

## Vascular rheumatology: atherosclerosis and cardiovascular disease in arthritis

*Reumatologia naczyniowa: miażdżyca i choroby układu krążenia w zapaleniu stawów*

Zoltán Szekanecz<sup>1</sup>, Edit Végh<sup>1</sup>, Andrea Vánca<sup>1</sup>, Szilvia Szamosi<sup>1</sup>, Zoltán Szabó<sup>1</sup>, Nóra Bodnár<sup>1</sup>, Gabriella Szücs<sup>1</sup>, Sándor Szántó<sup>1</sup>, Pál Soltész<sup>2</sup>, György Kerekes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Third Department of Medicine, University of Debrecen Medical and Health Sciences Center, Institute of Medicine, Debrecen, Hungary

<sup>2</sup>Department of Angiology, Third Department of Medicine, University of Debrecen Medical and Health Sciences Center, Institute of Medicine, Debrecen, Hungary

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii, Trzeci Wydział Medycyny Centrum Medycznego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu w Debreczynie, Węgry

<sup>2</sup>Klinika Angiologii, Trzeci Wydział Medycyny Centrum Medycznego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu w Debreczynie, Węgry

**Key words:** atherosclerosis, cardiovascular disease, arthritis, endothelial dysfunction, biologics.

**Słowa kluczowe:** miażdżyca, choroba układu krążenia, zapalenie stawów, dysfunkcja śródbłonna, leki biologiczne.

### Summary

Arthritides have been associated with accelerated atherosclerosis, increasing the risk of vascular disease. Traditional risk factors, as well as the role of systemic inflammation including activity of cytokines, chemokines, proteases, autoantibodies, adhesion molecules and others, have been implicated in the development of vascular diseases. Accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality have been observed in rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthropathies (SpA).

Endothelial dysfunction, overt atherosclerosis and vascular stiffness may be indicated by brachial artery flow-mediated vasodilation (FMD), common carotid intima-media thickness (ccIMT) and aortic pulse-wave velocity (PWV), respectively. These abnormalities have been described in most inflammatory rheumatic diseases. While ccIMT and stiffness are relatively stable, FMD may be influenced by many confounding factors.

In addition to traditional vasculoprotection, immunosuppressive agents including corticosteroids, traditional and biologic DMARDs may have significant vascular and metabolic effects. The official EULAR recommendations on the assessment and management of cardiovascular disease in arthritides have been published.

### Streszczenie

Zapalenia stawów są związane z przyspieszoną miażdżycą i zwiększonym ryzykiem chorób naczyń. Tradycyjne czynniki ryzyka oraz rola ogólnoustrojowego zapalenia aktywującego cytokiny, chemokiny, proteazy, autoprzeciwiata, cząsteczki adhezyjne i inne biorą udział w rozwoju chorób naczyniowych. Przyspieszoną miażdżycę oraz wzrost zachorowalności i umieralności z powodu chorób serca oraz chorób krążenia mózgowego zaobserwowano w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz w spondyloartropatiach (SpA).

Dysfunkcję śródbłonna, jawną miażdżycę oraz sztywność naczyń można wykazać odpowiednio w badaniu wazodylatacji zależnej od przepływu (*flow-mediated vasodilation* – FMD) w tętnicy ramiennej, w badaniu grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej wspólnej (*common carotid intima-media thickness* – ccIMT) oraz w badaniu prędkości fali tętna (*aortic pulse-wave velocity* – PWV). Nieprawidłowości te opisano w większości zapalnych chorób reumatycznych o podłożu immunologicznym. Sztywność i ccIMT są względnie stabilne, natomiast na FMD mogą wpływać inne czynniki.

Oprócz tradycyjnego działania wazoprotekcyjnego leki immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, tradycyjne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), mogą w sposób istotny wpływać na układ naczyniowy i efekty metaboliczne. Opublikowano oficjalne rekomendacje EULAR, dotyczące oceny i postępowania w chorobach układu krążenia, towarzyszących zapaleniom stawów.

### Address for correspondence:

Prof. Zoltán Szekanecz, MD, PhD; Institute of Medicine, Department of Rheumatology, University of Debrecen Medical and Health Science Center, Nagyerdei St 98, H-4012 Debrecen, Hungary, tel./fax +36 52 255 091, e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

Submitted: 13.07.2012

## Introduction

Immuno-inflammatory mechanisms have been implicated in the pathogenesis of atherosclerosis [1–8]. Traditional atherosclerosis is associated with “low grade inflammation”, while systemic “high grade inflammatory” atherosclerosis observed in inflammatory rheumatic diseases is characterized by accelerated atherosclerosis and various types of vasculopathies. Accelerated atherosclerosis and/or inflammatory vasculopathies have been described in rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthropathies (SpA), as well as connective tissue diseases, such as lupus and scleroderma [3, 9–17]. Accelerated atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD) yield to increased mortality in arthritis. About 25–50% of arthritis-related mortality may be explained by cardiovascular (CV) disease, stroke and/or peripheral obliterative atherosclerosis [3, 11, 15].

Arthritides have been associated with both traditional risk factors of atherosclerosis including smoking, dyslipidaemia, obesity, metabolic syndrome, as well as with systemic inflammation [2, 3]. For example, RA confers a CV risk of similar magnitude as type 2 diabetes mellitus [13]. Therefore early CV screening using non-invasive imaging techniques and laboratory biomarkers is so important [15]. In addition to the use of traditional vasculoprotective drugs, such as aspirin, calcium channel blockers or angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors), every attempt should be taken to control disease activity and to reduce systemic inflammation using low-dose corticosteroids, immunosuppressive agents or biologics [9, 16, 18–22]. A European League Against Rheumatism (EULAR) task force has published ten recommendations how to screen for, prevent and treat cardiovascular diseases (CVD) in arthritides [15].

In this review we summarize the most relevant information on vascular disease associated with arthritides. We chose RA as a prototype disease.

## Rheumatoid arthritis

The RA synovium and the atherosclerotic plaque exert several pathological similarities. Furthermore, RA patients have up to 3-fold increased standard mortality rates (SMR) in comparison to the general population and today CVD is the leading cause of death in RA patients [2, 9, 13, 23–25].

Among traditional risk factors, smoking is not only an independent risk factor of atherosclerosis, but has also been associated with the pathogenesis of RA. Joint destruction may lead to immobility and thus to obesity [9]. Dyslipidaemia with elevated low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C) and decreased high-density-lipoprotein cholesterol (HDL-C) (increased atherogenic index, AI) may be a consequence of chronic inflammation [2, 26]. There is

## Wstęp

W patogenezę miażdżycy zaangażowane są mechanizmy immunologiczne i zapalne [1–8]. Tradycyjna miażdżycza wiąże się ze „stanem zapalnym o niewielkim nasileniu”, a miażdżycza systemowa ze „stanem zapalnym o dużym nasileniu”, obserwowanym w reumatycznych chorobach zapalnych. Jest ona powiązana z przyspieszonym procesem miażdżycowym i różnymi zaburzeniami naczyń krwionośnych. Przyspieszoną miażdżycę i/lub waskulopatie zapalne opisywano w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), spondyloartropatiach (SpA) oraz w układowych chorobach tkanki łącznej (CVD), np. toczeniu i twardzinie [3, 9–17]. Wczesna miażdżycza i choroby układu krążenia odpowiadają za zwiększoną umieralność w zapaleniu stawów. Około 25–50% zgonów związanych z zapaleniem stawów można wytłumaczyć chorobą układu krążenia, udarem i/lub miażdżycą zarostową obwodowych naczyń krwionośnych [3, 11, 15].

Zapalenia stawów są związane zarówno z tradycyjnymi czynnikami ryzyka miażdżycy, obejmującymi palenie tytoniu, dyslipidemię, otyłość, zespół metaboliczny oraz systemowy stan zapalny [2, 3] (tab. I). Przykładowo, RZS wiąże się z podobnym ryzykiem wystąpienia choroby układu krążenia jak cukrzyca typu 2 [13]. Ważne jest zatem wczesne wykrywanie chorób układu krążenia za pomocą nieinwazyjnych technik obrazowania i biomarkerów laboratoryjnych [15]. Oprócz zastosowania tradycyjnych leków o działaniu wazoprotekcyjnym, np. aspiryny, blokerów kanału wapniowego lub inhibitorów konwertazy angiotensyny, należy podjąć wszelkie starania, aby kontrolować aktywność choroby podstawowej i zmniejszyć systemowy stan zapalny za pomocą kortykosteroidów w małych dawkach, leków immunosupresyjnych lub leków biologicznych [9, 16, 18–22]. Grupa zadaniowa Europejskiej Ligi do Walki z chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism* – EULAR) opublikowała dziesięć zaleceń dotyczących badań przesiewowych, zapobiegania i leczenia chorób układu krążenia w zapaleniach stawów [15].

W niniejszej analizie przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące choroby naczyń krwionośnych, związanej z zapaleniami stawów. Jako prototypową chorobę wybrano reumatoidalne zapalenie stawów.

## Reumatoidalne zapalenie stawów

Błona maziowa w RZS i płytka miażdżycowa wykazują wiele podobieństw patologicznych. Ponadto u pacjentów z RZS standardowe współczynniki zgonów są 3 razy wyższe niż w populacji ogólnej, a główną przyczyną śmierci u chorych na RZS są obecnie choroby układu krążenia [2, 9, 13, 23–25].

Spośród tradycyjnych czynników ryzyka palenie tytoniu jest nie tylko niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy, lecz także bierze udział w patogenezie RZS. Zniszczenie stawu może prowadzić do unieruchomienia, a co za tym idzie do otyłości [9]. Dyslipidemia ze zwiększonym stężeniem cho-

**Table I.** Common risk factors of vascular disease underlying autoimmune-rheumatic conditions\***Tabela I.** Czynniki ryzyka choroby naczyń związane z chorobami reumatycznymi pochodzenia autoimmunologicznego\*

<b>1. Traditional / Tradycyjne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– age / wiek</li> <li>– smoking (also disease-related) / palenie tytoniu (również związane z chorobą)</li> <li>– dyslipidaemia / dyslipidemia</li> <li>– diabetes mellitus / cukrzyca</li> <li>– obesity / otyłość</li> <li>– sedentary lifestyle / siedzący tryb życia</li> </ul>
<b>2. Disease (inflammation-related) / Związane z chorobą (stanem zapalnym)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– disease duration / czas trwania choroby</li> <li>– smoking (RA) / palenie tytoniu (reumatoidalne zapalenie naczyń)</li> <li>– acute phase reactants (CRP, fibrinogen) / białka ostrej fazy (CRP, fibrynogen)</li> <li>– autoantibodies (APL, anti-oxLDL, anti-hsp, etc.) / autoprzeciwciała (APL, anty-oxLDL, anty-hsp itd.)</li> <li>– pro-atherogenic cytokines (e.g. TNF-, IL-1, IL-6) / cytokiny promiażdżycowe (np. TNF-, IL-1, IL-6)</li> <li>– chemokines / chemokiny</li> <li>– endothelial adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) / śródbłonkowe cząsteczki adhezyjne (ICAM-1, VCAM-1, selektyna E)</li> <li>– proteases / proteazy</li> <li>– hyperhomocysteinaemia, low vitamin B<sub>12</sub> and folate / hiperhomocysteinemia, małe stężenia witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego</li> <li>– hyperprolactinaemia / hiperprolaktynemia</li> <li>– adipokines (resistin, adiponectin, leptin) / adipokiny (rezystyna, adiponektyna, leptyna)</li> </ul>
<b>3. Treatment-related / Związane z leczeniem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– methotrexate (bimodal) / metotreksat (bimodalny)</li> <li>– corticosteroids (bimodal) / kortykosteroidy (bimodalny)</li> </ul>

\*See text for further abbreviations and explanation / \*Skróty i ich wyjaśnienie znajdują się w tekście

increased production of pro-atherogenic resistin and leptin, and decreased release of atheroprotective adiponectin in RA [16, 22]. Rheumatoid arthritis has been associated with increased insulin resistance [27], metabolic syndrome [28] and increased production of the pro-atherogenic asymmetric dimethylarginine (ADMA) [29]. Thus, RA is associated with classical atherosclerosis with the involvement of practically all Framingham risk factors (Table I).

Autoimmune-inflammatory mechanisms that link RA synovitis to atherosclerotic plaque formation include T, B cells and macrophages, pro-inflammatory cytokines: tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), IL-6, interferon- $\gamma$ ; chemokines, and cellular adhesion molecules [8, 30–34]. Carrying the HLA-DR shared epitope in association with ACPA and smoking increases CV morbidity [35].

Clinically, atherosclerosis and vascular disease occur in more severe, progressive cases of RA. These patients may carry the shared epitope and are ACPA positive. These patients often have internal organ, e.g. pulmonary involvement and rheumatoid vasculitis [9, 23, 24, 36, 37].

With regards to pre-clinical vascular abnormalities, RA has been associated with accelerated generalized atherosclerosis preceded by overt endothelial dysfunction, as well as arterial stiffness. Common carotid intima-media thickness (cIMT) is a good indicator of generalized atheroscle-

lesterolu frakcji LDL i zmniejszonym cholesterolu frakcji HDL (wzrost współczynnika aterogenności) może być konsekwencją przewlekłego stanu zapalnego [2, 26]. W RZS zwiększa się produkcja promiażdżycowej rezystyny i leptyny, a zmniejsza uwalnianie chroniącej przed miażdżycą adiponektyny [16, 22]. Choroba ta wiąże się ze zwiększoną insulinoopornością [27], zespołem metabolicznym [28] i wzrostem produkcji promiażdżycowej asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA) [29]. Dlatego RZS towarzyszy zwykle klasyczna miażdżycy, związana praktycznie ze wszystkimi czynnikami ryzyka Framingham (tab. I).

Autoimmunologiczne i zapalne mechanizmy, które łączą błonę maziową w RZS z tworzeniem płytki miażdżycowej obejmują limfocyty T, B i makrofagi, prozapalne cytokiny (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, interferon  $\gamma$ ), chemokiny, komórkowe cząsteczki adhezyjne [8, 30–34]. Stwierdzenie wspólnego epitopu HLA-DR w połączeniu z przeciwciałami przeciw cytrulinowanym białkom (ACPA) i paleniem tytoniu zwiększa umieralność z powodu chorób układu krążenia [35].

Klinicznie miażdżycy i choroby naczyń występują w cięższych, postępujących przypadkach RZS. U pacjentów tych można stwierdzić wspólny epitop oraz obecność ACPA. Często dochodzi u nich do zajęcia narządów wewnętrznych, np. płuc, lub do reumatoidalnego zapalenia naczyń krwionośnych [9, 23, 24, 36, 37].

rosis [11, 38, 39]. Brachial artery flow-mediated (FMD) and nitroglycerine-mediated vasodilation (NMD) determined by B-mode ultrasound are markers of endothelium-dependent and -independent vasodilation, respectively [11, 39, 40]. Vascular stiffness is reflected by pulse-wave velocity (PWV) [41]. We and others have performed numerous studies and found increased cclMT and stiffness, as well as severe endothelial dysfunction in RA patients, even in the preclinical phase of CVD [9, 11, 39, 42–46].

In our study of 52 RA patients and 40 matched controls, impaired FMD and significantly increased cclMT, but preserved NMD was found. The latter reflects the ability of RA patients to normally respond to nitroglycerine treatment. Increased cclMT in RA patients was associated with impaired FMD and elevated serum TNF- $\alpha$  and IL-1 levels. Furthermore, both impaired FMD and increased cclMT were associated with ACPA and IgM rheumatoid factor (RF) seropositivity [11]. In another study we assessed arterial stiffness by arteriography in a mixed population of 101 autoimmune rheumatic patients including ones with RA as well as 36 healthy controls. Significantly increased PWV was observed in the patients. PWV was correlated with impaired FMD and increased cclMT [42].

## Spondyloarthropathies

Relatively less information has become available in relation to atherosclerosis in SpA. Increased CV morbidity and mortality have also been described in AS and PsA [14, 15, 47]. Risk factors of atherosclerosis in SpA are mostly similar to those described above with respect to RA. There has been some controversy regarding the assessment of FMD and cclMT in AS. Some investigators reported impaired FMD in AS [48, 49]; however, cclMT was normal or increased in various studies [47, 50, 51]. There have been no previous reports on arterial stiffness in SpA.

We adopted a complex approach by measuring cclMT, FMD and PWV in relation to several clinical, metabolic and inflammatory biomarkers in 43 AS patients and 40 matched controls. Significantly impaired FMD and increased cclMT and PWV were observed in AS compared to healthy volunteers. Moreover, carotid atherosclerosis and arterial stiffness correlated with functional impairment (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASFI) and metric indices in AS patients. Thus, in AS, chronic musculoskeletal manifestations and functional deterioration are associated with precocious atherosclerosis and preclinical vascular disease [10].

## Recommendations for the prevention and treatment of vascular disease in arthritides

As discussed above, RA, AS and PsA may exert high risk for vascular disease that is comparable to type 2 diabetes

Nieprawidłowości naczyń w RZS, które początkowo nie dają objawów klinicznych, są związane z przyspieszoną uogólnioną miażdżycą, poprzedzoną jawną dysfunkcją śródbłonna oraz sztywnością tętnic. Badanie grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej ściany tętnicy szyjnej wspólnej (cclMT) jest dobrym wskaźnikiem uogólnionej miażdżycy [11, 38, 39]. Badanie wazodilatacji zależnej od przepływu (FMD) i zależnej od nitrogliceryny (NMD) w tętnicy ramiennej w ultrasonografii B-mode (technika umożliwiająca uzyskanie dwuwymiarowego obrazu na ekranie aparatu USG) są markerami wazodilatacji (rozszerzenia naczyń), odpowiednio zależnej i niezależnej od śródbłonna [11, 39, 40]. Sztywność naczyń odzwierciedla badanie prędkości fali tętna (PWV) [41]. Autorzy zarówno tej pracy, jak i innych prac, przeprowadzili liczne badania i stwierdzili zwiększoną cclMT i sztywność oraz ciężką dysfunkcję śródbłonna u pacjentów z RZS, nawet w przedklinicznej fazie choroby układu krążenia [9, 11, 39, 42–46].

W prezentowanym badaniu z udziałem 52 pacjentów z RZS i 40 osób z grupy kontrolnej stwierdzono upośledzenie FMD i znamienny wzrost cclMT, przy zachowanej NMD. Ostatni parametr odzwierciedla zdolność pacjentów z RZS do odpowiedzi na leczenie nitrogliceryną. Wzrost cclMT u pacjentów z RZS był związany z upośledzeniem FMD i wzrostem stężeń TNF- $\alpha$  i IL-1 w surowicy. Zarówno upośledzona FMD, jak i zwiększona cclMT były związane z obecnością ACPA i dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku czynnika reumatoidalnego w klasie IgM (IgM-RF) [11]. W innym badaniu oceniano sztywność tętnic za pomocą arteriografii w mieszanej populacji 101 pacjentów z chorobą reumatyczną o podłożu autoimmunologicznym (grupa I) oraz u 36 zdrowych osób z grupy kontrolnej (grupa II). W grupie I zaobserwowano znamienny wzrost PWV, co korelowało z upośledzoną FMD i zwiększeniem cclMT [42].

## Spondyloartropatie

Dostępnych jest mniej informacji dotyczących miażdżycy w spondyloartropatiach. Zwiększoną chorobowość i umieralność z powodu chorób układu krążenia opisywano również w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i tłuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) [14, 15, 47]. Czynniki ryzyka miażdżycy w spondyloartropatiach są w większości podobne do opisanych w RZS. Istnieją liczne kontrowersje dotyczące oceny FMD i cclMT w ZZSK. Niektórzy badacze zgłaszali upośledzenie FMD w ZZSK [48, 49], jednak w różnych badaniach cclMT było prawidłowe lub zwiększone [47, 50, 51]. W spondyloartropatiach wcześniej nie obserwowano sztywności tętnic.

Zastosowano kompleksowe podejście poprzez pomiar cclMT, FMD i PWV w odniesieniu do wielu klinicznych, metabolicznych i zapalnych markerów u 43 pacjentów z ZZSK i 40 osób z grupy kontrolnej. W ZZSK zaobserwowano znamienne upośledzenie FMD i wzrost cclMT oraz PWV

mellitus [13, 15]. All efforts should be made in order to decrease this risk, to screen for signs of preclinical atherosclerosis and to manage overt CVD in these patients. Recently, EULAR recommendations for the prevention and management of atherosclerosis and CVD in RA and SpA were published [15] (Table II).

Vasculoprotection may include the use of aspirin, statins, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in arthritides [15, 20, 21, 52]. In the EULAR recommendations mentioned above, statins, ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) are considered as preferred treatment options [15, 53].

However, as described above, systemic inflammation and the underlying autoimmune disease may be the primary culprits for increased risk for atherosclerosis and vascular disease. Therefore, proper anti-inflammatory therapy should be administered for disease control. On the other hand, some antirheumatic, immunosuppressive agents may also have effects on the vasculature, which should be considered in autoimmune-rheumatic patients with increased CV risk [15, 16, 52–56].

Methotrexate (MTX) also exerts bimodal effects on the vasculature. It increases the production of pro-atherogenic homocysteine, promotes endothelial injury, and increases LDL oxidation. However, recent studies confirmed that MTX may also be atheroprotective by inhibiting foam cell formation and modifying reverse cholesterol transport [57]. In a study of 619 RA patients, the overall CVD risk of RA patients was decreased by MTX [58]. Hydroxychloroquine exerted significant atheroprotective effects in RA [56]. The EULAR cardiovascular recommendations described above suggest that adequate control of disease activity, primarily by the use of MTX and biologics is elementary [15].

We have recently reviewed the effects of biologics on vascular function in rheumatic diseases [16]. As a conclusion of numerous recent studies, infliximab, etanercept, adalimumab and rituximab may improve endothelial function and decrease cIMT and arterial stiffness in arthritis patients. Most of these studies were conducted for 12–16 weeks, so long-term follow-up studies are needed to confirm these vascular effects [16, 18, 52]. In a recent study, we suggested that rituximab may also exert vasculoprotective effects [19]. EULAR recommendations support the use of biologics in order to minimize vascular risk in arthritis [15, 16, 18, 22].

## Conclusions

Arthritides have been associated with various forms of vasculopathy and increased vascular disease risk. Traditional risk factors, as well as the role of systemic inflammation including cytokines, chemokines, autoantibodies, adhesion receptors and others, have been implicated

w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Co więcej, miażdżycy tętnic szyjnych oraz sztywność tętnic korelowały z upośledzeniem funkcjonalnym (BASFI) oraz wskaźnikami metrycznymi u pacjentów z ZZSK. Dlatego w ZZSK przewlekłe objawy mięśniowo-szkieletowe i pogorszenie sprawności funkcjonalnej są związane z przedwczesną miażdżycą i przedkliniczną chorobą naczyń [10].

## Rekomendacje dotyczące profilaktyki i leczenia choroby naczyń w zapaleniach stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów, ZZSK i ŁZS mogą wiązać się z wysokim ryzykiem rozwoju choroby naczyń, które jest porównywalne z obserwowanym w cukrzycy typu 2 [13, 15]. Należy podjąć wszelkie wysiłki, aby u tych pacjentów zmniejszyć ryzyko, ujawnić objawy subklinicznej miażdżycy i leczyć jawną chorobę układu krążenia. Rekomendacje EULAR dotyczące profilaktyki oraz postępowania w miażdżycy i chorobach układu krążenia u pacjentów z RZS i ŁZS [15] (tab. II).

Ochrona naczyń w zapaleniach stawów może obejmować stosowanie aspiryny, inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny [15, 20, 21, 52]. W cytowanych powyżej rekomendacjach EULAR za preferowane opcje terapeutyczne uważa się stosowanie statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny [15, 53].

Jednakże, jak przedstawiono powyżej, systemowe zapalenie i powodująca go choroba autoimmunologiczna mogą być głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za wzrost ryzyka miażdżycy i choroby naczyń. Dlatego w celu kontroli choroby należy stosować odpowiednią terapię przeciwzapalną. Niektóre przeciwrheumatyczne leki immunosupresyjne mogą jednak także wpływać na układ naczyniowy, co należy uwzględnić u pacjentów z chorobą reumatyczną pochodzenia autoimmunologicznego ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia [15, 16, 52–56].

Metotreksat (MTX) wywiera bimodalny wpływ na układ naczyniowy. Zwiększa produkcję promiażdżycowej homocysteiny, sprzyja uszkodzeniu śródbłonka i zwiększa oksydację LDL. Ostatnie badania potwierdziły, że MTX może także chronić przed rozwojem miażdżycy poprzez hamowanie tworzenia komórek piankowatych i modyfikację zwrotnego transportu cholesterolu [57]. W badaniu 619 pacjentów z RZS, całkowite ryzyko choroby układu krążenia zmniejszało się w czasie podawania MTX [58]. Hydroksychlorochina wywierała znamienny efekt przeciwmiażdżycowy w RZS [56]. Opisane rekomendacje EULAR dotyczące układu krążenia sugerują odpowiednią kontrolę aktywności choroby, głównie poprzez stosowanie MTX; ważne jest także podawanie leków biologicznych [15].

Analizowano wpływ leków biologicznych na funkcję naczyń w chorobach reumatycznych [16]. Liczne ostatnio prze-

**Table II.** EULAR recommendations for cardiovascular screening and management in arthritis patients [15]  
**Tabela II.** Rekomendacje EULAR, dotyczące badania przesiewowego w kierunku chorób układu krążenia oraz postępowania u pacjentów z zapaleniem stawów [15]

Recommendations / Rekomendacje	Level of evidence / Poziom wiarygodności	Strength of recommendation / Moc rekomendacji
1. RA should be regarded as a condition associated with higher risk for CV disease. This may apply for AS and PsA, although the evidence base is less. The increased risk appears to be due to both an increased prevalence of traditional risk factors and the inflammatory burden / <i>Reumatoidalne zapalenie stawów należy uważać za schorzenie związane z wyższym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia. To samo może dotyczyć zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycowego zapalenia stawów, jednakże dowody są w tym przypadku słabsze. Wzrost ryzyka wydaje się zależeć zarówno od częstszego występowania tradycyjnych czynników ryzyka, jak i obciążenia, jakie stanowi stan zapalny</i>	2b–3	B
2. Adequate control of disease activity is necessary to lower the CVD risk / <i>Aby zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób układu krążenia, konieczna jest odpowiednia kontrola aktywności choroby</i>	2b–3	B
3. CV risk assessment using National Guidelines is recommended for all RA patients and should be considered for all AS and PsA patients on an annual basis. Risk assessments should be repeated when anti-rheumatic treatment has been changed / <i>Zaleca się coroczną ocenę ryzyka wystąpienia choroby układu krążenia z wykorzystaniem narodowych wytycznych u wszystkich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów; to samo należy rozważyć u wszystkich pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniem stawów. Ocenę ryzyka należy powtarzać przy każdej zmianie leczenia przeciwreumatycznego</i>	3–4	C
4. Risk score models should be adapted for RA patients by introducing a 1.5 multiplication factor. This multiplication factor should be used when the RA patient meets 2 of the following 3 criteria: / <i>Modele punktowej oceny ryzyka należy dostosować w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przez wprowadzenie mnożnika 1,5. Mnożnik ten należy stosować, gdy pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów spełni 2 z następujących 3 kryteriów:</i> – disease duration of more than 10 years / <i>czas trwania choroby dłuższy niż 10 lat;</i> – RF or anti-CCP positivity / <i> dodatni wynik RF lub anty-CCP;</i> – presence of certain extra-articular manifestations / <i>obecność niektórych objawów pozastawowych</i>	3–4	C
5. TC/HDL cholesterol should be used when the SCORE model is used / <i>Jeżeli wykorzystywany jest model SCORE, należy stosować wskaźnik cholesterol całkowity/cholesterol HDL</i>	3	C
6. Intervention should be carried out according to national guidelines / <i>Interwencje należy prowadzić zgodnie z narodowymi wytycznymi</i>	3	C
7. Statins, ACE-inhibitors and/or AT-II blockers are preferred treatment options. / <i>Preferowanymi opcjami terapeutycznymi są stosowanie statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny i/lub blokerów receptora angiotensyny II</i>	2a–3	C-D
8. The role of COXIBs and most NSAIDs regarding the CV risk is not well established and needs further investigation. Hence, we should be very cautious prescribing them, especially in patients with a documented CV disease or in the presence of CV risk factors / <i>Nie określono w pełni roli koksycybów i większości leków z grupy NLPZ w powstawaniu ryzyka chorób układu krążenia; zagadnienie to wymaga dalszych badań. Dlatego należy zachować dużą ostrożność przy ich przepisywaniu, szczególnie u pacjentów z udokumentowaną chorobą układu krążenia lub u osób z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia</i>	2a–3	C
9. Corticosteroids: use the lowest dose possible. / <i>Kortykosteroidy: stosować najniższą możliwą dawkę</i>	3	C
10. Recommend smoking cessation / <i>Zalecić rzucenie palenia</i>	3	C

in the development of vascular conditions. There have been significant advances in the non-invasive assessment of endothelial function, atherosclerosis and vascular stiffness by determining FMD/NMD, cclMT and PWV, respectively [39]. In arthritides, atherosclerosis is preceded by endothelial dysfunction indicated by FMD. Subclinical atherosclerosis can be determined by the assessment of cclMT, coronary calcification or by plaque analysis. Increased cclMT and enhanced arterial stiffness were detected in RA and SpA. A major limitation of such studies is their being cross-sectional, showing only a snapshot of vascular status. Therefore more, long-term follow-up studies are needed to determine the vascular status of these patients in parallel with disease progression.

In addition to traditional vasculoprotection, anti-rheumatic, immunosuppressive agents may have significant vascular effects. Corticosteroids, antimalarials, MTX and biologics on one hand suppress systemic inflammation, while on the other hand they may have effects on vascular function, dyslipidaemia, adipocytokines, insulin sensitivity and other factors. Official EULAR recommendations on the assessment and management of CV disease in RA, AS and PsA have been published and should be used in routine clinical practice [15].

*This work was supported by research grants ETT 315/2009 (Z.S.) and 350/2006 (P.S.) from the Medical Research Council of Hungary (Z.S.); by the TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 project co-financed by the European Union and the European Social Fund (Z.S.); and by a Bolyai Research Grant (P.S.).*

*The authors declare no conflict of interest.*

## References

### Piśmiennictwo

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
2. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 99-106.
3. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005; 112: 3337-3347.
4. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-1890.
5. Hansson GK. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 328-331.
6. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-2138.

prorowadzone badania wykazały, że infliksymab, etanercept, adalimumab i rytuksymab mogą poprawiać funkcję śródbłonna, zmniejszać cclMT oraz sztywność tętnic u pacjentów z zapaleniem stawów. Większość z tych badań prowadzono przez 12–16 tygodni, dlatego w celu potwierdzenia obserwowanego wpływu na układ naczyniowy potrzebne są długoterminowe badania obserwacyjne [16, 18, 52]. W ostatnim badaniu zasugerowano, że rytuksymab może także wywierać ochronny wpływ na naczynia [19]. Rekomendacje EULAR wspierają stosowanie leków biologicznych w celu minimalizacji ryzyka naczyniowego w zapaleniu stawów [15, 16, 18, 22].

## Wnioski

Zapalenia stawów są związane z różnymi postaciami patologii naczyń i mogą zwiększać ryzyko ich rozwoju. Tradycyjnym czynnikiem ryzyka oraz układowemu zapaleniu naczyń, w którym biorą udział cytokiny, chemokiny, proteazy, autoprzeciwciała, receptory, cząsteczki adhezyjne i inne, przypisuje się udział w rozwoju chorób naczyń. Nastąpił znaczny postęp w nieinwazyjnej ocenie funkcji śródbłonna, obecności miażdżycy i sztywności naczyń poprzez oznaczanie odpowiednio FMD/NMD, cclMT i PWV [39]. W zapaleniach naczyń miażdżycę poprzedza dysfunkcja śródbłonna, którą można wykazać w badaniu FMD. Subkliniką miażdżycę można stwierdzić poprzez ocenę cclMT, zwapnienia naczyń wieńcowych i analizę płytek miażdżycowych. W RZS oraz w ŁZS stwierdzano wzrost cclMT oraz wzmożoną sztywność tętnic. Głównym ograniczeniem tych badań jest to, że dają one obraz przekrojowy, pokazując stan naczyń tylko w wybranych punktach. Dlatego potrzeba więcej długoterminowych badań obserwacyjnych, aby ocenić u tych pacjentów stan naczyń w miarę postępu choroby.

Oprócz tradycyjnego działania ochronnego, przeciwreumatyczne leki immunosupresyjne mogą w istotny sposób wpływać na naczynia krwionośne. Kortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, MTX i leki biologiczne z jednej strony hamują uogólniony stan zapalny, ale z drugiej strony wpływają na funkcję naczyń, dyslipidemię, adipocytokiny, insulinowrażliwość i inne czynniki. Opublikowane oficjalne rekomendacje EULAR dotyczące oceny i postępowania w chorobach układu krążenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i łuszczykowym zapaleniu stawów powinny być stosowane w rutynowej praktyce klinicznej [15].

*Praca została sfinansowana z grantów naukowych ETT 315/2009 (Z.S.) i 350/2006 (P.S.) Medycznej Rady Naukowej Węgier (Z.S.), z projektu TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007, współfinansowanego przez Unię Europejską i Europejski Fundusz Społeczny (Z.S.), oraz z grantu naukowego Bolyai (P.S.).*

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

7. Soltész P, Prohaszka Z, Fust G, et al. The autoimmune features of vasculopathies. *Orv Hetil* 2007; 148 Suppl 1: 53-57.
8. Szekanecz Z. Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 529-530.
9. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 349-358.
10. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 38: 723-729.
11. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, 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: 398-406.
12. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 663-667.
13. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571-1579.
14. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37: 161-166.
15. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 69: 325-331.
16. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltész P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 677-684.
17. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J. Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2070-2071.
18. Kerekes G, Soltész 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.
19. Kerekes G, Soltész P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 705-710.
20. Tomasoni L, Sitia S, Borghi C, et al. Effects of treatment strategy on endothelial function. *Autoimmun Rev* 2011; 9: 840-844.
21. Atzeni F, Turiel M, Caporali R, et al. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 9: 835-839.
22. Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, et al. Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2011; 9: 820-824.
23. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3583-3587.
24. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 289-297.
25. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-873.
26. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2425-2432.
27. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1403-1405.
28. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 756-763.
29. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. *Metabolism* 2009; 58: 316-318.
30. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121 (10 Suppl 1): S21-S31.
31. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 373-379.
32. Szekanecz Z, Koch AE. Cell-cell interactions in synovitis. *Endothelial cells and immune cell migration. Arthritis Res* 2000; 2: 368-373.
33. Szekanecz Z, Szegedi G, Koch AE. Cellular adhesion molecules in rheumatoid arthritis: regulation by cytokines and possible clinical importance. *J Investig Med* 1996; 44: 124-135.
34. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 1994; 45: 361-378.
35. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 359-369.
36. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008; 121 (10 Suppl 1): S3-S8.
37. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 140-143.
38. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997; 28: 665-671.
39. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 224-234.
40. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
41. Soltész P, Kerekes G, Dér H, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 416-425.
42. Soltesz P, Der H, Kerekes G, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 655-662.
43. Gerli R, Sherer Y, Bocci EB, et al. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 372-381.
44. del Rincon I, Escalante A. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 278-286.



45. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 67-70.
46. Atzeni F, Turiel M, Hollan I, et al. Usefulness of cardiovascular biomarkers and cardiac imaging in systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 9: 845-848.
47. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloj JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 358-365.
48. Pieringer H. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1319-1320.
49. Sari I, Okan T, Akar S, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 283-286.
50. Choe JY, Lee MY, Rheem I, et al. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 548-553.
51. Mathieu S, Joly H, Baron G, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1203-1207.
52. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 823-838.
53. Giles JT, Post W, Blumenthal RS, Bathon JM. Therapy Insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 320-329.
54. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1473-1482.
55. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 531-536.
56. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R151.
57. 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: 3675-3683.