida kod RA

Šećerna bolest je stanje definirano disfunkcijom beta-stanica gušterače, povećanom inzulinskom rezistencijom i posljedičnom povišenom razinom glukoze u plazmi, predstavlja jedan od najvažnijih KV faktora rizika u bolesnika s RA, kao i u općoj populaciji (32, 67, 75, 76). Postoje četiri glavne etiološke kategorije šećerne bolesti: šećerna bolest tipa 1 (T1 DM), šećerna bolest tipa 2 (T2 DM), “druge specifične vrste” DM-a i gestacijski DM. T1 DM karakterizira nedostatak inzulina zbog uništavanja beta-stanica gušterače, uz postupno napredovanje do apsolutnog prestanka lučenja inzulina, tipično se javlja kod mladih. T2 DM karakteriziran je kombinacijom inzulinske rezistencije i zatajivanjem funkcije beta stanica, povezan je s pretilošću (tipično s abdominalnom raspodjelom) i sedentarnim načinom života. Inzulinska rezistencija i oslabljena sekrecija inzulina u prvoj fazi uzrokuju postprandijalnu hiperglikemiju i karakteriziraju rani stadij nakon čega slijedi pogoršanje druge faze odgovora

na inzulin i perzistentna hiperglikemija u stanju gladovanja. T2 DM se tipično razvija nakon srednje životne dobi. Poremećaji metabolizma glukoze, oštećena glikemija natašte (IFG) i intolerancija glukoze (IGT) se često nazivaju “pre-dijabetesom”. IGT se može otkriti samo na temelju rezultata testa oralne tolerancije glukoze (OGTT): 2-satna koncentracija glukoze u plazmi nakon ingestije 75 mg glukoze (2hPG) $\geq 7,8$ i $< 11,1$ mmol/L (**Tablica 1.8.**) (1).

Relevantne studije pokazale su povećanu prevalenciju inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa I i tipa II u bolesnika s RA, osobito kada je prisutna trajno visoka upalna aktivnost i dugotrajni RA (17, 60, 65, 66, 74 - 78). Također, meta analiza 8 kohortnih studija je pokazala da pacijenti s RA imaju povećanu incidenciju šećerne bolesti tipa I i tipa II (neparan omjer, 4,78 naspram 1,41) i statistički značajno povećanje rizika od šećerne bolesti tipa II (RR= 1,24, 95 % CI: 1,14 – 13,5) (76). Međutim, nekoliko studija nije pronašlo povezanost kao Francuska kohortna studija ESPOIR i DESIR koja nije pokazala povećanu prevalenciju šećerne bolesti u usporedbi s općom populacijom (61). Sličan rezultat objavio je Chung i sur. na 197 pacijenata s RA i 274 zdrave kontrolne (11). Jedna je studija izvijestila o značajnoj povezanosti s RA za DM tipa I (omjer izgleda [OR]4,9, 95 % CI 1,8, 13), a ne za DM tipa 2 (OR 1,1, 95 % CI 0,7, 1,6) (79). Također nekoliko ranijih studija, ne ispitujući izravno rizik od šećerne bolesti, nije pokazalo razliku u prevalenciji šećerne bolesti kod RA u usporedbi s pacijentima koji nemaju RA (80, 81). Inzulinska rezistencija (IR) povećava prevalenciju RA. Starija studija koja je koristila izračun procjene homeostatskog modela (HOMA) za kvantificiranje inzulinske rezistencije pokazala je da je 54 % imalo dokaze o IR u usporedbi s procjenama opće populacije za IR 40 – 45 % (82). Nekoliko je studija imalo slične rezultate, viši HOMA-IR nađen je u bolesnika s upalom visokog stupnja, a snažni prediktori IR bili su CRP, SE i opseg struka (79, 83). Abdominalna pretilost i neki antihipertenzivi dodatno doprinose promjeni metabolizma glukoze u RA, a glukokortikoidi imaju neutralan učinak. Poboljšanje inzulinske rezistencije i inzulinske osjetljivosti imao je metotreksat i izrazito anti-TNF terapija u bolesnika s RA normalnom težinom, ali ne i pretilih (84, 85). Dijabetes značajno povećava KV rizik u općoj populaciji, 2 - 4 puta u usporedbi s ne-dijabetičarima (84 - 86).

Tablica 1.8. Dijagnostički kriteriji za šećernu bolest prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji i Američkom dijabetološkom društvu.

Dijagnoza/mjerenje	Svjetska Zdravstvena Organizacija 2006/2011	Američka udruga za dijabetes 2003 i 2012
Šećerna bolest		
HbA1c	Može biti upotrijebljen ako je > 6.5% Preporučuje se	Preporučuje se > 6.5%
Oštećena glikemija natašte	>7.0 mmol/L ili	>7.0 mmol/L ili
Postprandijalna GUK (2h)	> 11.1 mmol/L	> 11.1 mmol/L
Intolerancija glukoze		
GUK natašte	<7.0 mmol/L	<7.0 mmol/L
Postprandijalna GUK (2h)	>7.8-11.1 mmol/L	Nije potreban (ako je učinjen 7.8-11.1 mmol/l)
Oštećena glikemija natašte		
GUK natašte	6.1-6.9 mmol/L	
Postprandijalna GUK (2h)	Ako je mjereno < 7.8mmol/l	5.6-6.9mmol/l

Uz dopuštenje autora: European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.

U Republici Hrvatskoj, prema podacima za 2016. godinu registrirano je 284,185 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti, 65 % bolesnika liječeno je oralnim hipoglikemicima, 11 % oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom, 16 % samo inzulinom, a 8 % bolesnika je liječeno samo osnovnim dijetetskim mjerama. Regulacija glikemije bila je dobra (HbA1c < 6,5 %) u 31,81 %, granično zadovoljavajuća (6,5 % < HbA1c < 7,5 %) u 36,63 %, a loša (HbA1c > 7,5 %) u 31,57 % bolesnika uz prosječne vrijednosti (aritmetička sredina ± standardna devijacija) HbA1c 7,28 ± 1,56%, glikemije natašte 8,42 ± 2,93mmol/l te postprandijalne glikemije 8,42 ± 2,9mmol/l (87).

Dislipidemija označava povišene razine kolesterola i/ili triglicerida, odnosno snižene razine HDL-a (Tablica 1.9). Uzroci su primarni (genetski) ili sekundarni. Dijagnoza se postavlja mjerenjem koncentracije kolesterola, triglicerida i lipoproteina u plazmi. Kliničke manifestacije genetskih dislipidemija, uključujući ksantome, ksantelazme i prijevremeni „arcus cornealis” (< 45 godina), trebaju se istražiti jer mogu upućivati na prisutnost teškog poremećaja lipoproteina, osobito obiteljske hiperkolesterolemije koja je najčešći monogeniski poremećaj povezan s preranom KVB. Metabolički sindrom predstavlja skup bolesti/stanja: visceralna (abdominalna) debljina, intolerancija glukoze i/ili inzulinska rezistencija, dislipidemija i arterijska hipertenzija, a karakterizira ga aterogena dislipidemija koju čine povećani trigliceridi, smanjeni

HDL-kolesterol i povećana količina aterogenih malih gustih LDL-čestica. Aterogena dislipidemija je povezana s povećanim rizikom nastanka KVB, neovisno o vrijednostima LDL-kolesterola. Bolesnici s RA imaju promijenjen lipidni profil, s visoko aktivnom bolešću imaju niže razine ukupnog kolesterola, niže razine lipoproteina niske gustoće (LDL) i lipoproteina visoke gustoće (HDL), kao i više trigliceride u usporedbi s općom populacijom. Protuupalni lijekovi i remisija mogu povećati ove parametre (51, 86, 88). Prevalencija dislipidemije je u rasponu od 55 do 65 % (31, 84, 89, 90). Bolesnici s nekontroliranim aktivnim RA - protuupalnim miljeom imaju povećane razine oksidiranog LDL-a koje koreliraju s aktivnošću bolesti te povećane vrijednosti LDL-a. (90 - 92). Međutim, starije studije i meta analiza petnaest studija nisu potvrdile veću prevalenciju hiperkolesterolemije (ukupnog kolesterola i LDL-a) kod bolesnika s RA u usporedbi s općom populacijom (11, 65). Meta analiza 10 studija pacijenata s reumatoidnim artritisom s hiperkolesterolemijom pokazala je povećanje od 73 % u incidenciji kombiniranog KV morbiditeta u usporedbi s pacijentima bez njega (67).

Kod bolesnika s RA primijećen je "lipidni paradoks", što znači da je s najnižim koncentracijama LDL-a u cirkulaciji najveća aktivnost bolesti i visok rizik od KV događaja (57, 93, 94). Sličan učinak, visok CRP s nižim razinama cirkulirajućih lipida, uočen je u drugim kroničnim upalnim bolestima, sepsi i raku, kao i nakon infarkta miokarda (57). Mogući mehanizmi upalnog utjecaja na metabolizam lipida su: supresija retikuloendotelnog sustava i smanjena sinteza LDL-a, smanjena proizvodnja kolesterola u jetri, povećan unos LDL-a i stvaranje oksidiranog LDL-a (57, 95 - 99).

Lipoprotein visoke gustoće (HDL) ima važne protuupalne i ateroprotektivne funkcije uklanjanjem kolesterola iz cirkulacije u jetru i sprječavanjem oksidacije LDL-a (57). Kod kronične upale, razine HDL kolesterola su smanjene, funkcija je poremećena i njegove čestice prolaze kroz strukturne promjene uz gubitak nekih protuupalnih i ateroprotektivnih svojstava, kao i stjecanje protuupalnih svojstava smanjujući aktivnost antioksidativnog enzima paraoksonaze (PON1) i povećavajući oksidaciju LDL-a (57, 84, 100, 101).

Pretilost povećava stupanj težine RA i smanjuje šanse za postizanje i održavanje remisije u usporedbi s pacijentima s normalnom tjelesnom težinom. Pretili pacijenti s RA imaju tendenciju da imaju više rezultate u testovima aktivnosti bolesti zglobova (DAS28), kao i testovima onesposobljenosti od bolesti (HAQ testu) (101 - 104). Bolesnici s RA skloni su neaktivnom načinu života, tj. značajno smanjenoj tjelesnoj aktivnosti, što dovodi do višeg BMI-a i obrnuto (51, 105). Promjene u metabolizmu i funkciji masnog tkiva u pretilih pacijenata s RA potiču

upalu i aterogenezu, a sama pretilost se sada smatra sustavnim upalnim stanjem niskog stupnja (105 - 107). Međutim, istraživanje smrtnosti Wolfea i Michauda na 25,000 bolesnika s RA pokazalo je smanjenje relativnog rizika za smrtnost od svih uzroka i kardiovaskularnu smrtnost ako su ispitanici bili mlađi od 50 godina na početku studije, a Kremers i sur. istaknuli su da KV mortalitet nije povećan, čak i ako je pacijent s RA normalne težine ušao u studiju i kasnije razvio pretilost (24, 26, 108). Nekoliko je studija pokazalo da razine triglicerida nisu povezane s KV rizikom kod bolesnika s RA, no Innala i sur. u velikoj prospektivnoj studiji pokazali su da viša razina triglicerida povećava KV rizik neovisno o spolu, aktivnosti bolesti, antireumatskom liječenju i hipertenziji (109, 110).

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup faktora rizika za dijabetes tipa II i KV bolesti. MetS se definira prisutnošću bilo koja tri parametra od sljedećih: abdominalna pretilost (opseg struka: muškarci > 102 cm; žene > 88 cm), trigliceridi > 1,7 mmol/L, HDL < 1 mmol/L kod muškaraca i 1,3 mmol/L kod žena, visokim krvnim tlakom > 130/85 mmHg i glukozom natašte > 6,1 mmol/L prema kriterijima Nacionalnog instituta za zdravlje. Dijagnostički kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) imaju neke razlike i zahtijevaju prisutnost ili hiperinzulinemije ili glukoze u plazmi natašte (> 6,1 mmol/L) i dva parametra od sljedećih: abdominalna pretilost, definirana kao pretilost, omjer struka bokovi > 0,90, BMI > 30 kg/m², odnosno opseg struka > 94 cm; trigliceridi > 1,7 mmol/L ili HDL < 0,9 mmol/L, krvni tlak > 140/90 mmHg ili primjena antihipertenzivne terapije (111). Prevalencija MetS-a u američkoj populaciji procijenjena je na 22 % (111). MetS dva do tri puta povećava rizik od KVB i rizik smrtnosti u usporedbi s općom populacijom (112). Povećana prevalencija metaboličkog sindroma kod oboljelih od RA je kontroverzna i čini se da je povezana s visokom upalnom aktivnosti i uporabom glukokortikoida (95, 96, 112).

Meta analize studija prevalencije i rizika MetS-a u bolesnika s RA koje su proveli Hallajzades J. i sur između 2000. i 2016. godine pokazale su ukupnu prevalenciju od 30,65 % (95 % CI: 27,87 – 33,43), u rasponu od 14,32 % (95 % CI: 10,59 – 18,05) do 37,83 % (95 % CI: 31,05 - 44,61), a ukupni omjer izgleda za MetS u usporedbi s kontrolama bio je 1,44 (95 % CI: 1,20 – 1,74), u rasponu od 0,70 (95 % CI: 0,27 – 1,76) do 4,09 (95 % CI: 2,03 – 8,25), povećani opseg struka bio je prepoznat kao najčešća komponenta MetS-a (113). Druge studije također su potvrdile veću prevalenciju MetS-a u bolesnika s RA; Muller i suradnici izvijestili su o 18 - 48,6 % prevalencije, ovisno o definiciji MetS-a, izraženije u bolesnika s višim upalnim markerima (96), da Cunha je izvijestio o prevalenciji MetS-a od 39,2 % među bolesnicima s RA u usporedbi s 19,5 % u zdravih kontrola u brazilskoj studiji (114), Karakoc i sur. pokazali

su 42,6 % prevalenciju MetS-a u bolesnika s RA i u 9,6 % zdravih kontrolnih ispitanika (115). Međutim, rezultati hrvatske multicentrične studije pokazali su 1,6 puta veću prevalenciju MetS-a u OA u usporedbi s bolesnicima s RA (97).

Tablica 1.9. Referentne vrijednosti lipida u plazmi za vrijeme trajanja istraživanja.

(S) Kolesterol	preporuka < 5.0
(S) Trigliceridi	preporuka < 1.7
(S) HDL-kolesterol	preporuka > 1.0
(S) LDL-kolesterol	preporuka < 3.0

Uz dopuštenje autora Rheumatology International. 2013;33:1185-1192.

1.7. Pušenje cigareta kod RA

Pušenje cigareta je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj RA. Povezanost pušenja i razvoja RA dokazana je epidemiološkim studijama, *in vivo* i na životinjskim modelima. Kombinacija genetskih čimbenika, poput humanog leukocitnog antigena (HLA) te čimbenika iz okoliša kao što su infekcija, ultraljubičasto zračenje, ionizirajućeg zračenja i pušenje, mogu potaknuti autoimuni proces (116). Rizik od razvoja RA bio je približno dvostruko veći za pušače nego za nepušače, osobito se ovo odnosi na ženski spol. Populacijske studije i meta analize dokazale su veću prevalenciju pušenja među pacijentima s RA (17, 65). Pokazano je da pušenje povećava rizik od razvoja RA za oko 40 – 50 % s određenim učinkom ovisnim o dozi (116 - 118). Za žene, rizik od RA je 1,3 puta veći, a pušenje nosi veći rizik za pojavu RA kod pozitivnog reumatoidnog faktora u muškom spolu (115, 118, 119).

Također, istraživanja su pokazala da su i sadašnji i bivši pušači oboljeli od RA imali teže simptome, više oštećenja zglobova i lošiji odgovor na terapiju nego oni koji nikada nisu pušili. (84, 116 - 119). Pušenje u kombinaciji s RA povećava KV rizik za 25 % - 50 %. (73, 120, 121). Na temelju istraživanja provedenog 2014. i 2015. godine, prevalencija pušenja u Republici Hrvatskoj je 31,1 %; 27,5 % su svakodnevni pušači i 3,6 % su povremeni pušači. Kod muškaraca je 35,3 % pušača (31,8 % svakodnevnih te 3,5 % povremenih), a kod žena je 27,1 % pušačica (23,4 % svakodnevnih te 3,7 % povremenih) (87).

1.8. Tjelesna aktivnost

Niska tjelesna aktivnost i sjedilački način života su jedni od glavnih faktora KV rizika. Smjernice ESC-a za prevenciju KVB preporučuju 150 minuta umjerene ili 75 minuta snažne tjelesne aktivnosti tjedno (32). RA primarno utječe na lokomotorni sustav i gotovo svi pacijenti imaju neki stupanj invaliditeta i posljedično ograničenje tjelesne aktivnosti. U ranom RA smanjenje tjelesne aktivnosti uglavnom je povezano s aktivnosti bolesti, a u uznapredovalim stadijima RA je povezano s oštećenjem zglobova (122). Meta analiza Baghdadi i sur. koje je uključivala dvije studije o tjelesnoj aktivnosti pacijenata s RA, nije pokazala značajan utjecaj smanjene tjelesne aktivnosti na kardiovaskularni morbiditet, ali ograničenja studija bili su upitnici za samoprovjeru tjelesne aktivnosti. Također, jedna je studija bila kratka *cross-section* studija (67). Tjelesno neaktivni bolesnici s RA imaju lošiji KV rizični profil - viši krvni tlak, viši ukupni kolesterol i LDL (123).

1.9. Fibrilacija atrijs (AF) i druge srčane bolesti kod RA

Fibrilaciju atrijs karakterizira brza i nepravilna električna aktivnost u atrijsima frekvencije 400-600/min, uz gubitak kontrakcije atrijs. Dijagnoza AF zahtijeva dokumentaciju ritma korištenjem elektrokardiograma koji pokazuje tipičan uzorak AF - apsolutno nepravilni RR intervali i bez vidljivih P valova, epizoda koja traje najmanje 30 s je dijagnostička. Bolesnici koji imaju AF mogu biti simptomatski ili asimptomatski ("tiha AF"). Procjene ukazuju na prevalenciju AF od oko 3 % u odraslih u dobi iznad 20 godina, sa značajnim povećanjem prevalencije u starijih osoba, također povećanom prevalencijom u bolesnika s hipertenzijom, zatajenjem srca, koronarnom bolesti srca, bolesti srčanih zalistaka, pretilosti, šećernom bolesti i kroničnom bubrežnom bolesti. Meta analiza objavljenih studija također je pokazala povećani rizik za fibrilaciju atrijs, povećanje mase lijeve klijetke i abnormalnu geometriju lijeve klijetke, razvoj dijastoličke disfunkcije, plućnu hipertenziju i mitralnu i aortnu valvularnu bolest u bolesnika s RA, što dodatno pridonosi povećanom morbiditetu i mortalitetu (104, 124 - 127).

1.10. Spoznaje o mehanizmima povezanosti ubrzane ateroskleroze i kronične upale.

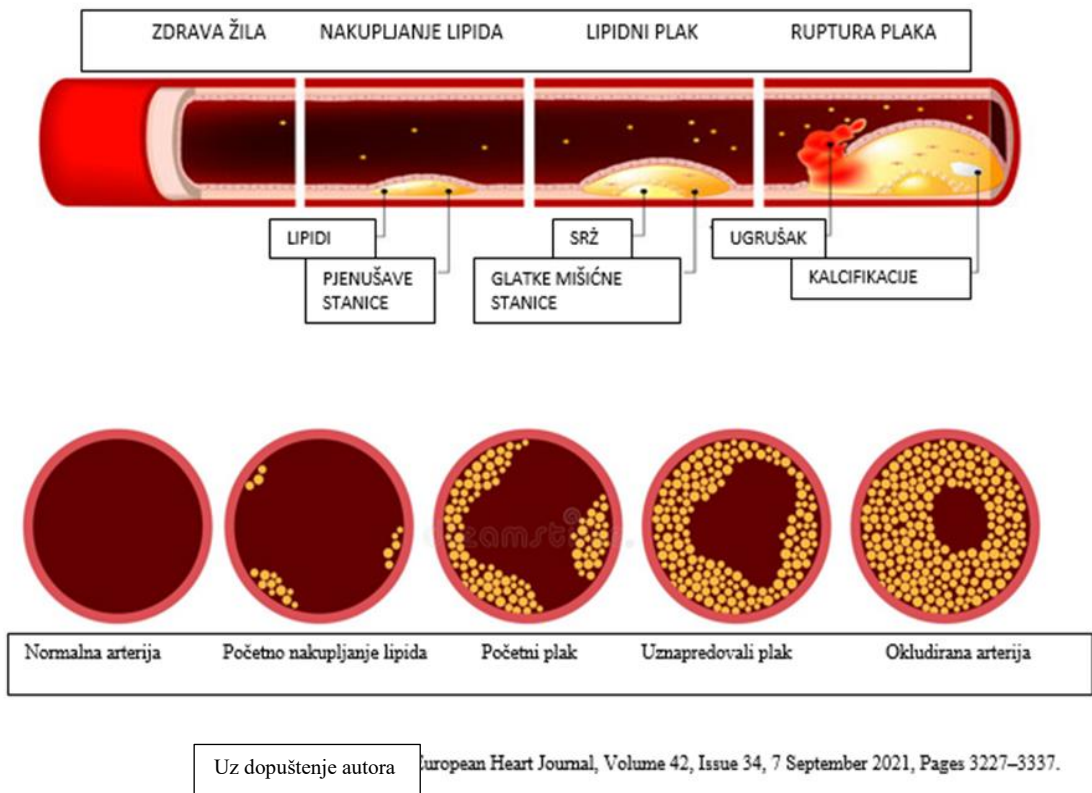
Začarani krug nastao kombinacijom i interakcijom KV čimbenika rizika i kronične upale dovodi do ubrzane ateroskleroze koja je glavni uzrok KVB i povećanog KV rizika te smrtnosti (Slika 3.1.) (128). Kronična upala potiče stvaranje aterosklerotskog plaka, potiče nestabilnost

plaka i eventualno pucanje plaka (57). Počinje vrlo rano u RA, zahvaćajući uglavnom karotidne i koronarne arterije (26). Upala visokog stupnja i nekontrolirana upalna aktivnost RA povezana je s povećanim KV morbiditetom i mortalitetom, s CRP-om i SE kao neovisnim markerima, kao što su istaknuli Myasoedova E. i sur. u populacijskoj studiji tijekom 20-godišnjeg razdoblja praćenja (108, 129). Endotelna disfunkcija u RA rezultat je složenih interakcija KV faktora rizika, genetske predispozicije, kronične upale, prooksidativnog stresa, protrombotičkog statusa i metaboličkih abnormalnosti (inzulinska rezistencija, dislipidemija itd.) (130, 131). Prisutna je u ranoj fazi RA, kao i rana ateroskleroze arterijske stijenke s vrlo brzim napredovanjem i povećanim rizikom od koronarne bolesti srca i infarkta miokarda, čak i prije ili unutar 1 godine od kliničkog početka RA (131). Za probir ateroskleroze najčešće se koristi duplex karotidni ultrazvuk za otkrivanje aterosklerotičnih plakova koji prediktivno ukazuju na KBV. Starije studije propagirale su mjerenje omjera debljine intima-medija karotidne intime (cIMT) za procjenu kardiovaskularnog opterećenja kod RA (69), no ova metoda se više ne preporučuje prema smjernicama ESC-a (32). Dilatacija posredovana protokom, indeks augmentacije, brzina pulsnog vala i kalcifikacija koronarnih arterija (CAC), SPECT/CT, PET/CT i PET/MR također se koriste za procjenu aterosklerotskog opterećenja. CAC kao mjera kalcifikacije koronarnih arterija i subkliničke ateroskleroze usko je povezana sa stupnjem opterećenja aterosklerotskim plakovima i snažan je prediktor KV događaja (132, 133). Paccou i sur. uspoređivali su kalcifikacije koronarnih arterija i kalcifikaciju abdominalne aorte između asimptomatskih bolesnika s RA i zdravih kontrola i objavili da su obje češće i teže kod pacijenata s RA (134). Ubrzana ateroskleroza u RA uz bolest epikardijalne arterije također može uzrokovati mikrovaskularnu disfunkciju ključnu za regulaciju perfuzije miokarda i dodatno ubrzava razvoj KV bolesti. Ateroskleroza je upalni proces koji osim endotelijalne disfunkcije uključuje infiltraciju stijenke arterija makrofazima i T stanicama, blago povišenim razinama upalnih citokina TNF, IL-1, IL-6 i metaloproteaza. Budući da su IL-6 i TNF neovisno povezani s višim koronarnim rezultatom kalcija i povećanim KB rizikom, favorizirana hipoteza za KV rizik povezan s RA je da više razine upalnih citokina induciraju endotelnu disfunkciju i povećani oksidativni stres, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i nereguliranu kaskadu aktivacije koagulacije koja dovodi do ubrzane ateroskleroze s posljedičnom nestabilnošću plaka i KV događajima (134, 135). Povišeni C-reaktivni protein (CRP) neovisni je KV faktor rizika, osobito za infarkt miokarda, a CRP visoke osjetljivosti ≥ 5 mg/dl je neovisno povezan s povećanim KVB - povezana smrtnost (omjer opasnosti [HR] 3,3, 95 % CI 1,4 – 7,6) (136, 137). Citrulinirani sinovijalni proteini (vimentin, fibrinogen, biglikan, enolaza, fibronektin) potiču imunološki odgovor i proizvodnju specifičnih protutijela (anti-CCP), specifičnih uglavnom za

RA koja su povezana s težim oblikom RA (138 - 140). Prema starijoj retrospektivnoj kohortnoj studiji López-Longo i sur., razine titra anti-CCP protutijela od > 25 jedinica/ml nosile su veći rizik od ishemijske bolesti srca (6,5 % naspram 2,6 %, OR 2,58, 95 % CI 1,17 – 5,65) bez utjecaja na mortalitet u usporedbi s nižim razinama titra (141). Različite studije su pokazale povezanost citruliniranih proteina i anti-CCP protutijela s ranom subkliničkom aterosklerozom, promocijom aterosklerotskog plaka putem ciljanja citruliniranog fibrinogena u plaku anti-CCP protutijelima i induciranjem upale, indukciju zatajenja srca neovisno o bolesti koronarnih arterija ciljanjem citruliniranih sarkomernih proteina – fibrinogen i vimentin (141 - 143). Međutim, rezultati velike studije Women's Health Initiative na 9988 žena sa samoprijavljenim RA nisu pokazali značajnu povezanost između pozitivnosti na anti-CCP i RF s KV morbiditetom i mortalitetom, unatoč malo većem riziku od smrti za one koje su bile pozitivne na anti-CCP (142). Innala i sur. također nisu pronašli povezanost između anti-CCP i RF pozitivnosti i KV događaja (108). Povećana ekspresija perforina i receptora sličnih imunoglobulinima stanica ubojica u stanicama endotela, s potencijalnim izravnim citotoksičnim učincima na endotelne stanice može uzrokovati rani razvoj ateroskleroze, rupturu plaka i trombozu (10, 144). Populacija CD4 + CD28null T-stanica rijetka je kod zdravih pojedinaca, ali u kroničnim upalnim bolestima predstavlja značajan postotak T-pomoćnih stanica, CD4 + CD28null T stanice proizvode visoke razine upalnih citokina, što dalje dovodi do endotelne aktivacije i disfunkcije i promocije ateroskleroze, kao i nestabilnosti i pucanja aterosklerotskih plakova (145). Gama interferon je citokin koji igra ključnu ulogu u kroničnoj upali i poticanju ateroskleroze snažnim stimuliranjem aktivnosti i regrutiranjem makrofaga i T stanica u plaku, pridonoseći proizvodnji reaktivnih kisikovih vrsta, inhibirajući proizvodnju kolagena, stimulirajući matične metaloproteinaze i inducirajući ekspresiju tkivnih faktora (146, 147). Prema studiji Liuzzo i sur, razina CD4 + CD28null T-stanica u krvi pacijenata bila je neovisni prediktor budućih akutnih koronarnih događaja u pacijenata s RA (OR 3,01, 95 % raspon pouzdanosti 1,1 - 8,25; p = 0,023) (148). Aktivirani endotel potiče vezanje neutrofila, monocita i trombocita, što je dodatno potencirano kemokinima neutrofila te monocita. Daljnju aktivaciju vaskularnog endotela pomoću PAR-1 pospješuju adherentni neutrofili/monociti, stvarajući začarani krug koji dovodi do endotelne disfunkcije. Neutrofili izloženi aktiviranim trombocitima tvore intravaskularne izvanstanične zamke neutrofila koje ekspresijom proteaza aktiviraju endotel, histone i tkivni faktor te potiču stvaranje intravaskularnog protuupalnog i protrombotičkog miljea (148). Prema novijim studijama, tradicionalni upalni markeri (CRP i fibrinogen) manje su vjerojatno uzročno povezani s aterogenezom, ali protuupalni citokini interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) i faktor nekroze tumora- α (TNF- α) mogli bi biti

izravno etiološki povezani s aterogenezom putem regulacije upalnih kaskada (149). Uzročnu ulogu IL-6 u koronarnoj bolesti podupiru ljudski genetski dokazi. (150). U prospektivnoj studiji na 1,514 sudionika i meta analizi 29 studija s približno 17,000 sudionika, koju su objavili Kaptoge i sur. u 2014, uloga šest proimflamatornih citokina: IL-6 i IL-18, matriks metaloproteinaze-9 (MMP-9), topivog liganda CD40 (sCD40L) i TNF- α ; u koronarnoj bolesti srca proučavani su sa zaključkom da su više početne razine IL-6, IL-18 i TNF- α povezane s 10 – 25 % većim rizikom od nefatalnog infarkta miokarda i KV smrti, dok s CD40L i MMP-9 nisu (151). Kronična upala također ima prokoagulantne učinke posredovane s nekoliko mehanizama. Disfunkcionalne endotelne stanice izražavaju više adhezijskih molekula za tkivni faktor, sintetiziraju manje dušikovog oksida i trombomodulina, povećavajući prokoagulacijska svojstva endotela (152). Kronična upala aktivira trombocite, pomoću endotela osjetljivog na citokine i neutrofila ili monocita koji su ključni element u razvoju akutnih kardiovaskularnih sindroma, kao i u stvaranju aterosklerotskog plaka, regrutiraju leukocite na mjesta endotelnog oštećenja i upale, aktiviraju komplement i druge upalne receptore i otpuštaju citokine i kemokine. Trombociti se također mogu aktivirati izlaganjem anti-CCP protutijelima (153)

STUPNJEVI ATEROSKLEROZE



Slika 3. Stupnjevi ateroskleroze

1.11. Svjesnost liječnika i bolesnika o kardiovaskularnom riziku kod RA.

Velika istraživanja pokazala su da je svijest liječnika i bolesnika kod RA o povećanom KV riziku mala i nezadovoljavajuća, a potreba za ranim probirom nije dovoljno ozbiljno shvaćena. Prema opservacijskoj studiji Gosseca i sur. i COMORA studiji pokazano je da su probir i procjena kardiovaskularnih bolesti nedostatni od strane liječnika, dok približno 70 - 90 % bolesnika s RA nije svjesno svog povećanog KV rizika, posebno kod onih s većim brojem tradicionalnih KV faktora rizika (31,154).

1.12. Utjecaj lijekova

Opći cilj liječenja RA trebao bi biti postizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti kod svakog bolesnika (51, 155). Smjernice EULAR-a daju prednost kontroli aktivnosti bolesti u odnosu na utjecaj terapije na KV rizik, ali općenito određene skupine poput glukokortikoida i ne-

steroidnih antireumatika, osobito dugotrajnom primjenom, povećavaju kardiovaskularni rizik, dok ne-biološki DMARD-ovi, biološki lijekovi i lijekovi na bazi malih molekula, a osobito metotreksat, TNF-alfa inhibitori i abatacept imaju povoljan učinak, ali postoje kontroverze (49 - 53, 156). Nedavna analiza 15 studija pokazala je da metotreksat značajno smanjuje ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost u bolesnika s RA (HR = 0,59, 95 % CI 0,50 - 0,71, $p < 0,001$; HR = 0,72, 95 % CI 0,53 - 0,97, $p = 0,031$) (157).

Primjena statina u modificiranju kardiovaskularnog rizika općenito ima neutralan učinak na razvoj RA. Rizik od RA može biti niži u pacijenata koji imaju dulje trajanje ili veći intenzitet primjene statina. (158). Liječenje statinima pokazalo se korisnim u snižavanju KV rizika u pacijenata s RA zbog njihovog snižavanja lipida, angioprotektivnih, antioksidativnih i protuupalnih učinaka, pokazalo se da usporavaju koronarnu progresiju ne kalcificiranog plaka i potiskuju učinak upale na progresiju plaka i umanjuju CAC. (130, 158, 159). Meta analiza 11 relevantnih studija pokazala je standardiziranu srednju razliku u DAS28 rezultatu od - 0,55 (95 % CI: 0,83 - 0,26, $p = 0,0002$), podupirući pozitivan učinak statina na aktivnost RA (160).

2. HIPOTEZA

Kronična sistemska upala utječe na razvoj kardiovaskularnog rizika kod reumatoidnog artritisa.

3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je prospektivna opservacijska klinička kohortna studija s ciljevima:

1. Ispitati postoji li statistički značajna razlika prevalencije kardiovaskularnih faktora rizika kod oboljelih od reumatoidnog artritisa (ispitivana skupina) u odnosu na oboljele od osteoartritisa (kontrolna skupina) tijekom perioda istraživanja.

2. Ispitati postoji li utjecaj duljine trajanja bolesti RA i OA na incidenciju i prevalenciju kardiovaskularnih faktora rizika; analiza podskupina koje su definirane prema duljini trajanja bolesti (< 15 godina, 15 - 25 godina, > 25 godina).

3. Ispitati postoji li utjecaj uspješnosti kontrole kronične upale (RA) na prevalenciju i incidenciju kardiovaskularnih faktora rizika; analiza podskupina (uspješna ili neuspješna kontrola kronične upale).

4. Ispitati postoji li statistički značajna razlika u incidenciji kardiovaskularnih bolesti kod oboljelih od RA (ispitivana skupina) u odnosu na oboljele od OA (kontrolna skupina) tijekom perioda praćenja te usporediti dostupnim podacima za opću populaciju.

5. Ispitati povezanost incidencije kardiovaskularnih bolesti s prevalencijom klasičnih rizičnih faktora kardiovaskularnih bolesti kod RA (ispitivana skupina) i OA (kontrolna skupina) tijekom perioda istraživanja.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj istraživanja

Istraživanje je provedeno kao prospektivna klinička opservacijska kohortna studija koja se provodila u razdoblju od 2008./2009. do 2016./2017. godine. Ispitivanu skupinu čine bolesnici oboljeli od RA, a kontrolnu skupinu čine bolesnici oboljeli od OA s područja istočne Hrvatske. Ukupan broj ispitanika uključenih u istraživanje bio je 201; 124 s RA i 77 s OA. Osnovna razlika između ispitivane i kontrolne skupine je visoka upalna aktivnost kod RA i mala upalna aktivnost kod OA. U istraživanju sam se koristio podacima prikupljenim tijekom osmogodišnjeg praćenja, kao i drugim izvorima (povijestima bolesti, ambulantnim listovima iz pismohrana i računalne baze podataka Kliničkog odijela za kliničku imunologiju, reumatologiju i alergologiju i Odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, podacima dobivenim od liječnika obiteljske medicine, kao podacima iz regionalnih centara Zavoda za javno zdravstvo).

4.2. Zemljopisna i demografska obilježja

K.B.C. Osijek je jedini reumatološki centar u istočnoj Hrvatskoj kojim gravitira i čije usluge koristi oko 900,000 stanovnika. Može se pretpostaviti kako se gotovo svi bolesnici oboljeli od RA i OA iz područja istočne Hrvatske liječe se na K.B.C. Osijek – Odjelu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju i/ili na Odjelu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. Regija istočna Hrvatska prostire se na području od 12,466 km² i obuhvaća 5 županija: Osječko-baranjsku, Brodsko-posavsku, Požeško-slavonsku, Virovitičko-podravsku i Vukovarsko-srijemsku i čini 22,04 % ukupne površine teritorija RH (Slika 4.).

Prema Popisu stanovništva iz 2011. godine Državnog zavoda za statistiku, u Hrvatskoj je registrirano ukupno 4.284,889 stanovnika (51,7 % žene, 48,3 % muškarci) od čega u regiji istočne Hrvatske 805,998 stanovnika, što čini 18,81 % ukupnog stanovništva RH. Raspodjela stanovnika prema županijama: Osječko-baranjska 305,032 stanovnika, Brodsko-posavska 158.575 stanovnika, Požeško-slavonska 78,034 stanovnika, Virovitičko-podravska 84,836 stanovnika i Vukovarsko-srijemska 179,521 stanovnik. Prosječna starost stanovništva u RH je 41,7 godina; 39,9 godina za muškarce i 43,4 godine za žene. Stanovništvo starije od 65 godina čine 16,1 % muškarci i 22,5 % žene od ukupnog broja stanovnika, a očekivano trajanje života je 81,3 godine za žene i 74,9 godina za muškarce (161).



Slika 4. Hrvatske županije, istaknute predstavljaju županije u Istočnoj Hrvatskoj

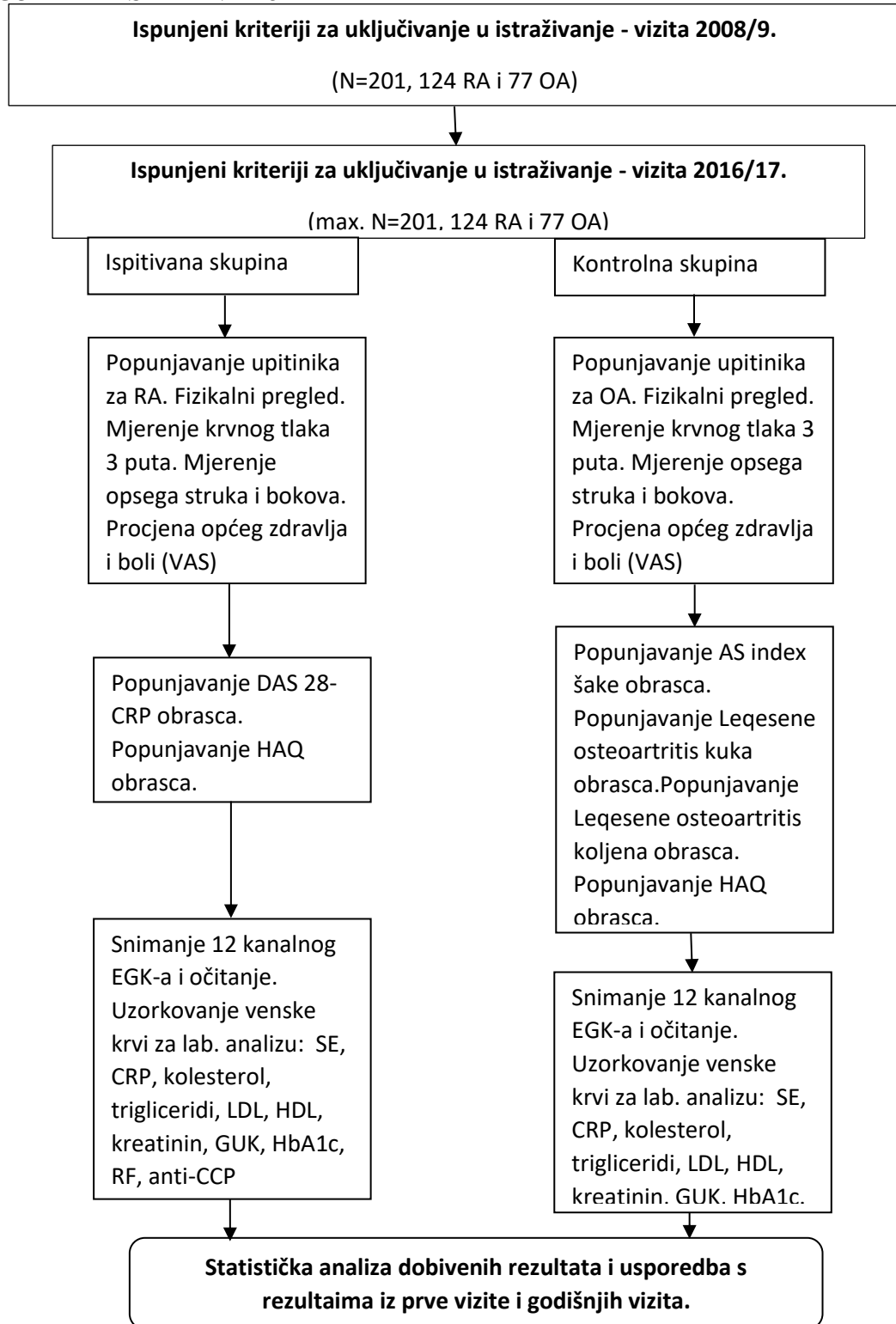
4.3. Oblikovanje i plan istraživanja

Ovo istraživanje ispituje povezanost prevalencije KV faktora rizika (arterijske hipertenzije, hiperkolestolemije, šećerne bolesti i pušenja cigareta) kod bolesnika s reumatoidnim artritisom i osteoartritisom. Prikupljanje relevantnih podataka kroz prosječni period od osam godina također omogućuje ispitivanje utjecaja duljine trajanja RA i OA, kao i utjecaj uspješnosti liječenja RA (kontrola kronične upale) na prevalenciju kardiovaskularnih rizičnih faktora te ispitivanje incidencije kardiovaskularnih bolesti ispitivanih skupina, kao i usporedbu dobivenih rezultata s dostupnim podacima za opću populaciju.

Pacijenti iz ispitivane skupine su nakon prve vizite obavljali redovite vizite/preglede svakih 12 do 18 mjeseci na kojima je praćena upalna aktivnost bolesti; učinjeni su klinički pregled i DAS 28score uz analizu upalnih laboratorijskih parametara (CRP, sedimentacija, krvna slika). Također, zabilježeni su i svi relevantni događaji vezani uz RA, kao i sve novodijagnosticirane bolesti.

Pacijenti iz kontrolne skupine obavili su prvu i završnu vizitu. Slika 5. prikazuje hodogram/algoritam postupanja s ispitanicima tijekom istraživanja.

ALGORITAM ISTRAŽIVANJA:



Slika 5. Algoritam istraživanja korišten tijekom istraživanja

4.4. Kriteriji za uključivanje i isključivanje bolesnika u istraživanje

Kriteriji za uključivanje bolesnika u istraživanje su:

1. Dijagnosticiran reumatoidni artritis ili osteoartritis od strane reumatologa prema važećim 1987. American College of Rheumatology (ACR) klasifikacijskim kriterijima za reumatoidni artritis, odnosno ACR kriterijima za osteoartritis.
2. Potpisani informirani pristanak za sudjelovanje u studiji koje bolesnik treba potvrditi potpisom na informirani pristanak.
3. Prijavljeno prebivalište/trajni boravak u jednoj od 5 županija istočne Hrvatske neprekidno tijekom trajanja studije.

Kriteriji za isključivanje bolesnika iz ispitivanja su:

1. Bolesnici s dijagnosticiranim kardiovaskularnim bolestima (preboljeli infarkt miokarda, angina pectoris, dokazana koronarna bolest putem dijagnostičkih testova, ishemična kardiomiopatija, preboljeli ishemijski moždani udar, TIA, dokazana disekcija ili aneurizma aorte, penetrirajući artin ulkus, intrmuralni aortni hematoma, dokazana periferna arterijska bolest) nisu bili uključeni u istraživanje. U istraživanje nije uključen niti jedan bolesnik s primarnom kardiomiopatijom, teškom nekorogiranim valvularnom bolesti ili simptomatskim srčanim zatajivanjem prije prve vizite.
2. Neispunjavanje uključivih kriterija.
3. Odbijanje bolesnika nakon prve vizite istraživanja u daljnjem sudjelovanju.
4. Trajni prestanak boravka na području jedne od 5 županija istočne Hrvatske tijekom perioda studije, migracija unutar regije nije isključni kriterij.
5. Pripadnost ne-bijeloj rasi (*non-caucasian*).
6. Nedostupnost bolesnika nakon prve vizite istraživanja.
7. Za analizu kontrole kronične upale propuštanje tri ili više vizita ispitanika iz ispitivane skupine (RA). Uspješnost kontrole kronične upale određena je prema kliničkim i laboratorijskim kriterijima: vrijednostima DAS 28 (CRP) izračuna, definirani prema smjernicama EULAR-a. Za kriterij uspješne kontrole upale kod RA u ovom istraživanju uzima se da je ispitanik više od 60 % vremena imao nisku upalnu aktivnost, tj. remisiju RA.

4.5. Postupak s nedostupnim i preminulim ispitanicima

Za ispitanike koji su uključeni u istraživanje, a nisu dostupni u završnoj viziti 2016./2017. godine, evidentiran je razlog nedostupnosti na posebnom obrascu. Ako je ispitanik preminuo, evidentiran je uzrok i vrijeme smrti, kao i poznati kardiovaskularni faktori rizika.

4.6. Kliničke i laboratorijske metode

Kliničke i laboratorijske metode uključuju detaljnu analizu povijesti bolesti, popunjavanje unaprijed pripremljenog obrasca, fizikalni pregled uz mjerenje krvnog tlaka tri puta u razmaku od 10 minuta uz uzimanje prosječne vrijednosti za konačnu, opsega struka i bokova, mjerenje tjelesne mase i visine; procjenu općeg zdravstvenog stanja, procjenu intenziteta boli, popunjavanje DAS28-CRP obrasca (RA bolesnici), popunjavanje AS indeksa za osteoartritis šake obrasca (OA bolesnici), popunjavanje Lequesne indeksa za osteoartritis kuka obrasca (OA bolesnici), popunjavanje Lequesne indeksa za osteoartritis koljena obrasca (OA bolesnici), popunjavanje hrvatskog prijevoda Health Assessment Questionnaire (HAQ) (RA i OA bolesnici), snimanje 12 kanalnog EKG-a i uzimanje venske krvi za laboratorijsku analizu.

Obrazloženje postupaka:

1. Analizom povijesti bolesti i podataka iz nalaza prikupljeni su podaci o bolesnicima koji su pogodni za istraživanje prema ranije obrazloženim uključnim i isključnim kriterijima uz eventualnu dopunu podataka.
2. Obrasci s pitanjima za bolesnika su pisani na hrvatskome jeziku, postoji posebni obrazac za bolesnike oboljele od reumatoidnog artritisa ili osteoartritisa koji sadrži pitanja o općim demografskim podacima, duljini trajanja RA/OA bolesti, postojanju i duljini trajanja arterijske hipertenzije, postojanju dislipidemije, šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, srčanih aritmija, navikama, postojanju komplikacija osnovne reumatske bolesti i načinu liječenja istih, postojanju komplikacija vezanih uz primjenu lijekova s posebnim naglaskom na biološku terapiju. Također, potrebno je navesti sve lijekove koje trenutno koriste uključujući dnevnu dozu, kao i podatke o svim ranije upotrebljavanim lijekovima za liječenje reumatske tijekom perioda obuhvaćenog ispitivanjem.
3. Fizikalni pregled obuhvaća standardni liječnički pregled reumatologa, specijaliste interne medicine ili fizijatra s posebnim naglaskom na kardiovaskularni i lokomotorni sustav. Mjerenje

krvnog tlaka učinjeno je standardnim manometrom čija je manžeta postavljena na desnu nadlakticu bolesnika u sjedećem položaju. Učinjeno je ukupno tri mjerenja; prvo mjerenje nakon 5 minuta mirovanja, a svako sljedeće u intervalu nakon 5 minuta pri nepromijenjenom položaju bolesnika ili manžete manometra. Mjerenje opsega struka, bokova i tjelesne visine učinjeno je standardiziranim metrom. Mjerenje tjelesne mase učinjeno je standardiziranom vagom koja ima važeću potvrdu o baždarenju.

4. Procjena općeg zdravstvenog stanja učinjena je primjenom vizualno-analognih skala duljine 100 mm, pri čemu najveća vrijednost na skali označava najbolje zdravlje (160, 162).

5. Procjena razine boli učinjena je primjenom vizualno-analognih skala duljine 100 mm, pri čemu najveća vrijednost na skali označava najjaču bol (160, 163).

6. DAS28-CRP obrazac ispunjen je na temelju podataka dobivenih kliničkim pregledom, procjenom boli i laboratorijskim podacima (CRP), nakon čega je izračunat ukupni rezultat uz pomoć DAS kalkulatora (101, 164).

7. AS indeks šake je standardizirani upitnik, obrazac je ispunjen na temelju podataka dobivenih iz odgovora bolesnika na pitanja te računanjem ukupnog broja bodova (164, 165).

8. Lequesne indeks za osteoartritis koljena je standardizirani upitnik, obrazac je ispunjen na temelju podataka dobivenih iz odgovora bolesnika na pitanja te računanjem ukupnog broja bodova (6, 165).

9. Lequesne indeks za osteoartritis kuka je standardizirani upitnik, obrazac je ispunjen na temelju podataka dobivenih iz odgovora bolesnika na pitanja te računanjem ukupnog broja bodova (7, 165).

10. HAQ je standardizirani upitnik za procjenu zdravstvenog stanja i onesposobljenosti bolesnika oboljelih od reumatske bolesti preveden na hrvatski jezik koji je ispunjen za svakog bolesnika (166).

11. Snimanje EKG-a je učinjeno na standardnom 12 kanalnom uređaju s važećim odobrenjem za uporabu.

12. Venska krv je prikupljena nakon cjelonoćnog gladovanja u svrhu laboratorijske analize sljedećih parametara: sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein (CRP), ukupnog kolesterola, lipoproteina visoke gustoće (HDL), lipoproteina niske gustoće (LDL), triglicerida, kreatinina, glukoze i glikoliziranog hemoglobina (HaA1c) u plazmi. U slučaju indikacije učinjen je oralni test opterećenja glukozom. Za bolesnike oboljele od RA određene su i vrijednosti reumatoidnog faktora (RF) i anticitrulinskih protutijela (anti-CCP).

Sve obrasce je ispunio liječnik na temelju dobivenih podataka. Tijekom istraživanja nije provedeno sistematsko aktivno testiranje ispitanika u svrhu dijagnosticiranja KVB.

4.7. Statističke metode

Deskriptivna statistika korištena je za opisivanje i sažimanje podataka studije. Za testiranje hipoteza primijenjena je inferencijalna statistika. Za provjeru značajnosti srednjih razlika korišten je t-test neovisnih uzoraka. Ovisno o rezultatima Leveneovog testa, t-test koji pretpostavlja jednaku ili nejednaku varijancu korišten je za određivanje statističke značajnosti između skupina. Za analizu odnosa između kvalitativnih varijabli primijenjen je hi-kvadrat test neovisnosti. Fisherov egzaktni test korišten je kada pretpostavke za hi-kvadrat test nisu bile ispunjene. Razina značajnosti postavljena je na $p < 0,05$, dok se $0,05 < p < 0,10$ smatra trendom (marginalno značajno) (167 - 171).

Incidencija kardiovaskularnih bolesti je izračunata za ispitivanu i kontrolnu skupinu (zatvorene kohorte) u periodu ispitivanja i uključuje koronarnu bolest (preboljeli infarkt miokarda (STEMI i NSTEMI), anginu pectoris (stabilna i nestabilna), kroničnu ishemijsku kardiomiopatiju, koronarografski dokaznu koronarnu bolest, cerebrovaskularnu bolest (ishemijski moždani udar, tranzitorna ishemička ataka), bolesti aorte (disekcija aorte, aneurizma aorte), bolesti perifernih arterija (okluzivna arterijska bolest). Također je izračunata i smrtnost od navedenih bolesti uključujući i iznenadnu srčanu smrt.

Incidencija i prevalencija klasičnih rizičnih faktora za razvoj kardiovaskularnih bolesti je izračunata za ispitivanu i kontrolnu skupinu (zatvorene kohorte) i obuhvaća arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, kao i posebno prikazanu oštećenu glikemiju natašte (GUK 5,6 -6,9 mmol/l) i intoleranciju glukoze (GUK 7,8 – 11 mmol/l mjereno 2 h nakon ingestije 75 g glukoze) na temelju vrijednosti glukoze i glikoliziranog hemoglobina (HaA1c) u plazmi, dislipidemiju (na temelju lab. parametara ukupnog kolesterola, LDL-a, HDL-a i triglicerida te razvrstane kao poremećaj metabolizma kolesterola i/ili triglicerida), pušenje cigareta (sadašnje ili ranije tijekom života). Preminuli ispitanici također su obuhvaćeni ovim izračunom na temelju zabilježenih informacija (postojanje faktora rizika na početku ispitivanja, kao i njihova pojava od početka studije do trenutka smrti) i posebno prikazani.

Programska podrška: za statističku analizu bio je korišten programski sustav SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

5. REZULTATI

5.1. Demografija

Od 201 ispitanika koji su nakon probira uključeni u istraživanje 2008./2009., 124 oboljelih od RA i 77 oboljelih od OA, istraživanje je 2016./2017. završilo ukupno 137 ispitanika; 82 oboljelih od RA i 55 oboljelih od OA. Razlozi nedovršenja istraživanja su: preminuli ispitanici - ukupno 58; 41 s RA i 17 s OA; odbijanje nastavka istraživanja ili migracije ukupno 6; 1 s RA i 5 s OA.

U početnoj 1. viziti uključeno je u ispitivanu (RA) skupinu 25 muškaraca i 99 žena, a u kontrolnu (OA) skupinu 11 muškaraca i 66 žena. Prosječna životna dob u RA skupini bila je 59,78 godina, a u OA skupini 64,23 godine. Od uključenih RA ispitanika 90,2 % je imalo pozitivan reumatoidni faktor.

U završnoj viziti bilo je dostupno 137 ispitanika; 82 oboljelih od RA i 55 oboljelih od OA. Prosječna životna dob za dostupne u RA skupini bila je 65,5 godina, a u OA skupini 71,2 godine. Od 82 ispitanika oboljelih od RA, 16 muškaraca i 66 žena su dovršili istraživanje, a od 55 ispitanika oboljelih od OA, 10 muškaraca i 45 žena su dovršili istraživanje. Svi praćeni parametri prikazani su u Tablici 5.47. Od ispitivane skupine (RA), kriterije redovitog praćenja kontrole upale ispunilo je 69 ispitanika, 13 nije dolazilo redovito na unaprijed propisane kontrole i isključeni su iz tog dijela istraživanja.

5.2. Preminuli ispitanici i uzroci smrti

Od 201 ispitanika, tijekom 8 godina praćenja, preminulo je ukupno 58 ispitanika. Preminuo je 41 ispitanik s RA; 9 muškaraca i 32 žene i 17 ispitanika s OA; 3 muškarca i 14 žena. Prosječna dob smrti je bila 74,3 godine za sve preminule; 71,6 godina za RA i 76,9 za OA. Kardiovaskularni uzroci smrti (KVB) ispitanika su bili ukupno kod 39 od 58 preminulih, 70,7 % za RA i 58,8 % za OA. Prosječan broj promjenjivih kardiovaskularnih faktora rizika iznosio je 2,37 za RA i 2,1 za OA (Tablica 5.1. i Tablica 5.2.).

Prema statističkoj usporedbi uzroka smrti, od 41 preminulog s RA, za njih 29 (70,7 %, odnosno 0,707) je uzrok bio KVB. Na populaciji od 53,477 preminulih osoba (Republika Hrvatska 2017. godina HZZJZ), za 23,504 osobe (44 %, odnosno 0,44) je uzrok bio KVB. Prema z-testu, postoji statistički značajna razlika u proporciji preminulih od KVB ($z = 4,453$, $p = 0,001$).

Prema statističkoj usporedbi uzroka smrti, od 17 preminulih za njih 10 (58,8 %, odnosno 0,588) je uzrok bio KVB. Na populaciji od 53,477 preminulih osoba (Republika Hrvatska 2017. godina HZZJZ), za 23,504 osobe (44 %, odnosno 0,44) je uzrok bio KVB. Prema z-testu, ne postoji statistički značajna razlika u proporciji preminulih od KVB ($z = 1,235$, $p = 0,217$).

Autor istraživanja naglašava da su ovi uzorci mali jer cilj istraživanja nije bio ispitivanje smrtnosti u ovoj populaciji – slučajni sekundarni cilj istraživanja. U Tablici 5.3. prikazana je usporedba KV faktora rizika za preminule ispitanike, dok su u Tablici 5.4. prikazani svi uzroci smrti (kardiovaskularni i ne-kardiovaskularni) za preminule ispitanike.

Tablica 5.1. Rizični faktori za KVB kod preminulih ispitanika poznatih prije smrti.

PREMINULI	REUMATOIDNI ARTRITIS (%)	OSTEOARTRITIS (%)	UKUPNO (%)
INCIDENCIJA PREMINULIH UKUPNO	33,10	22,10	28,90
INCIDENCIJA PREMINULIH OD KARDIOVASKULARNE BOLESTI	70,70	58,80	65,50
PREVALENCIJA HIPERTENZIJE	80,50	70,6	77,60
PREVALENCIJA HIPERKOLESTEROLEMIJE	82,90	70,60	79,30
PREVALENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI	29,30	41,20	32,80
PREVALENCIJA PUŠENJE CIGARETA	36,60	29,40	34,50
MUŠKI SPOL	22,00	17,60	20,70
ŽENSKI SPOL	78,00	82,40	79,30

Tablica 5.2. Usporedba godina starosti preminulih ispitanika za RA i OA skupine.

SKUPINA	BROJ	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA – PROSJEK.
REUMATOIDNI ARTRITIS	41	71,59	9,657	1,508
OSTEOARTRITIS	17	76,94	5,974	1,449

Tablica 5.3. Usporedba poznatih rizičnih faktora za KVB kod preminulih ispitanika.

USPOREDBA PREMINULIH S REUMATOIDNIM ARTRITISOM I OSTEOARTRITISOM	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
GODINE ŽIVOTA	DA - RA ŽIVE KRAĆE		0,039
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	NE		0,494
PREVALENCIJA HIPERKOLESTEROLEMIJA	NE		0,307
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE		0,54
PREVALENCIJA PUŠENJE CIGARETA	NE		0,764
PREVALENCIJA BROJ RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,601
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI KAO UZROKA SMRTI	NE	0,48	0,49

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.4. Dijagnosticirani uzroci smrti ispitanika i poznati rizični faktori za KVB kod RA i OA.

UZROK SMRTI	RA	OA	UKUPNO
Kardiomiopatija	18	4	22
Akutni infarkt miokarda	1	3	4
Moždani udar	2	3	5
Aneurizma aorte - ruptura	2	0	2
Kronično plućno srce	1	0	1
Embolija plućnih arterija	1	0	1
Iznenadna smrt	3	0	3
Kronična opstruktivna plućna bolest	1	1	2
Parkinsonova bolest	0	1	1
Maligna bolest	5	2	7
Sepsa	2	0	2
Upala pluća	2	0	2
Trauma	1	1	2
Kronično zatajenje bubrežne funkcije	0	2	2
Nepoznato	2	0	2

5.3. Arterijska hipertenzija

Brojne kliničke studije i meta analize, ali ne i sve, pokazale su povećanu prevalenciju arterijske hipertenzije kod RA i prepoznale je kao jedan od najvažnijih faktora rizika KVB kod ovih bolesnika. Međutim, u ovom istraživanju, kontinuiranom usporedbom prevalencije HA između ispitivane (RA) i kontrolne skupine (OA), nije pokazana statistički značajna razlika u prevalenciji između skupina tijekom ispitivanog perioda; 2008./9. RA: 62.68.8%, OA: 68,8 %;

2016./17. RA: 73,2 %, OA: 80 %. Također, nije dokazana povećana prevalencija na kraju istraživanja kumulativno za zbroj živih i preminulih ispitanika između skupina; RA 75,6 %, OA 77,8 %. Tablice 5.5a. i 5.5b. prikazuju opće karakteristike ispitanika, KV rizične faktore i upotrebu antihipertenziva na početku i kraju istraživanja.

Tablica 5.5a. Opće karakteristike ispitanika, prevalencija i broj poznatih KV rizičnih faktora i upotreba antihipertenziva na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=124)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=77)
MUŠKI SPOL	20,2	14,3
ŽENSKI SPOL	79,8	85,7
UPOTREBA GLUKOKORTKOIDA SADA	74,2	
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	62,1	68,8
PUŠENJE CIGARETA IKADA	46,8	27,3
PUŠENJE CIGARETA SADA	21,8	14,3
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 0	5,6	3,9
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 1	26,6	29,9
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 2	47,6	49,4
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 3	20,2	15,6
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 4	0,0	1,3
SRČANE BOLESTI UKUPNO / NEISHEMIJA ZA 2008, SVE ZA 2016	16,1	16,1
ARITMIJE UKUPNO	8,9	7,8
FIBRILACIJA ATRIJA	3,2	3,9
UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA (SAMO ISPITANICI S HIPERTENZIJOM)	71,4 (N=77)	86,8 (N=46)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 0	28,5 (N=77)	13,2 (N=46)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 1	32,5 (N=77)	22,64 (N=46)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 2	29,9 (N=77)	32,1 (N=46)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 3	5,2 (N=77)	24,53 (N=46)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 4	3,9 (N=77)	7,55 (N=46)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 5	0 (N=77)	0 (N=46)

Tablica 5.5b. Opće karakteristike ispitanika, prevalencija i broj poznatih KV rizičnih faktora i upotreba antihipertenziva na završnoj viziti 2016/2017.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=55)
MUŠKI SPOL	19,5	18,2
ŽENSKI SPOL	80,5	81,8
UPOTREBA GLUKOKORTKOIDA SADA	76,8	
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	73,2	80,0
PUŠENJE CIGARETA IKADA	52,4	25,5
PUŠENJE CIGARETA SADA	29,3	10,9
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 0	2,4	1,8
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 1	9,8	29,1
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 2	52,4	38,2
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 3	29,3	27,3
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 4	6,1	3,6
SRČANE BOLESTI UKUPNO / NEISHEMIJA ZA 2008, SVE ZA 2016	37,8	49,1
ARITMIJE UKUPNO	19,5	18,2
FIBRILACIJA ATRIJA	8,5	10,9
UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA (SAMO ISPITANICI S HIPERTENZIJOM)	91,7 N=(60)	95,5 (N=42)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 0	8,3 N=(60)	4,5 (N=42)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 1	36,7 N=(60)	29,5 (N=42)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 2	30 N=(60)	40,9 (N=42)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 3	16,7 N=(60)	11,4 (N=42)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 4	6,7 N=(60)	13,6 (N=42)
BROJ ANTIHIPERTENZIVA 5	1,7 N=(60)	0 (N=42)
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (ŽIVI + UMRLI)	75,6 (N=123)	77,8 (N=72)

Incidencija HA tijekom trajanja istraživanja nije se statistički razlikovala između skupina RA 17,1 %, OA 12,7 %, kao ni bolesti povezane s HA kao faktorom rizika (**Tablica 5.6.**), no pokazana je statistički značajna povezanost između prevalencije HA i incidencije KVB kod ispitivane skupine RA ($p=0,033$), a kod kontrolne OA skupine ta povezanost nije dokazana

($p=0,471$) (Tablica 5.7.). Također, povezanost između incidencije HA i incidencije KVB kod ispitivane i kontrolne skupine nije dokazana.

Tablica 5.6. Incidencija HA i bolesti povezanih s HA kao rizičnim faktorom.

INCIDENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS – VIZITA 2016/17 (N=55)
KARDIOVASKULARNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	31,7	30,9
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	17,1	12,7
SRČANA BOLEST UKUPNO OD 1. PREGLEDA ŽIVI	31,7	38,2
SRČANA DEKOMPENZACIJA UKUPNO OD 1. PREGLEDA ŽIVI	14,6	12,7

Tablica 5.7. Incidencija KVB i povezanost s HA u istraživanju.

STATISTIČKI ZNAČAJNA POVEZANOST	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS 2016/17	χ^2	p	SKUPINA OSTEOARTRITIS 2016/17	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I PREVALENCIJA HIPERTENZIJE	DA	4,534	0,033	NE	0,471
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I INCIDENCIJA HIPERTENZIJE	NE		1	NE	0,664

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Kod preminulih ispitanika tijekom perioda istraživanja prevalencija arterijske hipertenzije je također bila visoka, osobito kod preminulih od KVB kao uzrokom smrti (**Tablica 5.8a i 5.8b, Tablica 5.9.**).

Tablice 5.8a. i 5.8b. Ukupan broj preminulih ispitanika i broj preminulih od KVB.

PREMINULI INCIDENCIJA (%)	REUMATOIDNI ARTRITIS (N=41)	OSTEOARTRITIS (N=17)	UKUPNO (N=58)
PREMINULIH UKUPNO	33,1 (N=124)	22,1 (N=77)	28,9 (N=201)
PREMINULIH OD KVB	70,7 (N=41)	58,8 (N=17)	65,5 (N=58)

PREMINULI PREVALENCIJA (%)	REUMATOIDNI ARTRITIS (N=41)	OSTEOARTRITIS (N=17)	UKUPNO (N=58)
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	80,5	70,6	77,6

Tablica 5.9. Apsolutni brojevi incidencije KVB i prevalencije HA (živi + preminuli) na kraju istraživanja.

2016/17 RA 123, OA 72	REUMATOIDNI ARTRITIS - ŽIVI	REUMATOIDNI ARTRITIS - UMRLI	OSTEOARTRITIS - ŽIVI	OSTEOARTRITIS - UMRLI	STATISTIČKI I ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
UKUPNA INCIDENCIJA KVB ZA RA I OA (ŽIVI + PREMINULI)	26	28	17	10	NO	0,767	0,381
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	60	33	44	12	NO	0,118	0,731

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Usporedbom podataka iz dviju starijih studija prevalencije HA opće populacije za Hrvatsku s prevalencijom HA za RA i OA dobiju se sljedeći rezultati, prikazana je usporedba s EH-UH studijom:

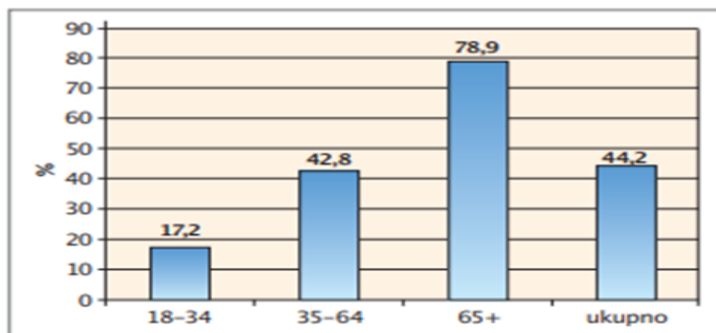
1. RA 2008./2009.: Od 124 pacijenata s RA, 77 (62,1 %, odnosno 0,621) je imalo hipertenziju, na uzorku od 1,147 ispitanika (EH-UH), 430 (37,5 %, odnosno 0,375) je imalo hipertenziju. Prema z-testu, postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s hipertenzijom za RA skupinu ($z = 5,316$, $p < 0,0001$).
2. OA 2008./2009.: Od 77 pacijenata s OA, 53 (68,8 %, odnosno 0,688) je imalo hipertenziju, na uzorku od 1,147 ispitanika (EH-UH), 430 (37,5 %, odnosno 0,375) je imalo hipertenziju. Prema z-testu, postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s hipertenzijom za OA skupinu ($z = 5,447$, $p < 0,0001$).
3. RA 2016./2017.: Od 82 pacijenata s RA, 60 (73,2 %, odnosno 0,732) je imalo hipertenziju, na uzorku od 1,147 ispitanika (EH-UH), 430 (37,5 %, odnosno 0,375) je

imalo hipertenziju. Prema z-testu, postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s hipertenzijom za RA skupinu ($z = 6,375$, $p < 0,0001$).

4. OA 2016./2017.: Od 55 pacijenata s OA, 44 (80 %, odnosno 0,8) je imalo hipertenziju, na uzorku od 1,147 ispitanika (EH-UH), 430 (37,5 %, odnosno 0,375) je imalo hipertenziju. Prema z-testu, postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s hipertenzijom za OA skupinu ($z = 6,302$, $p < 0,0001$).

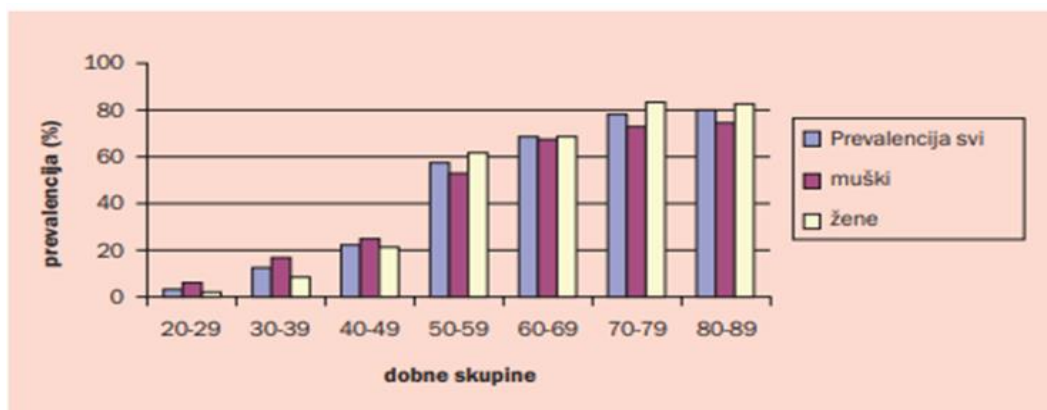
Međutim, kada se prevalencija hipertenzije standardizirala prema dobi i usporedila s općom populacijom za Hrvatsku, nije pokazana statistički značajna razlika u prevalenciji HA između podataka dobivenih iz studija prevalencije HA opće populacije i ispitivanih skupina (Tablice 5.10a, 5.10b. i 5.10c.). U istraživanje su uključeni bolesnici starije životne dobi, prosjek godina 2008./2009. bio je za RA 59,78 godina, a za OA 64,23 godine, dok je prosjek godina 2016./2017. (samo živi) za RA bio 65,5 godina, a za OA 71,2 godine.

Tablica 5.10a. Prevalencija HA standardiziranu prema dobi iz studije primarne zdravstvene zaštite.



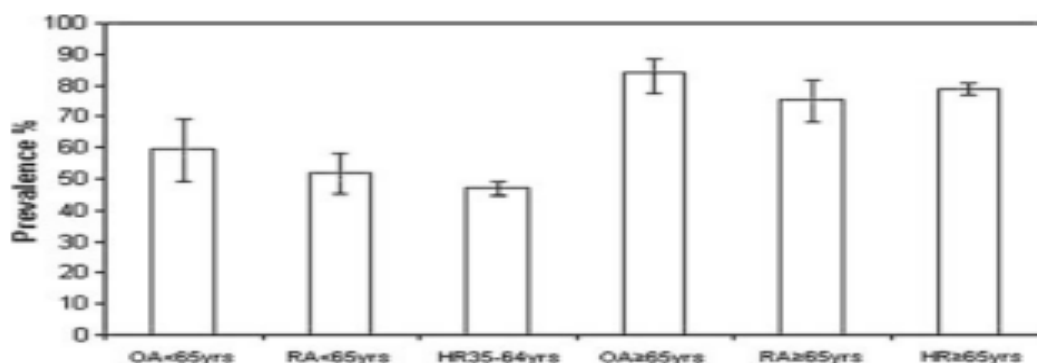
Uz dopuštenje autora: MEDIX • SVIBANJ / LIPANJ 2010 • GOD. XVI • BROJ 87 / 88.

Tablica 5.10b. Prevalencija HA standardiziranu prema dobi iz EH-UH studije.



Uz dopuštenje autora: MEDICUS 2007. Vol. 16, No. 2, 137 – 145.

Tablica 5.10c. Prevalencija HA standardiziranu prema dobi iz EH-UH studije za mlađe i starije od 65 godina.



Uz dopuštenje autora: Morovic-Vergles, J. i sur, Rheumatology International. 2013;33:1185-1192.

Unutar ispitivane i kontrolne skupine (RA i OA) tijekom perioda istraživanja primijećeno je statistički značajno povećanje prevalencije HA na kraju u odnosu na početak istraživanja, kao i povećana prevalencija upotrebe antihipertenzivne terapije za RA skupinu. Za OA skupinu značajno je povećana prevalencija srčane slabosti (zatajivanja srčane funkcije), a razlike u prevalenciji atrijske fibrilacije nije bilo između skupina (**Tablica 5.11a i 5.11b**).

Tablica 5.11a. Longitudinalna usporedba parametara prevalencije za RA tijekom istraživanja.

USPOREDBA 2008/9 I 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA GLUKOKORTIKOIDI	NE	0,332
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	DA	0,001
PREVALENCIJA ARITMIJA	DA	0,003
PREVALENCIJA FIBRILACIJA ATRIJA	NE	0,453
PREVALENCIJA UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA	DA	0,006

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.11b. Longitudinalna usporedba parametara prevalencije za OA tijekom istraživanja.

USPOREDBA 2008/9 I 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA SRČANA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	DA	0,016
PREVALENCIJA ARITMIJA	NE	0,388
PREVALENCIJA FIBRILACIJA ATRIJA	NE	0,219
PREVALENCIJA UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA	NE	0,25

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Usporedbom apsolutnih brojeva pacijenata za RA 2008./2009. i 2016./2017. za broj faktora rizika

(RF) za KVB: 3 pacijenata je imalo manji broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 38 pacijenata je imalo veći broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 41 pacijent je imao isti broj RF 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s većim brojem RF za KVB statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,001$); broj primijenjenih antihipertenziva: 7 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008., 23 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 16 pacijenata je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s većim brojem primijenjenih antihipertenziva statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,001$); sistolički tlak: 49 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 32 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 1 pacijent je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,121$); dijastolički tlak: 46 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 31 pacijent je imao veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 5 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s nižim dijastoličkim tlakom statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p = 0,012$).

Usporedbom apsolutnih brojeva pacijenata za OA 2008./2009. i 2016./2017. za broj faktora rizika (RF) za KVB: 3 pacijenata je imalo manji broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 18 pacijenata je imalo veći broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 34 pacijenata je imao isti broj RF 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s većim brojem RF za KVB statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,001$); broj primijenjenih antihipertenziva: 9 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 16 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 12 pacijenata je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,101$); sistolički tlak: 25 pacijenata je imalo niži sistolički tlak 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 29 pacijenata je imalo veći sistolički tlak 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 1 pacijent je imao isti sistolički tlak 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,887$); dijastolički tlak: 31 pacijent je imao manji dijastolički tlak 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 20 pacijenata je imalo veći dijastolički tlak 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 4 pacijenata je imao isti dijastolički tlak 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,536$).

Usporedbom prevalencije i incidencije HA između ispitivane (RA) i kontrole skupine (OA) nije pronađena statistički značajna razlika u prevalenciji HA tijekom trajanja studije, kao ni u incidenciji HA. Na početku studije postojala je statistički značajna razlika u prevalenciji upotrebe antihipertenziva i samog broja antihipertenziva u korist OA skupine, no tijekom istraživanja je ta razlika nestala. Statistički značajne razlike između ostalih mjerenih parametara prevalencije nije bilo, osim što je primijećen trend porasta broja faktora rizika za KVB u RA skupini na kraju studije (Tablica 5.12a. i 5.12b.).

Tablica 5.12a. Usporedba parametara prevalencije između ispitivane (RA) i kontrolne skupine (OA) za 2008/2009.

RA-OA 2008/9	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	NE	0,943	0,332
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,677
PREVALENCIJA SRČANA BOLESTI - NE KVB	NE	1,628	0,202
PREVALENCIJA ARITMIJA	NE	0,071	0,789
PREVALENCIJA FIBRILACIJA ATRIJA	NE		1
PREVALENCIJA UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA	DA - OA više	4,276	0,039
PREVALENCIJA BROJA ANTIHIPERTENZIVA	DA - OA više	14,186	0,007

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.12b. Usporedba parametara prevalencije između ispitivane (RA) i kontrolne skupine (OA) za 2016/2017.

RA-OA 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI	NE	0,01	0,912
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	NE	0,84	0,359
INCIDENCIJA HIPERTENZIJA	NE	0,479	0,489
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE – marginalno RA veći		0,052
PREVALENCIJA SRČANA BOLEST - KVB + OSTALE	NE	1,718	0,19
INCIDENCIJA SRČANA BOLEST	NE	0,612	0,434
INCIDENCIJA DEKOMPENZACIJA	NE	0,1	0,752
PREVALENCIJA ARITMIJA	NE	0,038	0,846
PREVALENCIJA FIBRILACIJA ATRIJA	NE	0,216	0,642
PREVALENCIJA UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA	NE	1,374	0,241
PREVALENCIJA BROJA ANTIHIPERTENZIVA	NE		0,541

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i > 0.05 se smatra marginalno značajnim

Od vrsta antihipertenziva na početku istraživanja za liječenje 77 hipertoničara s RA upotrebljavani su: beta blokatori 15 bolesnika, ACE inhibitori 35 bolesnika, blokatori kalcijevih kanala 22 bolesnika, AT1 blokatori 1 bolesnik, diuretici 16 bolesnika, ostali antihipertenzivi 6 bolesnika. Od vrsta antihipertenziva na početku istraživanja za liječenje 53 hipertoničara s OA upotrebljavani su: beta blokatori 16 bolesnika, ACE inhibitori 38 bolesnika, blokatori kalcijevih kanala 19 bolesnika, diuretici 24 bolesnika, ostali antihipertenzivi 4 bolesnika. Od vrsta antihipertenziva na kraju istraživanja za liječenje 60 hipertoničara s RA upotrebljavani su: beta blokatori 15 bolesnika, alfa blokatori 1 bolesnik, ACE inhibitori 37 bolesnika, blokatori kalcijevih kanala 24 bolesnika, AT1 blokatori 1 bolesnik, diuretici 22 bolesnika, ostali antihipertenzivi 1 bolesnik. Od vrsta antihipertenziva na početku istraživanja za liječenje 55 hipertoničara s OA upotrebljavani su: beta blokatori 15 bolesnika, ACE inhibitori 24 bolesnika, blokatori kalcijevih kanala 22 bolesnika, AT 1 blokatori 9 bolesnika, diuretici 15 bolesnika, ostali antihipertenzivi 2 bolesnika.

Tablice 5.13a. i 5.13b. prikazuju usporedbu KV rizičnih faktora i na početku i kraju istraživanja.

Tablica 5.13a. Usporedba KV rizičnih faktora na početku istraživanja 2008/2009.

SKUPINA		N	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA PROSJEK	t-test	p
Sistolički KT 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	136,96	17,47	1,57	1,735	0,084
	OSTEOARTRITIS	77	133,17	13,35	1,52		
Dijastolički KT 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	84,30	9,19	0,83	1,961	0,051
	OSTEOARTRITIS	77	81,82	7,89	0,90		
BMI 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	28,00	5,88	0,53	-2,58	0,011
	OSTEOARTRITIS	77	30,07	4,96	0,57		
Omjer struk-bokovi 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	0,91	0,10	0,01	0,638	0,524
	OSTEOARTRITIS	77	0,90	0,08	0,01		
HAQ 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	1,65	0,93	0,08	2,438	0,016
	OSTEOARTRITIS	77	1,40	0,55	0,06		
VAS 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	6,02	2,46	0,22	0,712	0,477
	OSTEOARTRITIS	77	5,77	2,34	0,27		
GH 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	43,42	25,39	2,28	-0,237	0,813
	OSTEOARTRITIS	77	44,16	18,47	2,10		
CRP 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	22,86	27,36	2,46	6,823	0,001
	OSTEOARTRITIS	77	4,73	8,91	1,02		
SE 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	122	35,34	25,06	2,27	5,532	0,001
	OSTEOARTRITIS	74	19,70	14,49	1,68		
Kolesterol 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	5,85	1,24	0,11	-0,39	0,697
	OSTEOARTRITIS	77	5,93	1,38	0,16		
HDL 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	123	1,53	0,46	0,04	0,395	0,693
	OSTEOARTRITIS	75	1,48	1,40	0,16		
LDL 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	123	3,57	0,99	0,09	-0,716	0,449
	OSTEOARTRITIS	72	3,89	3,52	0,42		
Trigliceridi 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	1,65	0,70	0,06	-3,46	0,001
	OSTEOARTRITIS	77	2,22	1,34	0,15		
Kreatinin 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	79,03	19,95	1,79	0,971	0,408
	OSTEOARTRITIS	75	76,69	18,16	2,10		
GUK 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	5,68	1,89	0,17	-0,976	0,33
	OSTEOARTRITIS	77	5,96	2,22	0,25		

Tumač: t – Studentov t-test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, KT – krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analoga skala za procjenu boli, GH - vizualno-analoga skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi.

Tablica 5.13b. Usporedba KV rizičnih faktora na završetku istraživanja 2016/2017.

SKUPINA		N	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA PROSJEK	t-test	p
Sistolčki KT 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	131,84	18,01	1,99	-0,296	0,758
	OSTEOARTRITIS	55	132,71	14,94	2,01		
Dijastolički KT 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	80,82	9,41	1,04	0,25	0,803
	OSTEOARTRITIS	55	80,40	9,84	1,33		
BMI 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	27,90	5,42	0,60	-1,482	0,141
	OSTEOARTRITIS	55	29,27	5,16	0,70		
Omjer struk bokovi 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	0,91	0,08	0,01	-1,009	0,315
	OSTEOARTRITIS	55	0,92	0,09	0,01		
HAQ 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,60	0,87	0,10	0,444	0,658
	OSTEOARTRITIS	55	1,53	0,76	0,10		
VAS 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	80	4,96	2,38	0,27	-0,131	0,896
	OSTEOARTRITIS	55	5,02	2,50	0,34		
GH 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	80	41,54	22,17	2,48	0,285	0,776
	OSTEOARTRITIS	55	40,38	24,51	3,30		
CRP 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	12,82	17,60	1,94	2,85	0,005
	OSTEOARTRITIS	55	5,91	10,76	1,45		
SE 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	28,61	17,63	1,95	1,675	0,096
	OSTEOARTRITIS	55	23,33	18,79	2,53		
Kolesterol 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	5,86	1,00	0,11	-0,171	0,864
	OSTEOARTRITIS	55	5,90	1,31	0,18		
HDL 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,53	0,37	0,04	3,145	0,002
	OSTEOARTRITIS	55	1,34	0,35	0,05		
LDL 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	3,74	0,97	0,11	-0,92	0,36
	OSTEOARTRITIS	55	3,93	1,32	0,18		
Trigliceridi 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,62	0,78	0,09	-1522	0,13
	OSTEOARTRITIS	55	1,83	0,80	0,11		
Kreatinin 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	72,01	21,36	2,36	-0,807	0,421
	OSTEOARTRITIS	55	75,02	21,40	2,89		
GUK 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	6,39	3,16	0,35	0,214	0,831
	OSTEOARTRITIS	55	6,28	2,49	0,34		
HbA1c%	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	5,97	1,38	0,15	1,056	0,293
	OSTEOARTRITIS	55	5,71	1,42	0,19		
	OSTEOARTRITIS	77	5,96	2,22	0,25		

Tumač: t – Studentov t-test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, KT – krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analogni skala za procjenu boli, GH - vizualno-analogni skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti).

5.4. Pušenje cigareta

Pušenje cigareta predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za KVB. Iako je u svijetu, pa i u Hrvatskoj, trend pušenja cigareta u opadanju, i dalje značajan dio opće populacije u Hrvatskoj puši cigarete (31,1 %) (87.). Prevalencija pušača kod ispitivane skupine (RA) je kontinuirano veća (statistički značajna razlika) u odnosu na kontrolnu skupinu (OA), kao i u odnosu na opću populaciju gdje također postoji statistički značajna razlika u prevalenciji ($p < 0,001$) (Tablica 5.14.). Povećana prevalencija pušenja cigareta je također veća i kod preminulih u RA skupini (Tablica 5.15.). Trendovi prevalencije pušenja u ispitivanoj i kontrolnoj skupini tijekom perioda ispitivanja se nisu statistički značajno mijenjali (Tablica 5.16.). Postoji statistički značajna povezanost između pušenja cigareta i incidencije KVB za sadašnje pušače ($p = 0,028$) i pacijente koji su pušili bilo kada tijekom života ($p = 0,016$), a za kontrolnu skupinu ta povezanost nije utvrđena (Tablica 5.17.). Iako postoji trend povećane ukupne smrtnosti pušača kod RA 33,1 % naspram OA 22,1 %, kao i smrtnosti od KBV RA 70,7 % naspram OA 58,8 %, statistički značajna razlika nije pokazana. Incidencija kardiovaskularnih bolesti, prevalencija srčanih bolesti, prevalencija dijabetesa, teških infekcija, kao i zloćudnih bolesti nisu se značajno razlikovale između skupina (Tablica 5.18. i 5.19.). Također, postoji trend povećane prevalencije pušenja u zbroju – kumulativno kod preminulih i živih ispitanika oboljelih od KVB (Tablica 5.20.).

Tablica 5.14. Trend pušenja cigareta za OA 2008. – 2016. (bez preminulih i nedostupnih)

USPOREDBA 2008/9 I 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	P
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	NE	1
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	NE	0,5

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.15. Prevalencija preminulih pušača.

PREMINULIPREVALENCIJA (%)	REUMATOIDNI ARTRITIS (N=41)	OSTEOARTRITIS (N=17)	UKUPNO (N=58)
PUŠENJE CIGARETA	36,6	29,4	34,5
MUŠKI SPOL	22	17,6	20,7
ŽENSKI SPOL	78	82,4	79,3

Tablica 5.16. Trend pušenja cigareta za RA 2008/2009. – 2016/2017. (bez preminulih i nedostupnih).

USPOREDBA 2008/9 I 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	NE	1
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	NE	0,549

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.17. Povezanost pušenja cigareta i incidencije KVB

STATISTIČKI ZNAČAJNA POVEZANOST	SKUPINA REUMATIDNI ARITIRIS 2016/17.	χ^2	p	SKUPINA OSTEOARTRITIS 2016/17.	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I PUŠENJE IKADA	DA	4,849	0,028	NE		0,322
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I PUŠENJE SADA	DA	5,781	0,016	NE		0,369

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.18. Prevalencija parametara za pušače i incidenciju bolesti povezanih s pušenjem.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=124)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=77)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=55)
MUŠKI SPOL	20,2	14,3	19,5	18,2
ŽENSKI SPOL	79,8	85,7	80,5	81,8
PUŠENJE CIGARETA IKADA	46,8	27,3	52,4	25,5
PUŠENJE CIGARETA SADA	21,8	14,3	29,3	10,9
PUŠENJE CIGARETA UMRLI			36,6 (N=41)	29,4 (N=17)
INCIDENCIJA (%)				
KARDIOVASKULARNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI			31,7	30,9
SRČANA BOLEST UKUPNO OD 1. PREGLEDA ŽIVI			31,7	38,2
TEŠKA INFEKCIJA OD 1. PREGLEDA ŽIVI			9,8	9,1

INCIDENCIJA (%)			SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=55)
ZLOČUDNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI			7,3	10,9
OPERACIJE ZGLOBOVA KOD OSTEOARTRITISA				41,8
PREMINULIH UKUPNO			33,1 (N=124)	22,1 (N=77)
PREMINULIH OD KVB			70,7 (N=41)	58,8 (N=17)
UKUPNA ZA KVB (ŽIVI + PREMINULI)			43,9 (N=123)	37,5 (N=72)
UKUPNA ZA ZLOČUDNE BOLESTI (ŽIVI + PREMINULI)			8,9 (N=123)	11,1 (N=72)
UKUPNA ZA INFEKCIJA (ŽIVI + PREMINULI)			9,8 (N=123)	6,9 (N=72)

Tablica 5.19. Prevalencija pušenja i praćenih incidencija bolesti za RA-OA 2016/17.

RA-OA 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI	NE	0,01	0,912
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	DA - RA više	9,866	0,002
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	DA - RA više	6,488	0,011
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE	0,255	0,635
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI	NE	0,612	0,434
INCIDENCIJA TEŠKE INFEKCIJE	NE	0,17	0,896
INCIDENCIJA ZLOČUDNE BOLESTI	NE		0,543

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.20. Usporedba incidencije KVB i pušenja cigareta (živi + preminuli).

2016/17. RA123 OA 72	REUMATOI DNI ARTRITIS - ŽIVI	REUMATOI DNI ARTRITIS - UMRLI	OSTEOART RITIS - ŽIVI	OSTEOART RITIS - UMRLI	STAST. ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
UKUPNA INCIDENCIJA KVB (ŽIVI + PREMINULI)	26	28	17	10	NE	0,767	0,381
PREVALENCIJA PUŠENJA IKADA	43	15	14	5	DA RA>OA	8,196	0,004

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

5.5. Hiperkolesterolemija

Hiperkolesterolemija, osobito povišen LDL, predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika za razvoj KVB. Visok postotak prevalencije povišenog ukupnog kolesterola, a osobito LDL-a, primijećen je kod ispitivane (RA) i kod kontrolne skupine (OA) tijekom cijelog perioda istraživanja s trendom statistički značajnog povećanja prevalencije u ispitivanoj skupini: 2008./2009. RA 83,1 %, OA 81,8 %; 2016./2017. RA 91,5 %, OA 81,8 %. Također, i kod ispitanika koji su preminuli tijekom studije bio je visok postotak prevalencije hiperkolesterolemije, nešto veći trend porasta kod RA. Upotreba hipolipemika je općenito u obje skupine niska, ali pokazuje trend porasta na kraju istraživanja, dok je LDL upotrebom hipolipemika i dijetetskim mjerama zadovoljavajuće reguliran u oko 40 % ispitanika u obje skupine, no ovaj uzorak je premalen za relevantnu analizu (Tablica 5.21. i 5.22.)

Tablica 5.21. Prevalencija dislipidemije, broja KV faktora rizika, srčane bolesti i biološke terapije na početku i završetku istraživanja

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2008/9. (N=124)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2008/9. (N=77)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17. (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS 20016/17. (N=55)
MUŠKI SPOL	20,2	14,3	19,5	18,2
ŽENSKI SPOL	79,8	85,7	80,5	81,8
HIPERKOLESTEROLEMIJA	83,1	81,8	91,5	81,8
UPORABA STATINA (SAMO ISPITANICI S HIPERKOLESTEROLEMIJOM)	23,3 (N=103)	25,4 (N=63)	30,7 N=75	40 (N=45)
DOBRO REGULIRAN LDL SA STATINIMA (SAMO PACIJENTI S HIPERKOLESTEROLEMIJOM)	37,5 (N=24)	66,7 (N=16)	43,5 (N=23)	38,9 (N=18)
METABOLIČKI SINDROM	57,3	67,5	62,2	65,5
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 0	5,6	3,9	2,4	1,8
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 1	26,6	29,9	9,8	29,1
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 2	47,6	49,4	52,4	38,2
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 3	20,2	15,6	29,3	27,3
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 4	0,0	1,3	6,1	3,6
SRČANE BOLESTI UKUPNO / NEISHEMIJA ZA 2008, SVE ZA 2016.	16,1	16,1	37,8	49,1
BIOLOŠKA TERAPIJA SADA			14,6	
BIOLOŠKA TERAPIJA UOPĆE			18,3	
HIPERKOLESTEROLEMIJA PREMINULI			82,9 (N=41)	70,6 (N=17)
HIPERKOLESTEROLEMIJA (ŽIVI + PREMINULI)			88,6 (N=123)	79,2 (N=72)

Incidencija i smrtnost od KVB bili su općenito visoki za obje skupine tijekom perioda istraživanja i značajno se ne razlikuju između skupina za oboljele niti za oboljele + preminule kumulativno (Tablica 5.22. i 5.23.).

Tablica 5.22. Incidencija KVB za RA i OA skupine.

INCIDENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=55)
KARDIOVASKULARNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	31,7	30,9
PERIFERNE ARTERIJSKA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	2,4	3,6
TRANZITORNA ISHEMIČNA ATAKA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	4,9	3,6
MOŽDANI UDAR OD 1. PREGLEDA ŽIVI	4,9	9,1
AKUTNI INFARKT MIOKARDA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	6,1	7,3
ANGINA PEKTORIS OD 1. PREGLEDA ŽIVI	7,3	9,1
KORONARNA BOLEST - DRUGI OBLICI OD 1. PREGLEDA ŽIVI	2,4	3,6
ANEURIZMA AORTE OD 1. PREGLEDA ŽIVI	0,0	1,8
UKUPNA ZA KVB (ŽIVI + PREMINULI)	43,9 (N=123)	37,5 (N=72)
UKUPNA ZA MOŽDANI UDAR (ŽIVI + PREMINULI)	4,9 (N=123)	11,1 (N=72)
UKUPNA ZA INFARKT MIOKARDA (ŽIVI + PREMINULI)	4,9 (N=123)	9,7 (N=72)
UKUPNA ZA ANEURIZMU AORTE (ŽIVI + PREMINULI)	1,6 (N=123)	1,4 (N=72)

Tablica 5.23. Ukupan broj preminulih i broj preminulih od KVB, poznati podatci za hiperkolesterolemiju za preminule tijekom perioda istraživanja.

PREMINULI PREVALENCIJA (%)	REUMATOIDNI ARTRITIS (N=41)	OSTEOARTRITIS (N=17)	UKUPNO (N=58)
HIPERKOLESTEROLEMIJA	82,9	70,6	79,3
MUŠKI SPOL	22	17,6	20,7
ŽENSKI SPOL	78	82,4	79,3
PREMINULI INCIDENCIJA (%)			
PREMINULIH UKUPNO	33,1 (N=124)	22,1 (N=77)	28,9 (N=201)
PREMINULIH OD KVB	70,7 (N=41)	58,8 (N=17)	65,5 (N=58)

Unutar ispitivane skupine (RA) tijekom perioda istraživanja primijećeno je statistički značajno povećanje prevalencije hiperkolesterolemije u odnosu na početak istraživanja, povećan trend upotrebe hipolipemika (najčešće statina), ali ne i razlika u boljoj regulaciji vrijednosti LDL-a (Tablica 5.24a.)

Tablica 5.24a. Longitudinalna usporedba unutar ispitivane (RA) skupine (bez preminulih i nedostupnih).

USPOREDBA 2008/9 I 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	P
PREVALENCIJA GLUKOKORTIKOIDI	NE	0,332
PREVALENCIJA VISOK KOLESTEROL	DA	0,035
PREVALENCIJA UPOTREBA STATINA	NE – MARGINALNO VEĆA UPOTREBA 2016/17.	0,096
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRAN LDL	NE	0,375
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	0,18

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i > 0.05 se smatra marginalno značajnim

Usporedbom apsolutnih brojeva pacijenata za RA 2008./2009. i 2016./2017. za BMI: 38 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 44 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,242$); omjer struk/bokovi: 39 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 37 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 6 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,94$); kolesterol: 37 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 45 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,23$); HDL: 46 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 35 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 1 pacijent je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,405$); LDL: 32 pacijenata je imalo manji

broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 50 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se značajno povećao broj pacijenata s povišenim LDL-on na kraju istraživanja u odnosu na početak istraživanja ($p = 0,046$); trigliceridi: 43 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 38 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 1 pacijent je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,733$).

Unutar kontrolne skupine (OA) tijekom perioda istraživanja primijećeno je statistički značajno povećanje srčane bolesti općenito, kao i upotrebe hipolipemika, no nije bilo razlike u prevalenciji hiperkolesterolemije, kao ni razlike u regulaciji vrijednosti LDL-a, unatoč povećanoj upotrebi hipolipemika.

Tablica 5.24b. Longitudinalna usporedba unutar kontrolne (OA) skupine (bez preminulih i nedostupnih).

USPOREDBA 2008/9 I 20016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA SRČANA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA HIPERKOLESTEROLEMIJA	NE	1
PREVALENCIJA UPOTREBA STATINA	DA	0,012
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRAN LDL	NE	1
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	1

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Usporedbom apsolutnih brojeva pacijenata za OA 2008./2009. i 2016./2017. za faktore rizika za KVB: 3 pacijenata je imalo manji broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 18 pacijenata je imalo veći broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 34 pacijenata je imao isti broj RF 2016./2017. kao i 2008./2009., što predstavlja statistički značajno povećan broj pacijenata s većim brojem RF za KVB na kraju istraživanja ($p < 0,001$); BMI: 26 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 29 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,897$); omjer struk/bokovi: 17

pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 36 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što predstavlja statistički značajno povećan broj pacijenata s većim omjerom struk/bokovi na kraju istraživanja ($p < 0,001$); kolesterol: 34 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 21 pacijent je imao veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,337$); HDL: 27 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 24 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,757$); LDL: 23 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 29 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,367$); trigliceridi: 33 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 20 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,074$), no postoji trend smanjenja broja pacijenata s povišenim trigliceridima.

Usporedbom ispitivane i kontrolne skupine tijekom trajanja istraživanja općenito nisu pronađene statistički značajne razlike u prevalenciji povišenog kolesterola i drugih lipidnih parametara. Tijekom istraživanja kod RA skupine je pokazan trend povišenja prevalencije hiperkolesterolemije u odnosu na OA, ali nedovoljno da bi se statistički značajno razlikovao. Također, u RA skupini je primijećen trend povećanja broja faktora rizika KBV tijekom trajanja istraživanja. Na početku istraživanja RA skupina je imala statistički značajno niže koncentracije triglicerida u plazmi, a na kraju su vrijednosti bile podjednake za obje skupine, također koncentracije HDL-a su kod RA skupine na kraju istraživanja bile statistički značajno veće nego kod OA skupine, a prvoj viziti se ta razlika nije primjećivala. Za ostale mjerene lipidne parametre nije bilo statistički značajne razlike između skupina tijekom trajanja istraživanja (Tablica 5.25a i 5.25b.).

Tablica 5.25a. Usporedba RA i OA skupine na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.

RA-OA 2008/9.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
PREVALENCIJA VISOK KOLESTEROL	NE	0,051	0,821
PREVALENCIJA UPOTREBA STATINA	NE	0,06	0,806
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRAN LDL	NE - OA MARGINALNO BOLJE	3,143	0,076
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	2,112	0,146
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,677
PREVALENCIJA SRČANE BOLESTI - NE KVB	NE	1,628	0,202

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i >0.05 se smatra marginalno značajnim

Tablica 5.25b. Usporedba RA i OA skupine na završnoj viziti 2016/2017.

RA-OA 2016/17.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNA BOLEST	NE	0,01	0,912
PREVALENCIJA VISOK KOLESTEROL	NE - RA MARGINALNO VIŠE	2,818	0,093
PREVALENCIJA UPOTREBA STATINA	NE	0,062	0,803
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRAN LDL	NE	0,088	0,767
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	0,151	0,698
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE - RA MARGINALNO VIŠE		0,052
PREVALENCIJA SRČANE BOLESTI - KVB + OSTALE	NE	1,718	0,19

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i >0.05 se smatra marginalno značajnim

Tablice 5.26a. i 5.26b. prikazuju usporedbu KV rizičnih faktora na početku i kraju istraživanja.

Tablica 5.26a. Usporedba KV rizičnih faktora na početku istraživanja 2008/2009.

SKUPINA		N	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA PROSJEK	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	t	p
Sistolčki KT 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	136,96	17,47	1,57	NE MARGINALNO RA veći	1,735	0,084
	OSTEOARTRITIS	77	133,17	13,35	1,52			
Dijastolički KT 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	84,30	9,19	0,83	NE MARGINALNO RA veći	1,961	0,051
	OSTEOARTRITIS	77	81,82	7,89	0,90			
BMI 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	28,00	5,88	0,53	DA RA ima manji	-2,58	0,011
	OSTEOARTRITIS	77	30,07	4,96	0,57			
Omjer struk-bokovi 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	0,91	0,10	0,01	NE	0,638	0,524
	OSTEOARTRITIS	77	0,90	0,08	0,01			
HAQ 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	1,65	0,93	0,08	DA RA ima veći	2,438	0,016
	OSTEOARTRITIS	77	1,40	0,55	0,06			
VAS 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	6,02	2,46	0,22	NE	0,712	0,477
	OSTEOARTRITIS	77	5,77	2,34	0,27			
GH 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	43,42	25,39	2,28	NE	-0,237	0,813
	OSTEOARTRITIS	77	44,16	18,47	2,10			
CRP 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	22,86	27,36	2,46	DA	6,823	0,001
	OSTEOARTRITIS	77	4,73	8,91	1,02			
SE 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	122	35,34	25,06	2,27	DA	5,532	0,001
	OSTEOARTRITIS	74	19,70	14,49	1,68			
Kolesterol 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	5,85	1,24	0,11	NE	-0,39	0,697
	OSTEOARTRITIS	77	5,93	1,38	0,16			
HDL 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	123	1,53	0,46	0,04	NE	0,395	0,693
	OSTEOARTRITIS	75	1,48	1,40	0,16			
LDL 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	123	3,57	0,99	0,09	NE	-0,716	0,449
	OSTEOARTRITIS	72	3,89	3,52	0,42			
Trigliceridi 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	1,65	0,70	0,06	DA RA ima manje	-3,46	0,001
	OSTEOARTRITIS	77	2,22	1,34	0,15			
Kreatinin 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	79,03	19,95	1,79	NE	0,971	0,408
	OSTEOARTRITIS	75	76,69	18,16	2,10			
GUK 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	5,68	1,89	0,17	NE	-0,976	0,33
	OSTEOARTRITIS	77	5,96	2,22	0,25			

Tumač: t – Studentov t-test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, KT – krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analogni skala za procjenu boli, GH - vizualno-analogni skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi.

Tablica 5.26b. Usporedba KV rizičnih faktora na završetku istraživanja 2016/2017.

SKUPINA		N	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA PROSJEK	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	t	p
Sistolički KT 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	131,84	18,01	1,99	NE	-0,296	0,758
	OSTEOARTRITIS	55	132,71	14,94	2,01			
Dijastolički KT 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	80,82	9,41	1,04	NE	0,25	0,803
	OSTEOARTRITIS	55	80,40	9,84	1,33			
BMI 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	27,90	5,42	0,60	NE	-1,482	0,141
	OSTEOARTRITIS	55	29,27	5,16	0,70			
Omjer struk-bokovi 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	0,91	0,08	0,01	NE	-1,009	0,315
	OSTEOARTRITIS	55	0,92	0,09	0,01			
HAQ 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,60	0,87	0,10	NE	0,444	0,658
	OSTEOARTRITIS	55	1,53	0,76	0,10			
VAS 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	80	4,96	2,38	0,27	NE	-0,131	0,896
	OSTEOARTRITIS	55	5,02	2,50	0,34			
GH 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	80	41,54	22,17	2,48	NE	0,285	0,776
	OSTEOARTRITIS	55	40,38	24,51	3,30			
CRP 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	12,82	17,60	1,94	DA RA ima veći	2,85	0,005
	OSTEOARTRITIS	55	5,91	10,76	1,45			
SE 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	28,61	17,63	1,95	NE - MARGINALN O RA veći	1,675	0,096
	OSTEOARTRITIS	55	23,33	18,79	2,53			
Kolesterol 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	5,86	1,00	0,11	NE	-0,171	0,864
	OSTEOARTRITIS	55	5,90	1,31	0,18			
HDL 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,53	0,37	0,04	DA RA ima veći	3,145	0,002
	OSTEOARTRITIS	55	1,34	0,35	0,05			
LDL 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	3,74	0,97	0,11	NE	-0,92	0,36
	OSTEOARTRITIS	55	3,93	1,32	0,18			
Trigliceridi 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,62	0,78	0,09	NE	-1522	0,13
	OSTEOARTRITIS	55	1,83	0,80	0,11			
Kreatinin 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	72,01	21,36	2,36	NE	-0,807	0,421
	OSTEOARTRITIS	55	75,02	21,40	2,89			
GUK 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	6,39	3,16	0,35	NE	0,214	0,831
	OSTEOARTRITIS	55	6,28	2,49	0,34			
HbA1c%	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	5,97	1,38	0,15	NE	1,056	0,293
	OSTEOARTRITIS	55	5,71	1,42	0,19			

Tumač: t – Studentov t-test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, KT – krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analoga skala za procjenu boli, GH - vizualno-analoga skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti).

5.6. Šećerna bolest

Šećerna bolest predstavlja jedan od najvažnijih faktora uzroka KVB, osobito utječe na pojavu drugih faktora rizika i djeluje sinergistički s njima – stvarajući *clustering*. Dobra kontrola šećerne bolesti je ključna za prevenciju nastanka mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Prevalencija šećerne bolesti na prvoj viziti za RA iznosila je 16,1 %, a za OA 16,9 %, dok je na završnoj viziti prevalencija gotovo udvostručena: RA 32,9 %; OA 29,1 %, no prevalencija šećerne bolesti između ispitivane kontrolne skupine statistički se značajno ne razlikuje. Prevalencija upotrebe glukokortikoida kod RA skupine nije se značajnije mijenjala tijekom trajanja istraživanja: 74,2 % na prvoj viziti i 76,8 % na završnoj viziti. Kontrola šećerne bolesti prema vrijednosti HbA1c je bila nešto lošija kod ispitivane (RA) skupine 22,2 % naspram 31,25 % kod OA skupine, no uzorak ispitanika je premalen za relevantniju analizu. Kod umrlih pacijenata prevalencija šećerne bolesti je bila nešto veća kod OA skupine nego RA skupine: 41,2 % naspram 29,3 %, no i ovdje je uzorak ispitanika premalen za relevantnu analizu (Tablica 5.27.).

Tijekom istraživanja pokazana je statistički značajna povezanost incidencije KVB i šećerne bolesti, kao i metaboličkog sindroma za ispitivanu i kontrolnu skupinu (Tablica 5.28.).

Tablica 5.27. Opće karakteristike ispitanika, prevalenciju i broj poznatih KV rizičnih faktora na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2008/9. (N=124)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2008/9. (N=77)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17. (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS 20016/17. (N=55)
MUŠKI SPOL	20,2	14,3	19,5	18,2
ŽENSKI SPOL	79,8	85,7	80,5	81,8
UPOTREBA GLUKOKORTKOIDA SADA	74,2		76,8	
ŠEĆERNA BOLEST	16,1	16,9	32,9	29,1
DOBRO REGULIRANA ŠEĆERNA BOLEST PREMA HbA1c (SAMO ISPITANICI S DIJABETESOM)			22,2 (N=27)	31,25 (N=16)
HIPERKOLESTEROLEMIJA	83,1	81,8	91,5	81,8
METABOLIČKI SINDROM	57,3	67,5	62,2	65,5
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 0	5,6	3,9	2,4	1,8
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 1	26,6	29,9	9,8	29,1
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 2	47,6	49,4	52,4	38,2
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 3	20,2	15,6	29,3	27,3
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 4	0,0	1,3	6,1	3,6
SRČANE BOLESTI UKUPNO / NEISHEMIJA ZA 2008, SVE ZA 2016	16,1	16,1	37,8	49,1
ŠEĆERNA BOLEST PREMINULI			29,3 (N=41)	41,2 (N=17)
ŠEĆERNA BOLEST (ŽIVI + PREMINULI)			31,7 (N=123)	31,9 (N=72)
HIPERKOLESTEROLEMIJA (ŽIVI + PREMINULI)			88,6 (N=123)	79,2 (N=72)

Tablica 5.28. Incidencija KVB povezanih s šećernom bolešću.

INCIDENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS – VIZITA 2016/17 (N=55)
KARDIOVASKULARNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	31,7	30,9
PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	2,4	3,6
TRANZITORNA ISHEMIČNA ATAKA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	4,9	3,6
MOŽDANI UDAR OD 1. PREGLEDA ŽIVI	4,9	9,1
AKUTNI INFARKT MIOKARDA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	6,1	7,3
ANGINA PEKTORIS OD 1. PREGLEDA ŽIVI	7,3	9,1
KORONARNA BOLEST - DRUGI OBLICI OD 1. PREGLEDA ŽIVI	2,4	3,6
ANEURIZMA AORTE OD 1. PREGLEDA ŽIVI	0,0	1,8
UKUPNA ZA KVB (ŽIVI + PREMINULI)	43,9 (N=123)	37,5 (N=72)
UKUPNA ZA MOŽDANI UDAR (ŽIVI + PREMINULI)	4,9 (N=123)	11,1 (N=72)
UKUPNA ZA INFARKT MIOKARDA (ŽIVI + PREMINULI)	4,9 (N=123)	9,7 (N=72)
UKUPNA ZA ANEURIZMU AORTE (ŽIVI + PREMINULI)	1,6 (N=123)	1,4 (N=72)

Incidencija KVB svih oblika kod pacijenata koji su završili istraživanje, kao i kada se njima pribroje preminuli (kumulativno), nije se statistički značajno razlikovala (Tablica 5.29. i 5.30.).

Tablica 5.29. Prevalencija šećerne bolesti na kraju istraživanja (živi + preminuli).

SAMO ZA 2016/17. RA 123, OA 72	REUMATOIDNI ARTRITIS - ŽIVI	REUMATOIDNI ARTRITIS - UMRLI	OSTEOARTRITIS - ŽIVI	OSTEOARTRITIS - UMRLI	STAT. ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	27	12	16	7	NE	0,001	0,973

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.30. Povezanost incidencije KBV sa šećernom bolesti i metaboličkim sindromom.

STATISTIČKI ZNAČAJNA POVEZANOST	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS 2016/17	χ^2	p	SKUPINA OSTEOARTRITIS 2016/17	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I DIJABETES	DA	7,544	0,06	DA		0,022
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I METABOLIČKI SINDROM	NE - POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST	3,512	0,061	DA	5,647	0,017
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I BROJ RIZIČNIH FAKTORA KVB	NE		0,113	NE - POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST		0,079

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i >0.05 se smatra marginalno značajnim

Tijekom istraživanja u RA i OA, prevalencija šećerne bolesti se statistički značajno povećala, kao i prevalencija srčanih bolesti u OA skupini (Tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Longitudinalna usporedba za RA i OA unutar skupina 2008/2009. – 2016/2017. (bez preminulih i nedostupnih).

USPOREDBA RA 2008/9. i 2016/17.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA GLUKOKORTIKOIDI	NE	0,332
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	0,18

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

USPOREDBA OA 2008/9. i 2016/17.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA SRČANA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	1

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Usporedbom apsolutnih brojeva pacijenata za RA 2008./2009. i 2016./2017. za broj rizičnih faktora za KVB: 3 pacijenata je imalo manji broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 38 pacijenata je imalo veći broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 41 pacijent je imao isti broj RF 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s povećanim brojem rizičnih faktora statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,001$); BMI: 38 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 44 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,242$); omjer struk/bokovi: 39 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 37 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 6 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema razlike ($p = 0,94$); GUK: 32 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 47 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 3 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s povećanim vrijednostima GUK statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,017$).

Usporedbom apsolutnih brojeva pacijenata za OA 2008./2009. i 2016./2017. za broj rizičnih faktora za KVB: 3 pacijenata je imalo manji broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 18 pacijenata je imalo veći broj RF 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 34 pacijenata je imalo isti broj RF 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s povećanim brojem rizičnih faktora statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,001$); BMI: 26 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 29 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,897$); omjer struk/bokovi: 17 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 36 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s povećanim omjerom struk/bokovi statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p < 0,001$); GUK: 21 pacijent je imao manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 32 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,12$).

Iz tablice je vidljivo da se za vrijeme trajanja istraživanja za RA apsolutni broj pacijenata s većim brojem KVB rizičnih faktora povećao, kao i apsolutni broj pacijenata s većim

vrijednostima GUK-a, dok se za OA apsolutni broj pacijenata s većim brojem KVB rizičnih faktora povećao, kao i broj pacijenata s povećanim omjerom struk/bokovi.

Kada se usporede ispitivana (RA) i kontrolna (OA) skupina, ne postoji statistički značajna razlika u prevalenciji šećerne bolesti tijekom trajanja studije, osim trenda povećanja prevalencije ukupnog broja faktora rizika za KVB (Tablica 5.32a. i 5.32b.).

Tablica 5.32a. Usporedba RA i OA skupine na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.

RA-OA 2008/9.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE	0,02	0,888
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	2,112	0,146
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,677
PREVALENCIJA SRČANE BOLESTI - NE KVB	NE	1,628	0,202

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.32b. Usporedba RA i OA skupine na završnoj viziti 2016/2017.

RA-OA 2016/17.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI	NE	0,01	0,912
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE	0,255	0,635
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRANA ŠEĆERNA BOLEST	NE		0,719
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	0,151	0,698
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE – trend RA više		0,052
PREVALENCIJA SRČANE BOLESTI - KVB + OSTALE	NE	1,718	0,19
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI	NE	0,612	0,434

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablice 5.33a. i 5.33b. prikazuju usporedbu KV rizičnih faktora na početku i na kraju istraživanja.

Tablica 5.33a. Usporedba KV rizičnih faktora na početku istraživanja 2008/2009.

SKUPINA	N	PROSJEK	STD DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA PROSJEK	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	t	p	
Sistolički KT 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	136,96	17,47	1,57	NE MARGINALNO RA veći	1,735	0,084
	OSTEOARTRITIS	77	133,17	13,35	1,52			
Dijastolički KT 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	84,30	9,19	0,83	NE MARGINALNO RA veći	1,961	0,051
	OSTEOARTRITIS	77	81,82	7,89	0,90			
BMI 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	28,00	5,88	0,53	DA RA ima manji	-2,58	0,011
	OSTEOARTRITIS	77	30,07	4,96	0,57			
Omjer struk-bokovi 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	0,91	0,10	0,01	NE	0,638	0,524
	OSTEOARTRITIS	77	0,90	0,08	0,01			
HAQ 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	1,65	0,93	0,08	DA RA ima veći	2,438	0,016
	OSTEOARTRITIS	77	1,40	0,55	0,06			
VAS 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	6,02	2,46	0,22	NE	0,712	0,477
	OSTEOARTRITIS	77	5,77	2,34	0,27			
GH 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	43,42	25,39	2,28	NE	-0,237	0,813
	OSTEOARTRITIS	77	44,16	18,47	2,10			
CRP 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	22,86	27,36	2,46	DA	6,823	0,001
	OSTEOARTRITIS	77	4,73	8,91	1,02			
SE 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	122	35,34	25,06	2,27	DA	5,532	0,001
	OSTEOARTRITIS	74	19,70	14,49	1,68			
Kolesterol 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	5,85	1,24	0,11	NE	-0,39	0,697
	OSTEOARTRITIS	77	5,93	1,38	0,16			
HDL 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	123	1,53	0,46	0,04	NE	0,395	0,693
	OSTEOARTRITIS	75	1,48	1,40	0,16			
LDL 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	123	3,57	0,99	0,09	NE	-0,716	0,449
	OSTEOARTRITIS	72	3,89	3,52	0,42			
Trigliceridi 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	1,65	0,70	0,06	DA RA ima manje	-3,46	0,001
	OSTEOARTRITIS	77	2,22	1,34	0,15			
Kreatinin 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	79,03	19,95	1,79	NE	0,971	0,408
	OSTEOARTRITIS	75	76,69	18,16	2,10			
GUK 2008	REUMATOIDNI ARTRITIS	124	5,68	1,89	0,17	NE	-0,976	0,33
	OSTEOARTRITIS	77	5,96	2,22	0,25			

Tumač: t – Studentov t-test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, KT – krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analoga skala za procjenu boli, GH - vizualno-analoga skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi.

Tablica 5.33b. Usporedbu KV rizičnih faktora na završetku istraživanja 2016/2017.

SKUPINA	N	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD. POGREŠKA PROSJEK	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	t	p	
Sistolički KT 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	131,84	18,01	1,99	NE	-0,296	0,758
	OSTEOARTRITIS	55	132,71	14,94	2,01			
Dijastolički KT 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	80,82	9,41	1,04	NE	0,25	0,803
	OSTEOARTRITIS	55	80,40	9,84	1,33			
BMI 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	27,90	5,42	0,60	NE	-1,482	0,141
	OSTEOARTRITIS	55	29,27	5,16	0,70			
Omjer struk-bokovi 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	0,91	0,08	0,01	NE	-1,009	0,315
	OSTEOARTRITIS	55	0,92	0,09	0,01			
HAQ 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,60	0,87	0,10	NE	0,444	0,658
	OSTEOARTRITIS	55	1,53	0,76	0,10			
VAS 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	80	4,96	2,38	0,27	NE	-0,131	0,896
	OSTEOARTRITIS	55	5,02	2,50	0,34			
GH 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	80	41,54	22,17	2,48	NE	0,285	0,776
	OSTEOARTRITIS	55	40,38	24,51	3,30			
CRP 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	12,82	17,60	1,94	DA RA ima veći	2,85	0,005
	OSTEOARTRITIS	55	5,91	10,76	1,45			
SE 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	28,61	17,63	1,95	NE - MARGINALN O RA veći	1,675	0,096
	OSTEOARTRITIS	55	23,33	18,79	2,53			
Kolesterol 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	5,86	1,00	0,11	NE	-0,171	0,864
	OSTEOARTRITIS	55	5,90	1,31	0,18			
HDL 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,53	0,37	0,04	DA RA ima veći	3,145	0,002
	OSTEOARTRITIS	55	1,34	0,35	0,05			
LDL 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	3,74	0,97	0,11	NE	-0,92	0,36
	OSTEOARTRITIS	55	3,93	1,32	0,18			
Trigliceridi 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	1,62	0,78	0,09	NE	-1522	0,13
	OSTEOARTRITIS	55	1,83	0,80	0,11			
Kreatinin 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	72,01	21,36	2,36	NE	-0,807	0,421
	OSTEOARTRITIS	55	75,02	21,40	2,89			
GUK 2016	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	6,39	3,16	0,35	NE	0,214	0,831
	OSTEOARTRITIS	55	6,28	2,49	0,34			
HbA1c%	REUMATOIDNI ARTRITIS	82	5,97	1,38	0,15	NE	1,056	0,293
	OSTEOARTRITIS	55	5,71	1,42	0,19			

Tumač: t – Studentov t-test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, KT – krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analogni skala za procjenu boli, GH - vizualno-analogni skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti).

U usporedbi prevalencije šećerne bolesti opće populacije u Hrvatskoj ispitivane skupine (RA) postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s dijabetesom ($z = 8,104$, $p < 0,0001$), kao i za kontrolnu skupinu (OA) postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s dijabetesom ($z = 5,605$, $p < 0,0001$).

Tablica 5.34. Usporedba šećerne bolesti i hiperkoleserolemije kod preminulih ispitanika.

PREMINULI PREVALENCIJA (%)	REUMATOIDNI ARTRITIS (N=41)	OSTEOARTRITIS (N=17)	UKUPNO (N=58)
HIPERKOLESTEROLEMIJA	82,9	70,6	79,3
ŠEĆERNA BOLEST	29,3	41,2	32,8
MUŠKI SPOL	22	17,6	20,7
ŽENSKI SPOL	78	82,4	79,3
PREMINULI INCIDENCIJA (%)			
PREMINULIH UKUPNO	33,1 (N=124)	22,1 (N=77)	28,9 (N=201)
PREMINULIH OD KVB	70,7 (N=41)	58,8 (N=17)	65,5 (N=58)

Kod preminulih ispitanika postoji nešto veća prevalencija dijagnosticirane šećerne bolesti kod OA, a prevalencija šećerne bolesti kod preminulih od KVB pokazuje veći postotak, no ovaj uzorak je premalen za relevantnu analizu (Tablica 5.34.).

5.7. Metabolički sindrom

Metabolički sindrom predstavlja udruženu pojavu kardiovaskularnih faktora rizika i uključuje abdominalnu odnosno centralnu debljinu, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju i šećernu bolest ili inzulinsku rezistenciju. Na prvoj viziti prevalencija metaboličkog sindroma kod RA je bila 57,3 %, a kod OA 67,5 %, dok je na završnoj viziti kod RA bila 62,2 %, a kod OA 65,5 % (Tablica 4.35.). Usporedbom ispitivane skupine (RA) i kontrolne skupine (OA) tijekom cijelog trajanja istraživanja nije nađena statistički značajna razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma.

Tablica 5.35. Opće karakteristike ispitanika, prevalenciju i broj poznatih KV faktora rizika na prvoj (uključnoj) viziti 2008/2009.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=124)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=77)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS 20016/17 (N=55)
MUŠKI SPOL	20,2	14,3	19,5	18,2
ŽENSKI SPOL	79,8	85,7	80,5	81,8
UPOTREBA GLUKOKORTIKOIDA SADA	74,2		76,8	
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	62,1	68,8	73,2	80,0
ŠEĆERNA BOLEST	16,1	16,9	32,9	29,1
HIPERKOLESTEROLEMIJA	83,1	81,8	91,5	81,8
METABOLIČKI SINDROM	57,3	67,5	62,2	65,5
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 0	5,6	3,9	2,4	1,8
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 1	26,6	29,9	9,8	29,1
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 2	47,6	49,4	52,4	38,2
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 3	20,2	15,6	29,3	27,3
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 4	0,0	1,3	6,1	3,6
SRČANE BOLESTI UKUPNO / NEISHEMIJA ZA 2008, SVE ZA 2016	16,1	16,1	37,8	49,1

Statističkom analizom je pokazano postojanje značajne povezanosti metaboličkog sindroma i incidencije KVB kod OA i granično značajna povezanost – trend kod RA (Tablica 5.36.).

Tablica 5.36. Povezanost incidencije MetS i KVB.

STATISTIČKI ZNAČAJNA POVEZANOST	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS 2016/17	χ^2	p	SKUPINA OSTEOARTRITIS 2016/17	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I HIPERTENZIJA	DA	4,534	0,033	NE		0,471
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I INCIDENCIJA HIPERTENZIJA	NE		1	NE		0,464
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I ŠEĆERNA BOLEST	DA	7,544	0,06	DA		0,022
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I HIPERKOLESTEROLEMIJA	DA	5,577	0,018	NE		1
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I METABOLIČKI SINDROM	NE - POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST	3,512	0,061	DA	5,647	0,017
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I BROJ RIZIČNIH FAKTORA KVB	NE		0,113	NE - POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST		0,079

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i >0.05 se smatra marginalno značajnim

Usporedbom unutar skupina nije uočena statistički značajna razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma, mada je kod RA prisutan trend porasta prevalencije, a kod OA prevalencija stagnira (Tablica 5.37. i 5.38.).

Tablica 5.37. Longitudinalna usporedba za RA 2008/2009. i 2016/2017.

USPOREDBA 2008/9. i 2016/17.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	DA	0,001
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA VISOK KOLESTEROL	DA	0,035
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	0,18

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.38. Longitudinalna usporedba za OA 2008/2009. i 2016/2017.

USPOREDBA 2008/9. i 2016/17.	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	p
PREVALENCIJA SRČANA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	DA	0,016
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	DA	0,001
PREVALENCIJA HIPERKOLESTEROLEMIJA	NE	1
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	1

Tumač: $p < 0.05$ se smatra značajnim

Kod usporedbe apsolutnih brojeva za RA 2008./2009. i 2016./2017. za BMI: 38 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 44 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,242$); omjer struk/bokovi: 39 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 37 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 6 pacijenata je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,94$); kolesterol: 37 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 45 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statistički značajne razlike ($p = 0,23$); HDL: 46 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 35 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 1 pacijent je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009. te se statistički ne razlikuju ($p = 0,405$); LDL 32 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 50 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s povišenim LDL-om statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p = 0,046$); trigliceridi: 43 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 38 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 1 pacijent je imao isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se statistički ne razlikuju ($p = 0,733$); GUK: 32 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 47 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 3 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se broj pacijenata s većim vrijednostima GUK-a statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p = 0,017$).

Za usporedbu apsolutnih brojeva za OA 2008./2009. i 2016./2017. BMI: 26 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 29 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da se statistički ne razlikuju ($p = 0,897$); omjer struk/bokovi: 17 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 36 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009, što znači da se broj pacijenata s povećanim omjerom struk/bokovi statistički značajno povećao 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p = 0,001$); kolesterol: 34 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 21 pacijent je imao veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009, 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statističke razlike ($p = 0,337$); HDL 27 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 24 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statističke razlike ($p = 0,757$), LDL 23 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 29 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 0 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statističke razlike ($p = 0,367$); trigliceridi: 33 pacijenata je imalo manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 20 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., analiza pokazuje trend smanjenja broja pacijenata s povišenim trigliceridima 2016./2017. u odnosu na 2008./2009. ($p = 0,074$), no nedovoljno da bude statistički značajno; GUK: 21 pacijent je imao manji broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 32 pacijenata je imalo veći broj 2016./2017. u odnosu na 2008./2009., 2 pacijenata je imalo isti broj 2016./2017. kao i 2008./2009., što znači da nema statističke razlike ($p = 0,12$).

Usporedbom prevalencije metaboličkog sindroma, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, hiperkolesterolemije i broja faktora rizika nije pokazana statistički značajna razlika u navedenim parametrima 2008./2009. i 2016./2017., trendove povećanja pokazale su vrijednosti kolesterola i ukupnog broja faktora rizika za RA 2016/17 (Tablica 4.39a. i 4.39b.).

Tablica 5.39a. Usporedba prevalencije za prvu (uključnu) vizitu 2008/2009.

RA-OA 2008/9	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	NE	0,943	0,332
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE	0,02	0,888
PREVALENCIJA VISOK KOLESTEROL	NE	0,051	0,821
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	2,112	0,146
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,677

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim

Tablica 5.39b. Usporedba prevalencije i incidencije za završnu vizitu 2016/2017.

RA-OA 2016/17	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNA BOLEST	NE	0,01	0,912
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	NE	0,84	0,359
INCIDENCIJA HIPERTENZIJA	NE	0,479	0,489
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE	0,255	0,635
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRANA ŠEĆERNA BOLEST	NE		0,719
PREVALENCIJA VISOK KOLESTEROL	NE – RA MARGINALNO VEĆI	2,818	0,093
PREVALENCIJA UPOTREBA STATINA	NE	0,062	0,803
PREVALENCIJA DOBRO REGULIRAN LDL	NE	0,088	0,767
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	0,151	0,698
PREVALENCIJA PROSJEČNOG BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE – RA MARGINALNO VEĆI		0,052
PREVALENCIJA SRČANE BOLESTI - KVB + OSTALE	NE	1,718	0,19

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i > 0.05 se smatra marginalno značajnim

5.8. Tjelesna aktivnost.

Tjelesna aktivnost, iako pripada u važne promjenjive faktore rizika KVB, nije posebno ispitivana u ovom istraživanju, procijenjena je indirektno putem HAQ (*Health assessment questionnaire*) upitnika. Rezultati prosječne vrijednosti za HAQ prve vizite su za RA 1,65; za OA 1,40 ($p < 0,02$), a završne vizite za RA 1,60; za OA 1,53 ($p = 0,66$). Iz navedenog postoji statistički značajna razlika između ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine za prvu, ali ne i za završnu vizitu. Postojanje kronične boli kao mogućeg ograničavajućeg faktora ispitivano je putem vizualno-analogne skale (VAS), rezultati prosječnih vrijednosti prve vizite za RA su 6,02; za OA 5,77 ($p = 0,48$), a završne vizite su za RA 4,96; za OA 5,02 ($p = 0,90$), što govori da ne postoji statistički značajna razlika kronične boli između ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine tijekom cijelog perioda istraživanja. Također je učinjena procjena općeg zdravstvenog stanja putem vizualno-analogne skale, rezultati prosječnih vrijednosti prve vizite su za RA 44; za OA 44,8 ($p = 0,81$), a završne vizite su za RA 41,5; za OA 40,3 ($p = 0,78$) i nisu se statistički značajno razlikovali. Iz navedenog se može indirektno zaključiti da je fizička aktivnost kod RA i OA reducirana u odnosu na opću zdravu populaciju te da predstavlja značajan faktor rizika za razvoj KVB, kao i da podjednako pogađa obje skupine (bolesti), uz nešto veću fizičku onesposobljenost oboljelih od RA.

5.9 Incidencija KVB

Na početku studije niti jedan ispitanik ispitivane (RA) ili kontrolne skupine (OA) nije imao dijagnosticiranu kardiovaskularnu bolest niti srčanu dekompenzaciju – isključni kriteriji. Mogli su imati dijagnosticirane manje srčane probleme poput blagih valvularnih regurgitacija/stenoza, blage hipertenzivne bolesti srca i sl. Tijekom perioda istraživanja signifikantan broj ispitanika je razvio KVB, incidencija za ispitanike dostupne na kraju istraživanja za RA je bila 31,7 %, a za OA 30,9 %, kumulativno za žive + preminule na kraju istraživanja za RA: 43,9 %, za OA 37,5 %, što predstavlja visok postotak incidencije u obje skupine (Tablica 4.40.). Broj nedostupnih iz drugih razloga je zanemariv u ukupnom izračunu (ukupno 6 ispitanika). Rezultati pokazuju da u ukupnom morbiditetu i mortalitetu prevladavaju kronične srčane bolesti, dok je broj akutnih kardiovaskularnih u znatno manjem postotku incidencije za obje skupine. Usporedba incidencije KVB za ispitivanu i kontrolnu skupinu nije pokazala statistički značajnu razliku incidencije KVB između skupina χ^2 0,477, $p = 0,490$. Također, nije bilo statistički značajne razlike između skupina u analizi pojedinih bolesti, osim većeg trenda za ICV kod kontrolne (OA) skupine. Ukupna incidencija smrtnosti tijekom perioda istraživanja za

RA je bila 33,1 %, 70,7 % je bio KVB uzrok, dok je za OA bila 22,1 %, KVB je bio uzrok u 58,8 % ispitanika (Tablica 5.41.). U statističkoj usporedbi smrtnosti od KVB prema podacima Zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine od 41 umrlog s RA, za njih 28 (70,7 %, odnosno 0,707) je uzrok bio KVB, na populaciji od 53477 umrle osobe, za 23504 osobe (44 %, odnosno 0,44) je uzrok bio KVB u 2018. Prema z-testu, postoji statistički značajna razlika u proporciji umrlih od KVB ($z = 3,139$, $p = 0,002$); dok za OA od 17 umrlih s OA, za njih 10 (58,8 %, odnosno 0,588) je uzrok bio KVB, na populaciji od 53,477 umrle osobe, za 23,504 osobe (44 %, odnosno 0,44) je uzrok bio KVB 2017. prema z-testu, ne postoji statistički značajna razlika u proporciji umrlih od KVB ($z = 1,235$, $p = 0.217$), no ovaj uzorak je premali za relevantnu analizu.

Tablica 5.40. Apsolutni brojevi incidencije KVB i prevalencije HA (živi + preminuli) na kraju istraživanja.

INCIDENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=55)
KARDIOVASKULARNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	31,7	30,9
ARTERIJSKA HIPERTENZIJA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	17,1	12,7
SRČANA BOLEST UKUPNO OD 1. PREGLEDA ŽIVI	31,7	38,2
SRČANA DEKOMPENZACIJA UKUPNO OD 1. PREGLEDA ŽIVI	14,6	12,7
PERIFERNE ARTERIJSKA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI	2,4	3,6
TRANZITORNA ISHEMIČNA ATAKA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	4,9	3,6
MOŽDANI UDAR OD 1. PREGLEDA ŽIVI	4,9	9,1
AKUTNI INFARKT MIOKARDA OD 1. PREGLEDA ŽIVI	6,1	7,3
ANGINA PEKTORIS OD 1. PREGLEDA ŽIVI	7,3	9,1
KORONARNA BOLEST - DRUGI OBLICI OD 1. PREGLEDA ŽIVI	2,4	3,6
ANEURIZMA AORTE OD 1. PREGLEDA ŽIVI	0,0	1,8
PREMINULIH UKUPNO	33,1 (N=124)	22,1 (N=77)
PREMINULIH OD KVB	70,7 (N=41)	58,8 (N=17)
PREMINULIH ZA KVB (ŽIVI + PREMINULI)	43,9 (N=123)	37,5 (N=72)
UKUPNA ZA MOŽDANI UDAR (ŽIVI + PREMINULI)	4,9 (N=123)	11,1 (N=72)
UKUPNA ZA INFARKT MIOKARDA (ŽIVI + PREMINULI)	4,9 (N=123)	9,7 (N=72)
UKUPNA ZA ANEURIZMU AORTE (ŽIVI + PREMINULI)	1,6 (N=123)	1,4 (N=72)

Tablica 5.41. Incidencija preminulih u ispitivanoj i kontrolnoj skupini, ukupna i KVB uzrokovana smrtnost.

PREMINULI INCIDENCIJA (%)	REUMATOIDNI ART.	OSTEOARTRITIS	UKUPNO
PREMINULI UKUPNO	33,1 (N=124)	22,1 (N=77)	28,9 (N=201)
PREMINULI OD KVB	70,7 (N=41)	58,8 (N=17)	65,5 (N=58)

Tablica 5.42. Povezanost KBV i praćenih parametara tijekom istraživanja.

STATISTIČKI ZNAČAJNA POVEZANOST	SKUPINA RA 2016/17	χ^2	p	SKUPINA OA 2016/17	χ^2	p
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I HIPERTENZIJA	DA	4,534	0,033	NE		0,471
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I INCIDENCIJA HIPERTENZIJA	NE		1	NE		0,464
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I PUŠENJE IKADA	DA	4,849	0,028	NE		0,322
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I PUŠENJE SADA	DA	5,781	0,016	NE		0,359
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I ŠEĆERNA BOLEST	DA	7,544	0,06	DA		0,022
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I HIPERKOLESTEROLEMIJA	DA	5,577	0,018	NE		1
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I METABOLIČKI SINDROM	NE – POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST	3,512	0,061	DA	5,64	0,017
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I BROJ RIZIČNIH FAKTORA KVB	NE		0,113	NE – POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST		0,079
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I FIBRILACIJA ATRIJA	NE	2,287	0,13	NE – POSTOJI MARGINALNO ZNAČAJNA POVEZANOST		0,066
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I BIOLOŠKA TERAPIJA UOPĆE	NE	2,862	0,091			
INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNE BOLESTI I ARITMIJA UKUPNO	NE			NE		0,255

Tumač: χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, $p < 0.1$ i > 0.05 se smatra marginalno značajnim

Tijekom perioda istraživanja pokazana je povezanost incidencije KVB kod ispitivane (RA) skupine s povećanim prevalencijom, ali ne i incidencijom arterijske hipertenzije, pušenjem cigareta – sadašnji i bivši pušači, šećernom bolesti, hiperkolesterolemijom, trend povećanja incidencije pokazan je i kod metaboličkog sindroma, no nedovoljno da bude statistički značajan. Povezanost povećane incidencije KVB nije dokazana za postojanje srčane aritmije i fibrilacija atrijske, primjenu biološke terapije, kao ni za kumulativan zbroj faktora rizika za KVB. U kontrolnoj (OA) skupini pokazana je povezanost povećane incidencije KVB i šećerne bolesti, kao i metaboličkog sindroma, a trend povećanja incidencije KVB je pokazan za postojanje atrijske fibrilacije i kumulativan zbroj faktora rizika za KVB (Tablica 4.42.).

5.10. Incidencija ostalih bolesti

Tablica 5.43. Parametri koji su praćeni a koji nisu povezani s KVB.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA RA - VIZITA 2008/9 (N=124)	SKUPINA OA - VIZITA 2008/9 (N=77)	SKUPINA RA - VIZITA 2016/17 (N=82)	SKUPINA OA VIZITA 2016/17 (N=55)
ARITMIJE UKUPNO	8,9	7,8	19,5	18,2
FIBRILACIJA ATRIJA	3,2	3,9	8,5	10,9
INCIDENCIJA (%)	SKUPINA RA - VIZITA 2008/9 (N=124)	SKUPINA OA- VIZITA 2008/9 (N=77)	SKUPINA RA - VIZITA 2016/17 (N=82)	SKUPINA OA VIZITA 2016/17 (N=55)
TEŠKA INFEKCIJA OD 1. PREGLEDA ŽIVI			9,8	9,1
ZLOČUDNA BOLEST OD 1. PREGLEDA ŽIVI			7,3	10,9
OPERACIJE ZGLOBOVA KOD OSTEOARTRITISA				41,8
UKUPNA ZA ZLOČUDNE BOLESTI (ŽIVI + PREMINULI)			8,9 (N=123)	11,1 (N=72)
UKUPNA ZA INFEKCIJA (ŽIVI + PREMINULI)			9,8 (N=123)	6,9 (N=72)

Tijekom istraživanja praćeni su brojni parametri nevezani za KVB u ispitivanoj i kontrolnoj skupini. Iz rezultata izdvajam značajan postotak fibrilacije atrijske koji se značajno povećao tijekom perioda trajanja istraživanja za obje skupine, podjednaku incidenciju teških infekcija i zloćudnih bolesti između skupina i relativno visok postotak operativnih zahvata za oboljele od OA na kukovima i koljenima – ugradnje endoproteza (Tablica 5.43.).

5.11. Utjecaj duljine trajanja RA i OA na faktore rizika i incidenciju KVB

Tablica 5.44. Parametra praćena u analizi podgrupe trajanja bolesti.

DULJINA TRAJANJA RA I OA 3 SKUPINE (TRAJANJE RA/OA <15,15-25,>25 GODINA)	RA 1, RA2, RA3	t	p	OA 1, OA2, OA3	t	p
GODINE STAROSTI	NE	1,971	0,146	NE	2,405	0,1
BROJ RIZIČNIH FAKTORA	NE	0,79	0,924	NE	0,795	0,457
SISTOLIČKI TLAK - PROSJEK	DA R3 > R1 I R2	4,62	0,013	NE	0,812	0,445
DIJASTOLIČKI TLAK - PROSJEK	NE	1,125	0,33	NE	1,389	0,258
BMI	NE	1,184	0,311	NE	0,182	0,834
OMJER STRUK-BOKOVI	NE	1,855	0,163	NE	0,239	0,788
HAQ	DA R3 > R1	6,23	0,003	MARGINALNO OA3 > OA1 I OA2	2,667	0,079
BOLNOST VAS (mm)	NE	1,43	0,246	MARGINALNO OA2 > OA1 I OA3	3,116	0,053
GH (mm)	NE	1,336	0,269	NE	1,161	0,321
REUMATOIDNI FAKTOR	NE	0,01	0,99	NEMA IZRAČUNA		
CRP 2016-18 Welchov test	NE	1,266	0,291	NE	0,537	0,588
SE 2016-18 Turkey test	NE	3,385	0,039	NE	2,237	0,117
KOLESTEROL	NE	0,44	0,957	NE	0,006	0,994
HDL	NE	0,967	0,381	NE	1,119	0,334
LDL	NE	0,687	0,506	NE	0,589	0,559
TRIGLICERIDI	NE	0,159	0,853	NE	1,156	0,323
KREATININ	NE	0,87	0,423	NE	1,345	0,269
GUK	NE	1,397	0,253	NE	0,274	0,761
HbA1c (postotak)	NE	1,53	0,223	NE	0,117	0,889
ANTI CCP	NE	0,484	0,618	NEMA IZRAČUNA		
		χ^2	p		χ^2	p
PREVAJENCIJA HIPERTENZIJE	NE	0,13	0,937	NE		0,2
INCIDENCIJA HIPERTENZIJE	NE		0,376	NE		0,792
PREVALENCIJA KOLESTEROLA	NE		0,127	NE		1
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	NE	4,325	0,131	NE		0,514
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	NE	3,47	0,183	NE		0,75
PREVALENCIJA DIJABETESA	NE	0,3	0,867	NE		0,541
PREVALENCIJA BROJA RF	NE		0,941	NE		0,675
PREVALANCIJA SRČANE BOLESTI	NE	0,266	0,92	NE		0,485
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI	NE	0,32	0,871	NE		0,718
INCIDENCIJA DEKOPMNEZACIJE	NE		0,302	NE		0,792
INCIDENCIJA PERIFERNE VASK. BOLESTI	NE		0,749	NE		0,475
INCIDENCIJA TRANZITORNA ISHEMIČKA ATAKA	NE		0,823	NE		0,475
INCIDENCIJA MOŽDANI UDAR	NE		0,68	NE		0,241
INCIDENCIJA AKUTNI INFARKT MIOKARDA	NE		0,614	NE		0,681
INCIDENCIJA ANGINE PEKTORIS	NE		0,368	NE		1
INCIDENCIA KORONARNA BOLEST DRUGI OBLICI	NE		1	NE		1
INCIDENCIJA ANEURIZME AORTE	NEMA IZRAČUNA			NE		1
INCIDENCIJA KVB	NE	0,256	0,911	NE		1
PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA	NE	0,385	0,81	NE		0,446

DULJINA TRAJANJA RA I OA 3 SKUPINE (TRAJANJE RA/OA <15,15-25,>25 GODINA)	RA1, OA1	t	p	RA2, OA2	t	p	RA3, OA3	t	p
GODINE STAROSTI	DA RA1 < OA1	-2,483	0,01	DA RA2<OA2	-2,36	0,024	DA RA3<OA3	-2,475	0,02
BROJ RIZIČNIH FAKTORA	NE			NE			NE		
SISTOLIČKI TLAK - PROSJEK	NE	-1,029	0,30	NE	-0,48	0,632	NE	-0,051	0,96
DIJASTOLIČKI TLAK - PROSJEK	NE	-0,351	0,72	NE	0,57	0,572	NE	-1,01	0,32
BMI	NE	-0,333	0,74	NE	-0,56	0,578	MARGINAL NO RA3<OA3	-1,691	0,1
OMJER STRUK-BOKOVI	NE	-0,934	0,35	NE	-0,19	0,844	NE	-0,596	0,55
HAQ	NE	-0,638	0,52	NE	-1,13	0,267	NE	-0,163	0,87
BOLNOST VAS (mm)	NE	-0,277	0,78	NE	-1,22	0,229	NE	0,439	0,66
GH (mm)	NE	0,522	0,60	NE	0,67	0,506	NE	0,779	0,44
REUMATOIDNI FAKTOR	NEMA IZRAČUN A			NEMA IZRAČUN A			NEMA IZRAČUNA		
CRP 2016-18 Welchov test	NE	0,716	0,47	DA RA2>OA2	2,73	0,012	NE	1,454	0,15
SE 2016-18 Turkey test	NE	-0,123	0,90	DA RA2>OA2	2,92	0,006	NE	-0,682	0,50
KOLESTEROL	NE	-0,036	0,97	NE	-0,12	0,9	NE	0,014	0,98
HDL	DA RA1>OA1	2,765	0,007	TREND RA2>OA2	1,96	0,058	NE	-0,484	0,63
LDL	NE	-1,05	0,29	NE	-1,08	0,288	NE	1,206	0,23
TRIGLICERIDI	NE	0,072	0,15	NE	0,19	0,846	NE	-0,592	0,55
KREATININ	NE	0,7	0,48	NE	-1,57	0,125	NE	-1,48	0,15
GUK	NE	0,773	0,44	NE	-0,90	0,371	NE	-0,287	0,77
HbA1c (postotak)	NE	1,535	0,12	NE	-0,03	0,974	NE	-0,097	0,92
ANTI CCP	NEMA IZRAČUN A			NEMA IZRAČUN A			NEMA IZRAČUNA		
		χ^2	p		χ^2	p		χ^2	p
PREVAJENCIJA HIPERTENZIJE	NE	2,716	0,15	NE		0,70	NE		1
INCIDENCIJA HIPERTENZIJE	NE	1,877	0,22	NE		0,64	NE		1
PREVALENCIJA KOLESTEROLA	NE		0,16	NE		0,22	NE		1
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	DA RA1>OA1	11,967	0,001	NE		0,49	NE		0,27
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	DA RA1>OA1	9,244	0,004	NE		1	NE		1
PREVALENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI	NE	0,013	1	NE		1	NE		0,58
PREVALENCIJA BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,21	NE		0,19	NE		0,32
PREVALANCIJA SRČANE BOLESTI	NE	0,411	0,63	NE	0,504	0,71	NE		0,27
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI	NE	0,387	0,61	NE		0,70	NE		0,61
INCIDENCIJA DEKOPMNEZACIJE	NE	1,125	0,34	NE		0,64	NE		1

DULJINA TRAJANJA RA I OA 3 SKUPINE (TRAJANJE RA/OA <15,15-25,>25 GODINA)	RA1, OA1	χ^2	p	RA2, OA2	χ^2	p	RA3, OA3	χ^2	p
INCIDENCIJA PERIFERNE VASK. BOLESTI	NE		1	NE		0,53	NEMA IZRAČUNA		
INCIDENCIJA TRANZITORNA ISHEMIČKA ATAKA	NE		1	NE		0,53	NE		1
INCIDENCIJA MOŽDANI UDAR	NE		0,37	NE		1	NE		0,25
INCIDENCIJA AKUTNI INFARKT MIOKARDA	NE		0,37	NE		1	NE		1
INCIDENCIJA ANGINE PEKTORIS	NE		0,37	NE		1	NE		1
INCIDENCIA KORONARNA BOLEST DRUGI OBLICI	NE		1	NEMA IZRAČUN A			NE		1
INCIDENCIJA ANEURIZME AORTE	NE		1	NEMA IZRAČUN A			NEMA IZRAČUNA		
INCIDENCIJA KVB	NE	0,013	1	NE		1	NE		1
PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA	NE	0,075	0,81	NE		0,43	NE		1

Tumač: t- Studentov T test, χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analogni skala za procjenu boli, GH – vizualno-analogni skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti), ANTI CCP – anticitrulinska protutijela (biljeg za reumatoidnog artritisa).

U analizi utjecaja trajanja bolesti RA ili OA ispitivana i kontrolna skupina podijeljene su na tri podskupine: za RA: RA1 < 15 godina, RA2 15 - 25 godina i RA3 > 25 godina trajanja bolesti, za OA: OA1 < 15 godina, OA2 15 - 25 godina i OA3 > 25 godina trajanja bolesti te su mjereni i analizirani brojni parametri prikazani u Tablici 5.44. Analiza ne uključuje ispitanike koji su bili nedostupni na kraju istraživanja. Također, neke dijelove analize treba uzeti s rezervom zbog malog broja ispitanika u dijelu podskupine. Uspoređene su podskupine unutar ispitivane i kontrolne skupine, kao i odgovarajuće podskupine između ispitivane i kontrolne skupine. Od statistički značajnih rezultata ističem veći sistolički tlak i veću onesposobljenost (HAQ) kod RA trajanja > 25 god. u odnosu na kraće trajanje RA, kod OA trajanja > 25 god. u odnosu na kraće trajanje OA trend povećanja onesposobljenosti (HAQ) i kronične bolnosti (VAS), no nedovoljno za statističku značajnu razliku. Kod usporedbe između ekvivalentnih podskupina ispitivane i kontrolne skupine BMI pokazuje niži trend kod RA trajanja > 25 god. u odnosu na OA, CRP i sedimentacija su signifikantno veći kod RA, osobito u podskupini trajanja bolesti 15 - 25 godina, vrijednosti HDL-a su značajno veće kod kraćeg trajanja bolesti < 25 god. kod RA u odnosu na OA i prevalencija sadašnjih i bivših pušača je značajno veća kod RA kod kraćeg trajanja bolesti < 15 god. Ostali parametri se značajno ne razlikuju između podskupina ispitivane i kontrolne skupine.

5.12. Utjecaj godina života na faktore rizika i incidenciju KVB kod RA i OA

U analizi utjecaja godina života ispitanika, ispitivana i kontrolna skupina podijeljene su na dvije podskupine; mlađe i starije od 65 godina, svi ispitivani parametri prikazani su u Tablici 5.45.

Analizirane skupine za RA su: R1 mlađi od 65 godina života i RA2 stariji od 65 godina života; za OA1 su mlađi od 65 godina života i OA2 stariji od 65 godina života. Analiza ne uključuje ispitanike koji su bili nedostupni na kraju istraživanja. Također, neke dijelove analize treba uzeti s rezervom zbog malog broja ispitanika u dijelu podskupine. Od značajnih rezultata ističem za ispitivanu skupinu (RA) za mlađe od 65 godina u odnosu na starije od 65 godina: kraće trajanje HA, prosječno niži sistolički, ali ne i dijastolički tlak, općenito bolje zdravstveno stanje (procjena GH), niži DAS28, HAQ i manju kronični bolnost (VAS), manju prevalenciju hipertenzije, ali veću prevalenciju sadašnjih i bivših pušača, nižu prevalenciju srčane bolesti, općenito i nižu incidenciju KVB, nižu prevalenciju metaboličkog sindroma te trend manje incidencije srčane bolesti uopće, prevalencije upotrebe antihipertenziva i prevalencije zloćudnih bolesti. Za kontrolnu (OA) skupinu za mlađe od 65 godina u odnosu na starije od 65 godina ističem: niži HAQ i vrijednosti HDL, značajno povećanu prevalenciju sadašnjih i bivših pušača te trend (nedovoljna statistička razlika) u kraćem trajanju hipertenzije, broja faktora rizika KVB i incidencije infarkta miokarda.

U usporedbi ekvivalentnih podskupina ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine za mlađe od 65 godina rezultati pokazuju statistički značajno dulje trajanje bolesti kod RA, niži sistolički tlak i BMI kod RA, veće vrijednosti HDL-a kod RA te nižu prevalenciju srčane bolesti općenito kod RA, dok trendove kraćeg trajanja hipertenzije, povećane incidencije KVB općenito i incidencije ICV-a su također pokazani za RA u odnosu na OA, ali nisu statistički značajni. U usporedbi identičnih podskupina za starije od 65 godina pokazano je za RA značajno dulje trajanje bolesti, veće vrijednosti sistoličkog tlaka, CRP-a i sedimentacije, veća prevalencija bivših pušača i veći broj faktora rizika za KVB u odnosu na OA, dok su statistički nedovoljno značajni trendovi prisutni kod RA: veći HAQ, niža procjena ukupnog zdravstvenog stanja (GH), prevalencija sadašnjih pušača te incidencija srčane dekompenzacije i KVB u odnosu na OA

Tablica 5.45. Parametri praćeni u analizi podgrupe godine života ispitanika.

GODINE ŽIVOTA RA I OA 2: SKUPINE (MLADI OD 65 GOD)	RA1, RA2	t	p	OA1, OA2	t	p
SISTOLIČKI TLAK - PROSJEK	DA RA1<RA2	-4,151	0,001	NE	0,546	0,587
DIJASTOLIČKI TLAK - PROSJEK	NE	-1,106	0,272	NE	-0,521	0,604
BMI	NE	-1,158	0,25	NE	1,511	0,137
OMJER STRUK-BOKOVI	NE	-0,625	0,534	NE	0,625	0,539
DAS 28	DA RA1<RA2	-3,338	0,001	NEMA IZRAČUNA		
HAQ	DA RA1<RA2	-4,695	0,001	DA OA1<OA2	-3,268	0,002
BOLNOST VAS (mm)	DA RA1<RA2	-2,367	0,02	NE	-1,477	0,146
GH (mm)	DA RA1>RA2	4,157	0,001	NE	0,649	0,519
REUMATOIDNI FAKTOR	NE	-0,188	0,851	NEMA IZRAČUNA		
CRP 2016-18	NE	-0,618	0,538	NE	1,06	0,305
SE 2016-18	MARGINALNO RA1<RA2	-1,98	0,051	NE	0,247	0,806
KOLESTEROL	NE	0,067	0,947	NE	-1,143	0,258
HDL	NE	1,337	0,185	DA OA1<OA2	-4,205	0,001
LDL	NE	-0,968	0,336	NE	0,035	0,972
TRIGLICERIDI	NE	-0,147	0,884	NE	1,073	0,288
KREATININ	DA RA1<RA2	-2,146	0,035	NE	-1,245	0,219
GUK	NE	-0,326	0,745	NE	1,127	0,274
HbA1c %	NE	1,138	0,259	NE	0,34	0,738
GODINE ŽIVOTA RA I OA: 2 SKUPINE (MLADI OD 65 GOD)	RA1, RA2	χ²	p	OA1, OA2	χ²	p
TRAJANJE RA/OA	DA RA1<RA2	-2,6	0,012	DA OA1<OA2	-2,306	0,025
TRAJANJE HIPERTENZIJE	DA RA1<RA2	-4,917	0,001	MARGINALNO OA1<OA2	0,392	0,086
PREVAJENCIJA HIPERTENZIJE	DA RA1<RA2	12,933	0,001	NE		0,266
INCIDENCIJA HIPERTENZIJE	NE	0,767	0,381	NE		0,175
PREVALENCIJA KOLESTEROLA	NE		0,241	NE		1
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	DA RA1>RA2	6,907	0,009	DA OA1>OA2		0,002
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	DA RA1>RA2	8,879	0,003	DA OA1>OA2		0,006
PREVALENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI	NE	1,374	0,241	NE		0,515
PREVALENCIJA BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,358	MARGINALNO OA1<OA2		0,083
PREVALANCIJA SRČANE BOLESTI	DA RA1<RA2	6,621	0,01	NE	0,463	0,496
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI	MARGINALNO RA1<RA2	3,536	0,06	NE	0,296	0,586
INCIDENCIJA DEKOMPENZACIJE	NE	2,335	0,126	NE		0,175
INCIDENCIJA PERIFERNE VASK. BOLESTI	NE		0,212	NE		1
INCIDENCIJA TRANZITORNA ISHEMIČKA ATAKA	NE		0,332	NE		0,501
INCIDENCIJA MOŽDANI UDAR	NE		0,332	NE		0,141
INCIDENCIJA INFARKT MIOKARDA	NE		1	MARGINALNO OA1<OA2		0,069
INCIDENCIJA ANGINE PEKTORIS	NE		0,408	NE		0,141
INCIDENCIA KORONARNA BOLEST DRUGI OBLICI	NE		1	NE		0,501
INCIDENCIJA ANEURIZME AORTE	NEMA IZRAČUNA			NE		1
INCIDENCIJA KVB	DA RA1<RA2	5,591	0,018	NE		0,213
PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA	DA RA1<RA2	8,453	0,004	NE	0,087	0,768
PREVALENCIJA UPOTREBE ANTIHIPERTENZIVA	MARGINALNO RA1<RA2	3,298	0,069	NE	0,698	0,403
PREVALENCIJA ZLOĆUDNE BOLESTI	MARGINALNO RA1<RA2		0,091	NE		1

Tumač: t- Studentov T test, χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analogni skala za procjenu boli, GH – vizualno-analogni skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti lijećenja šećerne bolesti).

GODINE ŽIVOTA RA I OA: 2 SKUPINE (STARLIJI OD 65 GOD)	RA1, OA1	t	p	RA2,OA2	t	p
SISTOLIČKI TLAK - PROSJEK	DA RA1<OA1	-2,191	0,033	DA RA2>OA2	2,108	0,038
DIJASTOLIČKI TLAK - PROSJEK	NE	0,165	0,87	NE	0,531	0,597
BMI	DA RA1<OA1	-2,366	0,021	NE	0,031	0,976
OMJER STRUK-BOKOVI	NE	-1,091	0,288	NE	-0,169	0,866
DAS 28	NEMA IZRAČUNA			NEMA IZRAČUNA		
HAQ	NE	0,824	0,413	MARGINALNO RA2>OA2	-1,717	0,09
BOLNOST VAS (mm)	NE	0,773	0,448	NE	0,542	0,59
GH (mm)	NE	0,237	0,813	MARGINALNO RA2<OA2	-1,645	0,1
REUMATOIDNI FAKTOR	NEMA IZRAČUNA			NEMA IZRAČUNA		
CRP 2016-18	NE	0,431	0,668	DA RA2>OA2	3,24	0,002
SE 2016-18	NE	0,138	0,89	DA RA2>OA2	2,521	0,014
KOLESTEROL	NE	0,902	0,371	NE	-0,646	0,52
HDL	DA RA1>OA1	5,533	0,001	NE	0,353	0,725
LDL	NE	-0,808	0,429	NE	-0,274	0,785
TRIGLICERIDI	NE	-1,511	0,136	NE	-0,783	0,437
KREATININ	NE	-437	0,664	NE	0,006	0,995
GUK	NE	-0,73	0,469	NE	1,026	0,308
HbA1c (postotak)	NE	0,566	0,573	NE	0,507	0,614
GODINE ŽIVOTA RA I OA: 2 SKUPINE (STARLIJI OD 65 GOD)	RA1, OA1	χ²	p	RA2,OA2	χ²	p
TRAJANJE RA/OA	DA RA1>OA1	4,594	0,001	DA RA2>OA2	4,652	0,001
TRAJANJE HIPERTENZIJE	MARGINALNO RA1<OA1	-2,001	0,068	NE	-1,414	0,162
PREVAJENCIJA HIPERTENZIJE	NE	0,696	0,404	NE		0,481
INCIDENCIJA HIPERTENZIJE	NE		0,731	NE		0,481
PREVALENCIJA KOLESTEROLA	NE		0,112	NE	0,336	0,562
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	NE	0,471	0,492	DA RA2>OA2	5,975	0,015
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	NE	0,696	0,404	MARGINALNO RA2>OA2		0,1
PREVALENCIJA ŠEĆERNE BOLESTI	NE		0,529	NE	1,68	0,195
PREVALENCIJA BROJA RIZIČNIH FAKTORA	NE		0,29	DA RA2>OA2		0,018
PREVALANCIJA SRČANE BOLESTI	DA RA1<OA1	5,156	0,023	NE	0,323	0,57
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI	NE		0,193	NE	0,312	0,577
INCIDENCIJA DEKOPMNEZACIJE	NE		0,192	MARGINALNO RA2>OA2	2,806	0,094
INCIDENCIJA PERIFERNE VASK. BOLESTI	NEMA IZRAČUNA			NE		1
INCIDENCIJA TRANZITORNA ISHEMIČKA ATAKA	NE		0,466	NE		0,358
INCIDENCIJA MOŽDANI UDAR	MARGINALNO RA1<OA1		0,054	NE		0,675
INCIDENCIJA INFARKT MIOKARDA	NE		0,328	NE		0,615
INCIDENCIJA ANGINE PEKTORIS	NE		0,112	NE		0,431
INCIDENCIA KORONARNA BOLEST DRUGI OBLICI	NE		0,466	NE		1
INCIDENCIJA ANEURIZME AORTE	NEMA IZRAČUNA			NE		1
INCIDENCIJA KVB	MARGINALNO RA1<OA1		0,1	MARGINALNO RA>OA2	3,081	0,079
PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA	NE	1,025	0,311	NE	1,463	0,226
PREVALENCIJA UPOTREBE ANTIHIPERTENZIVA	NE	1,98	0,159	NE	0,413	0,52
PREVALENCIJA ZLOČUDNE BOLESTI	NE		0,171	NE		0,737

Tumač: t- Studentov T test, χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analoga skala za procjenu boli, GH - vizualno-analoga skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE –

sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti).

5.13. Utjecaj kontrole kronične upale kod RA na faktore rizika i incidenciju KVB

Tablica 5.46. Parametra praćena u analizi utjecaja kontrole kronične upale kod RA.

REMISIJA VS LOŠA KONTROLA UPALE	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	t	p
TRAJANJE BOLESTI	DA - ZA DOBRU KONTROLU BOLEST KRAĆE TRAJE	3,815	0,001
BMI	NE - MARGINALNO - NEZADOVOLJAVAJUĆA KONTROLA IMA VEĆI	1,929	0,058
OMJER STRUK-BOKOVI	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI OMJER	2,186	0,032
HAQ	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI	2,861	0,006
VAS	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI	2,357	0,021
GH	DA - DOBRA KONTROLA IMA VEĆI	-2,254	0,028
KOLESTEROL	DA - DOBRA KONTROLA IMA VEĆI	-2125	0,037
HDL	DA- DOBRA KONTROLA IMA VEĆI	-2,063	0,043
LDL	NE	-0,663	0,51
TRIGLICERIDI	NE	-0,413	0,681
KREATININ	NE	-1,459	0,162
GUK	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI	3,105	0,003
HBA1C	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI	1,378	0,173
ANTI-CCP	NE		
REMISIJA VS LOŠA KONTROLA UPALE	STATISTIČKI ZNAČAJNA RAZLIKA	χ^2	p
PREVALENCIJA GLUKOKORTIKOIDI UPOTREBA	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI		0,001
PREVALENCIJA HIPERTENZIJA	NE – MARGINALNO, DOBRA IMA MANJE		0,067
PREVALENCIJA PUŠENJE IKADA	NE	0,993	0,319
PREVALENCIJA PUŠENJE SADA	NE	0,163	0,687
PREVALENCIJA ŠEĆERNA BOLEST	NE – MARGINALNO, DOBRA IMA MANJE	3,608	0,058
PREVALENCIJA HIPERKOLESTEROLEMIJE	NE		1
PREVALENCIJA METABOLIČKI SINDROM	NE	1,346	0,246
PREVALENCIJA UPOTREBA ANTI-TNF	NE		0,718
PREVALENCIJA BROJ RIZIČNIH FAKTORA	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI		0,034
PREVALENCIJA SRČANA BOLEST UOPĆE	NE - TREND DOBRA IMA MANJE	3,632	0,057
INCIDENCIJA SRČANE BOLESTI - SVE	DA - DOBRA KONTROLA IMA MANJI	6,302	0,012
INCIDENCIJA DEKOMPNEZACIJE	NE - MARGINALNO - NEZADOVOLJAVAJUĆA KONTROLA IMA MANJI		0,56
INCIDENCIJA PERIFERNE VASKULARNE BOLESTI	NE		1
INCIDENCIJA TRANZITORNA ISHEMIČKA ATAKA	NE		0,228
INCIDENCIJA MOŽDANI UDAR	NE		0,566
INCIDENCIJA INFARKT MIOKARDA	NE		1
INCIDENCIJA ANGINA PEKTORIS	NE		1
INCIDENCIJA KORONARNA BOLEST DRUGI OBLICI	NE		1
INCIDENCIJA ANTURIZMA AORTE	NEMA IZRAČUNA		
INCIDENCIJA KVB	NE		0,356

Tumač: t- Studentov T test, χ^2 – Chi kvadrat test, $p < 0.05$ se smatra značajnim, BMI – indeks tjelesne mase, HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analoga skala za procjenu boli, GH - vizualno-analoga skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti).

Učinjena je analiza kontrole kronične upale unutar ispitivane skupine (RA) gdje su ispitanici podijeljeni na dvije skupine: dobru i nezadovoljavajuću kontrolu upale. Ispitanici iz ispitivane skupine su nakon prve vizite obavljali redovite vizite/preglede svakih 12 do 18 mjeseci na kojima je praćena aktivnost bolesti (DAS28 score) uz kliničku procjenu aktivnosti bolesti i analizu upalnih laboratorijskih parametara (CRP, sedimentacija, krvna slika), također su zabilježeni i svi relevantni događaji vezani uz RA, kao i sve novo dijagnosticirane bolesti. 13 ispitanika nije uvršteno u izračun zbog neredovitog dolaska na vizite, tj. propuštanja 3 ili više vizita. Kriteriji za dobru kontrolu upale su DAS28-CRP $< 3,2$, u najmanje 60 % vremena trajanja istraživanja, pod uvjetom da je porast upalnih parametara uzrokovan RA. Dobru kontrolu upale – dugotrajnu remisiju imalo je 16 ispitanika, a 53 ispitanika su imali nezadovoljavajuću kontrolu upale. Za dobru kontrolu upale pokazano je da ima statistički značajno kraće trajanje RA, niže vrijednosti omjera struk/bokovi, HAQ i VAS procjene bolnosti; bolju procjenu ukupnog zdravstvenog stanja, veće vrijednosti kolesterola i HDL-a, ali ne i LDL-a, niže vrijednosti GUK-a i HbA1c, trend niže prevalencije dijabetesa, manju upotrebu glukokortikoida, nižu incidenciju srčane bolesti uopće i manji broj faktora rizika za KVB. Također, dobra kontrola upale RA je pokazala trendove (iako statistički nedovoljne) u nižim vrijednostima BMI, nižoj prevalenciji arterijske hipertenzije, srčane bolesti općenito, kao i srčane dekompenzacije. Iako se ovdje radi o analizi podskupine na malom uzorku ispitanika, već ovi rezultati pokazuju da je dobra kontrola kronične upale, tj. postizanje dugotrajne remisije kod RA ključalno za kontrolu faktora rizika za KVB i smanjenje incidencije srčane bolesti (Tablica 4.46.).

Tablica 5.47. Svi brožčani parametri za ispitivanu i kontrolnu skupinu 2008/2009. i 2016/2017.

PARAMETAR	N	ZORAVSI																		
		Šećer u krvi	Depoziti u krvi	BMI	Opći sinkovni	DAS3	HAQ	VAS	VENO STANJE (GH)	CRP	SEDIMENTACIJA	Kolesterol	HDL	LDL	Trigliceridi	Kreatinin	GUK	HbA1c	anti-CCP	
REUMATODNI ARTRITIS 2009	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124	124
BRZO ISPITANIK	NEDOSTAJE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prosjeak	136,96	84,30	28,00	0,91	4,94	1,65	6,02	43,42	22,86	35,34	5,85	1,53	3,57	1,65	79,03	5,68				
Maksimalan	136,00	82,00	27,83	0,90	5,00	1,75	6,00	40,00	11,75	29,00	5,60	1,55	3,32	1,43	80,00	5,05				
Minimalan	17,47	9,19	5,88	0,10	1,41	0,93	2,46	25,39	27,36	25,06	1,24	0,46	0,99	0,70	19,95	1,89				
SD Devijacija	124,25	78,00	24,60	0,86	3,86	1,00	5,00	20,00	4,62	17,00	5,00	1,20	2,90	1,11	68,75	4,80				
Procenat	50	136,00	82,00	27,83	0,90	5,00	1,75	6,00	11,75	29,00	5,60	1,55	3,32	1,43	80,00	5,05				
75. Gornji kvartil	147,00	90,00	30,51	0,97	5,99	2,38	8,00	60,00	29,40	47,00	6,80	1,88	4,38	2,07	89,75	5,78				
REUMATODNI ARTRITIS 2017	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82
BRZO ISPITANIK	NEDOSTAJE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prosjeak	131,84	80,82	27,90	0,91	4,08	1,60	4,90	41,02	12,82	28,61	5,86	1,53	3,14	1,62	72,01	6,39	5,97	347,84	6	
Maksimalan	130,00	80,00	27,25	0,91	4,10	1,64	5,00	42,00	6,95	23,00	5,83	1,57	3,70	1,49	69,50	5,20	5,75	238,10		
Minimalan	18,01	9,41	5,42	0,08	1,12	0,87	2,43	22,51	17,60	17,63	1,00	0,37	0,97	0,78	21,36	3,16	1,38	465,01		
SD Devijacija	119,50	73,00	24,45	0,84	3,37	0,97	4,00	24,00	2,88	15,75	5,18	1,29	2,99	1,12	36,75	4,70	5,20	33,33		
Procenat	50	130,00	80,00	27,25	0,91	1,64	5,00	42,00	6,95	23,00	5,83	1,57	3,70	1,49	69,50	5,20	5,75	238,10		
75. Gornji kvartil	142,25	85,50	31,13	0,96	4,72	2,25	7,00	58,50	14,00	39,25	6,50	1,77	4,39	1,92	83,00	6,63	6,60	508,03		
OSTEO ARTRITIS 2008/9	77	77	77	77	77	77	77	77	77	74	77	75	72	77	75	77	77	77	77	77
BRZO ISPITANIK	NEDOSTAJE	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	5	0	2	0	0	0	0	0
Prosjeak	133,17	81,82	30,07	0,90	1,40	5,77	44,16	4,73	19,71	5,93	1,48	3,89	2,22	76,69	5,86					
Maksimalan	131,00	80,00	30,39	0,90	1,30	6,00	50,00	2,30	16,00	5,76	1,30	3,07	1,81	75,00	5,20					
Minimalan	13,35	7,89	4,96	0,08	0,55	2,34	18,47	8,91	14,48	1,38	1,40	3,32	1,34	18,16	2,22					
SD Devijacija	125,50	76,50	26,63	0,84	0,94	4,00	30,00	1,25	11,00	4,84	1,05	2,76	1,30	64,00	4,70					
Procenat	50	131,00	80,00	30,39	0,90	1,30	6,00	50,00	2,30	16,00	5,76	1,30	3,07	1,81	75,00	5,20				
75. Gornji kvartil	143,00	87,00	32,75	0,94	1,88	8,00	60,00	4,60	24,00	6,88	1,60	4,38	2,60	86,00	6,00					
OSTEO ARTRITIS 2016/17	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
BRZO ISPITANIK	NEDOSTAJE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prosjeak	132,71	80,40	29,27	0,92	1,33	5,02	40,38	5,91	23,33	5,90	1,34	3,93	1,83	75,02	6,28	5,71				
Maksimalan	130,00	80,00	29,40	0,91	1,63	5,00	42,00	2,60	17,00	5,80	1,34	3,71	1,60	69,00	5,50	5,70				
Minimalan	14,936	9,839	5,16	0,09	0,76	2,90	24,51	10,76	18,79	1,31	0,35	1,32	0,80	21,40	2,49	1,42				
SD Devijacija	122,00	72,00	24,70	0,84	0,88	3,00	18,00	1,40	11,00	4,90	1,10	2,80	1,20	63,00	5,00	4,90				
Procenat	50	130,00	80,00	29,40	0,91	1,63	5,00	42,00	2,60	17,00	5,80	1,34	3,71	1,60	69,00	5,50	5,70			
75. Gornji kvartil	142,00	87,00	33,00	1,00	2,13	7,00	60,00	6,50	35,00	7,00	1,60	5,00	2,55	81,00	6,80	6,20				

Tumač: KT- krvni tlak, BMI – indeks tjelesne mase, DAS – mjera za procjenu aktivnosti upalne bolesti (reumatodnog artritisa), HAQ – upitnik za procjenu tjelesne onesposobljenosti, VAS – vizualno-analoga skala za procjenu boli, GH - vizualno-analoga skala za procjenu općeg zdravstvenog stanja, CRP – C reaktivni protein (biljeg upale), SE – sedimentacija (biljeg upale), HDL – lipoprotein visoke gustoće, LDL – lipoprotein niske gustoće, GUK – glukoza u krvi, HbA1c- hemoglobin A1c (biljeg uspješnosti liječenja šećerne bolesti), ANTI CCP – anticitrulinska antitijela (biljeg za reumatoidnog artritisa).

6. RASPRAVA

6.1 Opći dio

Kardiovaskularne bolesti kod kroničnih upalnih bolesti, osobito reumatoidnog artritisa, uzrokuju značajan mortalitet i morbiditet bolesnika, značajno povećavaju broj dana hospitalizacije, broj posjeta liječnicima i značajno opterećuju zdravstveni sustav i povisuju troškove liječenja (9 - 20). Uzrok povećanom mortalitetu i morbiditetu nije u potpunosti razjašnjen. Čini se da je utjecaj kronične upale (RA) na razvoj KVB dvojak: izravan putem djelovanja upale prvenstveno na oštećenja krvnih žila kao i drugih organa i posredan putem djelovanja na promjenjive faktore rizika za KVB. Također, ne smijemo zanemariti utjecaj terapije za kronične bolesti na razvoj KVB, no unatoč objavljenim brojnim istraživanjima i meta analiza istraživanja, još uvijek postoje brojne kontroverze.

Glavni cilj ovog prospektivnog opservacijskog kohortnog istraživanja s medijanom trajanja 8 godina i 4 mjeseca \pm 3 mjeseca je kod bolesnika bez prethodno dijagnosticirane kardiovaskularne bolesti ili srčane dekompenzacije bilo koje etiologije, bio je ispitati utjecaj kronične upale (RA) na incidenciju i prevalenciju promjenjivih faktora rizika za KVB; arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemije i metaboličkog sindroma, pušenja cigareta i fizičke aktivnosti (posredno). Za kontrolnu skupinu odabrani su bolesnici s osteoartritisom. Također, glavni cilj je bio i ispitati incidenciju KVB tijekom perioda istraživanja, usporediti je među skupinama i ispitati moguću povezanost s promjenjivim faktorima rizika za KVB. Sekundarni ciljevi su bili analiza podskupina: ispitati utjecaj duljine trajanje bolesti i uspješnosti kontrole kronične upale na incidenciju i prevalenciju kardiovaskularnih faktora rizika, također zbog visoke smrtnosti ispitanika učinjena je analiza uzroka smrti i prevalencija promjenjivih faktora rizika za KVB dijagnosticiranih prije smrti.

201 ispitanik bez dijagnosticirane KVB ili srčane dekompenzacije je uključen u istraživanje: 124 oboljelih od RA i 77 oboljelih od OA; istraživanje je završilo ukupno 137; 82 oboljelih od RA i 55 oboljelih od OA uz prevladavanje ženskog spola 4 - 5 puta više nego muškog.

Prosječna životna dob pri uključivanju u istraživanje bila je u RA skupini 59,78 godina (37 - 81 godina), a u OA skupini 64,23 godine (27 - 80 godina) iz čega je vidljivo da su ispitanici s RA prosječno 4,5 godina mlađi. Razlog tome je raniji početak RA u odnosu na OA, što je u skladu s do sada objavljenim podacima, prevladavanje ženskog spola je nešto veće uobičajeno za RA ili OA, no to također možemo tumačiti isključnim kriterijem nepostojanja KVB koja

prema epidemiološkim studijama kod muškaraca počinje desetak godina ranije (1, 9, 12, 32). Prosječna životna dob za dostupne je u RA skupini bila 65,5 godina, a u OA skupini 71,2 godine, iz čega je vidljivo da je razlika među godinama i omjer među spolovima ostao podjednak; vidljiv je tek blag trend povećanja razlike u godinama života u korist OA skupine.

Iznenadujuće je velik broj preminulih ispitanika; ukupno 58; 41 s RA i 17 s OA. Prosječna dob smrti je bila 74,3 godine prosječno za sve preminule, 71,6 godina za RA i 76,9 za OA, što je u skladu s do sada objavljenim rezultatima epidemioloških studija da bolesnici s RA žive kraće 5 - 15 godina u odnosu na opću populaciju (12, 14, 17, 18). Prema podacima Državnog zavoda za statistiku, u 2018. godini očekivano trajanje života za oba spola bilo je 78,2 godine, za žene 81,4 godine, a za muškarce 74,9 godina (87). Nije bilo statistički značajne razlike između spola preminulih ($p = 1$).

Kardiovaskularni uzroci smrti ispitanika su bili ukupno kod 39 od 58 preminulih, 70,7 % za RA i 77,9 za OA. Prosječan broj promjenjivih kardiovaskularnih faktora rizika iznosio je 2,37 za RA i 2,1 za OA. Iako su kardiovaskularni uzroci smrti podjednaki između ispitanika i kontrolne skupine u odnosu na opću populaciju postoji statistički značajna razlika KVB smrtnosti za RA ($z = 4,453$, $p = 0,001$), ali ne i za OA ($z = 1,235$, $p = 0,217$) (87). Autor istraživanja naglašava da su ovi uzorci mali jer cilj istraživanja nije bio ispitivanje smrtnosti u ovoj populaciji – slučajni sekundarni cilj istraživanja. Mogući razlog podjednake prevalencije KVB uzroka smrti između skupina može biti i utjecaj dobi kao nepromjenjivog važnog KV faktora rizika za KVB koja je veća kod OA skupine.

6.2. Arterijska hipertenzija

Postoje brojna istraživanja, ali i kontroverze o prevalenciji HA kod RA bolesnika i njenom utjecaju na KV rizik. Od svih promjenjivih KV rizika, mnogi autori smatraju da HA najviše doprinosi kod RA bolesnika (53, 54, 59 - 61, 65, 66). Veliki broj istraživanja koja su uključivala veliki broj ispitanika i meta analiza istraživanja pokazao je povećanu prevalenciju HA kod RA bolesnika u odnosu na opću populaciju, od 53 % do 73 %. (11, 17, 53, 59 - 61, 63, 66, 70, 77, 78, 172). Povećana prevalencija HA također je pokazana u jednoj starijoj studiji kod bolesnika s RA s poznatom KVB u usporedbi s pacijentima s RA bez KVB (72), a i trend povećanja prevalencije HA s trajanjem RA zabilježen je tijekom 5 godina praćenja s 24,5 na 37,4 % prema Innala i sur. (109). Međutim, podaci iz finskog nacionalnog registra na 7,209 bolesnika s RA pokazali su veću prevalenciju koronarne bolesti srca, ali ne i hipertenzije u vrijeme dijagnoze

RA, s izuzetkom RF negativnih pacijenata koji su imali povećanu prevalenciju hipertenzije (66). Također, nekoliko velikih istraživanja nije pokazalo povećanu prevalenciju HA kod RA bolesnika. Starija meta analiza petnaest studija *case control* iz 2010. na 2,956 bolesnika s RA i 3713 kontrola nije pronašla značajnu razliku u prevalenciji HA (65). Britanska populacijska studija također nije pokazala značajno povećanu prevalenciju HA kod pacijenata s RA u usporedbi s općom populacijom (66). Također, hrvatska multicentrična studija na 977 ispitanika nije pokazala značajnu razliku u prevalenciji HA između bolesnika s RA i osteoartritisom (OA) ili općom populacijom (71). Prevalencija KVB u OA bila je približno 55 % (13, 14, 71). Prevalencija HA kod OA bila je 40 – 75 %, no u samo dva istraživanja i jednoj meta analizi (15, 16, 70).

U ovom istraživanju prevalencije HA između ispitivane i kontrolne skupine nije pokazana statistički značajna razlika između skupina tijekom cijelog ispitivanog perioda; 2008./2009. RA: 62.68.8%, OA: 68,8 %; 2016./2017. (dostupni ispitanici) RA: 73,2 %, OA: 80 %; kumulativno za zbroj živih i preminulih ispitanika; RA 75,6 %, OA 77,8 %, iako je prevalencija visoka, pokazuje trend povećanja. Usporedbom prevalencije HA s općom populacijom standardiziranom prema dobi, nije ustanovljena statistički značajna razlika u prevalenciji HA između podataka dobivenih iz studija prevalencije HA opće populacije u Hrvatskoj (73). Iako su dobiveni rezultati u suprotnosti s rezultatima većine istraživanja, podudaraju se s hrvatskim istraživanjem iz 2013. godine (71). Incidencija HA nije se statistički razlikovala između skupina RA 17,1 %, OA 12,7 %, što je u skladu s podacima prevalencije (podaci samo za dostupne ispitanike na kraju istraživanja). Kada se promatraju trendovi unutar skupina tijekom perioda istraživanja, primijećeno je statistički značajno povećanje prevalencije HA za obje skupine na kraju u odnosu na početak istraživanja, što se može tumačiti porastom dobi ispitanika, ali ne i duljinom trajanja bolesti, RA ili OA (analiza podskupina).

Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za obje skupine tijekom istraživanja bile su prosječno na gornjoj granici normalnih vrijednosti, uz statistički niže vrijednosti sistoličkog tlaka i BMI za mlađe od 65 godina u RA skupini te statistički značajno veće vrijednosti sistoličkog tlaka u podskupini RA trajanja > 25 god u odnosu na kraće trajanje, no i ovdje u tumačenju rezultata može značajnu ulogu imati i veća dob ispitanika (63, 173).

Brojna istraživanja su pokazala povezanost pretilosti i većeg BMI s hipertenzijom. Prema podacima Nacionalnog ispitivanja zdravlja i prehrane, u općoj populaciji pretilost je snažno povezana s hipertenzijom, s linearnim odnosom između povećanja indeksa tjelesne mase (BMI)

i sistoličkog, dijastoličkog i pulsno­g tlaka (110). Panoulas i sur. izvijestili su o značajnoj povezanosti između HA i visokog indeksa tjelesne mase i upotrebe prednizolona, kao i povezanosti nekontrolirane HA s povećanim BMI i KV događajima (174). Iako postoji statistički značajno manji BMI za ispitanu (RA) skupinu u odnosu na kontrolnu skupinu na početku, ali ne i na kraju istraživanja, čini se da nije bila povezana s prevalencijom HA.

Mnoge studije ističu problem suboptimalnog dijagnosticiranja i liječenja HA kod ovih bolesnika (53, 54, 175). Kod bolesnika s RA približno 22 % nije bilo svjesno hipertenzije, a 67,2 % je liječeno s manje od polovice (48,6 %) postignutih ciljeva liječenja (71). Na početku istraživanja 28,5 % ispitanika s RA i 13,2 % s OA i dijagnosticiranom hipertenzijom nije uzimalo nikakvu terapiju, prevalencija upotrebe antihipertenziva i broja antihipertenziva bila je statistički značajno veća u OA skupini ($p = 0,038$, $p = 0,007$), a na kraju istraživanja broj neliječenih hipertoničara se značajno smanjio; 8,3 % za RA i 4,5 % za OA, ali nije se statistički razlikovao između skupina. Prevalencija upotrebe antihipertenziva se za RA statistički značajno povećala na kraju istraživanja ($p = 0,006$), pa se razlika u prevalenciji upotrebe i broju antihipertenziva u usporedbi s OA skupinom na kraju istraživanja izgubila ($p = 0,241$, $p = 0,541$). Prevalencija upotrebe antihipertenziva za mlađe od 65 god. s RA pokazivala je niži trend, nedovoljan da bude statistički značajan ($p = 0,069$). Ovakav trend povećanja upotrebe antihipertenziva kod RA može se tumačiti podizanjem svijesti bolesnika i liječnika o potrebi optimalnog liječenja hipertenzije, ali i “prirodnom selekcijom” neliječenih hipertoničara, od preminulih s RA 80,5 % je imalo hipertenziju naspram 70,6 % s OA.

Prevalencija upotrebe glukokortikoida kod RA skupine nije se značajnije mijenjala tijekom trajanja istraživanja; 74,2 % na prvoj viziti i 76,8 % na završnoj vizi i čini se da nije imala ulogu u incidenciji i prevalenciji HA u ovom istraživanju, iako prema brojnim istraživanjima glukokortikoidi pri dugotrajnoj primjeni u visokim, ali i niskim dozama značajno povećavaju KV rizik, iako je učinak ovisan o dozi, nepovoljnim utjecajem na metabolizam lipida i pretilost, proizvodnju inzulina i inzulinsku rezistenciju, kao i na krvni tlak (108, 176).

Iako je iz brojnih istraživanja poznato da NSAR povećavaju rizik od arterijske hipertenzije ili pogoršavaju postojeću hipertenziju (zbog svog učinka na zadržavanje natrija i vode), smanjuju učinkovitost antihipertenziva (22, 177 - 180); zbog visokog postotka upotrebe istih, za obje skupine njihov učinak nije posebno ispitan i autor pretpostavlja da je vjerojatno podjednak.

Prema novijim istraživanjima primjena bioloških lijekova ne utječe na razvoj i pogoršanje hipertenzije (181).

6.3. Pušenje cigareta

Pušenje cigareta predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za KVB. Aktivni pušač ima 50 %, a pasivni oko 30 % šanse umrijeti zbog pušenja, prosječni životni vijek skraćuje se za oko 10 godina (32). Pušenje u kombinaciji s RA povećava KV rizik za otprilike 25 % - 50 %. (67,121). Iako je u svijetu, pa i u Hrvatskoj, trend pušenja cigareta u opadanju, i dalje značajan dio opće populacije u Hrvatskoj puši cigarete; 31,1 % (29, 33). U našem istraživanju prevalencija pušača kod ispitivane skupine (RA) je kontinuirano statistički veća u odnosu na kontrolnu skupinu (OA) i opću populaciju ($p < 0,0001$). Povećana prevalencija pušenja cigareta je također veća i kod preminulih u RA skupini, kao i kumulativno kod preminulih i živih ispitanika oboljelih od KVB.

Trendovi prevalencije pušenja cigareta u ispitivanoj i kontrolnoj skupini tijekom perioda ispitivanja se nisu statistički značajno mijenjali. Ovakvi rezultati mogu se tumačiti povećanim rizikom za razvoj RA kod pušača, a kod već oboljelih od RA trend nastavka pušenja mogućim psihološkim učinkom na smanjivanje stresa uzrokovanog simptomima RA. Pušenje cigareta je jedan od najvažnijih promjenjivih faktora rizika za razvoj RA. Povezanost pušenja i razvoja RA dokazana je epidemiološkim studijama, *in vivo* i na životinjskim modelima (116), povećava rizik od razvoja RA za oko 40 – 50 % s određenim učinkom ovisnim o dozi, što je u skladu s našim rezultatima (116 - 118). Iako su istraživanja pokazala da su i sadašnji i bivši pušači oboljeli od RA imali teže simptome, više oštećenja zglobova i lošiji odgovor na terapiju nego oni koji nikada nisu pušili (115, 118, 120, 179), pa se trend nastavka pušenja cigareta kod oboljelih od RA ne može objasniti u potpunosti. Kod pušača u ispitivanoj skupini dokazan je statistički značajan porast incidencije KVB za sadašnje i bivše pušače i kod ispitanika koji su završili studiju i kod kumulativnog zbroja s preminulima, što je u skladu s dosadašnjim spoznajama o povezanosti pušenja i KVB (32).

6.4. Hiperkolesterolemija

Hiperkolesterolemija, osobito povišen LDL, predstavlja jedan od najvažnijih faktora rizika za razvoj KVB. Prevalencija hiperkolesterolemije u općoj populaciji kreće se od 55 do 65 % (31, 83, 89). Bolesnici s RA imaju promijenjen lipidni profil, dio bolesnika s visoko aktivnom bolešću imaju niže razine ukupnog kolesterola, niže razine lipoproteina niske gustoće (LDL) i lipoproteina visoke gustoće (HDL), kao i više trigliceride u usporedbi s općom populacijom – “lipidni paradox”, no postizanjem remisije RA kolesterol i LDL se mogu povećati (87 - 89).

Općenito bolesnici s RA imaju povećane razine oksidiranog LDL-a koje koreliraju s aktivnošću bolesti te povećane vrijednosti LDL-a. (90 - 92).

U skladu s ranijim istraživanjima, visok postotak prevalencije povišenog ukupnog kolesterola, a osobito LDL-a primijećen je kod ispitivane (RA), ali i kod kontrolne skupine (OA) tijekom cijelog perioda istraživanja s trendom povećanja prevalencije u ispitivanoj skupini: 2008./2009. RA 83,1 %, OA 81,8 %; 2016./2017. RA 91,5 %, OA 81,8 % ($p = 0,09$). Također, kod ispitanika koji su preminuli tijekom studije bio je visok postotak prevalencije hiperkolesterolemije; RA 82,9 %, OA 70,6 %, kao i u kumulativnoj usporedbi na kraju istraživanja, skupina RA pokazuje trend veće prevalencije ($p = 0,062$).

Ovakva visoka prevalencija hiperkolesterolemije može se, osim postojanjem kronične upalne bolesti, tumačiti i tipičnim načinom prehrane bogate mastima životinjskog porijekla za ovo geografsko područje. Upotreba hipolipemika je općenito u obje skupine niska, ali pokazuje trend porasta na kraju istraživanja, dok je LDL upotrebom hipolipemika i dijetetskim mjerama zadovoljavajuće reguliran u oko 40 % ispitanika u obje skupine, no ovaj uzorak je premali za relevantnu analizu.

Unutar ispitivane skupine (RA) tijekom perioda istraživanja, primijećeno je statistički značajno povećanje prevalencije hiperkolesterolemije u odnosu na početak istraživanja, povećan trend upotrebe hipolipemika (najčešće statina), ali ne i razlika u boljoj regulaciji vrijednosti LDL-a, dok je kontrolnoj skupini (OA) tijekom perioda istraživanja primijećeno statistički značajno povećanje upotrebe hipolipemika, no nije bilo razlike u prevalenciji hiperkolesterolemije, kao ni razlike u regulaciji vrijednosti LDL-a unatoč povećanoj upotrebi hipolipemika. U snižavanju KV rizika u pacijenata s RA, upotreba statina se preporučuje zbog njihovog snižavanja lipida, angioprotektivnih, antioksidativnih i protuupalnih učinaka, pokazalo se da usporavaju koronarnu progresiju nekalcificiranog plaka i potiskuju učinak upale na progresiju plaka i CAC (49, 130, 157, 179). Usporedbom ispitivane i kontrolne skupine tijekom trajanja istraživanja općenito nisu pronađene statistički značajne razlike u prevalenciji povišenog kolesterola i drugih lipinih parametara, kod RA skupine je pokazan trend povišenja prevalencije hiperkolesterolemije u odnosu na OA, ali nedovoljno da bi se statistički značajno razlikovao.

Unatoč povećanoj upotrebi hipolipemika, učinak bolje regulacije kolesterola /LDL-a je izostao, a moguće zbog adherencije u primjeni terapije, pa je stoga potrebno podizanje svijesti bolesnika i liječnika o potrebi optimalne regulacije LDL-a.

Zbog kronične upale razine HDL kolesterola su smanjene, funkcija je poremećena i njegove čestice prolaze kroz strukturne promjene uz gubitak nekih protuupalnih i ateroprotektivnih

svojstava, kao i stjecanje proupalnih svojstava smanjujući aktivnost antioksidativnog enzima paraoksonaze (PON1) i povećavajući oksidaciju LDL (57, 84, 157). Koncentracije HDL-a su kod RA skupine na kraju istraživanja bile statistički značajno veće nego kod OA skupine, dok se u prvoj viziti ta razlika nije primjećivala, a mogući razlog je bolja primjena učinkovitije antireumatske terapije i nešto bolja kontrola bolesti (prosječni DAS28 2008./2009. = 4,94; 2016./2017. = 4,0).

Na početku istraživanja RA skupina je imala statistički značajno niže koncentracije triglicerida u plazmi, a na kraju su vrijednosti bile podjednake za obje skupine. Nekoliko je studija pokazalo da razine triglicerida nisu povezane s KV rizikom kod bolesnika s RA, no Innala i sur. u prospektivnoj studiji pokazali su da viša razina triglicerida povećava KV rizik neovisno o spolu, aktivnosti bolesti, antireumatskom liječenju i hipertenziji (108).

Pretilost smanjuje šanse za postizanjem i održavanjem remisije. U usporedbi s pacijentima s normalnom tjelesnom težinom, pretili pacijenti s RA imaju tendenciju da imaju više rezultate u testovima aktivnosti bolesti (DAS28), kao i HAQ testu (88, 104) te su skloni sedentarnom načinu života što dovodi do višeg BMI-a i obrnuto (51, 115). Meta-analiza 13 studija s 4,777 pacijenata uključenih u linearnu analizu doze-odgovora BMI i RA, pokazala je pozitivnu povezanost između višeg BMI-a i većeg opsega struka i rizika za razvoj RA (194). Promjene u metabolizmu i funkcija masnog tkiva u pretilih pacijenata s RA potiču upalu i aterogenezu, a sama pretilost se sada smatra sustavnim upalnim stanjem niskog stupnja (105, 106). BMI je bio povišen za obje skupine tijekom cijelog perioda istraživanja, statistički značajno na početku istraživanja za OA, no ta se razlika do kraja istraživanja izgubila. Moguća objašnjenja su utjecaj lijekova, progresija RA dovodi do smanjene fizičke aktivnosti i posljedičnog povećanja tjelesne mase tijekom godina. Meta-analiza 26 longitudinalnih studija utjecaja anti-TNF terapije na BMI pokazala je mali porast tjelesne težine i BMI s anti-TNF terapijom, u prosjeku 0,90 kg, 2,34 kg i 2,27 kg za infliksimab, etanercept i adalimumab; u trajanju praćenja od 4 do 104 tjedna (195). Omjer struk/bokovi se nije razlikovao između skupina i nije signifikantno mijenjao tijekom perioda istraživanja.

6.5 Metabolički sindrom

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup faktora rizika za dijabetes tipa II i KV bolesti, uključuje abdominalnu, odnosno centralnu debljinu, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju i šećernu bolest ili inzulinsku rezistenciju (112 - 114). Na prvoj viziti prevalencija metaboličkog sindroma kod RA je bila 57,3 %, a kod OA 67,5 %, dok je na završnoj viziti kod RA bila 62,2 %, a kod OA 65,5 %. Usporedbom ispitivane skupine (RA) i kontrolne skupine (OA) tijekom

cijelog trajanja istraživanja nije nađena statistički značajna razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma ($p = 0,146$). Meta-analize studija prevalencije i rizika MetS-a u bolesnika s RA koje su proveli Hallajzades J. i sur. između 2000. i 2016. godine pokazale su ukupnu prevalenciju od 30,65 % (95 % CI: 27,87 – 33,43), u rasponu od 14,32 % (95 % CI: 10,59 - 18,05) do 37,83 % (95 % CI: 31,05 – 44,61), a ukupni omjer izgleda za MetS u usporedbi s kontrolama bio je 1,44 (95 % CI: 1,20 – 1,74), u rasponu od 0,70 (95 % CI: 0,27 – 1,76) do 4,09 (95 % CI: 2,03 – 8,25), s visokim opsegom struka kao najčešćom komponentom MetS-a. (113). Druge studije također su potvrdile veću prevalenciju MetS-a u bolesnika s RA; Muller i sur. izvijestili su o 18 – 48,6 % prevalencije ovisno o definiciji MetS-a, izraženiju u bolesnika s višim upalnim markerima (96). Međutim, rezultati hrvatske multicentrične studije pokazali su 1,6 puta veću prevalenciju MetS-a u OA u usporedbi s bolesnicima s RA (97).

Usporedbom unutar skupina uočena je statistički značajno povećana prevalencija metaboličkog sindroma kod starijih od 65 godina ($p = 0,04$), a kod OA prevalencija stagnira.

Usporedbom prevalencije metaboličkog sindroma, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, hiperkolesterolemije i broja faktora rizika nije nađena statistički značajna razlika u navedenim parametrima 2008./2009. i 2016./2017., trendove povećanja pokazali su vrijednosti kolesterola i ukupnog broja faktora rizika za RA 2016/17. Moguće je da je ovakva visoka prevalencija MetS-a u obje skupine u usporedbi s do sada objavljenim istraživanjima posljedica visoke prevalencije sastavnica MetS-a, također moguće zbog tipičnog načina prehrane za ovo područje.

6.6. Šećerna bolest

Šećerna bolest predstavlja jedan od najvažnijih KV faktora rizika u bolesnika s RA, kao i u općoj populaciji (32, 67). Relevantne studije pokazale su povećanu prevalenciju inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa I i tipa II u bolesnika s RA, osobito kada je prisutna trajna visoka upalna aktivnost i dugotrajni RA (17, 60, 65, 66, 74 - 78). Također je meta analiza 8 kohortnih studija pokazala da pacijenti s RA imaju povećanu incidenciju šećerne bolesti tipa I i tipa II (omjer: 4,78 naspram 1,41) i statistički značajno povećanje rizika od šećerne bolesti tipa II (RR = 1,24, 95 % CI: 1,14 – 1,35) (76). Međutim, nekoliko studija nije pronašlo takvu povezanost, kao npr. najveća Francuska kohortna studija ESPOIR i DESIR koja nije pokazala povećanu prevalenciju šećerne bolesti u usporedbi s općom populacijom (61). Sličan rezultat objavio je Chung i sur. (15). Također, nekoliko ranijih studija, ne ispitujući izravno rizik od

šećerne bolesti, nije pronašao razliku u prevalenciji šećerne bolesti kod RA u usporedbi s pacijentima koji nemaju RA (80, 81). Inzulinska rezistencija (IR) povećala je prevalenciju RA, starija studija koja je koristila izračun procjene homeostatskog modela (HOMA) za kvantificiranje inzulinske rezistencije je otkrila da je 54 % imalo dokaze o IR u usporedbi s procjenama opće populacije za IR 40 – 45 % (82). Nekoliko je studija imalo slične rezultate, viši HOMA-IR nađen je u bolesnika s upalom visokog stupnja, a snažni prediktori IR bili su CRP, SE i opseg struka. (79, 83). Dijabetes značajno povećava KV rizik u općoj populaciji, 2 - 4 puta u usporedbi s nedijabetičarima (86). Prevalencija šećerne bolesti na prvoj viziti za RA iznosila je 16,1 %, a za OA 16,9 %, dok je na završnoj viziti prevalencija gotovo udvostručena: RA 32,9 %; OA 29,1 %, no prevalencija šećerne bolesti između ispitivane kontrolne skupine statistički se nije značajno razlikovala, ali u RA i OA skupini prevalencija šećerne bolesti se statistički značajno povećala tijekom istraživanja. U usporedbi prevalencije šećerne bolesti opće populacije u Hrvatskoj s ispitivanom i kontrolnom skupinom (RA i OA), postoji statistički značajna razlika u proporciji osoba s dijabetesom ($z = 8,104, p < 0,0001$; $z = 5,605, p < 0,0001$). Nedavna meta analiza šesnaest studija pokazala je manji rizik od razvoja dijabetesa tipa dva za pacijente s RA koji su uzimali metotreksat i manjom aktivnosti bolesti (51, 194).

Moguće objašnjenje je u boljoj detekciji bolesti zbog učestalijih posjeta liječniku u odnosu na opću populaciju, utjecaju dobi i upalnoj aktivnosti bolesti za RA skupinu.

Kod preminulih bolesnika prevalencija šećerne bolesti je bila nešto veća kod OA skupine nego RA skupine; 41,2 % naspram 29,3 %, no i ovdje je uzorak ispitanika premalen za relevantnu analizu. Kontrola šećerne bolesti prema vrijednosti HbA1c je bila nešto lošija kod ispitivane (RA) skupine; 22,2 % naspram 31,25 % kod OA skupine, no uzorak ispitanika je premalen za relevantnu analizu.

6.7. Tjelesna aktivnost

RA, kao i OA, primarno utječu na lokomotorni sustav, gotovo svi pacijenti imaju neki stupanj invaliditeta i posljedično ograničenje tjelesne aktivnosti (122). Meta analiza Baghdadi i sur. koja je uključivala dvije studije o tjelesnoj aktivnosti pacijenata s RA nije pokazala značajan utjecaj smanjene tjelesne aktivnosti na kardiovaskularni morbiditet, ali ograničenja studija bili su upitnici za samoprovjeru tjelesne aktivnosti, također jedna je studija bila kratka *cross-section* studija (73). Tjelesno neaktivni bolesnici s RA imaju lošiji KV rizični profil - viši krvni tlak, viši ukupni kolesterol i LDL (123).

Tjelesna aktivnost u ovom istraživanju, procijenjena je indirektno putem HAQ (*Health assessment questionnaire*) upitnika. Rezultati prosječne vrijednosti za HAQ prve vizite su za RA 1,65; za OA 1,40 ($p < 0,02$), a završne vizite za RA 1,60; za OA 1,53 ($p = 0,66$). Iz navedenog postoji statistički značajna razlika između ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine za prvu, ali ne i za završnu vizitu. Unutar obje skupine HAQ značajno raste s duljinom trajanja bolesti, više za RA i s dobi za obje skupine te za veću dob pokazuje značajniji trend pogoršanja onesposobljenosti za RA nego za OA ($p = 0,09$). Mogući razlog ovome je viša životna dob za kontrolnu skupinu uz napredovanje OA, ali i RA te razvoj komorbiditeta. Za kroničnu bol kao mogućeg ograničavajućeg faktora, rezultati prosječnih vrijednosti prve vizite za RA su 6,02; za OA 5,77 ($p = 0,48$), a završne vizite su za RA 4,96; za OA 5,02 ($p = 0,90$), što znači da je umjereno visoka za obje skupine i pokazuje značajni porast s dobi za RA skupinu ($p = 0,002$). Rezultati procjene kvalitete života (GH) prosječnih vrijednosti prve vizite su za RA 43,4; za OA 44,8 ($p = 0,81$), a završne vizite su za RA 41,5; za OA 40,3 ($p = 0,78$) općenito govore o ukupno nezadovoljavajućem zdravstvenom stanju obje skupine i pokazuju značajno pogoršanje porastom dobi za RA skupinu ($p = 0,001$) i trend većeg pogoršanja za veću dob u RA skupini nego OA skupini ($p = 0,079$).

6.8. Incidencija kardiovaskularnih bolesti i povezanost s faktorima rizika

Meta analize i velike kliničke studije o povezanosti RA i kardiovaskularnog rizika i bolesti, višestruko su potvrdile da je kod bolesnika oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA) prisutan značajno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, smrtnost, značajnog invaliditeta sa socio-ekonomskim posljedicama sa skraćenim životnim vijekom od pet do osamnaest godina u odnosu na opću populaciju; rizik je veći za oko 50 – 60 %, osobito kroničnih ishemičnih bolesti srca i srčanog popuštanja, od akutnog infarkta miokarda i akutnih cerebrovaskularnih bolesti, dok su ostale bolesti zastupljene u manjoj mjeri. (1 - 12, 16 - 18, 21, 24, 100, 180, 182, 183). Prema najznačajnijim istraživanjima, vodeći uzroci smrti kod RA bili su kronična ishemijska bolest srca i posljedično zatajenje srca, akutni koronarni sindromi i akutna cerebrovaskularna bolest (14, 18, 21, 24 - 26) Također, velike populacijske studije i meta-analize potvrdile su značajno povećan rizik od KVB, približno 2 puta u pacijenata s RA u usporedbi s općom populacijom. (12, 17, 22, 23). Meta analiza Meune i sur. na ukupno 124,894 bolesnika objavio je standardizirani omjer smrtnosti za fatalni infarkt miokarda od 0,99 do 3,82, fatalni moždani udar od 1,08 do 2,00; s objedinjenim omjerom stope incidencije za infarkt miokarda i moždani

udar 2,10 (95 % CI 1,52 – 2,89) (18). Ukupna objedinjena procjena bila je 1,77 (95 % interval pouzdanosti [CI] 1,65 – 1,89). Prema švedskom registru RA je bio povezan sa značajno lošijim ishodom, većom incidencijom komplikacija i komorbiditetom opterećenja nakon akutnog infarkta miokarda (27).

Kako je u ovom istraživanju jedan od glavnih kriterija za neuključivanje ispitanika u istraživanje bio nepostojanje dijagnosticirane kardiovaskularne bolesti i srčane dekompenzacije, dugogodišnja (prosječno 8 godina) opservacija omogućila nam je dobar uvid u incidenciju KVB kod RA i OA. Incidencija za ispitanike koji su završili istraživanje (bez preminulih i nedostupnih) iznosila je za RA 31,7 %, a za OA 30,9 %, kumulativna incidencija (zbroj ispitanika koji su dovršili istraživanje i preminulih) za RA i OA 43,9 % i 37,5 %, što predstavlja iznenađujuće visok postotak. Iako nema značajne razlike u incidenciji između ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine χ^2 0,477, $p = 0,490$, oboljeli od RA žive značajno kraće od oboljelih od OA, što su i potvrdile ranije studije, iako su bolesnici s RA koji su uključeni u studiju bili prosječno za oko 4,5 godina mlađi; RA 59,78 godina, OA 64,23 godine ($p = 0,039$) (Tablica 6.1.).

Tablica 6.1. Usporedba godina smrti za RA i OA.

SKUPINA	N	PROSJEK	STD. DEVIJACIJA	STD POGREŠKA - PROSJEK
REUMATOIDNI ARTRITIS	41	71,59	9,657	1,508
OSTEOARTRITIS	17	76,94	5,974	1,449

Također analiza mortaliteta za RA je bila 33,1 %, 70,7 % je bio KVB uzrok, dok je za OA bila 22,1 %, KVB je bio uzrok u 58,8 % ispitanika, što pokazuje da nema statistički značajne razlike u KVB smrtnosti između skupina ($p = 0,55$), no u usporedbi s KVB smrtnosti s općom populacijom postoji značajna razlika za RA smrtnost, no ne i za OA, što je u skladu s epidemiološkom istraživanjima (RA $p = 0,002$; OA $p = 0,217$), no ovaj uzorak je premali za relevantnu analizu (29, 32). Od pojedinačnih bolesti u obje skupine prevladavaju kronične uglavnom ishemične bolesti srca bez statistički značajne razlike između skupina, akutni infarkt miokarda, ICV, TIA i angina pektoris, a ostale bolesti su malo zastupljene, što je također u skladu s podacima iz velikih istraživanja i meta analiza (9, 11, 12, 14, 15, 18). Zanimljivi su kumulativni podaci za žive i preminule ispitanike za ICV i akutni infarkt miokarda, gdje je trend incidencije veći u OA skupini (ICV RA 4,9 %; OA 9,7 %, akutni infarkt miokarda RA 4,9 %; OA 11,1 %), no uzorak je premali za relevantnu analizu.

Tijekom perioda istraživanja pokazana je statistički značajna povezanost incidencije KVB kod ispitivane (RA) skupine s povećanom prevalencijom, ali ne i incidencijom arterijske hipertenzije, pušenjem cigareta, šećernom bolesti, hiperkolesterolemijom, što je u skladu s dosadašnjim značajnim istraživanjima i meta analizama (27, 32, 57, 65 - 67, 94, 109, 114, 132). Trend povećanja incidencije KVB pokazan je i kod metaboličkog sindroma, no nedovoljno da bude statistički značajan. Povećana aktivnost RA i lošiji funkcionalni status pokazani su kod bolesnika MetS-om u usporedbi s ne-MetS-om (94, 113, 114), kao i moguća povezanost s većim KV rizikom (94, 114). Chung i sur. su dokazali postojanje opsežnije kalcifikacije koronarnih arterija u bolesnika s RA s MetS (11, 15). Iz navedenog možemo zaključiti kako MetS također predstavlja značajan faktor rizika za KVB kod RA.

Povezanost povećane incidencije KVB nije dokazana za postojanje srčane aritmije i fibrilacija atrijske, primjenu biološke terapije, kao ni za kumulativan zbroj faktora rizika za KVB.

U kontrolnoj (OA) skupini pokazana je statistički značajna povezanost incidencije KVB i šećerne bolesti, kao i MetS-a, dok je trend povećanja incidencije KVB pokazan za postojanje atrijske fibrilacije i kumulativan zbroj faktora rizika za KVB, što je u skladu s podacima ranijih istraživanja (32, 104, 124 - 128). Za ostale pojedinačne faktore rizika povezanost nije dokazana. Od aritmija značajan je postotak fibrilacije atrijske koji se značajno povećao tijekom perioda trajanja istraživanja za obje skupine, no nije se značajno razlikovao, što se može objasniti povećanjem životne dobi za obje skupine.

Kumulativan broj faktora rizika KVB se tijekom perioda istraživanja povećavao; no povezanost s incidencijom KVB za RA nije dokazana ($p = 0,11$), dok OA pokazuje statistički nedovoljno značajan trend ($p = 0,07$) (Tablica 6.2.). Moguće objašnjenje ovakvih rezultata je viša životna dob bolesnika s OA koja počinje prevladavati kao faktor rizika za KVB, dok bi za RA prevladavajući faktor rizika za razvoj KVB mogao biti izravan utjecaj kronične upale na krvne žile.

Tablica 6.2. Broj rizičnih faktora koronarne bolesti za RA i OA.

PREVALENCIJA (%)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=124)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2008/9 (N=77)	SKUPINA REUMATOIDNI ARTRITIS - VIZITA 20016/17 (N=82)	SKUPINA OSTEOARTRITIS - VIZITA 2016/17 (N=55)
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 0	5,6	3,9	2,4	1,8
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 1	26,6	29,9	9,8	29,1
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 2	47,6	49,4	52,4	38,2
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 3	20,2	15,6	29,3	27,3
BROJ RIZIČNIH FAKTORA KORONARNE BOLESTI 4	0,0	1,3	6,1	3,6

Prevalencija srčanih bolesti na početku istraživanja ukupno je bila 16,1 % za obje skupine, s obzirom na to da su isključeni svi bolesnici s KVB i srčanom dekompenzacijom, prevladavale su nesigifikantne valvularne bolesni ili blaži oblici hipertenzivne bolesti srca. Na kraju istraživanja prevalencija za RA iznosila je 37,8 %, a za OA 49,1 %, što predstavlja sigifikantno povećanje, no ovakvi rezultati su očekivani zbog razvoja KVB i razvoja/napredovanja drugih srčanih bolesti tijekom perioda istraživanja, prvenstveno zbog učinaka kronične upale, porasta životne dobi i akumuliranja promjenjivih KVB faktora rizika. Za RA skupinu prevalencija i incidencija srčanih bolesti i KVB se statistički značajno povećala za starije od 65 godina u odnosu na mlađe od 65 godina ($p = 0,01$, $p = 0,018$), kao i incidencija MetS ($p = 0,04$), što je sve u skladu s ranijim istraživanjima, no isto nije pokazano za OA skupinu osim trenda porasta akutnog infarkta miokarda kod starijih od 65 godina ($p = 0,069$). Usporedbom između RA i OA skupine za starije od 65 godina, za RA statistički je značajno veći kumulativni broj KV faktora rizika ($p = 0,018$), a trendove povećanja pokazuju incidencija srčane dekompenzacije i incidencija KVB ($p = 0,094$, $p = 0,079$), dok za mlađe od 65 godina za RA statistički je značajno manja prevalencija ukupne srčane bolesti ($p = 0,023$), a trendove manje prevalencije pokazuju

incidencija ICV-a i KVB ($p = 0,054$, $p = 0,1$). Moguće objašnjenje ovakvih rezultata je utjecaj kronične upale i ranije obolijevanje kod RA, no uzroci nisu do kraja razjašnjeni. Slične rezultate pokazuju istraživanja mehanizama upale (26, 128 - 135).

6.9. Utjecaj kontrole kronične upale na KVB i faktore rizika na KVB

Unutar ispitivane skupine RA provedena je analiza podskupine ispitanika (ukupno 69) koji su ispunili kriterije za analizu utjecaja kontrole kronične upale na KVB i faktore rizika za KVB. Ispitanici su prema unaprijed definiranim kriterijima podijeljeni na skupinu dobre kontrole upale – dugotrajne remisije (16 ispitanika) i nezadovoljavajuću kontrolu upale (53 ispitanika). Za dobru kontrolu upale pokazano je da ima statistički značajno bolju procjenu ukupnog zdravstvenog stanja, veće vrijednosti kolesterola i HDL-a, ali ne i LDL-a, niže vrijednosti GUK-a i HbA1c, manju upotrebu glukokortikoida, nižu incidenciju srčane bolesti uopće i manji kumulativni broj faktora rizika za KVB. Također, dobra kontrola upale RA je pokazala trendove (iako statistički značajno nedovoljne) niže incidencije šećerne bolesti, niže vrijednosti BMI, niže prevalencije arterijske hipertenzije, srčane bolesti općenito, kao i srčane dekompenzacije.

Brojne studije pokazuju da dobra kontrola upalne aktivnosti RA značajno doprinosi smanjivanju kardiovaskularnog rizika i smrtnosti (50, 51). Upala je također poticajni učinak na tradicionalne faktore rizika, što dodatno povećava KV rizik. Objavljena analiza baze podataka QRESEARCH na 2,3 milijuna ljudi podupire ovaj zaključak (2014). Studija Solomona i sur. na 24,989 pacijenata s medijanom praćenja od 2,7 godina također je pokazala da je smanjena vremenski prosječna aktivnost bolesti kod RA bila povezana s 21 % smanjenjem rizika od KV ishoda (infarkt miokarda, moždani udar, KV smrt) i 53 % smanjenjem KV rizika kad se od visokih razina aktivnosti bolesti dođe do remisije (36, 50). U meta analizi Wanga i sur. na 1446 ispitanika i 205,575 kontrola, usporedili su kardiovaskularne ishode u koronarnih pacijenata s i bez RA i zaključili da smrtnost od svih uzroka (RR: 1,47, 95 % CI: 1,34 – 1,61; $p = 0,00001$), srčana smrtnost (RR: 1,51, 95 % CI: 1,05 – 2,17; $p = 0,03$) i rizik od kongestivnog zatajenja srca (RR: 1,41, 95 % CI: 1,27 – 1,56; $p = 0,00001$) su značajno viši u bolesnika s RA, dok je rizik od infarkta miokarda, ponovljene revaskularizacije i perkutane koronarne intervencije slična s ili bez RA (25).

Naši rezultati, iako na malom broju ispitanika podupiru ove zaključke, pokazuju da je postizanje dugotrajne remisije kod RA ključno za kontrolu KV faktora rizika, smanjenje incidencije KVB i srčanih bolesti uopće (187 – 195). U prilog tome govore i smjernice ESC I EULAR-a

za RA da KV rizik treba procijeniti na početku bolesti i povremeno ponovno procijeniti ovisno o individualnom riziku u 1 do 5 godina, uz preporuku mjerenja laboratorijskih parametara, osobito lipida pri niskoj upalnoj aktivnosti (25, 26, 161, 189, 191), uz optimalnu kontrolu i menadžment prepoznatih KV faktora rizika. Za poboljšanje stratifikacije rizika za akutne KV događaje, u tijeku su istraživanja i vrednovanje novih biomarkera: galektin-3, oslabljena endogena fibrinoliza, trimetillizin i trimetilamin N-oksid, kapacitet efluksa kolesterola u serumu - svi su povezani s povećanim rizikom od velikih kardiovaskularnih događaja, ali potrebne su daljnje procjene njihove prognostičke vrijednosti za uporabu u svakodnevnoj praksi (196 - 201). Smjernice preporučuju multidisciplinarni pristup i liječenje KV rizika i KVB od slučaja do slučaja. (25, 33, 189, 190).

6.10. Nedostatci istraživanja

Nedostatke istraživanja možemo podijeliti na nedostatke vezane za dokumentaciju i pacijente te statističke nedostatke. Pri probiru, za dio pacijenata postojala je nemogućnost provjere ranijih dijagnoza i vremena početka bolesti iz doba kada su pacijenti imali papirnate kartone bolesti (dio dokumentacije je izgubljen u Domovinskom ratu i promjenama bolničkih informacijskih sustava). Za preminule je jedan dio uzroka smrti dobiven iz podataka mrtvozorničkih zapisnika koje nisu pisali liječnici, no te podatke koristi HZJZ za vođenje službene statistike na državnoj razini. Nije bilo moguće provjeriti adherenciju za propisanu terapiju kao u kliničkim studijama ispitivanja lijekova gdje pacijenti u bolnici primaju terapiju od ispitivača.

Statistički nedostatci odnose se na pojedine podskupine za koje je uzorak bio premali za relevantnu statističku analizu, također za opću populaciju za pojedine parametre ispitivane u našem istraživanju ne postoje statistički podaci, tj. registri na državnoj razini, pa nisu mogli biti uspoređeni s općom populacijom.

6.11. Znanstveni doprinos

Prema relevantnoj literaturi dokazano je da postoji veća učestalost pojave kardiovaskularnih bolesti i povećana smrtnost kod oboljelih od reumatoidnog artritisa, no objašnjenje toga do sada nije u potpunosti razjašnjeno. Doprinos istraživanja je u dokazivanju ili isključivanju povezanosti između kronične sistemske upale; reumatoidnog artritisa i određenih kardiovaskularnih faktora rizika, kao i razvoja KVB tijekom praćenja ispitanika kroz 8 godina

(razdoblje 2008./2009. – 2016./2017.). Iako razlika u prevalenciji za hipertenziju, hiperkolesterolemiju i metabolički sindrom i šećernu bolest nije dokazana između ispitivane (RA) i kontrolne skupine (OA), ona je značajno veća u usporedbi s općom populacijom, osim za hipertenziju gdje nema razlike. Za pušenje cigareta prevalencija je značajno veća u RA skupini u odnosu na kontrolnu skupinu i opću populaciju. Analizom je pokazano da duljina trajanja bolesti kod obje skupine nema značajnog utjecaja na KV faktore rizika i incidenciju KVB, dok je uspješnosti kontrole kronične sistemske upale, tj. postizanje i održavanje dugotrajne remisije RA ključno za smanjivanje morbiditeta i mortaliteta od KVB, kao i kontrolu rizičnih faktora za KVB. Ovo smatram ključnim zaključkom dobivenim iz ovog istraživanja i važnim za usmjeravanje budućih istraživanja o samim mehanizmima utjecaja kronične upale kod RA na razvoj KVB i rizične faktore za KVB. Također, istraživanje može pridonijeti razvoju lijekova za liječenje RA i prevenciju KVB kod ovih bolesnika; važno je buduća istraživanja usmjeriti na osobito kontrolu šećerne bolesti i hiperkolesterolemije. Uz navedeno, istraživanje je pokazalo da je nužna i bolja edukacija ovih bolesnika o štetnosti pušenja na sam razvoj i pogoršanje RA i KVB.

7. ZAKLJUČAK

Ovo dugotrajno prospektivno istraživanje dalo je dobar uvid u stanje KVB i faktora rizika za KVB kod bolesnika s RA i OA.

Istraživanjem je pokazano:

1. Ne postoji statistički značajna razlika u prevalenciji i incidenciji za HA između ispitivanih skupina, kao niti opće populacije nakon standardizacije po dobi, iako je ona vrlo visoka.
2. Prevalencija pušenja cigareta je statistički značajno veća za ispitivanu skupinu tijekom cijele studije i u odnosu na opću populaciju, iako je već za Hrvatsku značajno viša u odnosu na ostale europske zemlje.
3. Ne postoji statistički značajna razlika u prevalenciji šećerne bolesti između skupina, ali je značajno veća u odnosu na opću populaciju.
4. Ne postoji statistički značajna razlika u prevalenciji hiperkolesterolemije i metaboličkog sindroma između skupina, no one su vrlo visoke, što sve pridonosi visokom KV riziku.

Određene razlike postoje unutar podskupina, stoga je i ovdje potreban aktivan probir i traganje za faktorima rizika za KVB kod rizičnih skupina (čemu pripada i RA), što je u skladu i s preporukama EULAR-a.

5. Utjecaj duljine trajanja RA i OA nema utjecaja na KV faktore rizika, kao ni na incidenciju KVB.
6. Incidencija i smrtnost od KVB su vrlo visoki, što ukazuje na nedovoljan probir bolesnika i kasno otkrivanje KVB, osobito za RA, kao i nedostatak multidisciplinarnog pristupa u aktivnom ranom probiru brojnim suvremenim testovima za detekciju KVB koji su nam na raspolaganju. Dokazana je povezanost KVB u ispitivanoj skupini (RA) s prevalencijom HA, pušenjem cigareta, šećernom bolesti, hiperkolesterolemijom, dok kod metaboličkog sindroma postoji trend povezanosti, ali nije statistički značajan. Kod kontrolne skupine (OA) dokazana je statistički značajna povezanost incidencije KVB i šećerne bolesti, metaboličkog sindroma, a ostale faktore rizika nije dokazana, postoji trend povezanosti s fibrilacijom atrijske, što možemo objasniti većom incidencijom fibrilacija atrijske u starijoj životnoj dobi.
7. Postizanje dugotrajne remisije u RA ključno je za smanjenje incidencije KVB, prevalencije srčanih bolesti uopće kao i kontrolu faktora rizika za KVB, što je postigao relativno mali broj ispitanika (niža incidencija i bolja kontrola šećerne bolesti, viši

kolesterol – “lipidni paradoks”, trend niže prevalencije HA, manji ukupni broj rizičnih faktora za KVB). Zbog navedenog, nužno je optimalnije i agresivnije liječiti oboljele od RA do postizanja remisije, pogotovo jer su nam sada na raspolaganju uz moderne DMARD-ove i brojni biološki lijekovi.

Nadam se kako će rezultati ovog istraživanja pridonijeti shvaćanju ozbiljnosti problema KVB kod oboljelih od RA od strane liječnika i bolesnika te potaknuti temeljitiji probir faktora rizika, kao i aktivno traganje/probir dijagnostičkim testovima za KVB.

8. SAŽETAK

ULOGA KRONIČNE UPALE U KARDIOVASKULARNOM RIZIKU KOD REUMATOIDNOG ARTRITISA

Kardiovaskularne bolesti udružene s kroničnim upalnim bolestima, osobito reumatoidnim artritismom, na temelju zaključaka brojnih istraživanja i meta analiza, imaju značajno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i povećanu smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u odnosu na opću populaciju; za oko 50 – 60 %. Razlog ovome može biti direktan utjecaj na kronične upale na kardiovaskularni sustav i/ili posredno preko kardiovaskularnih faktora rizika. Ovo istraživanje je ustrojeno kao prospektivna klinička opservacijska kohortna studija koja se provodila u razdoblju od 2008./2009. do 2016./2017. godine kod ispitanika bez dijagnosticirane kardiovaskularne bolesti. Ukupan broj ispitanika uključenih u istraživanje bio je 201; 124 s reumatoidnim artritismom (ispitivana skupina, RA) i 77 s osteoartritismom (kontrolna skupina, OA). Osnovna razlika između ispitivane i kontrolne skupine je visoka upalna aktivnost kod RA, dok je kod OA upalna aktivnost mala.

Ciljevi istraživanja su ispitati utjecaj kronične upale na promjenjive kardiovaskularne faktore rizika putem ispitivanja incidencije i prevalencije istih; arterijska hipertenzija, pušenje cigareta, hiperkolesterolemija, šećerna bolest i fizička aktivnosti, ispitati utjecaj duljine trajanja bolesti i uspješnosti kontrole kronične upale na promjenjive kardiovaskularne faktore rizika, ispitati incidenciju kardiovaskularnih bolesti tijekom trajanja istraživanja, kao i moguću povezanost iste s promjenjivim kardiovaskularnim faktorima rizika.

Metode: Kliničke i laboratorijske metode uključivale su popunjavanje unaprijed pripremljenog općeg obrasca i specifičnih obrasca vezanih za RA ili OA, fizikalni pregled uz procjenu općeg zdravstvenog stanja, snimanje 12 kanalnog EKG-a i uzimanje venske krvi za laboratorijsku analizu.

Rezultati: Iznenadujuće je velik broj preminulih ispitanika; ukupno 58; 41 s RA i 17 s OA, kardiovaskularni uzroci smrti; 70,7 % za RA i 77,9 % za OA. Rezultati: prevalencija arterijske hipertenzije (HA) se nije statistički značajno razlikovala između skupina tijekom cijelog ispitivanog perioda; 2008./2009. RA: 62.68.8 %, OA: 68.8 % ($p = 0,365$); 2016./2017. (dostupni ispitanici) RA: 73,2 %, OA: 80 % ($p = 0,418$); čak i kada se izračuna kumulativno za zbroj živih i preminulih ispitanika; RA 75,6 %, OA 77,8 % ($p = 0,861$). Incidencija HA se

također statistički razlikovala između skupina; RA 17,1 %, OA 12,7 % ($p = 0,630$). Kada se promatraju trendovi unutar skupina tijekom perioda istraživanja, primijećeno je statistički značajno povećanje prevalencije HA za obje skupine na kraju u odnosu na početak istraživanja, što se može tumačiti porastom dobi ispitanika, ali ne i duljinom trajanja bolesti (analiza podskupina). U našem istraživanju prevalencija pušača kod ispitivane skupine (RA) je kontinuirano statistički veća u odnosu na kontrolnu skupinu (OA) ($p < 0,0001$). Povećana prevalencija pušenja cigareta je također veća i kod preminulih u RA skupini, kao i kumulativno kod preminulih i živih ispitanika na kraju istraživanja ($p = 0,006$). Moguće objašnjenje je povećan rizik za razvoj RA kod pušača, a kod već oboljelih od RA trend nastavka pušenja mogućim psihološkim učinkom na smanjivanje stresa uzrokovanog simptomima RA. Usporedbom ispitivane i kontrolne skupine nisu pronađene statistički dokazane razlike u prevalenciji povišenog kolesterola i drugih lipidnih parametara, no prevalencija je vrlo visoka tijekom cijelog istraživanja 2008./2009. RA 83.1 %, OA 81.8 %; 2016./2017. RA 91.5 %, OA 81.8 % ($p = 0,09$). Kod RA skupine je pokazan trend povišenja prevalencije hiperkolesterolemije u odnosu na OA, ali nedovoljno da bi se statistički značajno razlikovao, no unutar ispitivane skupine (RA) tijekom perioda istraživanja dokazano je statistički značajno povećanje prevalencije hiperkolesterolemije u odnosu na početak istraživanja, povećan trend upotrebe hipolipemika, ali ne i razlika u boljoj regulaciji vrijednosti LDL-a. Ovakvi rezultati mogu se, osim postojanjem kronične upalne bolesti, tumačiti i tipičnim načinom prehrane bogatom mastima životinjskog porijekla za ovo geografsko područje i slabom adherencijom za primjenu hipolipemika. Prevalencija šećerne bolesti na početku istraživanja za RA iznosila je 16,1 %, a za OA 16,9 %, dok je na završnoj viziti prevalencija gotovo udvostručena: RA 32,9 %; OA 29,1 %, bez statistički značajne razlike između skupina ($p = 1$), ali u RA i OA skupini prevalencija šećerne bolesti se statistički značajno povećala tijekom istraživanja. Moguće objašnjenje je u boljoj detekciji bolesti zbog učestalijih posjeta liječniku u odnosu na opću populaciju, utjecaju dobi i aktivnosti bolesti za RA skupinu. Fizička aktivnosti procijenjena je indirektno putem HAQ (*Health assessment questionnaire*) upitnika, prosječne vrijednosti za HAQ prve vizite su za RA 1,65; za OA 1,40 ($p < 0,02$), a završne vizite za RA 1,60; za OA 1,53 ($p = 0,66$); postoji statistički značajna razlika između ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine za prvu, ali ne i za završnu vizitu. Unutar obje skupine HAQ značajno raste s duljinom trajanja bolesti, više za RA i s dobi za obje skupine te za veću dob pokazuje značajniji trend pogoršanja onesposobljenosti za RA nego za OA ($p = 0,09$). Mogući razlog ovome je viša životna dob za kontrolnu skupinu uz napredovanje OA, ali i RA te razvoj komorbiditeta. Incidencija KVB za ispitanike koji su završili istraživanje (bez preminulih i nedostupnih)

iznosila je za RA 31,7 %, a za OA 30,9 %, kumulativna incidencija (zbroj živih i preminulih) za RA i OA 43,9 % i 37,5 %. Iako nema značajne razlike u incidenciji između ispitivane (RA) i kontrolne (OA) skupine χ^2 0,477, $p = 0,490$, oboljeli od RA žive značajno kraće od oboljelih od OA, iako su bolesnici s RA koji su uključeni u studiju bili prosječno za oko 4,5 godina mlađi; RA 59,78 godine, OA 64,23 godine ($p = 0,039$). Tijekom perioda istraživanja pokazana je statistički značajna povezanost incidencije KVB kod ispitivane (RA) skupine s povećanim prevalencijom, ali ne i incidencijom arterijske hipertenzije, pušenjem cigareta, šećernom bolesti, hiperkolesterolemijom, što je u skladu s dosadašnjim značajnim istraživanjima i meta analizama, dok je trend povećanja incidencije KVB pokazan i kod metaboličkog sindroma, no nedovoljno da bude statistički značajan. U kontrolnoj (OA) skupini pokazana je statistički značajna povezanost incidencije KVB i šećerne bolesti, kao i metaboličkog sindroma, dok je trend povećanja incidencije KVB pokazan za postojanje atrijske fibrilacije i kumulativan zbroj faktora rizika za KVB, što je u skladu s podacima ranijih istraživanja, a za ostale faktore rizika povezanost nije dokazana. Kumulativan broj faktora rizika KVB se tijekom perioda istraživanja povećavao; no povezanost s incidencijom KVB za RA nije dokazana ($p = 0,11$), dok za OA pokazuje statistički nedovoljno značajan trend ($p = 0,07$). Moguće objašnjenje ovakvih rezultata je viša dob bolesnika s OA koja počinje prevladavati kao faktor rizika za KVB, dok bi za RA prevladavajući faktor rizika za razvoj KVB mogao biti izravan utjecaj kronične upale na krvne žile. Uspješnost kontrole kronične upale na KVB je ključna za smanjivanje KV rizika, ovo istraživanje je pokazalo da skupina dobre kontrole upale ima statistički značajno bolju procjenu ukupnog zdravstvenog stanja, veće vrijednosti kolesterola i HDL-a, ali ne i LDL-a, niže vrijednosti GUK-a i HbA1c, manju upotrebu glukokortikoida, nižu incidenciju srčane bolesti uopće i manji kumulativni broj faktora rizika za KVB, trendove (iako statistički nedovoljne) niže incidencije šećerne bolesti, niže vrijednostima BMI, prevalencije arterijske hipertenzije i srčane dekompenzacije.

U zaključku: Incidencija i smrtnost od KVB su vrlo visoki, što ukazuje na nedovoljan probrir bolesnika i kasno otkrivanje KVB, osobito za RA, kao i nedostatak multidisciplinarnog pristupa u aktivnom ranom probiru brojnim suvremenim testovima za detekciju KVB koji su nam na raspolaganju. Kako je postizanje dugotrajne remisije u RA ključno za smanjenje incidencije KVB i kontrolu KV faktora rizika, što je postigao relativno mali broj ispitanika, nužno je optimalnije i agresivnije liječiti oboljele od RA do postizanja remisije. Iako istraživanje nije dokazalo razliku u prevalenciji i incidenciji za većinu faktora rizika, ona je vrlo visoka, stoga

je ovdje potreban aktivan probir i traganje za faktorima rizika za KVB kod rizičnih skupina (čemu pripada i RA), što je u skladu i s preporukama EULAR-a.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, hiperkolesterolemija, kardiovaskularni faktori rizika, osteoartritis, pušenje cigareta, šećerna bolest.

9. SUMMARY

THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION IN CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Based on the conclusions of numerous studies and meta-analyses, cardiovascular diseases associated with chronic inflammatory diseases, especially rheumatoid arthritis, have a significantly higher risk for the development of cardiovascular diseases and increased mortality compared to the general population; about 50-60%. The reason for this may be the direct influence of chronic inflammation on the cardiovascular system and/or indirectly through influence on cardiovascular risk factors. This research is organized as a prospective clinical observational cohort study that was conducted in the period from 2008/2009 to 2016/2017 with participants without diagnosed cardiovascular disease. The total number of participants included in the research was 201; 124 with rheumatoid arthritis (investigation group, RA) and 77 with osteoarthritis (control group, OA). The main difference between the investigated and the control group is the high inflammatory activity in RA and low inflammatory activity in OA.

The aims of research: The aims of the research are to examine the impact of chronic inflammation on various cardiovascular risk factors by examining their incidence and prevalence; arterial hypertension, cigarette smoking, hypercholesterolemia, diabetes and physical activity; to examine the influence of the duration of the disease and the success of chronic inflammation control on different cardiovascular risk factors; to examine the incidence of cardiovascular disease during the study period as well as its possible association with the various cardiovascular risk factors.

Methods: Clinical and laboratory methods included filling in a pre-prepared general form and specific forms related to RA or OA, physical examination with assessment of general health status, 12-channel ECG recording and venous blood collecting for laboratory analysis.

Results: The number of deceased participants was surprisingly high; a total of 58; 41 with RA and 17 with OA, cardiovascular causes of death 70.7% for RA and 77.9 for OA. The prevalence of arterial hypertension (HA) statistically differed with no significance between the groups during the entire examined period; 2008/2009 RA: 62.68.8%, OA: 68.8% ($p=0.365$); 2016/2017 (available participants) RA: 73.2%, OA: 80% ($p=0.418$); even when

calculated cumulatively for the sum of living and deceased participants; RA 75.6%, OA 77.8% ($p=0.861$). The incidence of HA was also statistically different between the groups: RA 17.1%, OA 12.7% ($p=0.630$). Observing the trends within the groups during the study period demonstrate that, compared to the beginning of the study, a statistically significant increase in the prevalence of HA was observed for both groups at the end of the study, which can be explained by the increase in participants' age, but not by the duration of the disease (subgroup analysis). In our research, the prevalence of smokers in the investigation group (RA) was continuously statistically higher than in the control group (OA) ($p<0.0001$). The observed prevalence of cigarette smoking is also higher in the deceased pertaining to the RA group, as well as both in the deceased and living participants together at the end of the study ($p=0.006$). A possible explanation is the increased risk for the development of RA in smokers, and for those already suffering from RA, the reason for continued smoking activity is a possible psychological effect related to reducing stress caused by RA symptoms. By comparing the tested and control groups, no statistically significant differences were found in the prevalence of cholesterol and other lipid parameters, although the prevalence was very high during the entire study; 2008/2009: RA 83.1%, OA 81.8%; 2016/2017: RA 91.5%, OA 81.8% ($p=0.09$). In the RA group, a trend of increasing the prevalence of hypercholesterolemia in relation to OA was shown, but statistically not enough to be significantly different. However, during the study period the examined group (RA) demonstrated a statistically significant increase in the prevalence of hypercholesterolemia than at the beginning of the study, as well as an increased trend in the use of hypoglycemic drugs but demonstrated no difference when it comes to better regulation of LDL values. Such results can be interpreted not only by the existence of a chronic inflammatory disease, but also with a typical diet rich in fats of animal origin which is typical for this geographical area, as well as poor adherence to the use of hypoglycemic agents. The prevalence of diabetes at the beginning of the study for RA and OA were 16.1% and 16.9%, respectively, while in the final visit the prevalence almost doubled: RA 32.9%; OA 29.1%, without a statistically significant difference between the groups ($p=1$), but in the RA and OA groups the prevalence of diabetes statistically increased significantly during the study. A possible explanation is a better detection of the disease due to more frequent visits of the doctor compared to the general population, the influence of age and disease activity for the RA group. Physical activity was assessed indirectly through the HAQ (Health Assessment Questionnaire), the average values for HAQ in the first visit for RA and OA were 1.65 and 1.40, respectively ($p<0.02$), and final visits for RA and OA were 1.60 and 1.53 ($p=0.66$), respectively. There is a statistically

significant difference between the test (RA) and control (OA) groups for the first but not for the final visit. Within both groups, HAQ increases significantly with the duration of the disease, more in case of RA and with age for both groups. For older age it shows a more significant trend of worsening disability for RA than for OA ($p=0.09$). A possible reason is the higher life expectancy for the control group with progression of OA but also for the RA, as well as the development of comorbidities. The incidence of CVD for participants who completed the study (without deceased and unavailable) was 31.7% for RA and 30.9% for OA, cumulative incidence (sum of living and deceased) for RA and OA were 43.9% and 37.5%, respectively. Although there is no significant difference in incidence between the investigated (RA) and control (OA) groups χ^2 0.477, $p=0.490$, patients with RA live significantly shorter than patients with OA, even though the patients with RA included in the study were on average about 4.5 years younger. In case of RA it means 59.78 years, while in case of OA it means 64.23 years ($p=0.039$). During the investigation period, a statistically significant association of the incidence of CVD in the examined (RA) group was with increased prevalence, but not with the incidence of arterial hypertension, cigarette smoking, diabetes, hypercholesterolemia, which is in accordance with recent significant research and meta-analyses, while the trend of increasing incidence of CVD was also shown in metabolic syndrome, but not enough to be statistically significant. In the control (OA) group, a statistically significant association between the incidence of CVD and diabetes as well as metabolic syndrome was shown, while the trend of increasing the incidence of CVD was shown for the existence of atrial fibrillation and the cumulative sum of risk factors for CVD which is in accordance with the data from the previous studies, while for the other risk factors, the association was not present. The cumulative number of CVD risk factors increased during the study period; but the association with the incidence of CVD for RA has not been proven ($p=0.11$), while for OA it has shown a statistically insignificant trend, whereas for OA it is statistically somewhat more significant ($p=0.07$). A possible explanation for such results is the older age of patients with OA, which begins to prevail as a risk factor for CVD, while for RA the predominant risk factor for the development of CVD could be the direct influence of chronic inflammation on blood vessels. Successful control of chronic inflammation on CVD is crucial for reducing CV risk; this research showed that the group with good inflammation control statistically has a significantly better assessment of the overall health condition, higher HDL values, but not LDL, lower blood sugar values and HbA1c, lower use of glucocorticoids, lower incidence of heart disease in general, and lower cumulative number of risk factors for CVD, trends (although statistically insufficient) of

lower incidence of diabetes, lower BMI values, prevalence of arterial hypertension, as well as cardiac decompensation.

Conclusion: The incidence and mortality from CVD are very high, which indicates insufficient screening of patients and late detection of CVD, especially for RA, as well as the lack of a multidisciplinary approach in active early screening by means of numerous modern tests at our disposal for the detection of CVD. Since achieving long-term remission in RA is key to reducing the incidence of CVD and controlling risk factors for CVD, which was achieved by a relatively small number of participants, it is necessary to treat patients with RA more optimally and aggressively until remission is achieved. Although the research did not prove a difference in prevalence and incidence for most risk factors, the difference is still quite significant. Therefore, an active thorough screening of CV risk factors in risk groups (which includes RA) is needed, which is in accordance with EULAR recommendations.

Key words: arterial hypertension, hypercholesterolemia, cardiovascular risk factors, osteoarthritis, cigarette smoking, diabetes

10. LITERATURA

1. Božidar Vrhovac , Branimir Jakšić , Željko Reiner , Boris Vucelić. Interna Medicina. 4. izdanje. Naklada Ljevak d.o.o, 2008.
2. Johns Hopkins Arthritis Center, Mason F. Lord Center Tower. 5200 Eastern Ave, Suite 4100, Baltimore, MD 21224. Dostupno na adresi:
<https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/> Datum pristupa 12.01.2023.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
4. Johns Hopkins Arthritis Center, Mason F. Lord Center Tower. 5200 Eastern Ave, Suite 4100, Baltimore, MD 21224. Dostupno na adresi:
<https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/osteoarthritis/> Datum pristupa 12.01.2023.
5. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991;34:505-14.
6. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1601-10.
7. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039-49.
8. Marks R, Allegrante JP. Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis. *Med Sci Monit.* 2002;8:CR305-9.
9. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:71-82.
10. Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, Walitt BT, Chang YF, Holers VM, i sur. Rheumatoid Arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep;67(9):2311-22.
11. Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, i sur. High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *Mod Rheumatol.* 2016 Jul;26(4):522-8..
12. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1524-9.
13. Janssens HJ, Arts PG, Schalk BW, Biermans MC. Gout and rheumatoid arthritis, both to keep in mind in cardiovascular risk management: A primary care retrospective cohort study. *Joint Bone Spine.* 2016 May 25.

14. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):673-9.
15. Chung WS, Lin CL, Peng CL, Chen YF, Lu CC, Sung FC, Kao CH. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction--a nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 12;168(5):4750-4.
16. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Apr;103(4):253-61.
17. Siebert S, Lyall DM, Mackay DF, et al. Characteristics of rheumatoid arthritis and its association with major comorbid conditions: cross-sectional study of 502 649 UK Biobank participants. *RMD Open* 2016;2:e000267.
18. Christophe Meune, Emmanuel Touze, Ludovic Trinquart and Yannick Allanore. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48:1309–1313
19. Inge A.M. van den Oever, Alper M. van Sijl and Michael T. Nurmohamed. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2013;5(4):166 –181
20. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Dec;11(12):693-704.
21. Sokka, T., B. Abelson & T. Pincus. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2008;26:35-S61.
22. Soubrier, M., N. B. Chamoux, Z. Tatar, M. Couderc, J. J. Dubost and S. Mathieu. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81:298-302.
23. Solomon, D. H., N. J. Goodson, J. N. Katz, M. E. Weinblatt, J. Avorn, S. Setoguchi, C. Canning and S. Schneeweiss. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65:1608-1612.
24. Maradit-Kremers, H., P. J. Nicola, C. S. Crowson, K. V. Ballman & S. E. Gabriel. Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis A Population-Based Study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52:722-732.
25. Wang, H., X. X. Li & G. P. Gong. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99.
26. Kruger, K. & H. Nusslein. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*. 2019;78:221-227.
27. Mattias Skielta, Lars Söderström, Thomas Moee i sur. Trends in mortality, comorbidity and treatment after acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis 1998–2013. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(8):931-938.
28. R.M. Conroya , K. Pyoralab, A.P. Fitzgeralda i sur. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003; 24:987–1003.
29. Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans i sur. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the

- European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. Volume 41, Issue 2;2020:255–323.
30. Zegkos, T., G. Kitas & T. Dimitroulas (2016) Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020;8:86-101.
 31. Dougados, M., M. Soubrier, A. Antunez, P. Balint, A. Balsa, M. H. Buch, G, i sur. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;73:62-68.
 32. Piepoli, M. F., A. W. Hoes, S. Agewall, C. Albus, C. Brotons, A. L. Catapano, i sur. Task Force 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23:NP1-NP96.
 33. Bae, S. C. & Y. H. Lee. Alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis: a Mendelian randomization study. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*. 2019;78:791-796.
 34. Purcarea A, Sovaila S, Gheorghe A, Udrea G, Stoica V. Cardiovascular disease risk scores in the current practice: which to use in rheumatoid arthritis? *Journal of Medicine and Life* Vol. 7, Issue 4, October-December 2014:461-467.
 35. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):674-80.
 36. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, Liu M, Farkouh ME, Tsao P, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(8):1995-2003.
 37. Hollan I, Dessein PH, Ronda N. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015 Oct;14(10):952-69
 38. Katherine P. Liao and Daniel H. Solomon. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013;52:45-52.
 39. Erb N, Pace AV, Douglas KMJ, Banks MJ, Kitas GD. Risk assessment for coronary heart disease in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:293-9.
 40. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, i sur. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med*. 2015 Dec;26(10):835-42.
 41. 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 May;113(5):916-30.
 42. Mellana WM, Aronow WS, Palaniswamy C, Khera S. Rheumatoid arthritis: cardiovascular manifestations, pathogenesis, and therapy. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1450-6.
 43. González-Juanatey et al. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:R 101.

44. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, i sur. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):398-406.
45. Södergren et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R158.
46. Kurt T, Temiz A, Gokmen F, et al. Can the ankle brachial pressure index (ABPI) and carotis intima media thickness (CIMT) be new early stage markers of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis? *Wien Klin Wochenschr.* 2015 Jul;127(13-14):529-34.
47. Fent, G. J., J. P. Greenwood, S. Plein & M. H. Buch. The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76:1169-1175.
48. Hansen, P. R., M. Feineis & J. Abdulla. Rheumatoid arthritis patients have higher prevalence and burden of asymptomatic coronary artery disease assessed by coronary computed tomography: A systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine.* 2019;62:72-79.
49. Karpouzias, G. A., S. R. Ormseth, E. Hernandez & M. J. Budoff. Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2020;72:400-408.
50. DH Solomon, G Reed, JM Kremer, JR Curtis, ME Farkouh, LR Harrold, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis Rheumatol.* 2015 June;67(6): 1449–1455.
51. Crepaldi G, Scirè CA, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, et al. Cardiovascular Comorbidities Relate More than Others with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2016 Jan 12;11(1).
52. Roubille C, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480–489.
53. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:72–5.
54. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;4:1286-98.
55. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care* 2002;8(15 Suppl):S383-91.
56. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. Emerging therapeutic strategies in osteoarthritic patients with hypertension. In *Optimising the management of osteoarthritis:emerging therapies*, London BMJ Group 2010:8-12.
57. Choy, E., K. Ganeshalingam, A. G. Semb, Z. Szekanecz & M. Nurmohamed. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of

- the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014;53:2143-2154.
58. Semb, A. G., T. K. Kvien, A. H. Aastveit, I. Jungner, T. R. Pedersen, G. Walldius & I. Holme. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1996-2001.
 59. Innala L, Sjöberg C, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis - inflammation matters. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jan 28;18:33.
 60. Erba G, Grosso G, Valena CA, Riva M, Allevi E, Betelli M, et al. Cardiovascular risk factor profile in Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis: Results of a three years follow-up. *J Hypertens*. 2015 Jun;33 Suppl 1:e118.
 61. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, Landewé R, Mihai C, Berenbaum F, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open*. 2015 Sep 14;1(1):e000128.
 62. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
 63. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. Volume 39, Issue 33, 01 September 2018; 3021–3104.
 64. Nikiphorou E, Norton S, Carpenter L, et al. Secular Changes in Clinical Features at Presentation of Rheumatoid Arthritis: Increase in Comorbidity But Improved Inflammatory States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Aug 26.
 65. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar;78(2):179-83.
 66. Jafri, K., C. M. Bartels, D. Shin, J. M. Gelfand and A. Ogdie. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care & Research*. 2017;69:51-57
 67. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 17;10(2):e0117952.
 68. Wolf-Maier, K., R. S. Cooper, J. R. Banegas, S. Giampaoli, H. W. Hense, M. Joffres, M. Kastarinen, N. Poulter, P. Primatesta, F. Rodriguez-Artalejo, B. Stegmayr, M. Thamm, J. Tuomilehto, D. Vanuzzo & F. Vescio Hypertension, prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2003;289:2363-2369.
 69. Kerola, A. M., T. Kerola, M. J. Kauppi, H. Kautiainen, L. J. Virta, K. Puolakka & T. V. M. Nieminen Cardiovascular comorbidities antedating the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72:1826-1829.

70. Jafri, K., C. M. Bartels, D. Shin, J. M. Gelfand & A. Ogdie. Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care & Research*. 2017;69:51-57.
71. Morovic-Vergles, J., L. Salamon, D. Marasovic-Krstulovic, T. Kehler, D. Sakic, O. Badovinac, T. Vlak, i sur. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? *Rheumatology International*. 2013;33:1185-1192.
72. Anyfanti, P., E. Gkaliagkousi, A. Triantafyllou, N. Koletsos, E. Gavriilaki, V. Galanopoulou, S. Aslanidis & S. Douma. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *Journal of Human Hypertension*.
73. Erceg M, Hrabak-Zerjavić V, Ivcević Uhernik A. Regional characteristics of arterial hypertension in adult population of Croatia. *Acta Med Croatica* 2007;61:293-8.
74. John Fabule and Ade Adebajo. Comparative evaluation of cardiovascular outcomes in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis on recommended doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2014;Vol. 6(4):111–130.
75. Muller, R., M. Kull, K. Polluste, A. Aart, T. Eglit, M. Lember and R. Kallikorm The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatology International*. 2017;37:21-27.
76. Jiang, P., H. Li and X. Li. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015; 33:115-121.
77. Guin, A., P. Sinhamahapatra, S. Misra, S. R. C. Mazumder, S. Chatterjee and A. Ghosh. Incidence and effect of insulin resistance on progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients of long disease duration. *Biomedical Journal*, 42, 394-402.
78. Bandyopadhyay, D., U. Banerjee, V. A. Modi, F. Haddadin, A. M. Estrella, K. Sud, R. K. Ghosh, A. Hajra, S. Rajeeve, S. Chakraborty and A. M. Palazzo Trends of Cardiac Complications in Patients With Rheumatoid Arthritis: An Insight From National Inpatient Sample;2005-2014. *Circulation*. 2018;138.
79. Chung, C. P., J. T. Giles, M. Petri, M. Szklo, W. Post, R. S. Blumenthal, i sur. Prevalence of Traditional Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison with Control Subjects from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2012;41:535-544.
80. Liao, K. P. & D. H. Solomon. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52:45-52.
81. Gonzalez, A., H. M. Kremers, C. S. Crowson, K. V. Ballman, V. L. Roger, S. J. Jacobsen, i sur. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:64-69.
82. Solomon, D. H., E. W. Karlson, E. B. Rimm, C. C. Cannuscio, L. A. Mandl, J. E. Manson, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-1307.
83. Cheal, K. L., F. Abbasi, C. Lamendola, T. McLaughlin, G. M. Reaven and E. S. Ford. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:1195-1200.

84. Shahin, D., E. Eltoraby, A. Mesbah & M. Houssen. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clinical Biochemistry*. 2010;43:661-665.
85. Zegkos, T., G. Kitas and T. Dimitroulas. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016;8:86-101.
86. Stavropoulos-Kalinoglou, A., G. S. Metsios, Y. Koutedakis, A. M. Nevill, K. M. Douglas, A. i sur. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:1316-1321.
87. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018 godinu. Zagreb, 2019.
88. Urruela, M. A. & M. E. Suarez-Almazor. Lipid Paradox in Rheumatoid Arthritis: Changes With Rheumatoid Arthritis Therapies. *Current Rheumatology Reports*. 2012; 14:428-437.
89. Agca, R., S. C. Heslinga, S. Rollefstad, M. Heslinga, B. McInnes, M. J. L. Peters, i sur. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:17-28.
90. Castro, L. L., C. C. D. Lanna, M. P. Rocha, A. L. P. Ribeiro & R. W. Telles. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2018;38:1437-1442.
91. Beinsberger, J., J. W. M. Heemskerk & J. Cosemans. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44:345-352.
92. Nowak, B., M. Madej, A. Luczak, R. Malecki & P. Wiland. Disease Activity, Oxidized-LDL Fraction and Anti-Oxidized LDL Antibodies Influence Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016;25:43-50.
93. Cai, H. and D. G. Harrison. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases - The role of oxidant stress. *Circulation Research*. 2000;87:840-844.
94. Giles, J. T., M. C. M. Wasko, C. P. Chung, M. Szklo, R. S. Blumenthal, A. Kao, i sur. Exploring the Lipid Paradox Theory in Rheumatoid Arthritis: Associations of Low Circulating Low-Density Lipoprotein Concentration With Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2011;71:1426-1436.
95. McGrath, C. M. and S. P. Young. Lipid and Metabolic Changes in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2015;17.
96. Müller R, Kull M, Pölluste K, Aart A, Eglit T, Lember M, Kallikorm R. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int*. 2016 Apr 15. [Epub ahead of print].
97. Šalamon L, Morović-Vergles J, Marasović-Krstulović D, Kehler T, Šakić D, Badovinac O, et al. Differences in the prevalence and characteristics of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a multicentric study. *Rheumatol Int*. 2015 Dec;35(12):2047-57.
98. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T (2011) Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. *J Rheumatol* 38:921–930 22.

99. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA (1994) Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 139:119–129 23.
100. Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:295–305.
101. Bindal, U. D., R. Saxena, M. H. Siddiqui & D. Sharma. Correlation of Paraoxonase Status with Disease Activity Score and Systemic Inflammation in Rheumatoid Arthritic Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10, BC1-BC5.
102. DAS-score. nl. Disease activity score in rheumatic arthritis: Dostupno na adresi: <http://www.das-score.nl>. Datum pristupa 12.01.2009.
103. Fries JF, Spitz P, Kraines G, Holman H. Measurement of Patient Outcome in Arthritis, Arthritis and Rheumatism. 1980;23:137-145.
104. Liu, Y., G. S. Hazlewood, G. G. Kaplan, B. Eksteen & C. Barnabe. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research*. 2017;69:157-165.
105. Metsios, G. S., A. Stavropoulos-Kalinoglou, V. F. Panoulas, A. Sandoo, T. E. Toms, A. M. Nevill, i sur. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2009;27:985-988.
106. Dessein, P. H. and A. Solomon. Towards the elucidation of the true impact of adipocytokines on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15.
107. Gremese, E. and G. Ferraccioli. The metabolic syndrome: The crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 10:582-589.
108. Wolfe, F. and K. Michaud. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64:1471-1479.
109. Innala, L., B. Moller, L. Ljung, S. Magnusson, T. Smedby, A. Sodergren, Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13.
110. Aneja, A., F. El-Atat, S. McFarlane & J. R. Sowers. Hypertension and obesity. In *Recent Progress in Hormone Research, Vol 59: Cardiovascular Endocrinology and Obesity*, ed. A. R. Means. 2004;169-205.
111. Mottillo, S., K. B. Filion, J. Genest, L. Joseph, L. Pilote, P. Poirier, i sur. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:1113-1132.
112. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Apr 26;14:147.
113. Hallajzadeh, J., S. Safiri, M. A. Mansournia, M. Khoramdad, N. Izadi, A. Almasi-Hashiani, i sur. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2017;12.
114. da Cunha, V. R., C. V. Brenol, J. C. T. Brenol, S. C. Fuchs, E. M. Arlindo, I. M. F. Melo, i sur. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2012;41:186-191.

115. Karakoc, M., I. Batmaz, M. A. Sariyildiz, M. Tahtasiz, R. Cevik, E. Tekbas, i sur. The relationship of metabolic syndrome with disease activity and the functional status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical medicine research*. 2012;4:279-85.
116. Chang, K., S. M. Yang, S. H. Kim, K. H. Han, S. J. Park and J. I. Shin. Smoking and Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;15; 22279-22295.
117. Di Giuseppe, D., A. Discacciati, N. Orsini and A. Wolk. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16.
118. Sugiyama, D., K. Nishimura, K. Tamaki, G. Tsuji, T. Nakazawa, A. Morinobu, isur. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:70-81.
119. Van Doornum, S., G. McColl & I. P. Wicks. Accelerated atherosclerosis - An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis and Rheumatism*. 2022;46: 862-873.
120. Heliovaara, M., K. Aho, A. Aromaa, P. Knekt and A. Reunanen. SMOKING AND RISK OF RHEUMATOID-ARTHRITIS. *Journal of Rheumatology*. 1993;20: 1830-1835.
121. Castellanos-De La Hoz, J., J. Amaya-Amaya, N. Molano-Gonzalez, F. Gutierrez-Infante, J. M. Anaya and A. Rojas-Villarraga. THE INFLUENCE OF CIGARETTE SMOKING ON DISEASE ACTIVITY AND JOINT EROSIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72:387-387.
122. Klareskog, L., P. Stolt, K. Lundberg, H. Kallberg, C. Bengtsson, J. Grunewald, i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006;54:38-46.
123. Welsing, P. M. J., A. M. van Gestel, H. L. Swinkels, L. Kiemeny and P. van Riel. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44: 2009-2017.
124. Ungprasert, P., N. Srivali and W. Kittanamongkolchai. Risk of incident atrial fibrillation in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020;20:434-441.
125. Corrao, S., S. Messina, G. Pistone, L. Calvo, R. Scaglione and G. Licata. Heart involvement in Rheumatoid Arthritis: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2013;167:2031-2038.
126. Corrao, S., C. Argano, G. Pistone, S. Messina, L. Calvo & F. Peticone. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26:259-267.
127. Aslam, F., S. J. Bandeali, N. A. Khan & M. Alam. Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Arthritis Care & Research*. 2013;65:534-543.
128. Midtbo, H., E. Gerds, T. K. Kvien, I. C. Olsen, M. T. Lonnebakken, E. S. Davidsen, isur. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis. *Blood Pressure*. 2016;25:298-304.

129. Carbone, F., A. Bonaventura, L. Liberale, S. Paolino, F. Torre, F. Dallegri i sur. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Promoters and Opponents. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2020;58:1-14.
130. Myasoedova, E., C. S. Crowson, H. M. Kremers, V. L. Roger, P. D. Fitz-Gibbon, T. M. Therneau i sur. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:482-487.
131. Gonzalez-Gay, M. A., C. Gonzalez-Juanatey & J. Martin. Rheumatoid arthritis: A disease associated with accelerated atherogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005;35:8-17.
132. Alper M.van Sijl, Mike J.PetersMD, Dirk K.Knol, Henrica C, de Vet, Miguel A.Gonzalez-Gay. Carotid Intima Media Thickness in Rheumatoid Arthritis as Compared to Control Subjects: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Volume 40, Issue 5; April 2011:389-397.
133. Giles, J. T., M. C. M. Wasko, C. P. Chung, M. Szklo, R. S. Blumenthal, A. Kao, i sur. Exploring the Lipid Paradox Theory in Rheumatoid Arthritis: Associations of Low Circulating Low-Density Lipoprotein Concentration With Subclinical Coronary Atherosclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71:1426-1436.
134. Paccou, J., C. Renard, S. Liabeuf, S. Kamel, P. Fardellone, Z. A. Massy, M. Brazier & R. Mentaverri. Coronary and Abdominal Aorta Calcification in Rheumatoid Arthritis: Relationships with Traditional Cardiovascular Risk Factors, Disease Characteristics, and Concomitant Treatments. *Journal of Rheumatology*, 2014; 41, 2137-2144.
135. Massimo Cugno, Roberto Castelli, Giuliana Bisiani, Samantha Griffini, Pier Luigi Meroni. Anti-t-PA antibodies in acute myocardial infarction after thrombolysis with rt-PA. *Eur J Intern Med*. 2010 Feb;21(1):25-9.
136. DeMizio, D. J. and L. B. Geraldino-Pardilla. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and Therapy*.2020;7:19-33.
137. Ridker, P. M., B. M. Everett, T. Thuren, J. G. MacFadyen, W. H. Chang, C. Ballantyne, F. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377: 1119-1131.
138. Goodson, N. J., A. M. Brookhart, D. P. M. Symmons, A. J. Silman & D. H. Solomon. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:367-372.
139. Mewar, D., A. Coote, D. J. Moore, I. Marinou, J. Keyworth, M. C. Dickson, D. S. Montgomery, M. H. Binks and A. G. Wilson. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8.
140. Sokolove, J., R. Bromberg, K. D. Deane, L. J. Lahey, L. A. Derber, P. E. Chandra. Autoantibody Epitope Spreading in the Pre-Clinical Phase Predicts Progression to Rheumatoid Arthritis. *Plos One*. 2012;7.
141. Lopez-Longo, F. J., D. Oliver-Minarro, I. de la Torre, E. G. D. de Rabago, S. Sanchez-Ramon, M. Rodriguez-Mahou. Association Between Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Ischemic Heart Disease in Patients With

- Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism-Arthritis Care & Research*. 2009;61: 419-424.
142. Sokolove, J., M. J. Brennan, O. Sharpe, L. J. Lahey, A. H. Kao, E. Krishnan. Citrullination Within the Atherosclerotic Plaque: A Potential Target for the Anti-Citrullinated Protein Antibody Response in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65:1719-1724.
143. Geraldino-Pardilla, L., A. Zartoshti, A. B. Ozbek, J. T. Giles, R. Weinberg, M. Kinkhabwala, i sur. Arterial Inflammation Detected With F-18-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70:30-39.
144. Winchester, R., J. T. Giles, S. Nativ, K. Downer, H. Z. Zhang, A. Bag-Ozbek, i sur. Bathon Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016; 68:92-102.
145. Nakajima, T., O. Goek, X. Y. Zhang, S. L. Kopecky, R. L. Frye, J. J. Goronzy, i sur. De novo expression of killer immunoglobulin-like receptors and signaling proteins regulates the cytotoxic function of CD4 T cells in acute coronary syndromes. *Circulation Research*. 2003;93:106-113.
146. Dumitriu, I. E., P. Baruah, C. J. Finlayson, I. M. Loftus, R. F. Antunes, P. Lim, i sur. High Levels of Costimulatory Receptors OX40 and 4-1BB Characterize CD4(+)/CD28(null) T Cells in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation Research* 2012;110:857-U150.
147. Lopez-Mejias, R., S. Castaneda, C. Gonzalez-Juanatey, A. Corrales, I. Ferraz-Amaro, F. Genre, i sur. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15:1013-1030.
148. Liuzzo, G., L. M. Biasucci, S. Brugaletta, G. Digianuario, M. Pinnelli, G. Giubilato. An unusual population of T-lymphocytes, (CD4+CD28null) T-cells, is associated with the recurrence of acute coronary events in patients with unstable angina. *Circulation*. 2005;112:U586-U586.
149. Meyer, P. W. A., R. Anderson, J. A. Ker and M. T. M. Ally. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2018;29: 317-321.
150. Libby, P. Inflammatory mechanisms: The molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition Reviews*. 2007;65:S140-S146.
151. Kaptoge, S., S. R. K. Seshasai, P. Gao, D. F. Freitag, A. S. Butterworth, A. Borglykke, i sur. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35:578-U35.
152. van den Oever, I. A. M., N. Sattar & M. T. Nurmohamed. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:954-957.
153. Habets, K. L. L., L. A. Trouw, E. W. N. Levarht, S. J. A. Korporaal, P. A. M. Habets, P. de Groot, i sur. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17.

154. Olivia R Ghosh-Swaby, Bindee Kuriya. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jan 22;21(1):33.
155. Smolen, J. S., R. Landewe, F. C. Breedveld, M. Buch, G. Burmester, M. Dougados, i sur EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.*2014;73:492-509.
156. Day, A. L. and J. A. Singh. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs & Aging.* 2019; 36: 493-510.
157. Myasoedova, E., P. Karmacharya, A. D. Garcia, J. Davis, M. H. Murad & C. Crowson. What Is the Effect of Statins on the Risk of Rheumatoid Arthritis? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71.
158. Soulaïdopoulos, S., E. Nikiphorou, T. Dimitroulas & G. D. Kitas. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine.* 2018;5.
159. Danninger, K., U. C. Hoppe & H. Pieringer. Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014;17:606-611.
160. Xing, B., Y.-F. Yin, L.-D. Zhao, L. Wang, W.-J. Zheng, H. Chen, Q.-J. Effect of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitor on Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis A Meta-Analysis. *Medicine.* 2015;94.
161. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Popis stanovništva iz 2011. Izdanje, Zagreb; 220. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske 2013.
162. Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital Health Stat* 10. 2014 Feb;(260):1-161.
163. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986 Oct;27(1):117-26.
164. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med.* 1988 Nov;18(4):1007-19.
165. Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1991 Jun;20(6 Suppl 2):48-54.
166. Kirwan JR, Reeback JS (1986.) Stanford health assesment questionnaire modified to asses disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*;25:206-209.
167. Brown B. Wm. Jr, Hollander, M. *Statistics: A biomedical introduction.* New York: John Wiley & Sons, Inc. 2009.
168. Dunn, O. J., Clark, V. A. *Basic statistics: A primer for the biomedical sciences* (4th ed.). Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2009.
169. Rees, D. G. *Essential statistics for medical practice: A case-study approach.* Hong Kong: Springer-Science + Business Media, B.V. 1994.
170. Triola, M. F. *Essentials of statistics* (5th ed.). Boston: Pearson. 2008.
171. Barker, W.I., Luman, E.T., McCauley, M.M., and S.Y. Chu. Assessing Equivalence: An Alternative to the Use of Difference Tests for Measuring Disparities in Vaccination Coverage. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1056-1061.

172. Serelis, J., D. B. Panagiotakos, M. Mavrommati and F. N. Skopouli. Cardiovascular Disease Is Related to Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Greek Cohort Study. *Journal of Rheumatology*. 2011;38:236-241.
173. Protogerou, A. D., D. B. Panagiotakos, E. Zampeli, A. A. Argyris, K. Arida, G. D. Konstantonis, C. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15.
174. Panoulas, V. F., G. S. Metsios, A. V. Pace, H. John, G. J. Treharne, M. J. Banks and G. D. Kitas. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47: 1286-1298.
175. Bartels CM, Johnson H, Voelker K, Thorpe C, McBride P, Jacobs EA, et al. Impact of rheumatoid arthritis on receiving a diagnosis of hypertension among patients with regular primary care. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep;66(9):1281-8.
176. del Rincon, I., D. F. Battafarano, J. F. Restrepo, J. M. Erikson and A. Escalante. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:264-272.
177. Cabassi, A., S. Tedeschi, S. Perlini, I. Verzicco, R. Volpi, G. Gonzi & S. Del Canale. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27:850-867.
178. Szeto, C. C., K. Sugano, J. G. Wang, K. Fujimoto, S. Whittle, G. K. Modi, i sur. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020;69:617-629.
179. Gargiulo, G., D. Capodanno, G. Longo, P. Capranzano & C. Tamburino. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2014;12:1185-1203.
180. Zheng, L. Y. and X. P. Du. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2014;69:209-211.
181. Singh, S., M. Fumery, A. G. Singh, N. Singh, L. J. Prokop, P. S. Dulai, W. J. Sandborn and J. R. Curtis. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research*, 2020; 72, 561-576.
182. Symmons, D. P. M. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 2002;16:707-722.
183. Koivuniemi, R., L. Paimela and M. Leirisalo-Repo. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971 to 1991 with special reference to autopsy. *Clinical Rheumatology*. 2009;28:1443-1447.

184. Mitchell, D. M., P. W. Spitz, D. Y. Young, D. A. Bloch, D. J. McShane & J. F. Fries. SURVIVAL, PROGNOSIS, AND CAUSES OF DEATH IN RHEUMATOID-ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism*. 1986;29:706-714
185. Karvounaris, S. A., P. I. Sidiropoulos, J. A. Papadakis, E. K. Spanakis, G. K. Bertisias, H. D. Kritikos, i sur. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66:28-33.
186. Hippisley-Cox, J., C. Coupland, Y. Vinogradova, J. Robson, R. Minhas, A. Sheikh & P. Brindle. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *Bmj-British Medical Journal*. 2008;336,1475-+.
187. Weijers, J. M., S. A. A. Rongen-van Dartel, D. Hoevenaars, M. Rubens, M. Hulscher and P. van Riel. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;77:480-483.
188. Peters, M. J. L., D. P. M. Symmons, D. McCarey, B. A. C. Dijkmans, P. Nicola, T. K. Kvien, i sur. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:325-331.
189. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, i sur. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337.
190. Swerdlow, D. I., M. V. Holmes, K. B. Kuchenbaecker, J. E. L. Engmann, T. Shah, R. Sofat, i sur. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet*. 2012;379:1214-1224.
191. Agca, R., L. Hopman, K. J. C. Laan, V. P. van Halm, M. J. L. Peters, Y. M. Smulders, J. M. Dekker, G. Nijpels, C. D. A. Stehouwer, A. E. Voskuyl, M. Boers, W. F. Lems and M. T. Nurmohamed. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *Journal of Rheumatology*, 2020;47, 316-324.
192. Baghdadi, L. R. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 2020; 15.
193. Kim, S. K., S. G. Kwak and J. Y. Choe. Association between biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis Results from prospective nationwide KOBIO Registry. *Medicine*, 2020;99, 9.
194. Ohno, T., D. Aune and A. K. Heath. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Scientific Reports*, 2020, 10.
195. Asleh, R., M. Enriquez-Sarano, A. S. Jaffe, S. M. Manemann, S. A. Weston, R. X. Jiang and V. i sur. Galectin-3 Levels and Outcomes After Myocardial Infarction A

- Population-Based Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2286-2295.
196. Bošnjak I, B. D., Selthofer-Relatić K, Bilić Ćurčić I. Galectin 3: A Heart Failure Biomarker as a sign of active heart coronary disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2017;7: 373-379.
197. Farag, M., N. Spinhakis, Y. X. Gue, M. Srinivasan, K. Sullivan, D. Wellsted D. i sur. Impaired endogenous fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is a predictor of recurrent cardiovascular events: the RISK PPCI study. *European Heart Journal*. 2019;40:295-305.
198. Guerin, M., J. Silvain, J. Gall, M. Darabi, M. Berthet, E. Frisdal, M. I sur. Association of Serum Cholesterol Efflux Capacity With Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72:3259-3269.
199. Li, X. M. S., S. Obeid, Z. N. Wang, B. J. Hazen, L. Li, Y. P. Wu, i sur. Trimethyllysine, a trimethylamine N-oxide precursor, provides near- and long-term prognostic value in patients presenting with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2019;40:2700-+
200. Jianbin Xu, Lianbo Xiao, Jie Zhu, Qiu Qin, Yuedie Fang, Jin-An Zhang. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug;55:152031.
201. James Hill, Joanna Harrison, Danielle Christian, Janet Reed, Andrew Clegg, Stephen J Duffield, I sur. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs*. 2022 May 2;27(5):232-241.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podaci:

IME I PREZIME: Dražen Bedeković

DATUM ROĐENJA: 04. lipnja, 1977.

ADRESA: Osijek, Šetalište Petra Preradovića 5

KONTAKTI: **GSM:** 098/502-978

e-mail: drbedekovic@yahoo.com

BRAČNI STATUS: neoženjen

NACIONALNOST: Hrvat

INTERESNA PODRUČJA RADA: kardiologija, reumatologija

Obrazovanje:

2017. Položio ispit iz uže specijalizacije kardiologije na KBC Sestre Milosrdnice u Zagrebu

2011. Položio specijalistički ispit iz interne medicine na KB Dubrava u Zagrebu

2007/08. Poslijediplomski doktorski studij biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet,

Sveučilište J. J. Strossmayera, Osijek

2003. Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Zagrebu

1995. Maturirao u Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji Osijek

1991. Završio osnovnu školu

Dodatno obrazovanje:

1. Poslijediplomski tečaj I. kategorije: Kvantitativna klinička reumatologija, K.B.C. Zagreb, 2007.
2. Poslijediplomski tečaj I. kategorije: UZV koštano mišićnog sustava, K.B. Sestre Milosrdnice, Zagreb, 2011.
3. Poslijediplomski tečaj I. kategorije: UZV koštano mišićnog sustava, EULAR, Zagreb 2012.
4. Poslijediplomski tečaj I kategorije: UZV srca, K.B. Sestre Milosrdnice, Zagreb, 2013.
5. Poslijediplomski tečaj I. kategorije: Dijaliza, KBC Zagreb, osposobljen za samostalan rad u centrima za dijalizu.
6. Tečaj: „Dobra klinička praksa“ (GCP) – Zagreb, 2009.
7. Strani jezik: engleski V stupanj položen 2008.
8. Strani jezik: njemački III. Stupanj položen 2008.
9. Tečaj rada na računalima: ECDL, Osijek, 2008.

Radno iskustvo:

2020. Samostalni operater interventne kardiologije

2019. Zaposlen na KBC Osijek, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Odjel za intenzivno liječenje kardiovaskularnih bolesnika.

2015.-2016. Utemeljitelj i voditelj Odjela za palijativnu skrb O.B. Našice

2015.-2016. Ravnatelj O.B. Našice

2013.-2015. Zamjenik ravnatelja O.B. Našice

2011. Asistent na katedri za Internu medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J.

Strossmayera, Osijek

2011. Zaposlen kao specijalist na Odjelu za internu medicinu O.B. Našice

2005.-2006. Zaposlen u O.B. Našice, od 2006-2011 specijalizacija iz interne medicine (KBC Osijek, KB Dubrava)

2004.-2005. Prirpavnički staž u O.B. Našice

Članstvo u stručnim društvima:

1. Član HLK
2. Član HLZ
3. Član Hrvatskog reumatološkog društva
4. Član Hrvatskog kardiološkog društva

Objavljeni radovi:

a) Indeksirani radovi

- I. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Soldo I, Horvatić E, Bedeković D, Hećimović V, Marjanović K, Soldo A. Giant Cell Arthritis: How to Diagnose? – A Case Report. *Coll. Antropol.* 2008; 32:315-318
- II. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Bedeković D, Soldo I, Milaković S, Hećimović V, Horvatić E, Bardek M, Vascular Thrombosis Associated with Antiphospholipid Syndrome. *Coll. Antropol.* 2008; 32:103-107
- III. Prus V, Milas Ahić J, Jukić Z, Bedeković D, Prus T, Koegzistencija sistemskog eritemskog lupusa i psorijaze. *Reumatizam* 2008;54:106-7
- IV. Marija Glasnović, Ivica Bošnjak, Robert Steiner, Aleksandar Včev, Dražen Bedeković, Sabina Milaković, Kristina Selthofer Relatić, Valentina Hećimović, Antiphospholipid syndrome as a cause of acute myocardial infarction with ST elevation in young male, *Med Glas* 2009; 6(1): 141-144
- V. Marija Glasnović, Dražen Bedeković, Ivica Bošnjak, Aleksandar Včev, Marija Jelić, Arthritis u sklopu paraneoplastičnog sindroma – put do rane dijagnoze neoplazme ? – prikaz bolesnika, *Reumatizam* 2009; 56(1):36-40
- VI. Bošnjak, Ivica; Glasnović, Marija; Selthofer-Relatić, Kristina; Včev, Aleksandar; Hećimović, Valentina; Bedeković, Dražen; Šimundić, Tihana; Soldo-Butković, Silva; Vizjak, Vedrana. Netrombotske manifestacije antifofofolipidnog sindroma u živčanom sustavu. *Liječnički vjesnik : glasilo Hrvatskoga liječničkog zbora, suplement* (2010), 3; 8-8
- VII. Elizabeta Horvatić, Ivan Soldo, Aleksandar Včev, Dražen Bedeković, Marija Glasnović, Ivica Bošnjak, Ksenija Marjanović, Mijo Bardek, Sanda Goll-Barić, and Refmir Tadžić, Fulminant Meningococcal Sepsis in a Young Child – A Case Report. . *Coll. Antropol.* 2010; 34:1461-65
- VIII. Višnja Prus, Jasminka Milas Ahić, Roberta Višević, Dražen Bedeković, Epidemiološka obilježja sistemske skleroze u istočnoj Hrvatskoj. *Reumatizam* 2011; 58(2):159.
- IX. Jasminka Milas Ahić, Višnja Prus, Roberta Višević, Ivana Marić, Dražen Bedeković, Osobitosti koštanog metabolizma u bolesnika s miješanom kolagenozom. *Reumatizam* 2011; 58(2):163.
- X. Prus V, Bedeković D, Laboratorijska dijagnostika polimiozitisa/dermatomiozitisa. *Reumatizam* 2012(59):27-30.

- XI. Prus, Višnja; Bedeković, Dražen; Milas-Ahić, Jasminka; Višević, Roberta; Šegec, Branko; Jukić, Zlatica; Perić, Ljiljana. Antisynthetase syndrome - a case report. *Reumatizam*, 60(1) (2013), 25-28.
- XII. Morović Vergles J, Salamon L, Marasović Krstulović D, Kehler T, Sakić D, Badovinac O, Vlak T, Novak S, Stiglic Rogoznica N, Hanih M, Bedeković D, Grazio S, Kadojić M, Milas Ahić J, Prus V, Stamenković D, Sošo D, Anić B, Babić Naglić D, Gamulin S. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease ? *Rheumatol Int.* 2013 May;33(5):1185-92.
- XIII. Šalamon L, Morović-Vergles J, Marasović-Krstulović D, Kehler T, Šakić D, Badovinac O, Vlak T, Novak S, Štiglic-Rogoznica N, Hanih M, Bedeković D, Grazio S, Kadojić M, Milas-Ahić J, Prus V, Stamenković D, Šošo D, Anić B, Babić-Naglić Đ, Gamulin S, Differences in the prevalence and characteristics of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a multicentric study, *Rheumatol Int.* 2015 Dec;35(12):2047-57. doi: 10.1007/s00296-015-3307-0.
- XIV. Ivica Bošnjak, Dražen Bedeković, Kristina Selthofer-Relatić, Ines bilić Ćurčić. Galectin-3: A Heart Failure Biomarker as Sign of Active Coronary Heart Disease. *World Journal of cardiovascular Diseases* Vol. 7 No. 11, November 8, 2017, DOI 10.4236/wjcd.2017.711035.
- XV. Višnja Prus, Dražen Bedeković. Ocjena aktivnosti bolesti u psorijatičnom artritisu. *Reumatizam* 2017;64(Suppl 1):51–59.
- XVI. Dražen Bedeković, Ivica Bošnjak, Marija Glasnović, Dag Dušanić. Calcified atrial myxoma as a rare cause of atrial fibrillation, *Acta Medica Croatica*, 73 (2019), 393-396.
- XVII. Dražen Bedeković, Ivica Bošnjak. Spontaneous coronary artery dissection as the cause of acute myocardial infarction, *Acta Medica Croatica*, 76 (2021).
- XVIII. Ivica Bošnjak, Dražen Bedeković, Kristina Selthofer-Relatić, Hrvoje Roguljić, Ivica Mihaljević and Ines Bilić-Ćurčić. Role of galectin-3 in diagnosis and severity assessment of epicardial artery lesions in patients with suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2023 23:268.
- XIX. Bedeković, D.; Bošnjak, I.; Šarić, S.; Kirner, D.; Novak, S. Role of Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis and Development of Atherosclerosis: A Review. *Medicina* 2023, 59, 1550.
- XX. Bedeković, D.; Kirner, D.; Bošnjak, I.; Kibel, A.; Šarić, S.; Novak, S.; Prus, V. The Influence of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis on the Occurrence of Arterial Hypertension: An 8-Year Prospective Clinical Observational Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 7158.
- XXI. Dražen Bedeković^{1,3*}; Jerko Arambašić¹; Ivica Bošnjak^{1,3}; Damir Kirner^{1,3}; Stefan Gjoni^{2,3}; Fabian Gjoni^{2,3}; Marija Glasnović^{2,3}. Cardiac tamponade following percutaneous coronary intervention of unknown etiology. *Journal of Clinical and Medical Images, Case Reports (JCMICR)*, 2023, Volume 3; Issue 6.

b) Usmena izlaganja i poster

- I. II. hrvatski kongres vojne medicine s međunarodnim sudjelovanjem;: Ratne ozljede abdomena i male zdjelice, Zagreb, 2005. (Rad s usmenom prezentacijom)**
- II. Glasnović M, Bošnjak I, Bedeković D, Včev A, Milaković Sabina, Horvatić Elizabeta, Experience in treatment of pregnancy manifestation of antiphospholipid syndrome – Osijek, Croatia; Annual European Congress of Rheumatology Barcelona 2007 (poster).**
- III. V.Prus, J.Milas-Ahić, Z.Jukić, D.Bedeković,T.Prus, koegzistencija lupusa eritematosusa i psorijaze, Reumatološki kongres, Split 2007. (rad s usmenom prezentacijom)**
- IV. Prus V, Bedeković D, Milas J, Prus I, Perić G, Šarčević Ž, Gorjanski D, Allergic diseases as a public health issue; Prvi hrvatski kongres alergologa i kliničkih imunologa, Zagreb 2008. (poster)**
- V. Glasnović M, Bedeković D, Bošnjak I, Včev A, Jelić M, Arthritis u sklopu paraneoplastičkog sindroma – put do rane dijagnoze neoplazme ?, V. Internistički kongres, Opatija, 2008. (rad s usmenom prezentacijom)**
- VI. Glasnović Marija, Bošnjak Ivica, Bedeković Dražen, Steiner Robert, Včev Aleksandar, Hečimović Valentina, Horvatić Elizabeta, Klinička obilježja HLA B-27 pozitivnih pacijenata oboljelih od spondiloartropatija, V. Internistički kongres, Opatija, 2008. (rad s usmenom prezentacijom)**
- VII. Glasnović Marija, Bošnjak Ivica, Steiner Robert, Milaković Sabina, Bedeković Dražen, Horvatić Elizabeta, Relatić-Selthofer Kristina, Antifosfolipidni sindrom kao uzrok akutnog infarkta miokarda – prikaz slučaja, V. Internistički kongres, Opatija, 2008. (rad s usmenom prezentacijom)**
- VIII. Prus Višnja, Milas-Ahić Jasminka, Bedeković Dražen, Bošnjak Ivica, Šustić Nela, Jukić Zlatica, Prus Tomislav, Udruženost sistemskog eritemskog lupusa i psorijaze, V. Internistički kongres, Opatija, 2008. (rad s usmenom prezentacijom)**
- IX. Bedeković D, Šegec I, Mick D, Božić D, Karakteristike hospitaliziranih bolesnika oboljelih od kroničnih upalnih crijevnih bolesti crijeva u desetogodišnjem razdoblju, V. Hrvatski kongres gastroenterologije s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 2009. (poster)**
- X. Morović-Vergles, Jadranka; Šalamon, Lea; Marasović-Krstulović, Daniela; Kehler, Tatjana; Šakić, Davorin; Badovinac, Olga; Novak, Srđan; Štiglic-Rogoznica, Nives; Hanih, Marino; Bedeković, Dražen et al. Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Croatia-results of multicentric Mediteranski kongres reumatologije : knjiga sažetaka Cavtat, Hrvatska, 2009. (predavanje)**
- XI. Glasnović, Marija; Bošnjak, Ivica; Včev, Aleksandar; Kardum, Ž.; Bedeković, Dražen; Milaković, S.; Selthofer, Kristina; Relatić, J.; Šego, T.; Horvatić, Elizabeta.**

- Antiphospholipid antibody profile of a patient suffering from vascular thrombosis associated with antiphospholipid syndrome-value of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in diagnostic, Annals of the rheumatic diseases 68 (2009) (S), 2009. (poster)**
- XII. Prus, Višnja; Milas-Ahić, Jasminka; Višević, Roberta; Bedeković, Dražen, Epidemiološka obilježja sistemske skleroze u istočnoj Hrvatskoj, Reumatizam, Zagreb, 2011. str. 159-159 (predavanje)**
- XIII. Milas-Ahić, Jasminka; Prus, Višnja; Višević, Roberta; Marić, Ivana; Bedeković, Dražen, Osobitosti koštanog metabolizma u bolesnika s miješanom kolagenozom, Reumatizam, Zagreb, 2011. str. 163-163 (predavanje)**
- XIV. Prus V; Milas-Ahić, Jasminka; Bedeković D, The epidemiology of systemic lupus erythematosus (SLE) in eastern croatia, Annual European Congress of Rheumatology EULAR, Berlin, Njemačka, 2012. (poster)**
- XV. Bošnjak I, Selthofer Relatić K, Bedeković D, Glasnović M, Antiphospholipid antibodies and cardiovascular system, Kardiološki kongres, Rovinj 2013. (poster)**
- XVI. Bošnjak I, Bedeković D, Biomarkeri u srčanom zatajivanju, Kardiološki kongres, Zagreb 2018. (rad s usmenom prezentacijom)**
- XVII. Ivica Bošnjak; Dražen Bedeković; Kristina Selthofer Relatić; Hrvoje Roguljić; Ines Bilić-Ćurčić, Association of galectin-3 and significant atherosclerotic epicardial artery disease in patients with chronic coronary syndrome, Cardiol Croat. 2022;17(9-10):167. (predavanje)**
- XVIII. Dražen Bedeković; Ivica Bošnjak; Jerko Arambašić, Brugada syndrome accompanied with coronary heart disease, Cardiol Croat. 2022;17(9-10):220-1. (predavanje)**
- XIX. Dražen Bedeković, Ivica Bošnjak, Damir Kirner. 5. međunarodni simpozij palijativne skrbi u Našicama. Palijativna srkb srčanih bolesnika. Našice 31.08.2023. (predavanje)**
- XX. Antifosolipidni sindrom i trudnoća, Godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva, 18-21.10.20223. Reumatizam 2023;70(Supl 1)**
- XXI. Egzacerbacija Sittlove bolesti potaknuta bolešću COVID-19; prikaz bolesnice, poster, Godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva, 18-21.10.20223. Reumatizam 2023;70(Supl 1)**
- XXII. Hipofibrinogenemija uzrokovana tocilizumabom u bolesnice s giganocelularnim arteritisom, poster, Godišnji kongres Hrvatskog reumatološkog društva, 18-21.10.20223. Reumatizam 2023;70(Supl 1)**

12. PRILOZI

1. Dopuštenje Prof. Živka Dika i sur za upotrebu grafičkog prikaza prevalecije hipertenzije iz EH-UH rada.
2. Potvrda lektora hrvatskog jezika
3. Potvrda lektora engleskog jezika.
4. Potvrda mentora o suglasnosti s predajom gotove doktorske disertacije.
5. Potvrda mentora/komentora o suglasnosti s predajom gotove doktorske disertacije.
6. Izvješće o provedenoj provjerenosti izvornosti dokorskog rada.
7. Dopuštenje Europskog kardiološkog društva za upotrebu slika i tablica u izradi doktorske disertacije s prevođenjem na Hrvatski jezik