

# Krutost arterija u kroničnim upalnim bolestima

---

**Bjedov, Borna**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:987525>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**BORNA BJEDOV**

**Krutost arterija u kroničnim upalnim bolestima**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za internu medicinu, u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom dr. sc. Vedrana Premužića, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

**Kratice:**

**LDL** – lipoproteini niske gustoće

**HDL** – lipoproteini visoke gustoće

**NO** – dušikov monoksid

**TNF- $\alpha$**  – faktor nekroze tumora-  $\alpha$

**SLE** - sistemski eritematozni lupus

**RA** - reumatoidni artritis

**AIH** - autoimuni hepatitis

**PBC** - primarni bilijarni kolangitis

**PSC** - primarni sklerozirajući kolangitis

**MS** - multipla skleroza

**HLA** - sistem leukocitnih antigena

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. KRUTOST ARTERIJA</b> .....	2
2.1. Patofiziologija nastanka ateroskleroze .....	2
2.2. Patofiziologija nastanka krutosti arterija .....	2
2.3. Hemodinamske promjene u krutosti arterija .....	4
2.4. Faktori rizika za nastanak krutosti arterija .....	5
<b>3. KRONIČNE UPALNE BOLESTI</b> .....	6
3.1. Stanična imunost i upalni biljezi .....	6
3.2. Humoralna imunost i autoantigeni .....	7
3.3. Nastanak ateroskleroze u kroničnim upalnim bolestima .....	7
3.3.1. <i>Sistemska eritematozni lupus</i> .....	8
3.3.2. <i>Reumatoidni artritis</i> .....	8
3.3.3. <i>Sistemska skleroza</i> .....	9
3.3.4. <i>Upalne bolesti crijeva</i> .....	9
3.3.5. <i>Kronične bolesti jetre</i> .....	10
3.3.6. <i>Juvenilni/tip 1 dijabetes</i> .....	10
3.3.7. <i>Multipla skleroza</i> .....	10
3.3.8. <i>Psorijaza</i> .....	11
<b>4. KRUTOST ARTERIJA U KRONIČNIM UPALNIM BOLESTIMA</b> .....	12
4.1. Faktori rizika za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u kroničnim upalnim bolestima .....	12
4.1.1. <i>Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika</i> .....	12
4.1.2. <i>Pretilost</i> .....	12
4.1.3. <i>Dislipidemija</i> .....	12
4.1.4. <i>Dob</i> .....	13
4.1.5. <i>Dijabetes tip 2</i> .....	13
4.1.6. <i>Hiperhomocisteinemija</i> .....	13
4.1.7. <i>Metabolički sindrom</i> .....	14
4.1.8. <i>Izostanak fizičke aktivnosti</i> .....	14
4.1.9. <i>Arterijska hipertenzija</i> .....	14
4.1.10. <i>Muški spol</i> .....	15
4.1.11. <i>Pušenje</i> .....	15
4.2. Netradicionalni kardiovaskularni faktori rizika.....	15
4.2.1. <i>Genetske determinante</i> .....	16
4.2.2. <i>Faktori rizika povezani s osnovnom bolesti</i> .....	16
4.3. Učestalost kardiovaskularnih incidenata u kroničnim upalnim bolestima .....	18
4.3.1. <i>Sistemska eritematozni lupus</i> .....	18
4.3.2. <i>Reumatoidni artritis</i> .....	18
4.3.3. <i>Sistemska skleroza</i> .....	18
4.3.4. <i>Upalne bolesti crijeva</i> .....	19
4.3.5. <i>Kronične bolesti jetre</i> .....	19
4.3.6. <i>Juvenilni/tip 1 dijabetes</i> .....	19
4.3.7. <i>Multipla skleroza</i> .....	20
4.3.8. <i>Psorijaza</i> .....	20
4.4. Krutost arterija u kroničnim upalnim bolestima.....	21
4.4.1. <i>Sistemska eritematozni lupus</i> .....	21
4.4.2. <i>Reumatoidni artritis</i> .....	21
4.4.3. <i>Sistemska skleroza</i> .....	22
4.4.4. <i>Upalne bolesti crijeva</i> .....	22
4.4.5. <i>Kronične bolesti jetre</i> .....	22
4.4.6. <i>Juvenilni/tip 1 dijabetes</i> .....	23
4.4.7. <i>Multipla skleroza</i> .....	23
4.4.8. <i>Psorijaza</i> .....	23
4.5. Kronične upalne bolesti i krutost arterija kao neovisni faktori rizika za buduće fatalne kardiovaskularne incidence .....	24
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>6. ZAHVALA</b> .....	27
<b>7. REFERENCE</b> .....	28
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	48

## **Sažetak**

### **Krutost arterija u kroničnim upalnim bolestima**

**Autor: Borna Bjedov**

Krutost velikih arterija je biljeg, ali i nezavisni čimbenik ubrzanog vaskularnog starenja i povećanoga kardiovaskularnog rizika. Prisutnost kroničnih upalnih bolesti dovodi do ubrzane ateroskleroze, ubrzanog vaskularnog starenja i povišenog kardiovaskularnog rizika što je uzrokovano kroničnom, sistemskom upalom, endotelnom disfunkcijom, duljinom trajanja bolesti te utjecajem različitih lijekova. Ateroskleroza je često prisutna u obliku subkliničke ateroskleroze, povećane debljine intima-medije ili krutosti arterija. Tradicionalni faktori rizika ne odražavaju u potpunosti povišeni kardiovaskularni rizik u ovoj populaciji. Stoga postoji sve veći interes za identifikacijom novih faktora rizika kako bi se objasnio rani razvoj endotelne disfunkcije i rani nastanak ateroskleroze. Istraživanja snažno ukazuju na to da je ateroskleroza u velikoj mjeri pokretana upalom i aktivnim imunološkim odgovorom, a upućuju i na samu bolest kao neovisni faktor rizika. Aktivnost bolesti i samo trajanje bolesti dodatno povisuje rizik od nastanka kardiovaskularnih incidenata. Istraživanja su pokazala da su brzina pulsno-gvala i krutost arterija u većini kroničnih upalnih bolesti neovisno povezani s pojavnosti ubrzane ateroskleroze i posljedično veće krutosti arterija. Unatoč sve više radova, još uvijek nije dokazana neovisna povezanost same bolesti, duljine trajanja i aktivnosti sa ubrzanim vaskularnim starenjem. Mjerenje krutosti arterija, određivanje proširenosti ateroskleroze i procjena kardiovaskularnoga rizika postaju klinički važni gdje je pažljivo praćenje i korekcija faktora rizika od presudne važnosti posebno u bolesnika s duljim trajanjem bolesti.

Ključne riječi: krutost arterija, kronične upalne bolesti, ateroskleroza, kardiovaskularna smrtnost, faktori rizika

## **Summary**

### **Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases**

**Author: Borna Bjedov**

Arterial stiffness is a marker but also an independent factor for accelerated vascular aging and increased cardiovascular risk. The presence of chronic inflammatory diseases leads to development of accelerated atherosclerosis, accelerated vascular aging and increased cardiovascular risk, which is caused by chronic, systemic inflammation, endothelial dysfunction, duration of disease, and the impact of various drugs. Atherosclerosis is often present in the form of subclinical atherosclerosis, increased intima-media thickness, or arterial stiffness. Traditional risk factors do not fully reflect the elevated cardiovascular risk in this population. Thus, there is increasing interest in identifying novel risk factors to explain the early development of endothelial dysfunction and the early onset of atherosclerosis. Published data strongly suggests that atherosclerosis is largely driven by inflammation and an active immune response, and they point to the disease itself as an independent risk factor. Disease activity and the duration of the disease itself further increase the risk of cardiovascular events. Studies have shown that pulse wave velocity and arterial stiffness in most chronic inflammatory diseases are independently associated with the occurrence of accelerated atherosclerosis and, consequently, increased arterial stiffness. Despite novel findings, the independent association of the disease itself, its duration and activity with accelerated vascular aging has not yet been demonstrated. Measurement of arterial stiffness, determination of atherosclerosis prevalence, and assessment of cardiovascular risk becomes clinically important where careful monitoring and correction of risk factors are crucial, especially in patients with longer disease duration.

**Key words:** arterial stiffness, chronic inflammatory diseases, atherosclerosis, cardiovascular mortality, risk factors

## 1. UVOD

Arterijska krutost je zajednički naziv za strukturne i funkcijske osobine arterijskoga žilnog sustava. Krutost velikih arterija je biljeg ali i nezavisni čimbenik ubrzanoga vaskularnog starenja i povećanoga kardiovaskularnoga rizika. Precizna procjena kardiovaskularnoga rizika je vrlo važan korak u dijagnosticiranju visokorizičnih bolesnika. U europskim smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije iz 2007. godine (1) prvi put se spominje uz klasične pokazatelje oštećenja ciljnih organa kao što su hipertrofija lijeve klijetke, zadebljanje stijenke karotidne arterije, blagi porast serumskoga kreatinina, mikroalbuminurija i brzina pulsno vala kao nova metoda za mjerenje krutosti i elastičnosti arterija. Iako je porast arterijske krutosti primarno vezan uz starenje može se modificirati i sniziti pravovremenim snižavanjem arterijskog tlaka te promjenama životnih navika kao što su pušenje, prekomjerno konzumiranje alkohola, unos kuhinjske soli i drugo. U Rotterdamskoj prospektivnoj studiji provedenoj u općoj populaciji brzina pulsno vala u aorti je verificirana kao snažan i nezavisan prediktor koronarne bolesti i moždanog udara (2). U meta-analizi Vlachopoulos i sur. su pokazali kako je sniženje krutosti arterija važno posebice kod bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom te je naglašena važnost terapijskoga djelovanja na vrijednosti krutosti arterija kao jednog od ciljeva u smanjenju kardiovaskularne smrtnosti (3). Pokazala se važnost brzine pulsno vala kao boljeg prediktora fatalnih kardiovaskularnih događaja ne samo u bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom (bolesnici s koronarnom bolesti, bubrežnom bolesti, hipertenzijom ili dijabetesom) nego i u općoj populaciji (4). Prisutnost kroničnih upalnih bolesti dovodi do ubrzane ateroskleroze, ubrzanog vaskularnog starenja i povišenog kardiovaskularnog rizika što je uzrokovano kroničnom, sistemskom upalom, endotelnom disfunkcijom, duljinom trajanja bolesti te utjecajem različitih lijekova (5,6).



## **2. KRUTOST ARTERIJA**

### *2.1. Patofiziologija nastanka ateroskleroze*

Povišene vrijednosti kolesterola, posebno čestica lipoproteina niske gustoće (LDL), su povezane s nastankom ateroskleroze. Aktivacija monocita i makrofaga dovodi do nakupljanja LDL čestica u subendotelu (7). Stanice endotela, aktivirane upalnim procesom, s vremenom postaju disfunkcionalne uz nasvrtanak fibroze i lipidnih plakova koji su direktno odgovorni za nastanak ateroskleroze (8). Ostali tradicionalni faktori rizika za nastanak ateroskleroze kao što su dijabetes, arterijska hipertenzija i pušenje dovode do nastanka endotelne disfunkcije. Budući fatalni kardiovaskularni incidenti su snažno i neovisno povezani s vrijednostima LDL-a, lipoproteina visoke gustoće (HDL) i triglicerida (9,10). Aterosklerotski plakovi postaju nestabilniji aktivacijom upalnih citokina te su skloni rupturi što je glavni razlog nastanka fatalnih kardiovaskularnih incidenata. U kroničnim upalnim stanjima dolazi do povišene aktivacije leukocita i adhezije na endotelne stanice što rezultira ozljedom endotela, aktivacijom monocita i T-limfocita te omogućava nastanak gušćih i nestabilnijih plakova sklonih rupturi (11).

### *2.2. Patofiziologija nastanka krutosti arterija*

Krutost arterija je povezana sa starenjem. Dob se smatra jednim od glavnih faktora, uz zatajenje popravnih mehanizama (matriks metaloproteinaza 9, dušikov monoksid (NO)), porasta krutosti arterija kao posljedica kalcifikacije krvnih žila (12). Degeneracija elastinskih vlakana i zamjena s manje elastičnim kolagenom se smatra glavnim razlogom povišenja krutosti arterija starenjem (13,14). Promjena odnosa elastina i kolagena dovode do gubitka regulacije, a uzrokovani su subkliničkim upalnim zbivanjem i povećanom proizvodnjom abnormalnog kolagena (tip I) i posljedično povećanom krutosti arterija (15,16). Prekid križnih spojeva doprinosi slabljenju djelovanja elastina s pojavom predispozicije za bržu kalcifikaciju i pojavu krutosti arterija, a s druge strane i pojačana koncentracija fosfata i ubrzana

kalcifikacija dovode do degenerativnih promjena kolagena i elastina u stijenci krvne žile (17,18). Krutost arterija je određena i funkcijom endotelih stanica te tonusom glatkih mišićnih stanica. Tonus mišićnih stanica može biti modificiran mehaničkom stimulacijom dijelom zbog rastezanja te promjena u signalnom putu kalcija i parakrinim medijatorima kao što su angiotenzin II, endotelin, oksidativni stres, te NO (19,20,21).

Smanjena sinteza NO i povećana ekspresija inhibitora sintaze NO zbog stresa, i djelovanja hormona povezuje se s nastankom krutosti arterija i posljedično abnormalnog tonusa vaskulature (22,23). Promjene u strukturi stijenke krvnih žila dovode do pasivne dilatacije, povećanog tlaka pulsa i gubitka elastičnosti čime se onemogućava laminaran tok krvi prema periferiji. Izostanak za posljedicu ima povećan tlak pulsa, povećanu pulsatilnost koja se prenosi i nepovoljno djeluje na periferiju, te višu brzinu pulsog vala. Jedan od potencijalnih mehanizama nastanka krutosti arterija jest aktivnost matriks metaloproteinaze (24). Ekspresija matriks metaloproteinaze je posebno povećana kod upalnih aterosklerotskih lezija te je povezana s nestabilnošću plakova koronarnih krvnih žila, remodeliranjem aorte i formiranjem aneurizmi (25,26).

Poznato je modulirajuće djelovanje nekoliko hormona na krutost arterija. Angiotenzin II stimulira stvaranje kolagena, remodeliranje matriksa i nastanak vaskularne hipertrofije, blokira signalni put NO, povećava oksidativni stres te reducira sintezu elastina (19). Isto tako, stimulira aktivnost upalnih citokina i faktora rasta u matriksu što dovodi do povećanog upalnog odgovora. Sinteza aldosterona dodatno dovodi do povećanja krutosti arterija i arterijske hipertenzije stimulirajući hipertrofiju i fibrozu stanica glatkih mišića žila (27,28). Nastanak krutosti arterija je dodatno ubrzan nastankom endotelne disfunkcije uzrokovanom visokim vrijednostima LDL-a, slobodnih masnih kiselina, endotelina, neadekvatnim vazodilatatornim učinkom inzulina, sniženim vrijednostima adiponektina te natriuretskih peptida (29).

### *2.3. Hemodinamske promjene u krutosti arterija*

Velike arterije imaju važnu fiziološku funkciju u prigušivanju i ublažavanju oscilacija arterijskog tlaka izazvanih pulsatilnim srčanim kontrakcijama što omogućava prijelaz u gotovo ravnomjeran protok krvi prema mikrocirkulaciji. S obzirom da krutost krvnih žila, kao i promjer normalnih krvnih žila u krvožilju, raste od centra prema periferiji, brzina pulsog vala je najniža u ascendentnoj aorti te raste prema periferiji. Brzina širenja pulsog vala u inverznom je odnosu s rastezljivošću arterije. Brzina širenja pulsnih valova generiranih sistoličkom kontrakcijom lijevoga ventrikula pokazuje definiranu brzinu koja je u pojedinim odsječcima krvožilnog sustava različite veličine. Povećanje krutosti arterija dovodi do gubitka te ublažavajuće funkcije i posljedično sve većeg opterećenja srca jer se tlak umjesto u dijastoli vraća u kasnoj sistoli i smanjuje koronarno punjenje (30).

Dugoročno to dovodi do razvitka kardiomiopatije, koronarne bolesti i cerebrovaskularnog infarkta. Povećana turbulencija krvi uzrokuje endotelnu disfunkciju i aterogenezu, a povećana pulsatilnost povećava rizik rupture plaka (31). Pojačano pulsiranje u mikrocirkulaciji, naročito mozgu i bubrezima, dodatno povećava rizik od nastanka moždanog udara, demencije i kronične bubrežne bolesti (32). Pulsni val se širi krvnim žilama koje su više ili manje zahvaćene aterosklerotskim procesom i odbija se od periferije krvnih žila naročito s mjesta račvišta (33). Refleksija pulsnih valova ovisi o više faktora. Na mjestima bifurkacije krvnih žila, posebno na periferiji, dolazi do promjene impedance te se inicijalni val reflektira i postaje mjerljiv. Reflektirani val dostiže ascendentnu aortu u kasnoj sistoli i ranoj dijastoli srčanog ciklusa čime se povisuje dijastolički tlak i perfuzija lijevog ventrikula u dijastoli. U starijih osoba reflektirajući pulsni val ne samo što stiže ranije, nego se s vremenom i pojačava čime dodatno utječe na kardijalno opterećenje (34). Za razliku od velikih, provodnih krvnih žila, mišićne, elastične arterije su tim procesima manje pogođene. Krutost mišićnih, elastičnih arterija značajno sporije raste starenjem u usporedbi s velikim, provodnim arterijama.

#### *2.4. Faktori rizika za nastanak krutosti arterija*

Povećana tjelesna masa, napose visceralna pretilost, dovode do porasta krutosti arterija što je dijelom vezano uz više vrijednosti arterijskog tlaka ali i učinka raznih adipocitokina (35). Iako su mehanizmi još nepotpuno poznati komponente metaboličkoga sindroma povisuju krutost arterija (36,37). Drugi mogući uzroci uključuju kroničnu upalu, dislipidemiju i oksidativni stres iako se rijetko uzimaju u obzir kao nezavisni faktori. Prediktivna vrijednost raznih kardiovaskularnih faktora rizika oscilira i pada s dobi, no krutost arterija postupno raste te se može smatrati kumulativnom mjerom svih tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika. Krutost arterija i njen marker brzina pulsno vala je snažan prediktor kardiovaskularnih incidenata posebno u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ali i u općoj populaciji (31,38). Dob je jedan od glavnih faktora koji djeluju na povećanje krutosti arterija (39,40). S obzirom da je aorta najveća krvna žila čija rastezljivost je vrlo bitna u normalnoj cirkulaciji, promjene koje se događaju u starosti ovdje su najvidljivije i najbitnije. Tako se tek u starijoj dobi ukoliko nema drugih pridruženih bolesti i ostalih faktora rizika povećavaju vrijednosti brzine pulsno vala uz nastanak izolirane sistoličke hipertenzije (39). Smanjen elasticitet arterija u starosti dovodi do oštećenja mikrocirkulacije, posebno u organima s velikom prokrvljenošću (bubrezi i mozak) te dovodi do povećanoga rizika od moždanog udara, razvoja demencije i albuminurije uz smanjenje klirensa kreatinina (41,42,43,44).

### 3. KRONIČNE UPALNE BOLESTI

#### 3.1. Stanična imunost i upalni biljezi

Ateroskleroza je karakterizirana nakupljanjem čestica lipida, stanica imunskog sustava (monociti, makrofazi, T-limfociti), antitijela, autoantigena i izraženim stvaranjem upalnih citokina kao faktor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i interferon- $\gamma$  u subendotelu. Sve navedene komponente dovode do postupnog zadebljanja sloja intime dovodeći do smanjenja elastičnosti, suženja lumena arterije, redukcije krvnog protoka, rupture plakova i posljedično kardiovaskularnog incidenta (45). Reaktanti akutne faze upale kao što su amiloid A, fibrinogen, sedimentacija eritrocita i c-reaktivni protein dovode do aktivacije komplementa i sinteze pro-upalnih citokina kao interleukin 6 i posljedično nastanka ateroskleroze (46). Prvi korak u nastajanju ateroskleroze je disfunkcija endotela koja je uzrokovana nizom tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika.

U ranoj fazi nastanka ateroskleroze dolazi do modifikacije LDL-a oksidacijom i glikacijom gdje se reaktivni aldehidi vežu na apolipoprotein B, komponentu LDL-a, odgovornu za nastanak ozljede endotela i ekspresiju raznih adhezijskih molekula na stanice krvnih žila, intracelularnih adhezijskih molekula-1, selektina i kemokina (47). Kao odgovor na ekspresiju adhezijskih molekula dolazi do mobilizacije monocita i transformacije u makrofage. Postupno se formiraju masne stanice te se oslobađaju vazoaktivne molekule kao NO što dovodi do daljnje destabilizacije aterosklerotskih plakova sklonih rupturi (48). Nakon početnog procesa nastanka ateroskleroze i aktivacije navedenih molekula dolazi do aktivacije T-limfocita i kemokina. T-limfociti posebno pomagački T-limfociti 1 se mobiliziraju u subendotelni prostor gdje dovode do sinteze upalnih citokina (TNF-  $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , interleukin 2,6,17), intimi arterija i masnim prugama i imaju dominantnu ulogu u odnosu na pomagačke T-limfocite 2 i njihove anti-upalne medijatore interleukin 4, 5 i 10. Regulatorna molekula imunskog sustava CD40-ligand te njen receptor CD40 su izražene u makrofazima, T-

limfocitima i stanicama endotela i glatkih mišića i dovode do oslobađanja interleukina  $1\beta$  u stanicama žila (11).

### *3.2. Humoralna imunost i autoantigeni*

Oksidizirani LDL je velika molekula s nizom potencijalnih autoantigena te je moguće da protutijela na navedenu molekulu dovode do pojačavanja upale i ubrzanja nastanka ateroskleroze. Povišeni titar protutijela na oksidizirani LDL su otkrivena u ljudi s ranim nastankom periferne vaskularne bolesti, izraženom aterosklerozom karotida, srčanim popuštanjem, koronarnom bolesti, infarktom miokarda i smrću što sugerira njihovu pro-aterogenu ulogu (49,50). Polipeptid beta-2 glikoprotein-1, autoantigen u fosfolipidnom sindromu, odgovoran je u inhibiciji koagulacije te se njegove povišene koncentracije nalaze u miševa s ubrzanom aterosklerozom (51). Ostala protutijela s pro-koagulantnom aktivnosti su anti-kardiolipini koji privlačenjem monocita u stanice endotela krvnih žila dovode do ekspresije adhezijskih molekula te E-selektina i posljedično imaju pro-aterogenu ulogu (45). "Heat-shock" proteini sudjeluju u upalnom i autoimunom odgovoru posredovanom stresnim situacijama kao infekcije, vrućice, citokini, oksidativni stres i mehaničke ozljede i posljedično dovode do nastanka aterosklerotskih plakova (52).

### *3.3. Nastanak ateroskleroze u kroničnim upalnim bolestima*

Ateroskleroza ima slična obilježja kao i kronične upalne bolesti. Iste stanice (monociti, T-limfociti, makrofazi i citokini) su prisutne u obje bolesti. Učestalost ateroskleroze je visoka u kroničnih upalnih bolesti (5,6). Uloga tradicionalnih faktora rizika odgovornih za nastanak ateroskleroze kao arterijska hipertenzija, pušenje i dislipidemija je dodatno pojačana kod kroničnih upalnih bolesti djelovanjem netradicionalnih faktora rizika kao što su trajanje bolesti, primjena glukokortikoida, biljega upale, imunih kompleksa i protutijela. Dislipidemija uz niske vrijednosti HDL-a i blago povišene vrijednosti LDL-a i triglicerida je karakteristično

obilježje kroničnih upalnih bolesti posebno kod prisutnih relapsa ili aktivne bolesti. Biljezi upale i citokini igraju važnu ulogu u nastanku ateroskleroze iako mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen. Ateroskleroza često nije prisutna u obliku velikih aortalnih plakova već je češće u obliku subkliničke ateroskleroze, povećane debljine intima-medije ili krutosti arterija. Kronične upalne bolesti mogu ubrzati nastanak ateroskleroze pomoću prekomjerne aktivacije upalnog odgovora i prekomjerne sinteze upalnih posrednika (53).

### ***3.3.1. Sistemska eritematozni lupus***

Sistemska eritematozni lupus (SLE) je kronična, autoimuna, upalna bolest koja stvara protutijela na niz tkiva te je karakterizirana akutnom i kroničnom upalom. Endotelna disfunkcija i upala su glavni razlozi nastanka subkliničkih i kliničkih aterosklerotskih promjena. Učestalost nastanka ateroskleroze je vrlo visoka čak i bez ostalih tradicionalnih faktora rizika posebno kod aktivnog oblika bolesti (54,55).

Lupus anti-koagulant i antifosfolipidna protutijela su specifična za ovu bolest te su odgovorna za pojačano zgrušavanje i aterogenezu (56). Endotelna apoptoza je povišena kod visokih vrijednosti homocisteina koji je neovisan faktor rizika za kardiovaskularne incidente u bolesnika sa SLE (57). Kod duljeg trajanja bolesti i posljedično kronične sistemske upale koja ima kumulativni utjecaj na stijenku arterija dolazi do nastanka ubrzane ateroskleroze.

### ***3.3.2. Reumatoidni artritis***

Reumatoidni artritis (RA) je sistemska kronična upalna bolest karakterizirana povišenim kardiovaskularnim mortalitetom zbog infarkta miokarda i moždanog udara. Težina bolesti karakterizirana razinom c-reaktivnog proteina, pozitivnog reuma faktora i trajanjem bolesti duže od 5 godina je povezana s nastankom aterosklerotskih plakova karotida i povećane debljine intima-medije (58,59,60). Povišene vrijednosti TNF- $\alpha$ , interleukina-6 i c-reaktivnog

proteina te snižene vrijednosti lipoprotein povezane fosfolipaze-2 su karakteristične za RA te su povezane s povišenim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (61,62).

### **3.3.3. Sistemska skleroza**

Sistemska skleroza je autoimuna bolest s manje izraženom upalnom komponentom no značajnim vaskularnim abnormalnostima i unatoč tome ubrzanom nastankom ateroskleroze (63). Bolesnici sa sistemskom sklerozom imaju prisutnu subkliničku aterosklerozu u obliku povećane debljine intima-medije karotida što govori u prilog povišenog rizika nastanke ateroskleroze u odnosu na opću populaciju (64). Do sada se nije pokazala povećana učestalost tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika u bolesnika sa sistemskom sklerozom uz slične vrijednosti arterijskoga tlaka, debljine, hiperlipidemije i dijabetesa u komparaciji s općom populacijom. Unatoč tome preostali faktori vezani uz bolest kao što su specifično liječenje ili nedostatak fizičke aktivnosti dovode do nastanka ateroskleroze.

### **3.3.4. Upalne bolesti crijeva**

Upalne bolesti crijeva uključuju ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest te su karakterizirane, osim crijevnim manifestacijama, sistemskom kroničnom upalom i ranijim nastankom ateroskleroze (65,66,67). Upalne bolesti crijeva se pojavljuju u drugom ili trećem desetljeću života. Uzevši navedeno u obzir, dugo trajanje bolesti i sistemske upale te raniji nastanak ateroskleroze dovode do smanjenja kvalitete života tih bolesnika (68). Upalne bolesti crijeva su u mnogim radovima povezane s ubrzanom nastankom ateroskleroze uzrokovane endotelnom disfunkcijom i povećanom debljinom intima-medije (69,70). U oba oblika bolesti je prisutna disregulacija imunskog sustava mukoze crijeva što može dovesti do lokalne upale i prekomjerne sinteze upalnih citokina slično kao i u bolesnika sa SLE. Profil lipida u bolesnika s upalnim bolestima crijeva je rezultat složene interakcije upalnih citokina, reaktanata akutne faze upale te prekida kontinuiteta crijeva (kirurško ili funkcionalno). Zapažene niže



vrijednosti HDL-a i povišene vrijednosti LDL-a zahtijevaju agresivniji pristup u otkrivanju i liječenju dislipidemije u bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

### ***3.3.5. Kronične bolesti jetre***

Kronične bolesti jetre su autoimuni hepatitis (AIH), primarni bilijarni kolangitis (PBC) i primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) te su karakterizirane stvaranjem nespecifičnih protutijela koja se nalaze u serumu oboljelih. U bolesnika s AIH ciljna stanica jest hepatocit, dok je kod PBC i PSC ciljna stanica epitel žučnih vodova. Usprkos složenosti te nepotpunom razumijevanju patogeneze kroničnih bolesti jetre većina bolesnika se liječi kortikosteroidima i drugom imunosupresivnom terapijom (AIH) ili ursodeoksikolnom kiselinom (PBC, PSC).

Kronični upalni proces je odgovoran za ubrzan proces ateroskleroze i posljedično višu učestalost kardiovaskularnih bolesti i incidenata u toj skupini bolesnika (71,72). U skladu s time duže trajanje bolesti i kronične sistemske upale dovodi do pojačanog i ranijeg nastanka ateroskleroze.

### ***3.3.6. Juvenilni/tip 1 dijabetes***

Juvenilni/tip 1 dijabetes je karakteriziran endotelnom disfunkcijom i ubrzanim nastankom ateroskleroze (73). Dijabetes tipa 1 je pro-upalno stanje u kojem su prisutne povišene vrijednosti monocita, interleukina i c-reaktivnog proteina. Dijabetes dovodi do promjena u koagulacijskoj kaskadi i agregaciji trombocita što dovodi do stvaranja ugrušaka, endotelne disfunkcije i ateroskleroze.

### ***3.3.7. Multipla skleroza***

S obzirom da je multipla skleroza (MS) bolest karakterizirana aktivacijom upalnih stanica i povišenih vrijednosti citokina kao IL-1, IL-6 i TNF-alfa dolazi do demijelinizacije centralnog živčanog sustava. Glavni faktori rizika koji dovode do ubrzanog nastajanja ateroskleroze u MS su povišene vrijednosti LDL-a, sniženi HDL, pušenje, dijabetes tip 2, hipertenzija te pozitivna obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti. Ostali, manje istraženi faktori su

kronična upala, povišene vrijednosti fibrinogena, urična kiselina te pojačan stres. Kronična upala igra važnu ulogu u nastanku ubrzane ateroskleroze i formiranja aterosklerotskih plakova sklonih rupturiranju te posljedično nastanku fatalnih kardiovaskularnih incidenata (74). Aktivnost bolesti je povezana s visokim vrijednostima c-reaktivnog proteina te upalnih citokina.

### ***3.3.8. Psorijaza***

Razvoj kožnih promjena kod psorijaze je već prije niz godina uspoređen sa simptomom usporedivim sa ksantomatozom (75). Kontinuirani gubitak dijelova kože dovodi do postupnog smanjenja vrijednosti lipida (76). Psorijaza je usko vezana s metaboličkim sindromom, prekomjernim stvaranjem upalnih biljega te povišenim rizikom za infarkt miokarda. Ta povezanost se može vidjeti preko ubrzane ateroskleroze zbog povišenih vrijednosti LDL-a, upalnih biljega i krutosti arterija kao dokaz kalcifikacija velikih arterija (77). Duljina trajanja bolesti, aktivnost bolesti te pridruženi komorbiditeti kao dijabetes i arterijska hipertenzija dovode do povišenog kardiovaskularnog morbiditeta slično kao i u ostalim kroničnim upalnim bolestima.

## **4. KRUTOST ARTERIJA U KRONIČNIM UPALNIM BOLESTIMA**

### *4.1. Faktori rizika za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u kroničnim upalnim bolestima*

#### ***4.1.1. Tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika***

Opće populacijske studije su identificirale niz faktora rizika povezanih s nastankom kardiovaskularnih bolesti (pretilost, dislipidemija, životna dob, arterijska hipertenzija, dijabetes tip 2, hiperhomocisteinemija, metabolički sindrom, izostanak fizičke aktivnosti, muški spol i pušenje). Navedeni faktori rizika se često nazivaju tradicionalnima te su isto tako povezani s nastankom kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima (78,79,80). Unatoč tome povišena učestalost kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima nije do kraja istražena.

#### ***4.1.2. Pretilost***

Pretilost je povezana s prisutnošću kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima kao i u općoj populaciji. Visceralna pretilost je povezana s inzulinskom rezistencijom te posljedično višom učestalosti kardiovaskularnih incidenata. Masno tkivo je metabolički aktivno preko djelovanja adipocitokina koji moduliraju upalni odgovor (81). U bolesnika s kroničnim upalnim bolestima je inzulinska rezistencija učestalija u odnosu na opću populaciju i povezana je s povećanom kalcifikacijom koronarnih arterija (82). Aktivnost bolesti i inzulinska rezistencija uz djelovanje upalnih citokina oštećuju unos glukoze u mišićima skeleta te posljedično dovode do nastanka inzulinske rezistencije.

#### ***4.1.3. Dislipidemija***

Snižene vrijednosti HDL-a i povišene vrijednosti LDL-a i triglicerida su karakterističan lipidni profil u većine bolesnika s kroničnim upalnim bolestima (83,84). Promijenjeni lipidni profil kroz određeno vrijeme dovodi do ubrzanja nastanka ateroskleroze i posljedično povisuje kardiovaskularni rizik i učestalost kardiovaskularnih incidenata (85,86)

#### **4.1.4. Dob**

"Normalno" ili "zdravo" starenje kardiovaskularnog sustava se razlikuje od povećane učestalosti kardiovaskularnih bolesti u bolesti s ubrzanim vaskularnim starenjem. Unatoč tome, čak i u nedostatku otvorene pridružene kronične upalne bolesti, uz porast životne dobi se uvijek prati opći pad funkcije organa, posebno promjene u strukturi i funkciji srca i krvožilnog sustava što će u konačnici utjecati na nastanak kardiovaskularnih bolesti (87). Iz tog razloga, starenje se smatra snažnim i neovisnim tradicionalnim faktorom rizika posebno za žene starije od 55 godina i muškarce starije od 45 godina prema Framingham studiji (88). Isto tako, imunološki sustav bolesnika s kroničnim upalnim bolestima je podložan ubrzanom starenju vjerojatno zbog slabijeg održavanja telomera i stabilnosti DNA što dovodi do prekomjerne apoptoze T stanica i povećanog proliferativnog tlaka (89).

#### **4.1.5. Dijabetes tip 2**

Bolesnici s kroničnim upalnim bolestima imaju poremećen metabolizam glukoze i posljedično povišen kardiovaskularni rizik što je često povezano s kroničnom sistemskom upalom. Rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti je sličan u tih bolesnika kao i u općoj populaciji no kada su dvije bolesti zajedno udružene dolazi do trostrukog povećanja rizika (90). Dodatni poremećaj metabolizma glukoze je uvjetovan abdominalnom pretilošću, antihipertenzivima, aktivnošću bolesti te glukokortikoidnom terapijom (91).

#### **4.1.6. Hiperhomocisteinemija**

Homocistein se smatra biomarkerom za nastanak ateroskleroze te faktorom rizika za koronarnu bolest zbog ubrzanja nastanka endotelne disfunkcije smanjenjem dostupnosti NO (92). Ostaje upitna uloga homocisteina u oštećenju kardiovaskularnog sustava ili su njegove povišene vrijednosti samo posljedica kronične upale.

#### ***4.1.7. Metabolički sindrom***

Prisutnost metaboličkog sindroma u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima dovodi do ubrzanja nastanka ateroskleroze i povišenog kardiovaskularnog rizika (93). Metabolički sindrom i povećana aktivacija adipokina dovode do pojačane proizvodnje upalnih citokina i posljedično ubrzanje ateroskleroze no učestalost metaboličkog sindroma nije ista čak ni u bolesnika s određenom kroničnom upalnom bolesti. Aktivnost bolesti, povećan opseg struka, arterijski tlak i vrijednosti glukoze značajno utječu na prisutnost metaboličkog sindroma (93).

#### ***4.1.8. Izostanak fizičke aktivnosti***

Bolesnici s kroničnim upalnim bolestima su manje fizički aktivni u odnosu na opću populaciju zbog naravi određene bolesti koja uzrokuje kronične simptome u obliku boli, ukočenosti, deformiteta ekstremiteta i ograničene pokretljivosti. Takav način života dovodi do manje potrošnje unesenih kalorija i promjene u profilu lipida što posljedično dovodi do ubrzanog nastanka ateroskleroze (94).

#### ***4.1.9. Arterijska hipertenzija***

Povišeni upalni parametri kao c-reaktivni protein dovode do sniženja NO što dovodi do vazokonstrikcije, povišenja vrijednosti endotelina-1, agregacije trombocita, oksidacije i nastanka tromboze. Isto tako, pojačavaju ekspresiju receptora za angiotenzin-1 i posljedično aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava (95). Te promjene su česte u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima i pridruženom arterijskom hipertenzijom koja je marker oštećenja ciljnih organa i povezana je s nižim stupnjevima kronične upale. Lošijoj kontroli arterijskog tlaka u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima pridonose i izostanak fizičke aktivnosti, pretilost, specifični genski polimorfizam te niz antireumatika. Prisutnost arterijske hipertenzije dodatno povisuje kardiovaskularni rizik u tih bolesnika (79).

#### ***4.1.10. Muški spol***

U općoj populaciji su kardiovaskularne bolesti češće u muškaraca. Iako su u nekim kroničnim upalnim bolestima predominantno žene (SLE), rizik za nastanak kardiovaskularnih incidenata je svejedno viši u muškaraca. U nekim studijama je čak pronađen i četverostruko povišen rizik u muškaraca u odnosu na žene (96,97) s naglaskom da je samo mali postotak ispitanika bio muškog spola.

#### ***4.1.11. Pušenje***

U općoj populaciji je pušenje opisano kao neovisan i snažan kardiovaskularni faktor rizika. Pored toga, povezano je s nastankom kroničnih upalnih bolesti posebice kod seropozitivnih bolesnika (reumatoidni faktor) s RA (98). Pušenje je u nekim radovima opisano i kao glavni tradicionalni faktor rizika za raniji nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa SLE (99). Pušenje pridruženo uz osnovu kroničnu upalnu bolest dovodi do dvostrukog povišenja rizika za nastanak fatalnih kardiovaskularnih incidenata (100).

#### ***4.2. Netradicionalni kardiovaskularni faktori rizika***

Poznato je da su kronične upalne bolesti neovisan faktor za razvoj fatalnih kardiovaskularnih incidenata. Iako su tradicionalni faktori rizika nesumnjivo važni kod bolesnika s kroničnim upalnim bolestima, oni u potpunosti ne odražavaju povišeni kardiovaskularni rizik u ovoj populaciji. Stoga postoji sve veći interes za identifikacijom novih faktora rizika kako bi se objasnio rani razvoj endotelne disfunkcije, povećana debljina intime-medije i konačno, raniji nastanak ateroskleroze. Istraživanja snažno ukazuju na to da je ateroskleroza u velikoj mjeri pokretana upalom i aktivnim imunološkim odgovorom, a upućuju i na samu bolest kao neovisni faktor rizika (101). Novi faktori rizika mogu se svrstati u dvije skupine: genetski (npr. sistem leukocitnih antigena (HLA)-DRB1 SE aleli) i povezani s bolesti (npr. protutijela, dugo trajanje bolesti i kronične upale, aktivna bolest, dugotrajna bolest i lijekovi).

#### ***4.2.1. Genetske determinante***

Genetska skupina uključuje nekoliko polimorfizama u HLA i non-HLA lokusima. HLA-DRB1 SE aleli su povezani s kroničnom upalom, većom aktivnošću bolesti, endotelnom disfunkcijom, preranom smrću i prisutnom kardiovaskularnom bolesti (102). Time je opisana povezanost između HLA-DRB\*0404, endotelne disfunkcije i kardiovaskularne smrtnosti kod bolesnika s RA (102). Stoga se polimorfizmi HLA-DRB1 mogu smatrati prediktorom fatalnih kardiovaskularnih incidenata. Prisutnost jedne kopije HLA-DRB1 SE je značajno povezano s povećanim rizikom od nastanka aterosklerotskog plaka (103). SE aleli, osobito složeni heterozigoti, su povezani sa ukupnom smrtnosti, uključujući kardiovaskularnu, neovisno o subfenotipu protutijela. Ne-HLA skupina uključuje polimorfizme u endotelin-1 i metilen tetrahidrofolat reduktaza genima, TNF- $\alpha$  rs1800629, TRAF1/C5 (TNF-receptorski faktor 1), inhibitoru aktivatora plazminogena tip-1, receptoru faktora nekroze tumora II, vaskularnom endotelnom faktoru rasta A, interleukinu 6, TGF- $\beta$  i nuklearnom faktoru pojačivača lakog polipeptidnog gena kappa u B stanicama 1-94ATTG ins/del. Svi ovi geni značajno doprinose povećanom riziku od nastanka kardiovaskularnih bolesti i pokazuju potencijalni utjecaj na tijek i komplikacije u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima (104,105,106).

#### ***4.2.2. Faktori rizika povezani s osnovnom bolesti***

##### ***4.2.2.1. Protutijela***

Mnoga su ispitivanja pokušala utvrditi može li prisutnost antifosfolipidnih protutijela biti neovisni faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa SLE. U studiji LUMINA, prisutnost protutijela je bila značajno povezana s četverostruko povećanim rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti i fatalnih kardiovaskularnih incidenata u praćenju od 6 godina (107). Prisutnost IgG kardioliipinskih protutijela predviđa trostruko povećani rizik od moždanog udara (108).

#### **4.2.2.2. Aktivnost i trajanje bolesti**

Nekoliko studija otkrilo je da je trajanje bolesti važan prediktor fatalnih kardiovaskularnih incidenata. Veća aktivnost bolesti predviđa moždani udar i infarkt miokarda. Dulje trajanje bolesti je neovisno povezano s nastankom aterosklerotskih plakova (83). Duljina trajanja bolesti može biti od izuzetne važnosti s obzirom na ubrzanje aterogeneze i neovisan učinak na nastanak krutosti arterija, kalcifikacija koronarnih arterija (109,110)

#### **4.2.2.3. Terapija**

Dulje trajanje liječenja glukokortikoidima je neovisno povezano s većom učestalošću fatalnih kardiovaskularnih incidenata (111) no postoje oprečni podaci o ukupnom riziku terapije glukokortikoidima. Teži fenotipi bolesti imaju veću vjerojatnost istovremene primjene glukokortikoida i drugih imunosupresiva, dok oni s blažom bolešću imaju veću vjerojatnost da će primati monoterapiju. Osim toga, dvostruko djelovanje glukokortikoida, aterogeno (povezano s više tradicionalnih čimbenika rizika), ali s druge strane i protuupalno može dovesti do oprečnih podataka. Azatioprin u terapiji, kroz dulje vrijeme primjene može postati neovisni faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa SLE (112). Nesteroidni antireumatici snižavaju razinu upalnih parametara te omogućuju bolju fizičku pokretljivost no nuspojave u obliku arterijske hipertenzije i bubrežnog oštećenja povisuju kardiovaskularni rizik. Inhibitori TNF- $\alpha$  poboljšavaju lipidni status, vaskularnu funkciju i snižavaju debljinu intima-medije i posljedično kardiovaskularni rizik. Dugotrajna primjena dovodi do blokade cijelog upalne kaskade što može dovesti do snižavanja normalnog imunološkog odgovora te bolesnici postaju imunosuprimirani i neotporni na oportunističke infekcije.



### ***4.3. Učestalost kardiovaskularnih incidenata u kroničnim upalnim bolestima***

Ateroskleroza ima slična obilježja kao upalne bolesti te je njena prevalencija u tih bolesnika velika (6,53). Bolesnici s kroničnim upalnim bolestima imaju vrlo visok morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti.

#### ***4.3.1. Sistemska eritematozni lupus***

Bolesnici sa SLE imaju ubrzanu aterosklerozu koja zahvaća različite arterije uključujući karotide, koronarne arterije, arterije nogu i moždane arterije (54,55). Različiti čimbenici dovode do promjena stijenke arterija i nastanka aterosklerotskih plakova kao što su protutijela, upalni citokini, disfunkcija endotelne stanice, dislipidemija, imuni kompleksi i komplement (56,57).

#### ***4.3.2. Reumatoidni artritis***

Bolesnici s RA imaju povišen rizik za nastanak infarkta miokarda i moždanoga udara (68% i 41%) koji je neovisan o tradicionalnim faktorima rizika (5). Endotelna disfunkcija i ubrzana ateroskleroza su glavni mehanizmi odgovorni za nastanak povećanoga kardiovaskularnog rizika (113). U RA, slično kao i u SLE, uloga upalnih citokina je ključna u procesu nastanka ateroskleroze (114,115,116).

#### ***4.3.3. Sistemska skleroza***

U usporedbi s općom populacijom kod bolesnika sa sistemskom sklerozom je prisutan dva do četiri puta veći rizik od nastanka infarkta miokarda i moždanog udara (5,94) te su kardiovaskularne bolesti odgovorne za smrt u otprilike 30% svih bolesnika. Bolesnici sa sistemskom sklerozom i pridruženom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti imaju viši rizik smrtnosti u odnosu na bolesnike bez pridružene kardiovaskularne bolesti.

#### ***4.3.4. Upalne bolesti crijeva***

Iako je učestalost tradicionalnih faktora rizika manja u bolesnika s upalnom bolesti crijeva uspoređujući s općom populacijom, rizik nastanka koronarne bolesti je veći (120,121). Kod bolesnika s duljim trajanjem bolesti ili izraženom aktivnosti bolesti ubrzana ateroskleroza nastaje kao posljedica endotelne disfunkcije uzrokovane povišenim vrijednostima upalnih citokina (109). Povećana debljina intime karotidnih arterija je jedan od glavnih čimbenika odgovornih za nastanak povišene učestalosti moždanoga udara, infarkta miokarda i bolesti perifernih arterija (70).

#### ***4.3.5. Kronične bolesti jetre***

Kronični upalni proces u kroničnim bolestima jetre je odgovoran za ubrzan proces ateroskleroze i posljedično veću učestalost kardiovaskularnih bolesti i incidenata u toj skupini bolesnika (122,123,124). Prema istraživanjima kronična bolest jetre i posljedično ciroza smatraju se faktorima rizika za nastanak koronarne bolesti, kardiomiopatije, srčanoga zatajenja, plućne hipertenzije i moždanoga udara neovisno o dobi, konzumaciji alkohola i dijabetesu. U skladu s time dulje trajanje bolesti i kronične sistemske upale dovode do pojačanoga i ranijeg nastanka ateroskleroze (125). Dugotrajna terapija kortikosteroidima u bolesnika s kroničnom bolesti jetre dovodi do ubrzane progresije ateroskleroze i time veće učestalosti kardiovaskularnih incidenata (126).

#### ***4.3.6. Juvenilni/tip 1 dijabetes***

Dijabetes tipa 2 je neovisan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti. Međutim, manje je poznato da relativni rizik od kardiovaskularnih bolesti kod dijabetesa tipa 1 može biti čak 10 puta veći nego kod zdrave populacije, posebno kod žena (127), čak i veći nego kod dijabetesa tipa 2 (128). Stoga je kardiovaskularna bolest glavni uzrok smrtnosti od dijabetesa tipa 1 (128). Dijabetes rezultira ubrzanim arterosklerotskim procesom koji nije u potpunosti objašnjen klasičnim faktorima kardiovaskularnog rizika. Kao rezultat toga, patofiziološki

mehanizmi na kojima se zasnivaju kardiovaskularni događaji kod dijabetesa tipa 1 nisu u potpunosti razumljivi.

#### **4.3.7. Multipla skleroza**

Učestalost hipertenzije u bolesnika osoba s MS se opisuje u većini radova oko 30-45% što je slično kao i u općoj populaciji te je njena prisutnost djelomice odgovorna za bržu progresiju bolesti i veću učestalost kardiovaskularnih incidenata (129). Udruženost dijabetesa tipa 2 sa MS dovodi do lošije prognoze bolesti i posljedično višeg postotka bolesnika sa ranom fizičkom nesposobnošću no učestalost nije veća u odnosu na opću populaciju. Dislipidemija je neovisan faktor rizika u nastanku ubrzane ateroskleroze te je u osoba s MS opažena tek nešto viša vrijednost lipida (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi) (130). Više vrijednosti LDL-a dovode do pogoršanja upalnog odgovora bolesti i ubrzanja ateroskleroze.

#### **4.3.8. Psorijaza**

Psorijaza je povezana s aterosklerozom neovisno o tradicionalnim faktorima rizika s povećanim rizikom za moždani udar, infarkt miokarda i perifernu vaskularnu bolest. Zatajenje srca i kardiomiopatija češći su u bolesnika sa psorijazom (131). Nedavna epidemiološka studija pokazala je da je prisutnost teške psorijaze povezana s povećanim rizikom od kardiovaskularne smrtnosti za 57% (132). Nadalje, ovaj je pridruženi rizik bio najveći u mladih bolesnika. Uočena je povećana krutost arterija i oslabljena endotelna funkcija, ali mehanizam vaskularne disfunkcije i mehanizam kojim se povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti ostaju nejasni.

#### *4.4. Krutost arterija u kroničnim upalnim bolestima*

Mjerenje stupnja ateroskleroze i funkcije kardiovaskularnog sustava u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima uključuje mnoge neinvazivne tehnike ovisno o zahvaćenom organu. Za određivanje koronarne ateroskleroze i kalcifikacija koriste se ehokardiografija, koronarografija, scintigrafijska perfuzija miokarda, kompjuterizirana tomografija i magnetska rezonanca. Ateroskleroza karotida ili preciznije debljina intima-medije, indirektni marker ateroskleroze arterijskog stabla, procjenjuje se ultrazvukom u B-modu ili rjeđe s kompjuteriziranom tomografijom-angiografijom. Iako je krutost arterija određena tradicionalnim čimbenicima rizika poput dobi, dijabetesa, hipertenzije ili pušenja, kod pacijenata s kroničnim upalnim bolestima dodatno se povećava utjecajem netradicionalnih čimbenika rizika posebno ubrzanom aterosklerozom uzrokovanom kroničnom upalom.

##### ***4.4.1. Sistemski eritematozni lupus***

U bolesnika sa SLE brzina pulsnoaga vala povezana je s povećanom kardiovaskularnom smrtnošću (133). Liječenje glukokortikoidima modulira ekspresiju autoimune aktivnosti no dugotrajnija primjena je povezana s ubrzanom aterosklerozom i posljedično povećanom krutosti arterija (134). Povećana debljina intima-medije karotida je snažno povezana s povećanom krutosti arterija što je karakteristično u bolesnika sa SLE čak i u onih bolesnika s malim kardiovaskularnim rizikom.

##### ***4.4.2. Reumatoidni artritis***

U bolesnika s RA je povećana krutost arterija u odnosu na opću populaciju te je povezana s povećanom kardiovaskularnom smrtnošću (135). Dugotrajno liječenje imunosupresivima posebice glukokortikoidima dovodi do ranijeg nastanka ateroskleroze i ubrzanja brzine pulsnoaga vala (66) kao direktnog parametra krutosti velikih arterija, neovisnog faktora rizika za nastanak budućih fatalnih kardiovaskularnih incidenata.

#### ***4.4.3. Sistemska skleroza***

Otkriveno je da brzina pulsnooga vala, mjera krutosti velikih arterija, ima neovisnu prediktivnu vrijednost za nastanak kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa sistemskom sklerozom (136). S druge strane neka su istraživanja pokazala kontradiktorne rezultate i koncept gdje se krutost arterija ne povećava u bolesnika sa sistemskom sklerozom već su dob i arterijski tlak glavni prediktori povišene brzine pulsnooga vala kao i u općoj populaciji (137).

#### ***4.4.4. Upalne bolesti crijeva***

Prevalencija tradicionalnih faktora rizika je manja u bolesnika s upalnim bolestima crijeva ali kardiovaskularni morbiditet i mortalitet su veći čak i u normotoničara (138,139). Kao i u drugih bolesnika s kroničnim upalnim bolestima krutost arterija je povećana u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (140,141). Rizik za povećanu krutost arterija raste s aktivnosti bolesti i duljinom trajanja bolesti (109,139). Različiti ostali faktori rizika kao što su različita terapija, biološki lijekovi, imunosupresivi i glukokortikoidi, indeks tjelesne mase, razina upalnih citokina i c-reaktivnog proteina pridonose povećanoj krutosti arterija u bolesnika s upalnim bolestima crijeva (141,142).

#### ***4.4.5. Kronične bolesti jetre***

Krutost arterija do sada nije opsežno istraživana u bolesnika s raznim oblicima kroničnih bolesti jetre te su dobiveni rezultati vrlo kontradiktorni. Brzina pulsnooga vala je bila niža u bolesnika s kroničnom bolesti jetre (PBC) u odnosu na opću populaciju (143). Niže vrijednosti brzine pulsnooga vala mogu ukazivati na niži rizik od budućih fatalnih kardiovaskularnih događaja. S druge strane istraživanja su pokazala kako je ne-alkoholom uzrokovana masna jetra povezana s povišenom krutosti velikih arterija i neovisno s povišenim rizikom za kardiovaskularni incident (144).

#### ***4.4.6. Juvenilni/tip 1 dijabetes***

Prethodna ispitivanja su pokazala porast krutosti arterija kod odraslih ispitanika s dijabetesom tip 1 u usporedbi sa zdravim ispitanicima (145). Otkrivena je povezanost između krutosti arterija i niskog stupnja upale kod osoba s dijabetesom tip 1. Muškarci s dijabetesom tip 1 imali su veću brzinu pulsnooga vala i višu koncentraciju upalnih parametara u odnosu na kontrolne ispitanike (146). Jedan od čimbenika koji su uključeni u patofiziologiju krutosti arterija kod dijabetesa tip 1 mogla bi biti upala niskog stupnja koja narušava funkciju endotela, a povezana je s porastom brzine pulsnooga vala kod zdravih ispitanika.

#### ***4.4.7. Multipla skleroza***

Opaženi povećani kardiovaskularni rizik u bolesnika s MS nije iznenađujuć jer je kronična upala prediktor kardiovaskularne smrtnosti i odgovorna je za stvaranje aterosklerotskog plaka (147). Opažene su značajno više vrijednosti parametara upale kao c-reaktivni protein u bolesnika sa MS. Upala oštećuje endotelnu funkciju i povećava krutost arterija prisutnu prije mjerljivih aterosklerotskih lezija i simptoma kardiovaskularne bolesti (148).

#### ***4.4.8. Psorijaza***

Pretpostavlja se da sistemska upala u psorijazi oštećuje osim kože i zglobova i vaskularni endotel slično drugim kroničnim upalnim bolestima poput RA. Duljina trajanja bolesti uz povišene parametre upale dovodi do ubrzane ateroskleroze i porasta krutosti arterija (149,150). Relativni utjecaj sistemske upale povezane s psorijazom na funkciju kardiovaskularnog sustava i kardiovaskularni rizik ipak i dalje ostaje slabo objašnjen.

#### *4.5. Kronične upalne bolesti i krutost arterija kao neovisni faktori rizika za buduće fatalne kardiovaskularne incidente*

Arterijska hipertenzija nije uvijek pravovremeno prepoznata u ovih bolesnika, jer su promjene na ciljnim organima često subkliničke no svejedno učestalije nego u općoj populaciji (132).

Adekvatna kontrola arterijskoga tlaka dovodi do smanjenja fatalnih kardiovaskularnih incidenata čak i kod starijih bolesnika. Tradicionalni čimbenici kardiovaskularnoga rizika mogu se mijenjati ovisno o specifičnoj protuupalnoj terapiji.

Inzulinska rezistencija i dijabetes su češći u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima (151,152) no nije jasno uzrokuje li dijabetes ubranu aterosklerozu ili ju samo pogoršava zbog kronične upale i aktivne bolesti. Iako su tradicionalni faktori rizika značajno češći u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima u odnosu na opću populaciju svejedno ne mogu jedini biti odgovorni za povećan kardiovaskularni rizik. Netradicionalni, specifični za bolest, faktori rizika su okidači koji uz ili bez prisutnosti tradicionalnih faktora dovode do povećanoga rizika nastanka kardiovaskularnih bolesti. Rizik se u bolesnika s kroničnim upalnim bolestima može procijeniti pomoću različitih parametara upale ovisno o tipu bolesti. Stoga upalni markeri poput c-reaktivnog proteina, interleukina 1 i 6 i TNF- $\alpha$ , biomarkera endotelne disfunkcije i protrombotskih faktora poput haptoglobina, von Willebrand-ovog faktora i inhibitora tkivnog aktivatora plazminogena ključni su u razvoju ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti (153,154). Povećana razina ovih parametara snažnije je povezana s kardiovaskularnim bolestima nego tradicionalnim čimbenicima rizika. Cirkulirajuća protutijela slična upalnim medijatorima povezana su s razvojem kardiovaskularnih bolesti. Kronične upalne bolesti poput SLE i RA progresivno dovode do porasta krutosti arterija (155). Razni faktori rizika doprinose povećanju krutosti arterija kod kroničnih upalnih bolesti. Duljina trajanja bolesti je snažno povezana s povećanom krutosti arterija posebno brzinom pulsog vala (66,140).

Krutost arterija i vaskularno starenje izraženiji su kod kroničnih upalnih bolesti duljeg trajanja u usporedbi, ne samo kod zdravih kontrolnih skupina, već kod bolesnika s već utvrđenim

faktorima rizika poput arterijske hipertenzije (156). Kardiovaskularni rizik kod RA jednak je riziku u dijabetesu (157). Upalna bolest crijeva i duljina trajanja bolesti imaju sličnu ulogu kao arterijska hipertenzija u nastanku povećane krutosti arterija (109). Prisutnost dislipidemije ili drugih tradicionalnih čimbenika rizika samo je dodatni faktor rizika za povećanu krutost arterija i kardiovaskularni rizik.



## 5. ZAKLJUČAK

Kardiovaskularni mortalitet se raznim mjerama uspio unazad desetak godina smanjiti, no to je vrlo vjerojatno primarno odraz odlične organizacije zbrinjavanja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i moždanim udarom, prije nego što je to odraz kontrole tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika. Kronični upalni proces je odgovoran za ubrzan proces ateroskleroze i posljedično višu učestalost kardiovaskularnih bolesti i fatalnih kardiovaskularnih incidenata. U skladu s time duže trajanje bolesti i kronične sistemske upale dovodi do pojačanog i ranijeg nastanka ateroskleroze i endotelne disfunkcije no još uvijek nije pronađen jasan mehanizam koji bi povezoao stupanj aktivnosti bolesti i prisutnu aterosklerozu. Aktivnost bolesti koja se procjenjuje na temelju kliničke slike i laboratorijskih parametara i samo trajanje bolesti dodatno povišuje rizik od nastanka kardiovaskularnih incidenata. Danas se brzina pulsnoaga vala, klinički mjerljiv pokazatelj krutosti arterija smatra kumulativnom mjerom svih tradicionalnih i netradicionalnih čimbenika rizika (kardiovaskularnoga, cerebrovaskularnoga i renalnoga). Pozitivna povezanost brzine pulsnoaga vala s kardiovaskularnom smrtnosti opisana je u kroničnih bubrežnih bolesnika, koronarnih bolesnika, hipertoničara, ali i u općoj populaciji. Brzina pulsnoaga vala i krutost arterija je istraživana u bolesnika s upalnim bolestima no ne postoje radovi koji su istraživali ulogu i povezanost upalnih bolesti kao netradicionalnog faktora rizika s većom brzinom pulsnoaga vala i krutosti arterija kroz duži vremenski period i na velikom broju ispitanika te bez utjecaja drugih tradicionalnih faktora kao dob, arterijska hipertenzija, dijabetes i pušenje. Netradicionalni faktori rizika dodatno utječu na pojavnost ubrzane ateroskleroze i posljedično veću krutost arterija no i dalje ostaje dokazati neovisnu povezanost same bolesti, duljine trajanja i aktivnosti sa ubrzanim vaskularnim starenjem. Mjerenje krutosti arterija, određivanje proširenosti ateroskleroze i procjena kardiovaskularnoga rizika postaje klinički važno gdje je pažljivo praćenje i korekcija faktora rizika od presudne važnosti posebno u bolesnika s duljim trajanjem bolesti.

## **6. ZAHVALA**

Veliko hvala mojem mentoru dr.sc. Vedranu Premužiću, što me je naučio kako se piše diplomski rad te na vodstvu kroz njega. Hvala mu na strpljenju, trudu i ukazanom povjerenju. Uz to veliko hvala obitelji i najbližim prijateljima bez čije potpore ne bih stigao do kraja fakultetskog obrazovanja.

## 7. REFERENCE

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH/ESC Guidelines for Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. Verwoert GC, Franco OH, Hoeks AP i sur. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2014;32(8):1606-12.
3. Vlachopoulos C et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-1871.
4. Duprez D.A. Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health. *Hypertension* 2010; 55(3):612-3.
5. 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;71(9):1524–1529.
6. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(15):1837–1843.
7. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ*. 2013;22(6):399–411.

8. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*2000;20:1262–1275.
9. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J.*2013;34(42):3251–3258.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999.
11. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–126.
12. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial Stiffness and Hypertension: Emerging Concepts. *Hypertension* 2010;55:9-14.
13. Scuteri A, Morrell CH, Orrù M i sur. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. *Hypertension* 2014;64(6):1219-27
14. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol* 2001;54:139–145.
15. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ i sur. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:1504–1509.
16. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in

- older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
17. Bizbiz L, Alperovitch A, Robert L. Aging of the vascular wall: serum concentration of elastin peptides and elastase inhibitors in relation to cardiovascular risk factors. The EVA study. *Atherosclerosis* 1997;131:73–78.
  18. Tokimitsu I, Kato H, Wachi H, Tajima S. Elastin synthesis is inhibited by angiotensin II but not by platelet-derived growth factor in arterial smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1994;1207:68–73.
  19. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553–559.
  20. Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of oxidant stress and vascular reactivity. *Am J Physiol* 1991;260:L207–L211.
  21. d'Alessio P. Aging and the endothelium. *Exp Gerontol* 2004;39:165–171.
  22. Konova E, Baydanoff S, Atanasova M, Velkova A. Age-related changes in the glycation of human aortic elastin. *Exp Gerontol* 2004;39:249–254.
  23. Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int* 1995;48:111–117.
  24. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dima I i sur. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 and aortic stiffness in healthy adults. *Int J Cardiol* 2007;122(3):232-8.

25. Dilmé JF, Bellmunt S, Camacho M i sur. Influence of cardiovascular risk factors on levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48(4):374-81
26. Allal-Elasmi M, Zayani Y, Zidi W i sur. The measurement of circulating matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor and their association with inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome. *Clin Lab* 2014;60(6):951-6.
27. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002;106:2848–2853.
28. Blacher J, Amah G, Girerd X i sur. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1326–1334.
29. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R i sur. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230–1239.
30. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82(4):388-400.
31. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: patophysiology and clinical impact. *Clin Exp Hypertens* 2004;26(7-8):689-99.
32. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-13.
33. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S30-3.

34. van Varik BJ, Rennenberg RJ, Reutelingsperger CP, Kroon AA, de Leeuw PW, Schurgers LJ. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. *Front Genet* 2012;3:290
35. Kohara K, Ochi M, Okada Y i sur. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage. *Atherosclerosis* 2014;235(2):424-9.
36. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM i sur. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001;38:429–433.
37. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995;91:1432–1443.
38. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007;20(Suppl 12):S45-50.
39. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ i sur. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45.
40. Benetos A, Waeber B, Izzo J i sur. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002;15(12):1101-8.
41. Laurent S, Katsahian S, Fassot C i sur. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34(5):1203-6.

42. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and stroke in hypertension: therapeutic implications for stroke prevention. *CNS Drugs* 2005;19(1):1-11.
43. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore longitudinal study of Aging. *Hypertension* 2008;51:99-104.
44. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM i sur. Pulse wave velocity - a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3527-32.
45. Nowak B, Szmyrka-Kaczmarek M, Durazińska A, et al. Anti-ox-LDL antibodies and anti-ox-LDL-B2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Clinical Exp Med*. 2012;21:331–5.
46. Nikpour M, Harvey PJ, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3052–3.
47. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:99–106.
48. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–95.
49. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1871–6.



50. Santos AO, Fonseca FA, Fischer SM, et al. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. *Clin Chim Acta*. 2009;406:113–8.
51. Matsuura E, Kobayashi K, Matsunami Y, Lopez LR. The immunology of atherothrombosis in the antiphospholipid syndrome: antigen presentation and lipid intracellular accumulation. *Autoimmun Rev*. 2009;8:500–5.
52. Dieudé M, Correa JA, Neville C, et al. Association of autoantibodies to heat-shock protein 60 with arterial vascular events in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2416–24.
53. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu. Rev. Med*. 2013;64:249–263.
54. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol*. 1997;145(5):408–415.
55. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2001;13(5):345–351.
56. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus*. 2004;13(6):423–427.
57. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(Suppl. 4):iv8–13.
58. De Groot L, Jager NA, Westra J, et al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1257–1261.

59. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, GarciaPorrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(7): 1219-23.
60. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004; 109(22): 2744-8.
61. Hamakawa H, Takemura M, Sato M, et al. Clinical significance of MMP-3 in patients with rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory markers(IL-6, IL-8). *Rinsho Byori* 2003; 51(1): 13-8.
62. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum matrix metalloproteinase 3 levels in comparison to C-reactive protein in periods with and without progression of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 465-72.
63. Nicolosi PA, Tombetti E, Maugeri N, Rovere-Querini P, Brunelli S, Manfredi AA. Vascular remodelling and mesenchymal transition in systemic sclerosis. *Stem Cells Int*. 2016; 2016:4636859. doi: 10.1155/2016/4636859.
64. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, Simms RW, Choi HK. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:1188–1193. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007.
65. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2005;352:1685–1695.
66. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertens. Dallas Tex* 1979. 2005;46:194–199.

67. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum.* 2004;50:581–588.
68. Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology.* 2010;61:198–204.
69. Horowitz S, Binion DG, Nelson VM, et al. Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007;292:G1323-1336.
70. Papa A, Danese S, Urgesi R, et al. Early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2006;10:7–11.
71. Foley KF, Silveira MG, Hornseth JM, Lindor KD, McConnell JP. A patient with primary biliary cirrhosis and elevated LDL cholesterol. *Clin Chem.* 2009;55(1):187–191. doi: 10.1373/clinchem.2008.108720.
72. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giussani C, Invernizzi P, Zuin M, Podda M. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;51(2):265–269. doi: 10.1136/gut.51.2.265.
73. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109(14): 1750-5.
74. Ranadive SM, Yan H, Weikert M, Lane AD, Linden MA, Baynard T, Motl RW, Fernhall B. Vascular dysfunction and physical activity in multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Feb;44(2):238-43. doi: 10.1249/MSS.0b013e31822d7997. PMID: 21775908
75. A. Pietrzak, B. Toruniowa, B. Pietrzak, and J. Chwaluk, “Lipid profile in psoriatic patients according to sex and age,” *Przegląd Dermatologiczny*, vol. 81, no. 5, pp. 441–449, 1994.

76. A. Pietrzak, I. Jastrzebska, D. Krasowska et al., "Serum pancreatic lipase [EC 3.1.1.3] activity, serum lipid profile and peripheral blood dendritic cell populations in normolipidemic males with psoriasis," *Journal of Molecular Catalysis B*, vol. 40, no. 3-4, pp. 144–154, 2006.
77. Seishima M, Mori S, Noma A. Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130(6): 73842.
78. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Douglas KM, Nevill AM, Jamurtasa Z, et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:242–5.
79. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1286–98.
80. Pereira RM, De Carvalho JF, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmun Rev*. 2009;8:415–9.
81. Bessant R, Duncan R, Ambler G, et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006;55:892–9
82. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Lupus*. 2007;16:731–5.
83. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2428–37.

84. Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5:64–75.
85. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid ar-thritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1996–2001.
86. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408–15.
87. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth.* 2000;85:763–78.
88. D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743–53.
89. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum.* 2010;62:369–77
90. Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: The crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmunity Rev.* 2011;10:582–9.
91. Escárcega RO, García-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, et al. Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. *Autoimmun Rev.* 2006;6:48–53.
92. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for athero-thrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1996;348:1120–4.

93. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:186–91.
94. Mancuso CA, Rincon M, Sayles W, Paget SA. Comparison of energy expenditure from lifestyle physical activities between patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Arthritis Rheum.* 2007;57:672–8.
95. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 2007;38:281–5.
96. Nikpour M, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: what risk factors do we understand? *Lupus.* 2013;22(12):1243-50. doi: 10.1177/0961203313493031.
97. Urowitz MB, Gladman DD, Anderson NM, Su J, Romero-Diaz J, Bae SC i sur. Cardiovascular events prior to or early after diagnosis of systemic lupus erythematosus in the systemic lupus international collaborating clinics cohort. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000143. doi: 10.1136/lupus-2015-000143. eCollection 2016.
98. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:74–7.
99. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R46.
100. Bertoli AM, Vilá LM, Alarcón GS, et al. Factors associated with arterial vascular events in PROFILE: a Multiethnic Lupus Cohort. *Lupus.* 2009;18:958–65

101. Rhew EY, Ramsey-Goldman R. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus--role of inflammatory mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2006;5:101–5.
102. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:125–32.
103. Rojas-Villarraga A, Ortega-Hernandez OD, Gomez LF, et al. Risk factors associated with different stages of atherosclerosis in Colombian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:71–82.
104. López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, et al. NFKB1-94ATTG ins/del polymorphism (rs28362491) is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2012;22:426–9.
105. Arlestig L, Wällberg-Jonsson S, Stegmayr B, Rantapää-Dahlqvist S. Polymorphism of genes related to cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:866–71.
106. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and polymorphism in the promoter region of the VEGFA gene is associated with ischemic heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:802–9.
107. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3947–57.
108. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus.* 2012;21:452–9.
109. Prijić R, Premužić V, Brinar M, Krznarić Ž, Jelaković B, Čuković-Čavka S. Increased arterial stiffness - similar findings in patients with inflammatory bowel disease without prior

- hypertension or diabetes and in patients with well-controlled hypertension. *Blood Press.* 2018;27(4):240-246.
110. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2220–7.
111. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93:513–9.
112. Haque S, Gordon C, Isenberg D, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol.* 2010;37:322–9.
113. De Groot L, Jager NA, Westra J, et al. Does reduction of disease activity improve early markers of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients? *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(7):1257–1261.
114. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, GarciaPorrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(7): 1219-23.
115. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004; 109(22): 2744-8.
116. Hamakawa H, Takemura M, Sato M, et al. Clinical significance of MMP-3 in patients with rheumatoid arthritis: comparison with other inflammatory markers(IL-6, IL-8). *Rinsho Byori* 2003; 51(1): 13-8.



117. Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Serum matrix metalloproteinase 3 levels in comparison to C-reactive protein in periods with and without progression of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 465-72.
118. Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early Cardiovascular disease after the diagnosis of systemic sclerosis. *Am J Med.* 2016; 129:324–331. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.037.
119. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, Simms RW, Choi HK. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:1188–1193. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007.
120. Rungoe C, Nyboe Andersen N, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2015;25:699–704.
121. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:741–747.
122. Wang C, Zhao P, Liu W. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(9):2921–2924.
123. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Ahuja W, Spanuchart I, Thongprayoon C. Coronary artery disease in primary biliary cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatol Res.* 2015;45(11):1055-61.
124. Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of Cardiovascular Events in Patients with Primary Biliary Cholangitis - Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(2):119–126.

125. Lin R, Zhang J, Zhou L, Wang B. Altered function of monocytes/macrophages in patients with autoimmune hepatitis. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):3874–3880.
126. Bian S, Chen H, Wang L, et al. Cardiac involvement in patients with primary biliary cholangitis: A 14-year longitudinal survey-based study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194397.
127. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006;367:847–858
128. Libby P, Nathan DM, Abraham K, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2005;111:3489–3493
129. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):318–31.
130. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2011;8:127. Published 2011 Oct 4. doi:10.1186/1742-2094-8-127
131. Khalid U, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. Psoriasis and risk of heart failure: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:743-8.
132. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69:1510–1518.
133. Sacre K, Escoubet B, Pasquet B, et al. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94511.

134. Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, et al. Metabolic syndrome is associated with decreased circulating endothelial progenitor cells and increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25:129–136.
135. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R i sur. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-467. doi:10.3109/07853890.2015.1068950
136. Hettema ME, Bootsma H, Kallenberg CG. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:578–83.
137. Elena Bartoloni, Giacomo Pucci, Francesca Cannarile, Francesca Battista, Alessia Alunno, Marco Giuliani, Giacomo Cafaro, Roberto Gerli, Giuseppe Schillaci. Central Hemodynamics and Arterial Stiffness in Systemic Sclerosis. *Hypertension*. 2016;68:1504–1511
138. Cappello M, Licata A, Calvaruso V, et al. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Intern. Med*. 2017;37:83–89.
139. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death--a Danish nationwide cohort study. *PloS One*. 2013;8:e56944.
140. Korkmaz H, Sahin F, Ipekci SH, et al. Increased pulse wave velocity and relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;26:725–732.

141. Zanolì L, Cannavò M, Rastelli S, et al. Arterial stiffness is increased in patients with inflammatory bowel disease. *J. Hypertens.* 2012;30:1775–1781.
142. Zanolì L, Rastelli S, Inserra G, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis.* 2014;234:346–351.
143. Cash WJ, McCance DR, Young IS, McEneny J, Cadden IS, McDougall NI, Callender ME. Primary biliary cirrhosis is associated with oxidative stress and endothelial dysfunction but not increased cardiovascular risk. *Hepatol Res.* 2010 Nov;40(11):1098-106. doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00717.x.
144. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, Rattanawong P, Wijarnpreecha K, Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep;29(9):e28-e35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000909.
145. Vastagh I, Horváth T, Nagy G, et al. Evolution and predictors of morphological and functional arterial changes in the course of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:646–655
146. Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004; 109(14): 1750-5.
147. Constantinescu CS, Goodman DB, Grossman RI, Mannon LJ, Cohen JA. Serum angiotensin-converting enzyme in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54(8): 1012-5.
148. Mincu, R.I., Magda, S.L., Mihaila, S. *et al.* Impaired Cardiac Function in Patients with Multiple Sclerosis by Comparison with Normal Subjects. *Sci Rep* **8**, 3300 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21599-0>

149. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, Girolomoni G. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*. 2009;218(2):110-3. doi: 10.1159/000182256. Epub 2008 Dec 6.
150. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF, Yan GH, Yue WS, Chan HH, Tse HF. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol*. 2011;164(3):514-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10107.x.
151. Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):885-892.
152. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):411-416.
153. Dessein, P. H., Joffe, B. I., Singh, S., Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2005, 7, R634– R643.
154. del Rincon, I. et al., Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005, 52, 3413–3423.
155. Kay SD, Poulsen MK, Diederichsen AC, Voss A. Coronary, carotid, and lower-extremity atherosclerosis and their interrelationship in Danish patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2016;43:315-22.

156. Zanolì L, Boutouyrie P, Fatuzzo P, et al. Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2017;6.
157. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, Visser 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.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 23.10.1995. u Zagrebu. Gimnazijsko obrazovanje završio sam u Klasičnoj gimnaziji u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2014. godine. Tokom studiranja bio sam član Studentske sekcije za neuroznanost i studentske udruge Financijski klub. Osvojio sam treće mjesto na Natjecanju u kliničkim vještinama 2018. godine u organizaciji Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske.