

KEREKES GYÖRGY DR.<sup>1,2</sup>, SOLTÉSZ PÁL DR.<sup>1</sup>, SZEKANECZ ZOLTÁN DR.<sup>3</sup>Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, <sup>1</sup>Angiológiai Tanszék, <sup>2</sup>A Épület Intenzív Osztály és <sup>3</sup>Reumatológiai Tanszék, Debrecen

# KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁS ÉS MORTALITÁS ARTHRITISEKBEN ÉS AUTOIMMUN KÓRKÉPEKBEN

GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI ÉS AUTOIMMUN KÓRKÉPEKBEN FELGYORSULT ATEROZSKLERÓZIS ÉS FOKOZOTT KARDIOVASZKULÁRIS (CV) MORBIDITÁS ÉS MORTALITÁS FIGYELHETŐ MEG. AZ ATEROZSKLERÓZIS KIALAKULÁSÁBAN A SZISZTÉMÁS GYULLADÁSOS ÉS AUTOIMMUN JELENSÉGEK SZEREPE AZ ELSŐDLEGES, UGYANAKKORA HAGYOMÁNYOS RIZIKÓFAKTOROK HATÁSA IS KIFEJEZETT. A PATOGENEZIS KIEMELT RÉSZÉT KÉPEZIK A GYULLADÁSOS SEJTEK ÉS MEDIÁTOROK, VALAMINT BIZONYOS AUTOANTITESTEKNEK ATHEROGÉN HATÁSA IS BIZONYÍTOTT. EZÉRT AZ AUTOIMMUN/GYULLADÁSOS BETEGEKET, MÉG CV BETEGSÉG HIÁNYÁBAN IS, RENDSZERESEN SZŰRNI KELL AZ ELTERJEDT RIZIKÓFELMÉRŐ PONTRENDSZEREK VALAMELYIKÉVEL. A HAGYOMÁNYOS VASZKULOPROTEKCIÓ (ANTIHIPERTENZÍVUMOK, STATINOK) MELLETT ELSŐDLEGES AZ ALAPBETEGSÉG REMISSZIÓJÁNAK ELÉRÉSE GYULLADÁSCSÖKENTŐKKEL ÉS BÁZISTERÁPIÁS SZEREKKEL. AZ ISMERT „TESTSÚLY-PARADOXON” ÉS „LIPID-PARADOXON” MIATT A TESTSÚLYT, A VÉRZSÍROKAT ÉS AZOK VÁLTOZÁSÁT CSAK A GYULLADÁSOS AKTIVITÁS VISSZASZORÍTÁSA UTÁN JAVASOLT MÉRNI. A NEM INVÁZÍV ULTRAHANGOS TECHNIKÁK IS SEGÍTHETNEK A PONTOS RIZIKÓFELMÉRÉSBEN. AZ EURÓPAI REUMA LIGA (EULAR) TÍZ PONTOS KONKRÉT AJÁNLÁST FOGALMAZOTT MEG AZ ARTHRITISES ÉS AUTOIMMUN BETEGEK CV SZŰRÉSÉVEL, PREVENCIÓJÁVAL ÉS KEZELÉSÉVEL KAPCSOLATBAN, AMELYNEK HAZAI ADAPTÁCIÓJA A KONSZENZUS RÉSZÉT KÉPEZHETI.

**Kulcsszavak:** arthritis, ateroszklerózis, kardiovaszkuláris betegség, rizikófaktor, biológiai terápia, krónikus gyulladás

CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY IN ARTHRITIDES AND AUTOIMMUNE DISEASES. INFLAMMATORY RHEUMATIC AND AUTOIMMUNE DISEASES HAVE BEEN ASSOCIATED WITH SECONDARY, ACCELERATED ATHEROSCLEROSIS, AS WELL AS INCREASED CARDIOVASCULAR (CV) MORBIDITY AND MORTALITY. PRIMARILY SYSTEMIC INFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE MECHANISMS ARE IMPLICATED IN THIS PROCESS. IN ADDITION, TRADITIONAL RISK FACTORS ARE ALSO IMPORTANT IN SECONDARY ATHEROSCLEROSIS. THE PATHOGENESIS INVOLVES INFLAMMATORY CELLS AND MEDIATORS, AS WELL AS CERTAIN AUTOANTIBODIES. THEREFORE, AUTOIMMUNE/INFLAMMATORY PATIENTS SHOULD BE REGULARLY SCREENED FOR CV DISEASE BY USING ANY OF THE STANDARD RISK ASSESSMENT TOOLS. IN ADDITION TO TRADITIONAL VASCULOPROTECTION (ANTIHYPERTENSIVE DRUGS, STATINS), CONTROL OF THE UNDERLYING INFLAMMATION IS ESSENTIAL BY THE ADMINISTRATION OF ANTI-INFLAMMATORY AGENTS AND IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS. BECAUSE OF THE KNOWN „BODY WEIGHT-PARADOX” AND „LIPID-PARADOX”, BODY WEIGHT AND LIPID LEVELS, AS WELL AS THEIR CHANGES SHOULD ONLY BE ASSESSED IN CLINICAL REMISSION OF THE INFLAMMATORY DISEASE. NON-INVASIVE, ULTRASOUND-BASED TECHNIQUES MAY BE USED FOR CV RISK STRATIFICATION. EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) HAS FORMED TEN RECOMMENDATIONS FOR THE CV SCREENING, PREVENTION AND TREATMENT OF AUTOIMMUNE AND ARTHRITIS PATIENTS. THE NATIONAL ADAPTATION OF THESE RECOMMENDATIONS MAY BE A PART OF THE CV CONSENSUS.

**Keywords:** arthritis, atherosclerosis, cardiovascular disease, risk factor, biological therapy, chronic inflammation

## BEVEZETÉS

Néhány évtizede ismert, hogy az ízületi gyulladásban (arthritisben), valamint a szisztémás autoimmun (kötőszöveti) betegekben szenvedők rövidebb várható élettartama mögött döntően a kardiovaszkuláris (CV) morbiditás és megnövekedett mortalitás áll (1–6). A betegségek hátterében álló szisztémás autoimmunitás és gyulladás, más célszervek mellett, a szív-ér rendszert is érinti. Ennek következtében például az autoimmun ízületi gyulladás prototípusában, rheumatoid arthritisben (RA) és más krónikus gyulladásos reumatológiai megbetegedésekben szekunder, akcelerált ateroszklerózis és ennek következtében fokozott CV morbiditás és mortalitás alakul ki. Összességében az arthritises betegek várható élettartama akár 5-8 évvel is rövidebb lehet, mint embertársaiké, ami a hazai férfiak közismerten alacsony élettartamát tekintve jelentősnek mondható. A halálozás harmadáért-feléért pedig egyértelműen a CV és cerebrovaszkuláris betegségek felelősek (5–7). Bár a legtöbb adat valóban az RA kapcsán gyűlt össze (ezért a továbbiakban is döntően erre fókuszálunk) (8–11), ateroszklerózis és más vasculopathiák, valamint a CV kockázat növekedése ugyancsak jellemző, többek között, a spondylarthritisekre (12–14), köszvényre (15, 16), szisztémás lupus erythematosusra (SLE) (3, 14, 17–19), szisztémás sclerosisra (SSc) (3, 20–23), gyulladásos izombetegségekre (3, 24), antifoszfolipid szindrómára (APS) (3, 25, 26), szisztémás vasculitisekre (27, 28), psoriasisra (14, 29, 30), gyulladásos bélbetegségekre is (14, 31).

### FELGYORSULT ATEROSZKLERÓZIS ÉS FOKOZOTT CV-RIZIKÓ RA-BAN ÉS MÁS GYULLADÁSOS KÓRKÉPEKBE

Az átlagpopulációban észlelt, az öregedéssel párhuzamos, klasszikus ateroszklerózis nem jár klinikailag jelentős gyulladással („low-grade inflammation”), amit az alig detektálhatóan emelkedett C-reaktív protein (CRP) is jelez. (A CRP, mint ismeretes, a vérsírokhoz hasonlóan a CV betegség független rizikófaktora.) Ezzel szemben arthritisekben a jelentős mér-

tékű CRP-szinttel járó szisztémás gyulladás („high-grade inflammation”) kihat a CV rendszerre is (32, 33). Az ateroszklerózis utóbbi formáját akcelerált, gyulladásos vagy autoimmun ateroszklerózisnak is nevezzük (4–7, 34). Mint láttuk, nagy nemzetközi tanulmányok szerint is RA-ban, egyéb arthritisekben és autoimmun kórképekben fokozott CV rizikó figyelhető meg. A CV morbiditás, illetve mortalitás relatív rizikója (RR) RA-ban 1,5-2, illetve 1,5; spondylarthritisekben 1,9, illetve 1,3–2,1; SLE-ben 2,2–2,6, illetve 1,7; súlyos psoriasisban 1,5–7,1, illetve 1,1–1,6; gyulladásos bélbetegségeken 1,2–1,4, illetve 1,0 körül van (14). A 17 ország között hazánkat is magába foglaló COMORA-vizsgálatban 4600 RA beteg 6%-ában észleltek CV eseményt (35). Amíg a cukorbetegség és a CV rizikó összefüggése mindenki számára evidens, addig sokáig az arthritisek hasonló vonatkozása nem volt széles körben elfogadott. Ezért fontos adat, hogy az RA a 2-es típusú diabéteszsel azonos mértékű CV rizikót hordoz (36, 37). Arthritisekben és autoimmun kórképekben a CV betegség mellett a stroke és perifériás érszűkület rizikója is magasabb (4, 6, 38, 39).

Ami a mortalitást illeti, a standardizált mortalitási ráta (SMR) RA-ban 1,3–2,3, SPA-ban 1,6–1,9, míg arthritis psoriaticában 0,8–1,6, amely emelkedés döntően a CV halálozás számlájára írható. Az RA esetében ismertek a mortalitást rontó betegség-specifikus tényezők is: a hosszabb betegségfennállás, a magas betegségaktivitás, az extraartikuláris manifesztációk, a szeropozitivitás és a shared epitóp(ok) hordozása a magasabb CV halálozás rizikófaktora. Az SLE mortalitási mutatói ugyan némi javulást mutatnak az utóbbi években, ennek ellenére az átlagpopulációhoz viszonyítva 2-5-szörös mortalitási rátával számolhatunk. Ennek megoszlása bimodális: 40 év alatt nagyrészt az infektív szövődmények, a későbbiekben azonban a CV kórok okozzák a betegek korai halálát. Az SLE esetében a hosszabb betegségfennállás és a kortikoszteroid kezelés fokozza bizonyíthatóan a CV események rizikóját (40, 41).

Sajnos mindezek ismerete ellenére az újabb nagy európai felmérések alapján – bármennyire is korán felismerjük

és kezeljük az arthritiseket – a CV mortalitás az elmúlt években jelentősen nem csökkent. Ennek egyik legfontosabb oka az, hogy a szisztémás gyulladás, független rizikófaktor szerepe az orvostársadalomban még nem tudatosult. Emellett, míg az átlagpopulációban sokan végeznek CV szűrést, ennek szükségessége a reumatológiai-autoimmun betegpopulációban még nem terjedt el. Néhány nemzetközi ajánlástól eltekintve (2, 42–46) e tekintetben mostanáig nem rendelkezünk konkrét hazai ajánlással sem.

### GYULLADÁSOS-AUTOIMMUN ÉS HAGYOMÁNYOS RIZIKÓFAKTOROK AZ AKCELERÁLT ATEROSZKLERÓZIS KIALAKULÁSÁBAN

Alapvető megérteni, hogy arthritisekben és autoimmun betegségeken szisztémás gyulladás és a hagyományos rizikófaktorok egyaránt részt vesznek a CV betegség kialakulásában (1. ábra; 1. táblázat). Ezt a „kétélű kardot” a terápia során is figyelembe kell venni: a minden CV betegben alkalmazott vaszkuloprotektív kezelés, életmódi vezetés mellett elsődleges az alapbetegség nyugalomba helyezése (2, 33).

A szisztémás, krónikus gyulladás atterogén szerepe egyértelmű (4, 7, 33, 47, 48) (2. ábra). Számos vizsgálat igazolta, hogy magas gyulladásos aktivitás vagy gyakori fellángolások („flare”-ek) esetén magasabb a CV rizikó, mint közepes fokú gyulladás esetén. Gyulladás szempontjából remisszió esetén a CV rizikóemelkedés minimális (48). Ami a gyulladásos mediátorok szerepét illeti, a gyulladt szövetekben, így a rheumatoid synoviumban, psoriasisos bőrben vagy a gyulladt bélfalban hasonló gyulladásos sejtek, mediátorok (citokinek, chemokinek, proteáz enzimek) mutathatók ki, mint az érfal ateroszklerotikus plakkaiban (2. ábra). Ezeket a sejteket és mediátorokat most nem részletezzük, csupán a legfontosabb proinflammatorikus citokinek, így a tumornekrózisfaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) és az interleukin 6 (IL-6) szerepét emeljük ki, mivel előbbieknek terápiás vonatkozásai (biológiai terápia) vannak (4, 7, 33, 34, 47, 49). Emellett bizonyos autoantitestek-

nek (pl. rheumatoid faktor, anti-CCP, antifoszfolipid, anti-oxLDL stb.) és ezáltal az autoimmunitásnak is szerepe van az ateroszklerózis kialakulásában, így a gyulladással, másodlagos ateroszklerózist talán nem teljesen helytelen „autoimmun ateroszklerózisnak” sem nevezni (5, 7, 34, 50–52). Klinikai tanulmányokban például összefüggést találtak az RA-ban központi szerepet játszó anti-CCP antitest pozitívítás és koncentráció, valamint a CV-események és a stroke kialakulása között (9, 33, 53). Az is lényeges, hogy az autoimmun kórképekben nem mindig (csak) ateroszklerózis talaján alakul ki vaszkuláris betegség. Így amíg pl. RA-ban, spondylarthritisekben vagy SLE-ben valószínűleg a valódi, akcelerált ateroszklerózis dominál, addig scleroderma inkább az obliteratív vasculopathia jellemző, kevesebb ateroszklerotikus elemmel (3, 4, 6).

Az arthritises-autoimmun betegek szintén rendelkeznek hagyományos CV rizikófaktorokkal bár, mint látni fogjuk, néhány esetben paradox helyzet áll elő (2, 54). Metaanalízis adatai alapján a RA betegek CV rizikója összefüggésben áll a hipertenzióval (relatív rizikó, RR 1,84), a 2-es típusú cukorbetegséggel (RR 1,89), a dohányzással (RR 1,50), az elhízással (RR 1,16) és a hypercholesterinaemiával (RR 1,73) (54).

Kiemelten kell szólnunk a dohányzás szerepéről. Ez tradicionális, klasszikus CV rizikófaktor, de, mint az utóbbi évtizedben kiderült, a szöveti (pl. synovialis) citrullináció fokozódása és a citrullinált fehérjék elleni antitestek (ACPA, anti-CCP) termelésének fokozása révén az RA kialakulásának is kiemelt rizikótényezője (55, 56). Emiatt a dohányzás tehát direkt patogenetikai tényező mind az arthritis, mind az ateroszklerózis kialakulása során. A dohányzás szerepét nemcsak arthritisekben, hanem más betegségekben (pl. SLE, SSc) is igazolták (57, 58). Végeredményben tehát a dohányzás egyrészt direkt módon, másrészt az arthritisek indukciója révén, másodlagosan is fokozza az ateroszklerózis rizikóját (5, 55, 59).

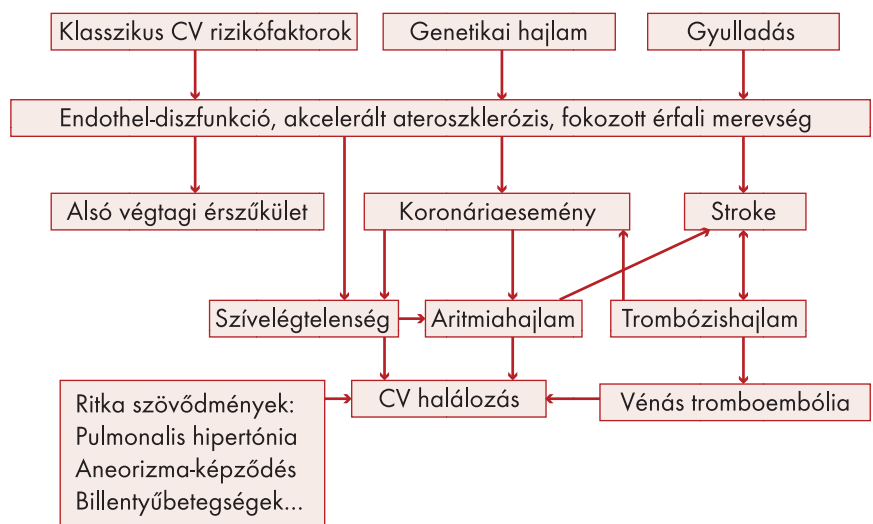
Ami az elhízás kérdését illeti, érdekes módon az arthritisekre és autoimmun betegekre a „testsúly-paradoxon” jellemző. A szisztémás gyulladás miatt e betegségekre fokozott katabolizmus

1. TÁBLÁZAT: A GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEK CV RIZIKÓTÉNYEZŐI\*

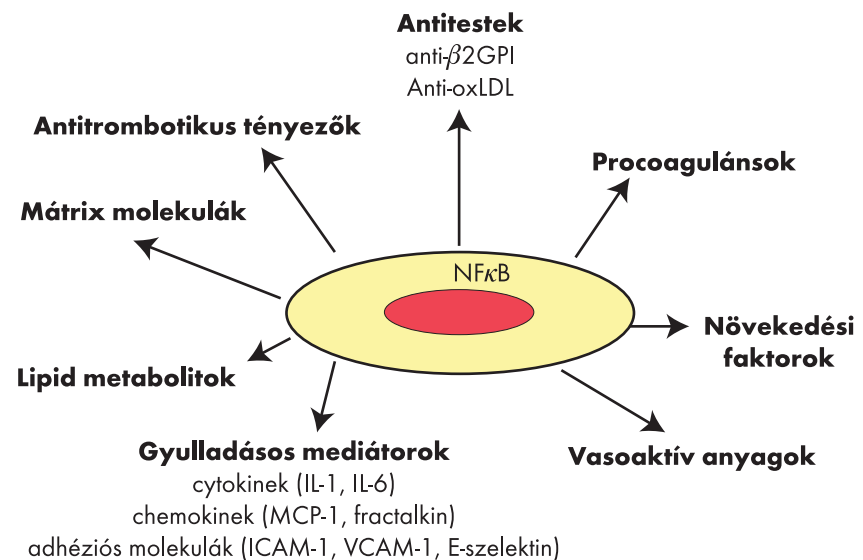
<b>1. KLASSZIKUS</b>	→ NEM
	→ METABOLIKUS SINDRÓMA
	→ DOHÁNYZÁS
	→ DYSLIPIDAEMIA
	→ INZULINREZISZTENCIA ÉS DIABETES MELLITUS
	→ ELHÍZÁS
	→ HYPERTENSIO
	→ MOZGÁSSZEGÉNY ÉLETMÓD
	→ POZITÍV CSALÁDI ANAMNÉZIS
	→ GENETIKA
<b>2. GYULLADÁSOS</b>	→ GYULLADÁSOS SEJTEK ÉS MEDIÁTOROK
	→ AUTOANTITESTEK ÉS AUTOIMMUNITÁS
	→ NSAID
<b>3. KEZELÉSEL ÖSSZEFÜGGŐ (IATROGÉN)</b>	→ NSAID
	→ KORTIKOSZTEROIDOK

\*További magyarázat a szövegben

1. ÁBRA: A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK PATOGENEZISE GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI BETEGSÉGEKBE



2. ÁBRA: AZ ÉRFAL SEJTJEINEK AKTÍV RÉSZVÉTELE AZ AKCELERÁLT ATEROSZKLERÓZISBAN



jellemző, ezért a magas gyulladáshoz társuló aktivitással járó betegek cachexiások. A már említett legfontosabb gyulladáshoz társuló citokin, a TNF- $\alpha$  izom- és súlyvesztést idéz elő, RA-ban tehát nem túlsúly, mint inkább a „rheumatoid cachexia” (alacsony testtömegindex, BMI) jár megnevekedett össz- és CV mortalitással. A testalkatra az izomtömeg csökkenése és a relatív hasi adipositas jellemző. A kezelés hatására, ahogy a gyulladás csökken, a betegek testtömege emelkedik. Ezekben a betegekben tehát a soványság jelent gondot, a kezelés melletti testtömeg-növekedés (nem a túlzott elhízás!) kedvező jel (54, 60, 61).

Ami a lipideket illeti, szintén a katabolizmusból adódóan aktív gyulladásos betegek összkoleszterin (TC), LDL-C és trigliceridszintje alacsony. E „lipid-paradoxon” lényege, hogy a lipidek és a CRP közt inverz korreláció áll fenn, magas fokú gyulladásban magas a CRP és alacsonyak a lipidszintek. A kezelés során a CRP csökken és a TC, LDL-C emelkednek. Az autoimmun-gyulladásos alapbetegség kezelése mellett észlelhető lipidszint-emelkedés, amelyet a kezelőorvos esetleg kórosnak gondolhat, valójában a terápia hatékonyságát jelzi (33, 54, 61, 62). A gyakorlatban ezért a testsúlyt és a lipideket akkor kell mérni, amikor a betegség gyulladásos aktivitása alacsonyabb, vagyis, mint látni fogjuk, első lépés a gyulladásos aktivitás csökkentése, és utána az anyagcsere-paraméterek korrekciója (2, 33, 54).

Végül, gyulladásos kórképekben inzulinrezisztencia is megfigyelhető, ezért a cukorháztartást is követni érdemes (54, 61, 63, 64). Az alapbetegség kezelése (pl. TNF-gátlás) mellett az inzulinérzékenység javul (63, 65).

### A CV-RIZIKÓ MEGHATÁROZÁSA, DIAGNOSZTIKUS TEENDŐK REUMATOLÓGIAI BETEGEKBEN

Az átlagpopulációban a tízéves CV-rizikó meghatározására számos pontrendszer terjedt el, amelyek általában a nemet, kort, dohányzást, vérzsírokat tartalmazzák. Ezek közül a legismertebbek: az Európában (így Magyarországon is) széles körben alkalmazott SCORE, az Amerikában elterjedt Fra-

mingham Risk Score (FRS) és Reynolds Risk Score (RRS), valamint az újabban az Egyesült Királyságban használt QRISK2. Utóbbi, a brit QRISK2 már az RA-t is külön tartalmazza rizikó tényezőként (66, 67). Az arthritisekhez társuló fokozott CV rizikó felmérésére mindegyik pontrendszer alkalmas (68). A QRISK2 kivételével, az EULAR ajánlása szerint a kapott rizikóértéket 1,5-ször meg kell szorozni, ha legalább 10 éve fennálló, szeropozitív gyulladásos betegségről, ezáltal „akcelerált” ateroszklerózisról van szó (2, 68). Összességében nincs nagy különbség a négyféle módszer között, de a QRISK2 példája jelzi, hogy a krónikus gyulladás, mint önálló rizikófaktor lassan beépül a köztudatba (2, 68). Annak ellenére, hogy ezek a szűrő-módszerek általában okostelefon alkalmazás formájában is elérhetőek és alkalmazásuk egyszerű, igen nehéz elérni, hogy a reumatológusok is használják őket (2, 44, 69).

Az ateroszklerózis és a vasculopathia patofiziológiai eltéréseit nem invazív ultrahangos képalkotó módszerekkel lehet (és érdemes) követni. Mivel ez döntően a kardiológia-angiológia területe, itt csak nagyon röviden említjük. A preklinikai eltérések jóval megelőzik a klinikai CV eseményt. Legkorábban endothel-diszfunkció alakul ki, amelyet az arteria brachialis flow-mediált vazodilatációjának (FMD) mérése tükröz. Az arteria carotis intima-media vastagság (cIMT) és a plakkok jelenléte már a kialakult ateroszklerózist jelzi. RA-ban az instabil plakkok aránya magasabb. A folyamat során az artériafal fokozatos merevsége (stiffness) alakul ki, amelyet a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) jelez. Ezen képalkotók komoly gyakorlatot igényelnek, de e technikákkal a vaszkulátúra eltérései már korán kimutathatók (9, 70, 71). A preklinikai vaszkuláris eltérések megítélésére az EULAR kiegészítésül ajánlja a képalkotók használatát, a napi gyakorlat szempontjából a carotisok ultrahangos vizsgálata jelentősége emelhető ki (2).

Leginkább a laboratóriumi biomarkerek jelentenek gondot, hiszen száznyi gyulladásos mediátor, sejt felszíni molekula mutatható ki a vérben. Ennek ellenére nem rendelkezünk egyetlen olyan laboratóriumi markerrel sem, amely „arany-standard” lenne. A már

említett kötelező laborvizsgálatok (lipidprofil, vércukor, CRP) (2, 32, 33) mellett a „multi-biomarker” megközelítés, azaz biomarker-panelek használata lehet a jövő, amikor egy vérvétellel többfajta fontos markert határozzunk meg (72–74). Az egyes lipidértékek helyett az aránypárok (pl. Atherogén Index – TC/HDL-C, apoB/apoA arány) erősebb prediktív értékűek lehetnek (75). A vérséjszüllyedés (We) továbbra is fontos, mert a CRP-nél olcsóbb és úgy tűnik, a hosszabb távú CV rizikóval szoros összefüggést mutat. Egy nagy vizsgálat eredményei alapján az LDL-C, HDL-C, We és CRP együtt nagyon jó rizikóbecslést adott (33). A kardiológiában használatos biomarkerek közül a szívelégtelenségben fokozottan termelődő ún. pitvari natriuretikus peptid (NT-proBNP), valamint a szívinfarktusra jellemző kardiális troponin (cTn) szintje RA-ban magasabb, mindkét marker jól korrelál a betegségaktivitással, CV rizikóval és a halálozással (76, 77). Egyes biomarkerek a terápiával változnak, így követésre is alkalmasak (21, 78).

### TERÁPIÁS AJÁNLÁS: HAGYOMÁNYOS CV-PREVENCIÓ, GYULLADÁSGÁTLÓ ÉS BETEGSÉGMÓDOSÍTÓ TERÁPIA

A fokozott CV rizikó miatt a hagyományos vaszkuloprotekció, azaz a vérzsír-csökkentő (statin), indokolt esetben az aszpirin és ACE-gátló adása a kezelés részét képezi (2, 79). A statinoknak a lipidcsökkentő hatás mellett immunmoduláns hatásai (pl. citokinek, komplement) is vannak, csökkentik a CRP-t és javítják az endothelfunkciót. E tekintetben a legnagyobb vizsgálat a TARA (Trial of Atorvastatin in RA) vizsgálat volt, amelyben 6 hónapos statinkezelés RA-betegekben csökkentette a CRP-t és a betegségaktivitást (80). A rosuvastatin RA-ban (RORA study) (81, 82) és SSC-ben (saját vizsgálat (21)) javította az endothelfunkciót, a carotis plakkok regresszióját idézte elő és csökkentette a CRP-t is.

A reumatológus szemszögéből talán még fontosabb, hogy a gyulladásgátló gyógyszerek kedvező, vagy éppen káros hatást fejtenek-e ki az érrendszerre. E tekintetben a nem szteroid gyulla-

dásgátlók (NSAID) és a kisdózisú kortikoszteroid (KS)-kezelés hatásai kettősek: a gyulladáshoz vezető aktivitás csökkentése révén akár csökkenthetik is a CV rizikót, önmagukban viszont atheroszteroidok. A legújabb metaanalízisek inkább arra utalnak, hogy a gyulladáshoz vezető aktivitás csökkentése révén inkább előnyös CV hatást fejthetnek ki (2, 83–85). Különösen korai RA-ban a gyulladáshoz gyors visszaszorítása révén a prednizolon nem növelte a CV rizikót (85). A NSAID-k és KS-ek hatásait és mellékhatásait tehát különbözőképpen kell értékelni gyulladáshoz vezető betegekben és az átlagpopulációban (84). Összességében azonban e gyógyszereket a lehető legrövidebb ideig és a legkisebb hatékony dózisban javasolt alkalmazni (2, 84).

A hagyományos és biológiai betegségmódosító szerek (DMARD) viszont úgy tűnik, tartósan adva csökkentik a CV rizikót gyulladáshoz vezető kórképekben (83). A methotrexat (MTX) egyenesen atheroszteroidnak tekinthető, mert bár emeli a homocisztein szintjét, visszafordítja a kóros koleszterin transzportot, miközben nem emeli a lipidszinteket (86). Egy nagy metaanalízisben a MTX, bármely reumatológiai indikációban adva, csökkentette az összes CV esemény, a MI, a stroke és a súlyos CV események (MACE) rizikóját (83). Az RA és SLE kezelésében is alkalmazott antimalarialis szerek (chloroquin, hydroxychloroquin) csökkentik az atheroszteroid lipidszinteket és javítják a szénhidrát-háztartást (84). A biológikumok (TNF- $\alpha$ , IL-6, B-sejt gátlók) és a szintetikus célzott terápiák (JAK-gátlók), mint láttuk, a „lipid-paradoxon” miatt általában kisebb-nagyobb mértékben emelik a lipidszinteket, de a CV rizikóval összefüggő ún. Atheroszteroid Indexet (TC/HDL-C) nem befolyásolják. Ugyancsak javítják az endothelfunkciót, és csökkentik az érfali merevséget. Az anti-TNF-kezelés javítja az inzulin szenzitivitást is (61, 84, 87–89). A biológiai kezelés fenti összetett, gyakran ellentétes irányú változások morbiditásra és mortalitásra való hatását metaanalízisekből ismertük meg. Már 2011-ben, az akkor rendelkezésre álló öt nagy vizsgálat metaanalízise arra utalt, hogy az anti-TNF-kezelés csökkenti az össz-CV rizikót (RR: 0,46) (89, 90). Tartósabb kezelés és magasabb kumulatív adag mellett kifejezettebb a

2. TÁBLÁZAT: HAZAI AJÁNLÁS AZ ARTHRITISEKHEZ TÁRSULÓ CV BETEGSÉGEK FELISMERÉSÉRE, KEZELÉSÉRE ÉS GONDOZÁSÁRA (AZ EULAR AJÁNLÁS ADAPTÁCIÓJA) (2)

AJÁNLÁS	EVIDENCIA-SZINT	AZ AJÁNLÁS EREJE
<b>VEZÉRLŐELVEK</b>		
A KLINIKUSOKNAK TISZTÁBAN KELL LENNIÜK AZZAL, HOGY A RHEUMATOID ARTHRITIS, MÁS ARTHRITISEK (SPONDYLARTHITISEK), KÖSZVÉNY, EGYES SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEK FOKOZOTT CV RIZIKÓT HORDOZNAK. ALAPVETŐEN A GONDOZÓ REUMATOLÓGUS A FELELŐS A CV RIZIKÓ FELMÉRÉSÉÉRT ÉS KEZELÉSÉÉRT (DE TERMÉSZETESEN AZ ILLETÉKES SZAKORVOSSEL EGYÜTT).		
<b>KONKRÉT AJÁNLÁSOK</b>		
MIVEL A BETEGSÉGAKTIVITÁS (SZISZTÉMÁS GYULLADÁS) A FŐ RIZIKÓFAKTOR, ELSŐDLEGESEN A BETEGSÉGAKTIVITÁST SZÜKSÉGES KONTROLLÁLNI ÉS A GYULLADÁST MINIMALIZÁLNI.	IIb-III.	B
A CV RIZIKÓT MINDEN KRÓNIKUS AUTOIMMUN-GYULLADÁSOS BETEGNÉL RENDSZERESEN, DE LEGALÁBB ÖTÉVENTE EGYSZER FEL KELL MÉRNI. A CV RIZIKÓT ÚJRA FEL KELL MÉRNI, AMIKOR ALAPVETŐEN MÓDOSÍJTJUK AZ ANTIREUMATIKUS GYÓGYSZERES KEZELÉST.	III-IV	C
A CV RIZIKÓ FELMÉRÉSÉT A HAZAI AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN KELL VÉGEZNI. BÁRMELY RIZIKÓFELMÉRŐ MÓDSZER HASZNÁLHATÓ, ÁLTALÁBAN HAZÁNKBAN A SCORE-T RÉSZESÍJTJUK ELŐNYBEN.	III-IV.	C-D
A LIPIDEKET, ELSŐDLEGESEN AZ ÖSSZ-KOLESZTERINT (TC) ÉS A HDL-C-T KELL MEGHATÁROZNI A RIZIKÓFELMÉRÉS ÉRDEKÉBEN. AZ ISMERT „LIPID PARADOXON” MIATT A VÉRZSÍRSZINTEK LEMÉRÉSÉT AZ ALAPBETEGSÉG REMISSZIÓJA VAGY ALACSONY BETEGSÉGAKTIVITÁS IDEJÉN KELL ELVÉGEZNI. ERRE A CÉLRA A NEM ÉHOMI LIPIDSZINTEK IS ALKALMASAK.	III.	C
A CV RIZIKÓ MEGHATÁROZÁSA UTÁN ARTHRITISEK ESETÉBEN 1,5-ES SZORZÓT KELL ALKALMAZNI, KIVÉVE, HA OLYAN MÓDSZERT ALKALMAZUNK (PL. QRISK2), AMELY ÖNMAGÁBAN IS TARTALMAZZA AZ RA-T.	III-IV.	C
A TŰNETMENTES ATEROZSKLEROTIKUS PLAKKOK ULTRAHANGOS SZŰRÉSE AJÁNLHATÓ A CV RIZIKÓFELMÉRÉS RÉSZÉKÉNT.	III-IV.	C-D
A BETEGET ÉLETMÓDI TANÁCSOKKAL KELL ELLÁTNI, MELYEK ELEMEI A DOHÁNYZÁS ABBAHAGYÁSA, RENDSZERES TESTMOZGÁS/TORNA ÉS AZ EGÉSZSÉGES TÁPLÁLKOZÁS.	III.	C
A CV PREVENCIÓ A HAZAI AJÁNLÁSOKNAK MEGFELELŐEN TÖRTÉNIK ARTHRITISEKBE IS. AZ ANTIHIPERTENZÍV SZEREKET ÉS STATINOKAT UGYANÚGY KELL ALKALMAZNI, MINT AZ ÁTLAGPOPULÁCIÓ KÖRÉBEN.	III-IV.	C-D
A NEM SZTEROID GYULLADÁSGÁTLÓK (NSAID) ALKALMAZÁSA ÓVATOSÁGOT IGÉNYEL, KÜLÖNÖSEN SZÍV-ÉRENDISZTERI BETEGEKBE VAGY CV RIZIKÓFAKTOROK FENNÁLLÁSA ESETÉN.	IIa-III.	C
TARTÓS KORTIKOSZTEROID KEZELÉS SZÜKSÉGSÉGE ESETÉN A DÓZIST A LEHETŐ LEGALACSONYABBAN KELL TARTANI ÉS REMISSZIÓ VAGY ALACSONY BETEGSÉGAKTIVITÁS ELÉRÉSE UTÁN CSÖKKENTENI. ISMÉLTEN FEL KELL MÉRNI A KORTIKOSZTEROID KEZELÉS INDOKOLTSÁGÁT.	III-IV.	C

CV rizikót csökkentő hatás. A biológiai terápia mellett ritkább volt az új (incidens) CV esemény bekövetkezése is (89, 90). Összességében egy nagy metaanalízis igazolta, hogy a TNF- $\alpha$  gátlás 30-70%-kal csökkenti az összes CV esemény, a MI, a stroke és a MACE rizikóját (83). Az arthritisek kezelésében ma elérhető 8 biológikum és két JAK-gátló közül természetesen a legtöbb adat a TNF- $\alpha$ -gátlókról áll ren-

delkezésre (87). A más támadáspontú szerek közül a B-sejteket gátló rituximab saját vizsgálatunkban is javította a vaszkuláris funkciót és a vérsír-profil (91). Az eddigi klinikai vizsgálatokban egyik biológikum (TNF-gátlók, rituximab, abatacept, tocilizumab) esetében nem észlelték a CV rizikó fokozódására utaló jelet (5, 87, 89–92). Az igazi áttörést azonban a nem arthritises, átlagpopuláción gyulladásgátló

biologikumokkal végzett prospektív, keresztmetszeti tanulmányok jelentik. A közelmúltban publikálták az anti-IL-1 antitesttel (canakinumabbal) CV betegekben végzett prospektív, kontrollált vizsgálat eredményeit. Ezen nem arthritises betegekben az IL-1-gátlás hatására szignifikánsan csökkent a rekuráló CV események száma (93, 94). A másodlagos elemzés azt is kimutatta, hogy a CV rizikócsökkenés arányos volt a hsCRP csökkenéssel, és így a CRP változás biomarkerként jelezheti, hogy a canakinumab kikben hoz majd CV sikert (94).

A gyógyszerek mellett egyre több evidencián nyugvó adat van a nem

gyógyszeres eljárások, elsősorban a gyógytorna, mozgás hasznosságáról. RA-ban az egyénre szabott aerob torna javította az endothelfunkciót és a kardio-respiratorikus állapotot (95–98), spondylarthritisekben pedig az erek funkcionális állapotát és a légzési kapacitást (99, 100).

### HAZAI AJÁNLÁS: AZ EULAR KARDIOVASZKULÁRIS AJÁNLÁS ADAPTÁCIÓJA

Az Európai Reumaliga (EULAR) először 2010-ben publikálta ajánlásait, amely több, a fentiekben már részletezett kérdést (rizikóbecslés 1,5-szeres szorzó-

val, hagyományos vaszkuloprotekció, a gyulladás mérséklése, a NSAID és KS minimalizálása, dohányzásról leszokás) tárgyalta (42). Ezt az ajánlást 2016-ban megújították (2). Ennek hazai adaptációjának alkalmazását javasoljuk (2. táblázat).

#### Támogatás

A munka az OTKA K10073 pályázat (Sz.Z.); az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz.Z.); valamint az Európai UnióGINOP-2.3.2-15-2016-00015 ésGINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz.Z.) támogatásával készült.

## IRODALOM

- Szekanecz Z. A krónikus gyulladásos betegek korán halnak. *Orvostovábbképző Szemle* 2013; 20: 4–9.
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 17–28.
- Soltész P, Prohászka Z, Füst G, Dér H, Kerekes G, et al. A vasculopathiák autoimmun jellegzetességei. *Orv Hetil* 2007; 148(13 Suppl 1): 53–57.
- Szekanecz Z, Soltész P, Kerekes Gy, Szűcs G, Szántó S, et al. Accelerated atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségeiben. *Immunol Szemle* 2010; 2(2): 4–14.
- Szekanecz Z, Kerekes G, Vegh E, Kardos Z, Barath Z, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev* 2016; 15(7): 756–769.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005; 112(21): 3337–3347.
- Szekanecz Z, Kerekes G, Kardos Z, Barath Z, Tamási L. Mechanisms of inflammatory atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Curr Immunol Rev* 2016; 12: 35–46.
- Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 349–358.
- Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 398–406.
- Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009; 8(8): 663–667.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 8–17.
- Badnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011; 38(4): 723–729.
- Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, Serne E, Dijkmans BA, et al. Signs of Accelerated Preclinical Atherosclerosis in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2009.
- Steyers CM, 3rd, Miller FJ, Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 11324–11349.
- Szekanecz Z, Paragh G. Hyperuricaemia: a köszvényes arthritisen túl. *Magyar Reumatol* 2012; 53: 70–77.
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116(8): 894–900.
- Kiss E, Soltész P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, et al. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun* 2006; 27(4): 211–217.
- Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(5): 823–838.
- Szekanecz Z, Shoenfeld Y. Lupus and cardiovascular disease: the facts. *Lupus* 2006; 15(11 Suppl): 3–10.
- Timar O, Soltész P, Szamosi S, Der H, Szanto S, Szekanecz Z, Szucs G. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1329–1333.
- Timar O, Szekanecz Z, Kerekes G, Vegh J, Olah AV, et al. Rosuvastatin improves impaired endothelial function, lowers high sensitivity CRP, complement and immunocomplex production in patients with systemic sclerosis – a prospective case-series study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): R105.
- Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis—relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(5): 759–762.
- Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1): 163–169.
- Vincze M, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Zeher M, Danko K, Soltész P. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33(11): 1635–1641.
- Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2007; 6(6): 379–386.
- Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25(1): 79–88.
- Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2017.
- Mavrogeni S, Cantini F, Pohost GM. Systemic vasculitis: an underestimated cause of heart failure – assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Reviews in cardiovascular medicine* 2013; 14(1): 49–55.
- Hu SC, Lan CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10).

30. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 161(1): 1–7.
31. Castro Aguilar-Tablada T, Navarro-Alarcon M, Quesada Granados J, et al. Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Are Associated with Decreased Serum Selenium Concentrations and Increased Cardiovascular Risk. *Nutrients* 2016; 8(12).
32. Inoue N. Vascular C-reactive protein in the pathogenesis of coronary artery disease: role of vascular inflammation and oxidative stress. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006; 6(4): 227–231.
33. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanez Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2143–2154.
34. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(2): 99–106.
35. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 62–68.
36. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(11): 1571–1579.
37. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9): 1395–1400.
38. Zha AM, Di Napoli M, Behrouz R. Prevention of Stroke in Rheumatoid Arthritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(12): 77.
39. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2): 292–297.
40. Van Doornum S, Bohensky M, Tacey MA, Brand CA, Sundararajan V, Wicks IP. Increased 30-day and 1-year mortality rates and lower coronary revascularisation rates following acute myocardial infarction in patients with autoimmune rheumatic disease. *Arthritis Res Ther* 2015; 17(1): 38.
41. Ward MM. Interpreting studies of cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: the importance of timing. *Arthritis Rheum* 2008; 59(12): 1687–1689.
42. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 325–331.
43. Baillet A, Gossec L, Carmona L, Wit M, van Eijk-Hustings Y, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 965–973.
44. van den Oever IA, van Sijl AM, Nurmohamed MT. Management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: evidence and expert opinion. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5(4): 166–181.
45. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol* 2015; 42(10): 1767–1780.
46. Martin-Martinez MA, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, et al. A: Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(1): 1–8.
47. Szekanez Z. Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(7): 529–530.
48. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3): 560–565.
49. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–126.
50. Laczik R, Szodoray P, Veres K, Szomjak E, Csipo I, et al. Assessment of IgG antibodies to oxidized LDL in patients with acute coronary syndrome. *Lupus* 2011; 20(7): 730–735.
51. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, Szekanez Z, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltesz P. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus* 2004; 13(6): 423–427.
52. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y. Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005; 14(9): 736–741.
53. Mackey RH, Kuller LH, Deane KD, Walitt BT, Chang YF, et al. Rheumatoid Arthritis, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Positivity, and Cardiovascular Disease Risk in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(9): 2311–2322.
54. Kerekes G, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, Barath Z, Tamasi L, Soltesz P, Szekanez Z. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 691–696.
55. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(1): 49–54.
56. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(8): 425–433.
57. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* 2006; 15(11): 737–745.
58. Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(12): 707–715.
59. Besenyei T, Gyetvai A, Szabo Z, Fekete A, Kapitany A, et al. Associations of HLA-shared epitope, anti-citrullinated peptide antibodies and lifestyle-related factors in Hungarian patients with rheumatoid arthritis: data from the first Central-Eastern European cohort. *Joint Bone Spine* 2011; 78(6): 652–653.
60. Escalante A, Haas RW, del Rincon I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1624–1629.
61. Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Mejias R, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 710928.
62. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3): 482–487.
63. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1): 83–86.
64. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2): 130–135.
65. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128889.
66. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100(13): 1481–1492.
67. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG, Stevens BA, Tobias M, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(3): 435–442.
68. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, Thorneau TM, Gabriel SE. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012; 110(3): 420–424.
69. van den Oever IAM, Heslinga M, Griep EN, Griep-Wentink HRM, Schotsman R, et al. Cardiovascular risk management in rheumatoid arthritis patients still suboptimal: the Implementation of Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis project. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(9): 1472–1478.
70. Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8(4): 224–234.
71. Karpouzias GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary

- plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(10): 1797–1804.
72. Paramo JA, Rodriguez JA, Orbe J. Integrating soluble biomarkers and imaging technologies in the identification of vulnerable atherosclerotic patients. *Biomark Insights* 2007; 1: 165–173.
  73. Bouman CAM, van der Maas A, van Herwaarden N, et al. A multi-biomarker score measuring disease activity in rheumatoid arthritis patients tapering adalimumab or etanercept: predictive value for clinical and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(6): 973–980.
  74. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(1): 130–139.
  75. Peters MJ, Voskuyl AE, Sattar N, et al. The interplay between inflammation, lipids and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract* 2010; 64(10): 1440–1443.
  76. Mirjafari H, Welsh P, Verstappen SM, et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and mortality risk in early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Registry (NOAR). *Ann Rheum Dis* 2014; 73(4): 684–690.
  77. Hromadka M, Seidlerova J, Baxa J, et al. Relationship between hsTnI and coronary stenosis in asymptomatic women with rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 184.
  78. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 694–702.
  79. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14(10): 952–969.
  80. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2015–2021.
  81. Ik Dahl E, Hisdal J, Rollefstad S, et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 279.
  82. Rollefstad S, Ik Dahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(7): 1718–1728.
  83. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(3): 480–489.
  84. Nurmohamed MT, van Halm VP, Dijkman BA. Cardiovascular risk profile of antirheumatic agents in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62(11): 1599–1609.
  85. Ajejanova S, Svensson B, Hafstrom I, Group BS. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open* 2014; 4(4): e004259.
  86. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12): 3675–3683.
  87. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(12): 677–684.
  88. Szekanecz Z, Kerekes G, Vegh E, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: How it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmun Rev* 2016; Epub 2016 Mar 12.
  89. Greenberg JD, Furer V, Farkouh ME. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 8(1): 13–21.
  90. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(4): 576–582.
  91. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(6): 705–710.
  92. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 814–821.
  93. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131.
  94. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2017.
  95. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(7): 984–992.
  96. de Jong Z, Vliet Vlieland TP. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(2): 177–182.
  97. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006853.
  98. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, et al. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1819–1825.
  99. Gyurcsik Z, Bodnar N, Szekanecz Z, Szanto S. Treatment of ankylosing spondylitis with biologics and targeted physical therapy: Positive effect on chest pain, diminished chest mobility, and respiratory function. *Z Rheumatol* 2013.
  100. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(2): 227–232.