

UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

**Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Maria Majdan**



Krzysztof Grzechnik

**Zespół metaboliczny, a aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów
oceniana parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i
ultrasonograficznymi.**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. Bożena Targońska-Stępiak

LUBLIN 2022

Pani Prof. dr hab. Marii Majdan
dziękuję za umożliwienie
przeprowadzenia badań, które stały się
podstawą rozprawy doktorskiej.

Pani Prof. dr hab. Bożenie Targońskiej-
Stępniańsk składam szczególne
podziękowania za pomoc i życzliwość
okazaną w trakcie przygotowywania tej
pracy.

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów użytych w pracy.....	4
1. WSTĘP.....	7
1.1. Reumatoidalne zapalenie stawów.....	7
1.1.1. Definicja.....	7
1.1.2. Epidemiologia.....	7
1.1.3. Etiopatogeneza.....	8
1.1.4. Objawy i przebieg kliniczny.....	10
1.1.5. Kryteria klasyfikacyjne.....	11
1.1.6. Ocena aktywności choroby.....	13
1.1.7. Leczenie.....	15
1.2. Ultrasonografia w reumatoidalnym zapaleniu stawów.....	18
1.2.1. Rola badania ultrasonograficznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów.....	18
1.2.2. Ultrasonograficzne skale oceny nasilenia zapalenia stawów.....	20
1.3. Zespół metaboliczny.....	21
1.3.1. Definicje zespołu metabolicznego.....	21
1.3.2. Patogeneza zespołu metabolicznego.....	26
1.3.3. Epidemiologia i znaczenie zespołu metabolicznego.....	28
1.4. Zaburzenia metaboliczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów.....	30
1.4.1. Kacheksja reumatoidalna.....	30
1.4.2. Występowanie otyłości i zespołu metabolicznego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.....	30
1.4.3. Wpływ zaburzeń metabolicznych na aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów.....	31
2. CEL PRACY.....	33
3. MATERIAŁ I METODYKA.....	34
3.1. Grupa pacjentów uczestniczących w badaniu.....	34
3.2. Metodyka badania.....	34
3.3. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu.....	36

3.4. Analiza statystyczna.....	38
4. WYNIKI BADAŃ.....	39
4.1. Analiza porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej.....	39
4.2. Porównanie parametrów metabolicznych w grupie badanej i kontrolnej.....	40
4.3. Analiza występowania składowych zespołu metabolicznego u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu.....	42
4.4. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów wyrażoną parametrami klinicznymi.....	44
4.5. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów wyrażoną parametrami laboratoryjnymi.....	48
4.6. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością RZS wyrażoną parametrami ultrasonograficznymi.....	50
4.7. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby.....	52
4.8. Ocena zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów.....	57
4.9. Ocena korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi, a wykładnikami aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów.....	62
5. DYSKUSJA.....	67
6. WNIOSKI.....	79
7. PIŚMIENNICTWO.....	80
8. SPIS TABEL I RYCIN.....	89
9. STRESZCZENIE.....	92
10. SUMMARY.....	95
11. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	98

Wykaz skrótów używanych w pracy

ACPA - (ang. Anti-Citrullinated Peptide Antibodies) przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom

ACR - (ang. American College of Rheumatology) Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

bLMPCCh - biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

BMI - (ang. body mass index) wskaźnik masy ciała

CDAI - (ang. Clinical Disease Activity Index) kliniczny wskaźnik aktywności choroby

CETP - (ang. cholesteryl ester transfer protein) białko transportujące estry cholesterolu

CQ - chlorochina

CRP - (ang. C-Reactive Protein) białko C-reaktywne

csLMPCCh - celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

CVD - (ang. cardiovascular disease) choroby sercowo-naczyniowe

DAS - (ang. Disease Activity Score) wskaźnik aktywności choroby

DXA - (ang. Dual Energy X-ray Absorptiometry) dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska

EGIR - (ang. The European Group for the Study of Insulin Resistance) Europejska Grupa Badań nad Insulinoopornością

EULAR - (ang. European League Against Rheumatism) Europejska Liga Przeciwrumatyczna

FFA - (ang. free fatty acids) wolne kwasy tłuszczowe

GKS - glikokortykosteroidy

HAQ - (ang. Health Assessment Questionnaire) kwestionariusz oceny zdrowia

HCQ - hydroksychlorochina

HDL - (ang. high-density lipoproteins) lipoproteiny o wysokiej gęstości

HDL-C - (ang. high-density lipoprotein cholesterol) cholesterol frakcji HDL

ICAM-1- (ang. intercellular adhesive molecule1) cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1

IDF - (ang. International Diabetes Federation) Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna

IL-6 - interleukina 6

IL-12 - interleukina 12

IL-23 - interleukina 23

IQR - (ang. interquartile range) zakres międzykwartyłowy

ksLMPCh - konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

LDL - (ang. low-density lipoproteins) lipoproteiny o niskiej gęstości

LDL-C - (ang. low-density lipoprotein cholesterol) cholesterol frakcji LDL

LEF - leflunomid

LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby

LSB - liczba stawów bolesnych

LSO - liczba stawów obrzękniętych

MCP - (ang. Metacarpophalangeal) śródręczno-paliczkowy

MHC - (ang. Major Histocompatibility Complex) główny układ zgodności tkankowej

MLR - (ang. Monocyte-to-Lymphocyte ratio) stosunek monocytów do limfocytów

MTX - metotreksat

NADP - (ang. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego

NCEP ATP III - (ang. National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel) Trzeci Panel Leczenia Dorosłych Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

NLR - (ang. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio) stosunek neutrofilów do limfocytów

OB - Odczyn Biernackiego, szybkość opadania erytrocytów

OGTT - (ang. oral glucose tolerance test) doustny test tolerancji glukozy

OMERACT - (ang. Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials)

PAD - (ang. Peptidylarginine Deiminases) deiminaza peptydyloargininy

PAI-1 - (ang. plasminogen activator inhibitor 1) inhibitor aktywatora plazminogenu 1

PD - (ang. Power Doppler) Doppler mocy

PIP - (ang. Proximal Interphalangeal) międzypaliczkowy bliższy

PLR - (ang. Platelet-to-Lymphocyte ratio) stosunek trombocytów do limfocytów

PRF - (ang. pulse repetition frequency) częstotliwość wysyłanych impulsów

RC - (ang. rheumatoid cachexia) kacheksja reumatoidalna

RF - (ang. Rheumatoid Factor) czynnik reumatoidalny

ROS - (ang. reactive oxygen species) reaktywne formy tlenu

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

SD - (ang. standard deviation) odchylenie standardowe

SDAI - (ang. Simplified Disease Activity Index) uproszczony wskaźnik aktywności choroby

sLMPCh - syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

SS - sulfasalazyna

TNF α - (ang. Tumor Necrosis Factor α) czynnik martwicy nowotworu α

TG - triglicerydy

USG - ultrasonografia

VAS - (ang. Visual Analogue Scale) wizualna skala analogowa

VCAM-1- (ang. vascular cell adhesion molecule 1) cząsteczka adhezyjna śródbłónka naczyniowego 1

VEGF - (ang. Vascular Endothelial Growth Factor) czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego

VLDL - (ang. very low-density lipoproteins) lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości

WHO - (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

WHR - (ang. Waist Hip Ratio) stosunek obwodu talii do obwodu bioder

WOBASZ - Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

ZM - zespół metaboliczny

1. WSTĘP

1.1. Reumatoidalne zapalenie stawów

1.1.1. Definicja

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów prowadzącym do ich nieodwracalnego uszkodzenia i niepełnosprawności chorych [1, 2]. W przewlekłej aktywnej postaci RZS może dochodzić również do zajęcia narządów wewnętrznych oraz rozwoju zaburzeń metabolicznych i przedwczesnej miażdżycy. RZS jest uważane za niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [1, 3].

Ze względu na obecność lub brak w surowicy autoprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (ang. Rheumatoid Factor, RF) i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom (ang. Anti-Citrullinated Peptide Antibodies, ACPA) wyróżnia się seropozytywną lub seronegatywną postać choroby [1].

1.1.2. Epidemiologia

Częstość występowania RZS różni się między poszczególnymi regionami świata. Większość dostępnych badań epidemiologicznych pochodzi ze Stanów Zjednoczonych i Europy, gdzie częstość występowania choroby szacuje się na 0,5-1% populacji. Jednakże chorobowość jest istotnie większa wśród niektórych rdzennych plemion Indian amerykańskich (5,3-6,8%), a w Europie obserwuje się większą częstość występowania RZS w krajach północnych w porównaniu z południowymi [4-6]. Niższą chorobowość odnotowuje się w krajach południowoafrykańskich oraz w Chinach i Japonii (0,2-0,3%) [3, 4]. Powyższe różnice tłumaczy się genetycznymi uwarunkowaniami, a w mniejszym stopniu wpływem czynników środowiskowych [3]. Potwierdza to badanie przeprowadzone przez Hameed'a i wsp., w którym oceniono częstość występowania RZS wśród Pakistańczyków żyjących w Anglii. Chorobowość wśród migrantów mieściła się w zakresie odpowiednim dla kraju pochodzenia, a nie dla populacji angielskiej [7].

Szczyt zachorowań na RZS przypada na 4-5 dekadę życia [3]. Częstość występowania RZS jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn, ale różnica pomiędzy płciami zmienia się wraz z wiekiem. Dla populacji poniżej 50 roku życia zapadalność jest 4-5 razy większa wśród kobiet niż mężczyzn. Natomiast po 60 roku życia stosunek kobiet do

mężczyzn wynosi zaledwie 2:1 [8, 9]. U mężczyzn ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Powyższe różnice pomiędzy płciami związane są z działaniem hormonów płciowych. Estrogeny mają działanie pobudzające odpowiedź immunologiczną, podczas gdy androgeny wydają się mieć działanie hamujące dla rozwoju choroby [10, 9]. Ponadto u mężczyzn obserwuje się późniejszy początek choroby oraz częstsze występowanie autoprzeciwciał (zarówno RF jak i ACPA) [9]. Natomiast płeć żeńska związana jest z cięższym przebiegiem choroby, większą jej aktywnością, bardziej nasilonymi destrukcjami stawów, większą niepełnosprawnością, a także z mniejszym prawdopodobieństwem dobrej odpowiedzi na leczenie i uzyskania remisji [8, 11].

Śmiertelność wśród chorych na RZS jest 1,5 - 1,6 razy wyższa niż w populacji ogólnej. Pomimo obserwowanego w ostatnich dekadach wyraźnego spadku śmiertelności w populacji ogólnej, nie odnotowano podobnego trendu u chorych na RZS, wśród których wskaźniki śmiertelności pozostały na stałym poziomie [12, 13]. Choroby sercowo-naczyniowe odpowiadają za około 40% wszystkich zgonów. RZS wiąże się z 60% zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną. Inne częste przyczyny zgonów to choroby nowotworowe i infekcje [3].

1.1.3. Etiopatogeneza

Jak dotąd etiopatogeneza RZS nie została w pełni poznana. W rozwoju choroby kluczowe jest współoddziaływanie uwarunkowań genetycznych i czynników środowiskowych. Proces autoimmunizacyjny prowadzi do przewlekłego zapalenia błony maziowej, proliferacji synowocytów, powstania inwazyjnej łuszczyki stawowej, a w konsekwencji wydzielania cytokin prozapalnych i enzymów degradujących tkankę łączną [14, 15].

Wpływ czynników genetycznych na ogólne ryzyko zachorowania szacuje się na 60% [14]. Największe znaczenie odgrywają allele polimorficznego genu HLA-DRB1 kodujące konserwatywną sekwencję aminokwasów zwaną wspólnym epitopem w obrębie łańcucha β cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II (MHC, ang. major histocompatibility complex) [16]. Cząsteczki MHC klasy II posiadające wspólny epitop są zdolne do prezentacji cytrulinowanych białek [14, 16]. Udział w rozwoju choroby mogą mieć również mutacje genów spoza układu zgodności tkankowej (takie jak mutacja genu PTPN22 kodującego fosfatazę tyrozynową odpowiedzialną za hamowanie cytrulinacji białek i aktywności limfocytów T i B lub mutacje genów kodujących cząsteczki kostymulujące CD40 i CD28) oraz zaburzenia epigenetyczne [14].

Do najistotniejszych znanych czynników środowiskowych zaliczamy palenie papierosów i zakażenie jamy ustnej bakteriami *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) powodującymi paradontozę [14]. Czynniki te odpowiedzialne są za cytrulinację białek. Cytrulinacja jest potranslacyjną modyfikacją białek polegającą na enzymatycznej zmianie aminokwasu argininy w cytrulinę. Reakcja ta katalizowana jest przez enzym deiminazę peptydyloargininy (PAD). *P. gingivalis* jest jedyną bakterią posiadającą enzym PAD [17]. To właśnie odpowiedź na cytrulinowane autoantygeny (przeciwciała ACPA) uważana jest za charakterystyczną dla RZS [16].

Autoprzeciwciała pojawiają się w surowicy kilka lat przed wystąpieniem pierwszych objawów RZS (w przypadku ACPA często kilkanaście lat wcześniej) [16]. Okres pomiędzy pojawieniem się przeciwciał, a rozwojem objawowego RZS jest określany jako pre-RZS [18].

Reakcja immunologiczna z udziałem ACPA wywołuje efekt prozapalny, aktywuje dopełniacz i stymuluje produkcję cytokin prozapalnych takich jak czynnik martwicy nowotworów α (ang. Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) oraz interleukina 6 (IL-6). W wyniku uszkodzenia komórek dochodzi do wydostawania się z nich enzymu PAD, który następnie powoduje cytrulinację peptydów macierzy pozakomórkowej. Dlatego początkowo obserwuje się ACPA skierowane przeciwko białkom wewnątrzkomórkowym, a w dalszym etapie dodatkowo przeciwko autoantygenom pochodzącym spoza komórki [16]. Zjawisko to nazywamy rozprzestrzenianiem się epitopów [14].

Drugim ważnym autoprzeciwciałem jest RF, który skierowany jest przeciwko fragmentowi Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG. Przypuszcza się, że do indukcji powstawania RF może między innymi przyczyniać się *P. gingivalis*, który ma zdolność modyfikacji fragmentu FcIgG [14]. Stymulacja wytwarzania TNF- α przez ACPA może być zwielokrotniona przez RF. Ten synergistyczny efekt działania obu przeciwciał tłumaczy powiązanie pomiędzy cięższym przebiegiem RZS, a współwystępowaniem obu tych przeciwciał [16].

Oprócz obecności autoprzeciwciał u osób w fazie pre-RZS obserwuje się liczne zaburzenia immunologiczne takie jak: zwiększoną produkcję leukocytów i cytokin prozapalnych oraz zaburzone proporcje pomiędzy limfocytami Th1/Treg [18].

Wciąż nie odkryto w pełni mechanizmu immunologicznego odpowiedzialnego za przejście pre-RZS w objawową chorobę. Zaobserwowano, że tuż przed konwersją pre-RZS w pełnoobjawowe zapalenie stawów dochodzi do biochemicznej modyfikacji fragmentów Fc przeciwciał ACPA poprzez zmniejszenie ich glikozylacji, a zwiększenie fukozytacji. Zjawisko to może być związane z działaniem limfocytów Th17, które pod

wpływem interleukiny 23 (IL-23) gromadzą się w grudkach chłonnych narządów limfatycznych, gdzie hamują aktywność sialyltransferazy w dojrzewających plazmocytach. Upośledza to proces glikozylacji syntetyzowanych immunoglobulin. Tak zmienione przeciwciała ACPA zaczynają wykazywać silniejsze właściwości prozapalne, stymulując komórki odpornościowe do wytwarzania TNF- α i IL-6. Mogłoby to tłumaczyć obserwowany tuż przed rozwinięciem się objawów wyraźny wzrost cytokin prozapalnych w surowicy [16, 18]. Innym wytłumaczeniem przejścia pre-RZS w objawową chorobę może być wspomniany już proces rozprzestrzeniania się epitopów [14].

W warunkach prawidłowych błona maziowa jest cienką warstwą tkanki łącznej pokrywającą wewnętrzną powierzchnię torebek stawowych, kaletek i pochewek ścięgnistych. Jej zadaniem jest odżywanie chrząstki stawowej [17]. Błona maziowa składa się z dwóch warstw: wyściółkowej zbudowanej z 1-3 warstw synowocytów oraz podwyściółkowej zbudowanej z luźnej tkanki łącznej i zawierającej naczynia krwionośne [15]. W RZS obserwuje się pogrubienie obu warstw błony maziowej. W następstwie naciekania warstwy podwyściółkowej przez leukocyty dochodzi do tworzenia w niej ektopowej tkanki limfatycznej, która jest miejscem lokalnej odpowiedzi autoimmunizacyjnej [15, 17]. Pod wpływem miejscowo wydzielanych mediatorów zapalnych dochodzi do wzmożonej neoangiogenezy. Powyższe procesy odpowiadają za powstanie inwazyjnej łuszczyki stawowej, prowadzącej do destrukcji struktur stawowych [17].

1.1.4. Objawy i przebieg kliniczny

W zdecydowanej większości przypadków RZS ma podstępny początek, objawy rozwijają się stopniowo w ciągu kilku tygodni, rzadziej choroba rozpoczyna się w ciągu kilku, kilkunastu dni [19].

Typowe objawy RZS to symetryczne zapalenie wielu stawów. Najczęściej dochodzi do zajęcia drobnych stawów rąk i stóp, ale choroba może dotyczyć wszystkich stawów obwodowych oraz szyjnego odcinka kręgosłupa. Zapalenie stawu klinicznie objawia się jego bolesnością oraz wrzecionowatym obrzękiem. Zwykle pierwszymi zajętymi stawami są stawy nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe (MCP, ang. Metacarpophalangeal) i międzypaliczkowe bliższe (PIP, ang. Proximal Interphalangeal). Dodatkowo w przebiegu RZS często dochodzi do zajęcia pochewek ścięgnistych, które podobnie jak stawy wyścielone są błoną maziową. Dla RZS typowa jest też sztywność poranna, trwająca zwykle >30minut, spowodowana gromadzeniem się w stawach

zapalnego wysięku w okresie bezruchu. W podstawowych badaniach laboratoryjnych typowo obserwuje się podwyższone parametry zapalne: CRP (ang. C-Reactive Protein, białko C-reaktywne) i OB (Odczyn Biernackiego, wskaźnik opadania erytrocytów), niedokrwistość normocytarną (niedokrwistość chorób przewlekłych), niewielką leukocytozę oraz nadpłytkowość (w aktywnej fazie RZS) [19].

U osób starszych bardziej wyrażone są objawy ogólnoustrojowe, takie jak osłabienie, stany podgorączkowe, utrata masy ciała czy ból mięśni. Dominuje uogólniona sztywność, mogą występować obrzęki całych rąk, częściej zajęte są duże stawy. Obraz może przypominać polimialgię reumatyczną [20].

W długotrwałej chorobie, zwłaszcza o ciężkim przebiegu i u pacjentów seropozytywnych, obserwuje się również rozwój zmian pozastawowych i zajęcie narządów wewnętrznych. U około 20% chorych dochodzi do tworzenia guzków reumatoidalnych, zwykle lokalizują się pod skórą, na grzbietowej stronie rąk i stóp oraz w miejscach narażonych na ucisk, ale mogą powstawać również w narządach mięszszowych i na przebiegu ścięgien prowadząc do objawów palca zatraskującego. W RZS może dojść również do zapalenia opłucnej, zapalenia mięśnia sercowego, choroby śródmiąższowej płuc, rozwoju nadciśnienia płucnego, zapalenia naczyń, zmian w narządzie wzroku pod postacią zapalenia twardówki i nadtwardówki oraz rozwoju amyloidozy. Ponadto RZS sprzyja przyspieszonemu rozwojowi miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca [19, 21]. U zdecydowanej większości chorych RZS ma charakter postępujący, prowadzi do nieodwracalnej destrukcji struktur stawowych, zwężenia szpary stawowej oraz ankylozy stawów. Dochodzi do rozwoju trwałych deformacji stawowych i zaników mięśniowych [19].

1.1.5. Kryteria klasyfikacyjne

Obecnie w celu rozpoznania RZS wykorzystuje się nowe kryteria klasyfikacyjne opracowane w 2010 roku przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology) i Europejską Ligę Przeciwrreumatyczną (ang. European League Against Rheumatism) (ACR/EULAR) (Tab. 1). Pozwalają one postawić rozpoznanie również u chorych na RZS o krótkim czasie trwania [1]. Jest to istotne dla szybkiego włączenia leczenia, szybkiego uzyskania remisji i zapobiegania przejściu choroby w postać nadżerkową [3, 22].

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów ACR/EULAR 2010

A. zajęcie stawów	
1 duży staw ^a	0 pkt
2-10 dużych stawów	1 pkt
1-3 małych ^b stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt
4-10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 pkt
>10 stawów ^c (w tym ≥ 1 mały staw)	5 pkt
B. obecność autoprzeciwciał	
RF i ACPA ujemne	0 pkt
RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie ^d	3 pkt
C. wskaźniki ostrej fazy	
stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt
stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszone	1 pkt
D. czas trwania objawów	
<6 tyg.	0 pkt
≥ 6 tyg.	1 pkt
Suma punktów z kategorii A-D ≥ 6 pozwala na postawienie rozpoznania RZS.	
a - ramienny, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy	
b - śródręczno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II-V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstkowe	
c - oprócz ≥ 1 małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże.	
d - wartości przekraczające górną granicę normy >3-krotnie.	

Kryteria można zastosować u pacjentów, którzy spełniają dwa podstawowe warunki: występuje u nich klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej jednego stawu oraz zajęcie stawu nie może być związane z inną chorobą (w diagnostyce różnicowej trzeba przede wszystkim wziąć pod uwagę toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dnę moczanową). Przez zajęcie stawu należy rozumieć obrzęk lub bolesność w trakcie badania palpacyjnego będącą w ocenie lekarza wyrazem zapalenia błony maziowej. Do potwierdzenia zmian zapalnych w obrębie maziówki mogą zostać wykorzystane również badania obrazowe. W ocenie nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego I i stawu śródstopno-paliczkowego I. Punkty są przyznawane w czterech kategoriach (zajęcie stawów, obecność autoprzeciwciał, wskaźniki ostrej fazy, czas trwania objawów). Uzyskanie co

najmniej 6 punktów pozwala na postawienie rozpoznania RZS. Nowe kryteria klasyfikacyjne mają zastosowanie nie tylko wśród pacjentów z krótkotrwałymi objawami RZS, ale w całej grupie potencjalnie chorych na RZS, w związku z tym kryteria spełniają dodatkowo pacjenci z obecnymi nadżerkami w badaniu radiologicznym w ≥ 3 stawach spośród stawów nadgarstkowych, MCP, PIP oraz śródstopno-paliczkowych; a także pacjenci z wieloletnim RZS obecnie aktywnym lub nieaktywnym, którzy jak wynika z wywiadu, w przeszłości spełniali powyższe kryteria [1].

Obrzęk przynajmniej 1 stawu, z towarzyszącym bólem i sztywnością poranną, trwający od kilku tygodni, ale nie spełniający kryteriów klasyfikacyjnych RZS jest określany jako nieodróżnicowane zapalenie stawów lub wczesne zapalenie stawów. Z biegiem czasu wczesne zapalenie stawów może rozwijać się w kierunku RZS, innej artropatii lub samoistnie ustąpić, bądź pozostać nieodróżnicowane. Wytyczne EULAR z 2016 roku zalecają w tej grupie pacjentów ocenę czynników ryzyka przewlekłej artropatii, takich jak: liczba obrzękniętych stawów, parametry zapalne, obecność RF i ACPA, a także wykonanie badań obrazowych stawów [23].

1.1.6. Ocena aktywności choroby

Ocena aktywności choroby jest niezbędna w celu wyboru odpowiedniej strategii leczenia oraz określenia skuteczności terapii. Wykładnikami aktywności RZS są między innymi: liczba bolesnych stawów, liczba obrzękniętych stawów, wykładniki stanu zapalnego, a także przeprowadzona z wykorzystaniem analogowej wizualnej skali (VAS - ang. Visual Analogue Scale): ocena nasilenia bólu według pacjenta oraz ocena nasilenia aktywności choroby według pacjenta i lekarza. Przyjmuje się, że żaden z powyższych parametrów pojedynczo nie pozwala na wiarygodną ocenę aktywności RZS. Z tego powodu stosuje się wieloparametryczne zunifikowane wskaźniki [24, 25]. Obecnie najczęściej w praktyce wykorzystywane skale to: DAS (ang. Disease Activity Score, wskaźnik aktywności choroby), DAS 28, SDAI (ang. Simplified Disease Activity Index, uproszczony wskaźnik aktywności choroby) oraz CDAI (ang. Clinical Disease Activity Index, kliniczny wskaźnik aktywności choroby) (Tab. 2) [24].

Tabela 2. Wieloparametryczne skale aktywności RZS

DAS 28	
liczba bolesnych stawów (0-28)	<2,6 - remisja
liczba obrzękniętych stawów (0-28)	$\leq 3,2$ - mała aktywność
OB lub CRP	>3,2 i $\leq 5,1$ - umiarkowana aktywność
ocena aktywności choroby według pacjenta (VAS 0-100 mm)	>5,1 - duża aktywność
SDAI	
liczba bolesnych stawów (0-28)	
liczba obrzękniętych stawów (0-28)	$\leq 3,3$ - remisja
stężenie CRP (0,1-10 mg/dl)	≤ 11 - mała aktywność
ocena aktywności choroby według pacjenta (VAS 0-10 cm)	>11 i ≤ 26 - umiarkowana aktywność
ocena aktywności choroby według lekarza (VAS 0-10 cm)	>26 - duża aktywność
CDAI	
liczba bolesnych stawów (0-28)	
liczba obrzękniętych stawów (0-28)	$\leq 2,8$ - remisja
ocena aktywności choroby według pacjenta (VAS 0-10 cm)	≤ 10 - mała aktywność
ocena aktywności choroby według lekarza (VAS 0-10 cm)	>10 i ≤ 22 - umiarkowana aktywność
	>22 - duża aktywność

DAS i DAS28 wylicza się ze wzoru wykorzystując następujące dane: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów w badaniu klinicznym, wartość CRP lub OB oraz VAS aktywności choroby według pacjenta. W DAS ocenia się bolesność 68 i obrzęk 66 stawów (nie ma możliwości klinicznej oceny obrzęku stawów biodrowych), natomiast w DAS28 ocenia się bolesność i obrzęk 28 stawów [24]. W badaniu obejmującym 735 pacjentów przeprowadzonym przez Smolen'a i wsp. wykazano dobrą korelację pomiędzy wskaźnikami DAS i DAS28. Pozwala to na zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej wskaźnika DAS28 w związku z prostszym sposobem przeprowadzenia oceny [26]. Wskaźniki SDAI i CDAI wylicza się jako sumę liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, VAS aktywności choroby według pacjenta i lekarza, a w przypadku SDAI również wartości CRP (CDAI można wyliczyć wyłącznie na podstawie parametrów klinicznych) [24]. W badaniu przeprowadzonym przez Dhaon'a i wsp. wykazano silną korelację pomiędzy DAS28, SDAI i CDAI podczas oceny pacjentów na pierwszej wizycie. Natomiast SDAI i CDAI zdecydowanie lepiej niż DAS28 pozwalały określić

remisję choroby. Pacjenci spełniający kryterium remisji według DAS28 mieli znacznie większą aktywność choroby resztkowej w porównaniu z chorymi uzyskującymi remisję według SDAI i CDAI [27]. Również wytyczne EULAR z 2016 roku wskazują na wyższość wskaźników SDAI i CDAI w ocenie aktywności choroby. Oba silnie korelują z brakiem subklinicznego zapalenia błony maziowej stwierdzonym w badaniu ultrasonograficznym (USG). W związku z mniejszym uzależnieniem od wartości parametrów zapalnych dają bardziej wiarygodne wyniki w przypadku terapii inhibitorami JAK oraz inhibitorami IL-6, które silnie wpływają na wartość wskaźników ostrej fazy [22]. Obecnie w definiowaniu remisji RZS należy opierać się na zaleceniach ACR/EULAR, według których remisję można rozpoznać gdy wskaźnik SDAI jest $\leq 3,3$, lub spełnione są wszystkie następujące warunki: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dl i VAS aktywności choroby wg pacjenta ≤ 1 cm [28].

W ocenie aktywności RZS wykorzystuje się również kwestionariusz oceny zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ). Składa się on z 20 pytań oceniających stopień utrudnienia wykonywania codziennych czynności. Końcowy wynik mieści się w przedziale 0-3. HAQ jest bardzo użytecznym narzędziem w ocenie odpowiedzi na leczenie. Na jego wynik wpływa zarówno aktualna aktywność choroby jak i dokonane uszkodzenia w układzie ruchu [24].

Pomocniczą rolę w ocenie aktywności RZS odgrywa badanie USG, pozwalające na monitorowanie progresji destrukcji stawowych oraz rozpoznanie utrzymującego się aktywnego zapalenia błony maziowej pomimo uzyskania klinicznej remisji. Jednakże zastosowanie USG wymaga odpowiedniego sprzętu i kwalifikacji personelu [22, 29].

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej naukowych doniesień o zastosowaniu hematologicznych parametrów stanu zapalnego: stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR, ang. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio), stosunek trombocytów do limfocytów (PLR, ang. Platelet-to-Lymphocyte ratio) oraz stosunek monocytów do limfocytów (MLR, ang. Monocyte-to-Lymphocyte ratio). W przeprowadzonych badaniach wykazano ich pozytywną korelację z klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi parametrami aktywności RZS [30-32].

1.1.7. Leczenie

Podstawową rolę w terapii RZS odgrywają leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), które nie tylko zmniejszają objawy choroby, ale przede wszystkim zapobiegają nieodwracalnym uszkodzeniom stawów. Wśród LMPCh wyróżniamy dwie podstawowe

grupy: syntetyczne LMPCh (sLMPCh) i biologiczne LMPCh (bLMPCh). Pierwsza grupa dodatkowo dzieli się na konwencjonalne sLMPCh (ksLMPCh) oraz celowane sLMPCh (csLMPCh). Na ksLMPCh składają się: metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazyna (SS) oraz leki przeciwmalaryczne takie jak chlorochina (CQ) i hydroksychlorochina (HCQ). Do csLMPCh należą inhibitory kinaz janusowych JAK: tofacytytib, baricytytib i upadacytytib. Do grupy bLMPCh należą: inhibitory TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab), inhibitory IL-6 (tocylizumab) oraz leki o innym mechanizmie działania niż antycytokinowy (abatacept i rytuksymab). W terapii RZS pomocnicze zastosowanie w okresie zaostrzeń choroby znajdują również glikokortykosteroidy (GKS) [21, 22].

Rekomendacje EULAR z 2016 roku podkreślają konieczność szybkiego rozpoczęcia terapii LMPCh bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania RZS [22]. Szybkie rozpoczęcie leczenia w okresie tzw. okna terapeutycznego daje niepowtarzalną możliwość uzyskania znacząco lepszej odpowiedzi na terapię [33]. Celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej lub przynajmniej małej aktywności choroby (jeżeli osiągnięcie remisji jest niemożliwe). Cel ten powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 miesięcy, a istotna poprawa, rozumiana jako zmniejszenie aktywności choroby o przynajmniej 50%, w ciągu 3 miesięcy. Jeżeli nie uda się osiągnąć celu w ciągu 6 miesięcy należy zmodyfikować leczenie. Dodatkowo nie osiągnięcie istotnej poprawy po 3 miesiącach powinno spowodować modyfikację stosowanej terapii, która może polegać np. na zwiększeniu dawki stosowanego leku, zmianie drogi jego podania czy dodatkowych dostawowych iniekcjach GKS [22].

Leczeniem pierwszego wyboru jest MTX stosowany w monoterapii [22]. Nie zaleca się terapii skojarzonej ksLMPCh jako leczenia pierwszego rzutu, ponieważ nie wykazano istotnej różnicy w porównaniu z monoterapią, a związana była z większym ryzykiem działań niepożądanych [34]. MTX w postaci podskórnej cechuje się większą skutecznością działania niż w postaci doustnej, przy porównywalnym, lub nawet korzystniejszym profilu działań niepożądanych (mniej objawów ze strony przewodu pokarmowego) [35]. Może być to związane z wysoce zmienną absorpcją MTX z jelit po podaniu doustnym. Wyniki badań wskazują, że biodostępność doustnej postaci MTX waha się od 20% do 100% pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ta zmienność w absorpcji może być skutkiem polimorfizmu w genie SC19A1, który koduje transporter odpowiedzialny za transport MTX z jelit do krwioobiegu [36]. W badaniu przeprowadzonym przez Schiff'a i wsp. wykazano, że biodostępność MTX podawanego doustnie osiąga plateau przy dawce 15mg na tydzień i dalsze zwiększenie dawki nie

powoduje już odpowiedniego wzrostu jego stężenia w surowicy. Natomiast podskórny MTX cechuje się liniowym proporcjonalnym do podanej dawki wzrostem ekspozycji ogólnoustrojowej, który nie osiąga plateau [37]. U pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania MTX oraz w przypadku jego nietolerancji w leczeniu pierwszego rzutu należy rozważyć LEF lub SS. Na początku terapii lub w razie zmiany ksLMPCh zaleca się zastosowanie krótkoterminowej terapii GKS, która powinna zostać odstawiona najszybciej jak to klinicznie możliwe (najlepiej nie dłużej niż 3 miesiące) [22].

W przypadku braku uzyskania celu terapii za pomocą leczenia pierwszego rzutu postępowanie zależy od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (Tab. 3). W przypadku ich nieobecności zaleca się zmianę lub dołączenie drugiego ksLMPCh. Natomiast u pacjentów z obecnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi należy w terapii dołączyć bLMPCh lub csLMPCh [22].

Tabela 3. Niekorzystne czynniki rokownicze w RZS

-
- Wysoka lub umiarkowana (po leczenia ksLMPCh) aktywność choroby
 - Obecność RF/ACPA, zwłaszcza w dużym mianie
 - Wczesne powstanie nadżerek
 - Wysokie wartości wykładników stanu zapalnego
 - Duża liczba obrzękniętych stawów
 - Nieskuteczność terapii co najmniej dwoma ksLMPCh.
-

W Polsce możliwość zastosowania bLMPCh i csLMPCh regulowana jest przez zapisy programu lekowego NFZ B.33. zatytułowanego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” [38]. Do programu kwalifikowani są pacjenci z dużą aktywnością choroby według wskaźników DAS, DAS28 lub SDAI, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma ksLMPCh, z których każdy stosowany był przez co najmniej 3 miesiące. Możliwa jest również kwalifikacja do programu pacjentów po niepowodzeniu leczenia wyłącznie MTX przez co najmniej 3 miesiące jeżeli występują niekorzystne czynniki rokownicze.

W przypadku pacjentów z wczesnym zapaleniem stawów, u których występują czynniki ryzyka przewlekłej artropatii, wytyczne EULAR z 2016 roku zalecają rozpoczęcie terapii LMPCh, pomimo nie spełniania przez nich kryteriów klasyfikacyjnych RZS. Lekiem pierwszego wyboru jest MTX [23].

1.2. Ultrasonografia w reumatoidalnym zapaleniu stawów

1.2.1. Rola badania ultrasonograficznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów

W ciągu ostatnich kilkunastu lat obserwuje się coraz szersze wykorzystanie ultrasonografii przez reumatologów w ich codziennej praktyce klinicznej. USG staje się podstawowym narzędziem w pracy reumatologa, stanowiąc dobre uzupełnienie badania klinicznego [39].

Pomimo, że ultrasonograficzna ocena stawów nie została ujęta ani w kryteriach klasyfikacyjnych, ani w kryteriach remisji RZS, to wytyczne EULAR podkreślają jej pomocniczą rolę w diagnostyce i monitorowaniu chorych na RZS [22, 40]. Liczne publikacje wskazują, że badanie USG jest zdecydowanie czulsze w wykrywaniu zapalenia błony maziowej (synovitis) w porównaniu do oceny klinicznej [40, 41]. USG odgrywa szczególnie istotną rolę w diagnostyce pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym, sugerującym RZS, którzy jednak nie spełniają kryteriów klasyfikacyjnych opartych na badaniu klinicznym [40]. USG pozwala rozróżnić zapalenie błony maziowej od zapalenia wynikającego z innych patologii, dzięki czemu ułatwia diagnostykę różnicową i postawienie ostatecznego rozpoznania [41].

W badaniu przeprowadzonym przez Rezaei'a i wsp. w grupie 103 pacjentów z podejrzeniem zapalenia stawów wykazano, że pewność reumatologa co do potwierdzenia obecności synovitis po wyłączonej ocenie klinicznej wynosiła 33% i wzrastała do 71,8% po wykonaniu badania USG. W odniesieniu do rozpoznania RZS proporcje te wynosiły 31,1% przed i 61,2% po przeprowadzeniu oceny stawów pod kontrolą USG. Wstępne rozpoznanie postawione na podstawie badania ultrasonograficznego było zgodne w 95% z ostateczną diagnozą [42].

W innym badaniu, przeprowadzonym na 831 pacjentach z wczesnym klinicznie potwierdzonym zapaleniem stawów, oceniono rolę USG w postawieniu ostatecznej diagnozy. Wykazano największą korzyść wynikającą z oceny układu ruchu pod kontrolą USG w odniesieniu do grupy pacjentów bez obecności przeciwciała ACPA. W grupie tej zgodność wstępnego rozpoznania z ostateczną diagnozą była o 9% wyższa jeżeli w ocenie wykorzystano USG [43].

Obecnie duży nacisk kładzie się na wczesne rozpoznanie RZS i szybkie wdrożenie leczenia, w okresie w którym pacjent znajduje się jeszcze w tzw. oknie terapeutycznym [44]. W kontekście tym wykorzystanie USG w diagnostyce RZS zwłaszcza wśród pacjentów z niejednoznacznym obrazem klinicznym wydaje się być istotne [39, 44].

Również w przypadku chorych z wczesnym zapaleniem stawów wytyczne EULAR podkreślają rolę USG w identyfikacji pacjentów z istotnym ryzykiem rozwoju przewlekłej artropatii, którzy powinni otrzymać terapię LMPCh [23, 40]. Stwierdzenie w USG zapalenia błony maziowej pozytywnie koreluje z rozwojem nadżerek [40]. Liczne badania wykazały szczególną zależność pomiędzy stwierdzeniem wzmożonego unaczynienia w opcji Dopplera mocy (ang. Power Doppler, PD), a progresją zmian radiologicznych [41]. W badaniu przeprowadzonym przez Kitchen i wsp. u 30 pacjentów wykazano, że nasilenie zmian w PD jest pozytywnie skorelowane ze stężeniem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) w surowicy [45]. VEGF jest kluczowym mediatorem odpowiedzialnym za neoangiogenezę w błonie maziowej i powstanie inwazyjnej łuszczyki stawowej, prowadzącej do powstawania nadżerek [17, 45].

Badanie USG jest bardzo przydatne w celu stwierdzenia obecności nadżerek. Czułość USG zdecydowanie przewyższa klasyczną radiografię, a zbliżona jest do rezonansu magnetycznego [46]. Wczesne powstanie nadżerek należy do niekorzystnych czynników rokowniczych. Stwierdzenie obecności nadżerek w badaniu USG pozwala na identyfikację pacjentów wymagających bardziej agresywnej terapii [22].

Dużą przewagą oceny ultrasonograficznej nad badaniem fizykalnym stawów jest możliwość wykrycia resztkowego zapalenia błony maziowej [41]. Wzmożone unaczynienie w PD, świadczące o aktywnym synovitis, stwierdzone jest podczas badania USG u 15-62% chorych na RZS w okresie klinicznej remisji [40]. W wielu badaniach opublikowanych na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat wykazano, że subkliniczne zapalenie stawów jest istotnie skorelowane z progresją radiologiczną. Stwierdzenie sygnału PD w ocenie ultrasonograficznej stawów u chorych na RZS będących w klinicznej remisji silnie korelowało z rozwojem nadżerek [40, 44]. Między 19 a 30% pacjentów z subklinicznym zapaleniem stawów wykazywało progresję radiologiczną w dalszej ocenie [47].

Z drugiej strony w badaniu TaSER przeprowadzonym u 111 pacjentów i w badaniu ARCTIC, w którym wzięło udział 238 chorych, wykazano, że stosowanie USG w monitorowaniu terapii RZS prowadziło do zastosowania intensywniejszego leczenia, natomiast nie było związane z istotnie lepszymi wynikami klinicznymi, w porównaniu do monitorowania pacjentów w tradycyjny sposób [48, 49].

1.2.2. Ultrasonograficzne skale oceny nasilenia zapalenia stawów

W opisie ultrasonograficznych zmian stawowych stosuje się ogólnie przyjęte definicje opracowane przez grupę OMERACT (ang. Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) [50].

W opisie badania USG stawów, aby wyrazić stopień nasilenia zapalenia błony maziowej można posłużyć się skalą półilościową. Zastosowanie skali półilościowej w ocenie USG pacjentów z zapaleniem stawów zostało po raz pierwszy zaproponowane przez Szkudlareka i wsp. w 2003 roku. Wysięk, przerost błony maziowej i unaczynienie w PD były oceniane osobno w czterostopniowej skali półilościowej [41, 51]. Obecnie wykorzystuje się zaproponowaną przez grupę roboczą EULAR-OMERACT do spraw ultrasonografii zmodyfikowaną wersję powyższej skali, w której ocenia się osobno dwa parametry: przerost błony maziowej i unaczynienie w PD (Tab. 4) [50].

Tabela 4. Półilościowe skale EULAR-OMERACT nasilenia zapalenia błony maziowej

	Przerost błony maziowej	Unaczynienie w PD	Skala łączona
Stopień 0	Brak przerostu błony maziowej niezależnie od obecności wysięku	Brak sygnału Dopplera	Brak przerostu błony maziowej i unaczynienia w PD
Stopień 1	Minimalny przerost błony maziowej z lub bez wysięku nie przekraczający poziomej linii łączącej powierzchnie kości tworzących staw	Do 3 pojedynczych sygnałów Dopplera, lub 1 sygnał zlewny i 2 pojedyncze sygnały, lub 2 sygnały zlewne	Przerost błony maziowej 1 stopnia i unaczynienie w PD $\leq$ 1 stopnia
Stopień 2	Umiarkowany przerost błony maziowej z lub bez wysięku wykraczający poza linię stawową z płaską, lub wklęsłą górną powierzchnią	$>$ Stopień 1, ale $\leq 50\%$ sygnałów Dopplera w całym polu badania	Przerost błony maziowej 2 stopnia i unaczynienie w PD $\leq$ 2 stopnia, lub przerost błony maziowej 1 stopnia i unaczynienie w PD 2 stopnia
Stopień 3	Nasilony przerost błony maziowej z lub bez wysięku wykraczający poza linię stawową z wypukłą górną powierzchnią	$>$ Stopień 2 ($>50\%$ sygnałów Dopplera w całym polu badania)	Przerost błony maziowej 3 stopnia i unaczynienie w PD $\leq$ 3 stopnia, lub przerost błony maziowej 1-2 stopnia i unaczynienie w PD 3 stopnia

W związku z nową definicją synovitis w zmodyfikowanej wersji skali półilościowej nie bierze się pod uwagę wysięku podczas oceny stawów w trybie B. Grupa

robocza EULAR-OMERACT do spraw ultrasonografii przedstawiła również nową łączoną skalę półilościową, w której wspólnie ocenia się przerost błony maziowej i unaczynienie w PD (Tab. 4) [50].

Przeprowadzone obserwacje wykazały doskonałą zgodność pomiędzy lekarzami co do oceny nasilenia zapalenia błony maziowej z wykorzystaniem obydwu półilościowych skal EULAR-OMERACT [50, 52].

W ocenie stopnia nasilenia zmian nadżerkowych u chorych na RZS można zastosować czterostopniową półilościową skalę zaproponowaną przez Szkudlarkę. W skali tej stopień 0 oznacza brak nadżerek. Jako stopień 1 określa się nierówność powierzchni kości bez powstania ubytku widocznego w dwóch płaszczyznach. O stopniu 2 mówi się gdy ubytek na powierzchni kostnej widoczny jest już w dwóch płaszczyznach. Natomiast stopień 3 to ubytek kostny powodujący rozległą destrukcję kości [51]. Na podstawie wielkości nadżerek mierzonych w milimetrach można je również dzielić na: małe o wymiarach <2 mm, średnie o wymiarach 2-4 mm i duże o wymiarach >4 mm [53].

1.3. Zespół metaboliczny

1.3.1. Definicje zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny (ZM) jest terminem określającym współwystępowanie powiązanych ze sobą zaburzeń metabolicznych, zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych (CVD, ang. cardiovascular disease) oraz cukrzycy typu 2 [54].

Pierwsze próby opisu zaburzeń metabolicznych obecnie określanych jako ZM sięgają 1920 roku, kiedy to Kylin zaobserwował częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii i dny moczanowej. Później w 1947 roku Vague opisał powiązanie występowania otyłości brzusznej z CVD i cukrzycą typu 2. Za twórcę koncepcji zespołu metabolicznego uważa się Reavena, który w 1988 roku określił współwystępowanie insulinooporności, upośledzonej tolerancji glukozy, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii jako „zespół X”. W tej definicji nie ujęta została otyłość [55, 56]. Rok później Kaplan zaproponował nową nazwę zespołu „śmiertelny kwartet”, definiowanego jako koegzystencja otyłości brzusznej, nieprawidłowej tolerancji glukozy, hipertriglicydemii i nadciśnienia tętniczego. Obecnie dla określenia powyżej opisanych zaburzeń metabolicznych przyjęto termin „zespół metaboliczny” [54, 55].

Pierwszą organizacją, która w 1999 roku zaproponowała kryteria diagnostyczne ZM była Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization). Za główne kryterium rozpoznania zespołu przyjęto występowanie insulinooporności lub jej równoważnika pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo, upośledzonej tolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2. Do kryteriów dodatkowych należy: otyłość brzuszna, podwyższone stężenie triglicerydów (TG), małe stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, ang. high-density lipoprotein cholesterol), nadciśnienie tętnicze i mikroalbuminuria (Tab. 5) [57]. Definicja ta pozwala na identyfikację pacjentów szczególnie narażonych na rozwój cukrzycy typu 2, u których dodatkowo występują czynniki ryzyka CVD. Dużą wadą definicji WHO jest jej utrudnione stosowanie w codziennej praktyce klinicznej z powodu konieczności oznaczania mikroalbuminurii, wykonania doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, ang. oral glucose tolerance test) oraz obliczania oporności na insulinę metodą klamry euglikemicznej [56]. Dodatkowo w badaniach z wykorzystaniem tomografii komputerowej wykazano, że pomiar obwodu talii koreluje lepiej z całkowitą objętością tłuszczu wisceralnego niż zastosowany w definicji WHO wskaźnik WHR (ang. Waist Hip Ratio) obliczany jako stosunek obwodu talii do obwodu bioder [55].

Tabela 5. Definicja ZM opracowana przez WHO w 1999 roku

Warunek niezbędny do rozpoznania
Insulinooporność lub nieprawidłowa glikemia na czczo lub upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2
Kryteria dodatkowe – 2 z poniższych:
Otyłość centralna: wskaźnik WHR > 0,9 (mężczyźni) lub wskaźnik WHR > 0,85 (kobiety) lub BMI >30 kg/m ²
Dyslipidemia: stężenie TG ≥ 150 mg/dl lub HDL-C < 35 mg/dl (mężczyźni) lub HDL-C < 39 mg/dl (kobiety)
Ciśnienie tętnicze ≥ 140/90 mmHg lub leczone nadciśnienie tętnicze
Mikroalbuminuria: wydalenie albumin z moczem ≥ 20 µg/min lub stosunek albuminy/kreatyniny ≥ 30 mg/g

W tym samym roku Europejska Grupa Badań nad Insulinoopornością (EGIR, ang. The European Group for the Study of Insulin Resistance) przedstawiła swoją definicję ZM (Tab. 6), będącą modyfikacją kryteriów diagnostycznych WHO. Insulinooporność nadal pozostała podstawowym kryterium niezbędnym do postawienia rozpoznania, jednakże

definicja ta kładła większy nacisk na występowanie otyłości brzusznej (do której rozpoznania wykorzystano obwód talii). Pomimo braku kryterium mikroalbuminurii definicja ta jest również trudna w codziennym wykorzystaniu ze względu na kryterium insulinooporności. Dodatkowo nie uwzględnia pacjentów chorujących na cukrzycę, u których aż w 70% stwierdza się cechy ZM [55, 56].

Tabela 6. Definicja ZM opracowana przez EGIR w 1999 roku

Warunek niezbędny do rozpoznania
Insulinooporność (stężenie insuliny w osoczu > 75 percentyla)
Kryteria dodatkowe – 2 z poniższych:
Otyłość centralna: obwód talii ≥ 94 cm (mężczyźni) lub ≥ 80 cm (kobiety)
Dyslipidemia: stężenie TG ≥ 150 mg/dl lub HDL-C < 39 mg/dl (kobiety i mężczyźni)
Ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg lub leczone nadciśnienie tętnicze
Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl lub upośledzona tolerancja glukozy, ale nie cukrzyca

W 2001 roku Trzeci Panel Leczenia Dorosłych Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej - (NCEP ATP III, ang. National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel) przedstawił nową wersję definicji ZM (Tab. 7), w której po raz pierwszy zrezygnowano z obliczania insulinooporności. Wśród kryteriów znalazła się otyłość centralna, która jest ściśle skorelowana z opornością na insulinę. Definicja ta miała być z założenia łatwa w stosowaniu. Nie wskazano głównego kryterium rozpoznania, lecz wszystkie jej składowe traktowane są równorzędnie. Do rozpoznania ZM konieczne jest spełnienie 3 z 5 kryteriów [58]. Wadą definicji NCEP ATP III jest nieuwzględnienie różnic populacyjnych w ocenie otyłości brzusznej na podstawie obwodu talii [56].

Tabela 7. Definicja ZM opracowana przez NCEP ATP III w 2001 roku

Warunek niezbędny do rozpoznania – 3 z poniższych:
Obwód talii ≥ 102 cm (mężczyźni) lub ≥ 88 cm (kobiety)
Stężenie TG ≥ 150 mg/dl
Stężenie HDL-C < 40 mg/dl (mężczyźni) lub < 50 mg/dl (kobiety)
Ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg
Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl lub cukrzyca typu 2

Kolejną wersję definicji ZM zaproponowała w 2005 roku Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, ang. International Diabetes Federation) (Tab. 8). W przeciwieństwie do kryteriów diagnostycznych NCEP ATP III za nadrzędny warunek konieczny do rozpoznania ZM przyjęto występowanie otyłości centralnej. Uzasadniono to tym, że otyłość brzuszna jest silniej skorelowana z innymi składowymi ZM niż jakikolwiek inny parametr [56]. Podobnie jak w definicji opracowanej przez NCEP ATP III nie uwzględniono insulinooporności. Uznano, że otyłość brzuszna jest z nią na tyle mocno skorelowana, że dodatkowe jej obliczanie nie jest konieczne, a jedynie utrudnia zastosowanie kryteriów w codziennej praktyce. Wykazano, że w grupie pacjentów z BMI (ang. body mass index, wskaźnik masy ciała) na porównywalnym poziomie osoby z większą objętością tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej (ocenianej na podstawie obwodu talii) cechowały się istotnie większym ryzykiem sercowo-naczyniowym i cukrzycy typu 2. Otyłość centralna jest niezależnym od BMI czynnikiem ryzyka CVD [55]. W definicji IDF zdecydowano się na zastosowanie zróżnicowanych populacyjnie kryteriów otyłości brzusznej wyliczanej na podstawie obwodu talii. Dla Europejczyków jest to obwód talii ≥ 94 cm dla mężczyzn i ≥ 80 cm dla kobiet. Dodatkowo w przypadku BMI >30 kg/m² pomiar obwodu talii nie jest konieczny do stwierdzenia otyłości centralnej. Dodatkowo zmodyfikowano kryterium rozpoznania nieprawidłowej glikemii na czczo [54, 55]. IDF przedstawiła także listę dodatkowych kryteriów związanych z ZM, ale nie ujętych w podstawowej definicji. Są to między innymi: stężenie leptyny, adiponektyny, apolipoproteiny B, cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, ang. low-density lipoprotein cholesterol), wolnych kwasów tłuszczowych, cytokin prozapalnych, CRP oraz inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, ang. plasminogen activator inhibitor 1). Pewnym zastrzeżeniem do definicji IDF jest brak możliwości rozpoznania ZM u osób bez otyłości brzusznej, podczas gdy definicja NCEP-ATP III dopuszcza taką możliwość [56].

Tabela 8. Definicja ZM opracowana przez IDF w 2005 roku

Warunek niezbędny do rozpoznania
Otyłość centralna: obwód talii ≥ 94 cm (mężczyźni) lub obwód talii ≥ 80 cm (kobiety) lub BMI >30 kg/m ²
Kryteria dodatkowe – 2 z poniższych:
Stężenie TG ≥ 150 mg/dl lub leczenie hipertriglicerydemii
Stężenie HDL-C < 40 mg/dl (mężczyźni) lub < 50 mg/dl (kobiety) lub leczenie niskiego stężenia HDL-C
Ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego
Glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2

Współistnienie wielu definicji ZM utrudnia porównywanie danych pochodzących z publikacji, w których wykorzystano różne kryteria rozpoznania zespołu. W związku z istniejącą potrzebą stworzenia jednej uniwersalnej definicji ZM, w 2009 roku kilka organizacji m.in. IDF, Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (ang. American Heart Association, AHA), Narodowy Instytut Serca, Płuc i Krwi (ang. National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) wspólnie opublikowały nową ujednoliconą definicję ZM (Tab. 9) [59].

Tabela 9. Definicja ZM opracowana przez IDF/AHA/NHLBI w 2009 roku

Warunek niezbędny do rozpoznania – 3 z poniższych:
Otyłość centralna: obwód talii ≥ 94 cm (mężczyźni) lub obwód talii ≥ 80 cm (kobiety)
Stężenie TG ≥ 150 mg/dl lub leczenie hipertriglicerydemii
Stężenie HDL-C < 40 mg/dl (mężczyźni) lub < 50 mg/dl (kobiety) lub leczenie niskiego stężenia HDL-C
Ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego
Glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2

Uzgodniono, że obecność otyłości brzusznej nie powinna być warunkiem niezbędnym do postawienia rozpoznania, lecz jednym z pięciu równorzędnych kryteriów. Do postawienia diagnozy ZM konieczne jest spełnienie 3 z 5 kryteriów. Utrzymano zalecenie, aby w

określaniu otyłości brzusznej na podstawie obwodu talii stosować zróżnicowane populacyjnie kryteria [59].

Nowe kryteria diagnostyczne ZM są prostym narzędziem znajdującym zastosowanie zarówno w badaniach naukowych jak i codziennej praktyce lekarskiej [59].

1.3.2. Patogeneza zespołu metabolicznego

Etiopatogeneza ZM wciąż nie jest w pełni poznana. Powszechnie wiadomo, że za jego rozwój odpowiedzialne są zarówno predyspozycje genetyczne jak również czynniki środowiskowe, takie jak wysokokaloryczna dieta oraz mała aktywność fizyczna. Uważa się, że u podłoża zmian metabolicznych leży otyłość trzewna i insulinooporność [55, 60]. Ważniejsze niż całkowita zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie jest jej rozmieszczenie. ZM obserwuje się również u pacjentów z prawidłowym BMI, jednakże osoby takie zwykle cechują się przewagą wisceralnej tkanki tłuszczowej zgromadzonej w górnej połowie ciała [60]. Tkanka tłuszczowa nie jest jedynie narządem służącym magazynowaniu energii, ale pełni w organizmie także ważną funkcję endokrynną i parakrynną, wydzielając liczne cytokiny oraz substancje zwane adipokinami. Rodzaj i proporcje wydzielanych substancji zależą od umiejscowienia i ilości tkanki tłuszczowej [61].

W następstwie nadmiernej podaży kalorii dochodzi do hipertrofii tworzących tkankę tłuszczową adipocytów. Postępujące ich powiększanie prowadzi do zaburzonego ukrwienia i w konsekwencji do niedotlenienia. Wykazano, że hipoksja jest przyczyną rozwoju lokalnego stanu zapalnego. Stymuluje napływ makrofagów, wydzielanie cytokin prozapalnych ($\text{TNF}\alpha$ i IL-6), PAI-1, wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, ang. free fatty acids) oraz licznych adipokin, takich jak: leptyna, rezystyna, wisfatyna czy lipokaina 2 [54]. Leptyna jest jedną z najważniejszych adipokin. Reguluje pobieranie pokarmu poprzez hamowanie apetytu. Dodatkowo ma działanie prozapalne, a w następstwie pobudzenia układu współczulnego hipertensynogenne. Wpływa także na metabolizm insuliny, osłabiając jej działanie i prowadząc do insulinooporności. Stężenie leptyny w surowicy rośnie wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej [54, 61]. Do powstania insulinooporności przyczyniają się także rezystyna i lipokaina 2. Natomiast wisfatyna hamuje sekrecję insuliny przez komórki β trzustki prowadząc do hiperglikemii [61]. W przeciwieństwie do innych adipokin adiponektyna zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę i ma działanie przeciwzapalne. U osób ze zwiększoną masą ciała obserwuje się zmniejszone jej stężenie [60, 61].

Liczne doniesienia naukowe wskazują, że ważnym zjawiskiem prowadzącym do rozwoju insulinooporności związanej z dodatnim bilansem energetycznym jest stres oksydacyjny. Nadmiar substancji energetycznych napływających do adipocytów pod postacią glukozy i FFA powoduje produkcję zwiększonej ilości acetylo-CoA oraz NADP (ang. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, fosforan dinukleotydu nikotynamido adeninowego), czego konsekwencją jest wzrost syntezy reaktywnych form tlenu (ROS, ang. reactive oxygen species) [60]. Do ich produkcji przyczyniają się także, poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, wydzielane przez tkankę tłuszczową adipokiny [61]. W celu ochrony przed szkodliwym działaniem podwyższonego stężenia ROS komórki tkanki tłuszczowej uruchamiają liczne mechanizmy obronne. Wzrost stężenia FFA w adipocytach powoduje osłabienie przekazywania w receptorach insulinozależnych prowadząc do wzrostu insulinooporności i zmniejszania wychwytu glukozy. Dodatkowo uwalnianie przez tkankę tłuszczową FFA powoduje, że wzrasta ich stężenie w komórkach wątroby i tkance mięśniowej. W następstwie mechanizmów adaptacyjnych narasta insulinooporność również w tych tkankach [60]. W warunkach insulinooporności upośledzeniu ulega pobieranie glukozy przez komórki, a także dochodzi do nasilenia glikogenolizy w hepatocytach. Oba te zjawiska prowadzą do hiperglikemii. Konsekwencją zaburzonego działania insuliny jest kompensacyjna hiperinsulinemia w następstwie wzmożonej aktywności komórek β trzustki. Degeneracja przeciążonych komórek β trzustki, do której przyczynia się również utrzymujące się wysokie stężenie FFA, odpowiada za rozwój cukrzycy typu 2 [54]. Zarówno hiperinsulinemia jak i hiperglikemia prowadzą do rozwoju nadciśnienia tętniczego poprzez aktywację układu renina-angiotensyna, upośledzenie działania śródbłonna oraz uwalnianie czynników obkurczających naczynia np. endotelina 1 [60].

Insulinooporność zwiększa lipolizę w adipocytach i uwalnianie FFA, które następnie transportowane są do wątroby, gdzie służą do syntezy VLDL (lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, ang. very low-density lipoproteins). Dodatkowo w warunkach oporności tkanek na insulinę dochodzi do zmniejszenia aktywności osoczowej lipazy lipoproteinowej, odpowiedzialnej m. in. za katabolizm VLDL. Nasiloną syntezą i upośledzone usuwanie VLDL jest przyczyną wzrostu stężenia TG w surowicy. Hipertriglicerydemia inicjuje mechanizm wymiany za pośrednictwem białka CETP (białko transportujące estry cholesterolu, ang. cholesteryl ester transfer protein) estrów cholesterolu i TG pomiędzy VLDL a HDL (lipoproteiny o wysokiej gęstości, ang. high-density lipoproteins) i LDL (lipoproteiny o niskiej gęstości, ang. low-density lipoproteins). Prowadzi to do powstania cząsteczek HDL i LDL bogatych w triglicerydy, które następnie

podlegają działaniu lipazy wątrobowej hydrolizującej TG. Dochodzi do powstania małych gęstych HDL i LDL oraz usuwania z krążenia przeładowanych triglicerydami HDL, które nie mogą już pełnić swojej przeciwmiażdżycowej funkcji (transportu zwrotnego cholesterolu z makrofagów znajdujących się w ścianach naczyń). Małe gęste LDL dużo łatwiej penetrują ścianę naczyń krwionośnych oraz są bardziej podatne na oksydacyjną modyfikację, przez co wychwytywane są przez receptory zmiatające makrofagów i tworzą ogniska miażdżycy [54, 60].

Wchodzące w skład ZM zaburzenia lipidowe pod postacią hipertriglicydemii i obniżonego stężenia HDL-C oraz towarzyszące im podwyższone stężenie małych gęstych LDL określa się mianem dyslipidemii aterogennej. Jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy. Związek dyslipidemii aterogennej z insulinoopornością został potwierdzony w wielu pracach naukowych [60].

Otyłość centralna i insulinooporność w następstwie opisanych powyżej mechanizmów prowadzą poprzez wydzielanie substancji o działaniu ogólnoustrojowym do zaburzenia metabolizmu glukozy, dyslipidemii, wzrostu wartości ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia procesu krzepnięcia oraz ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, a w konsekwencji do przyspieszonego rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych [54].

1.3.3. Epidemiologia i znaczenie zespołu metabolicznego

Dane epidemiologiczne wskazują na istotne rozpowszechnienie występowania ZM w USA i Europie. Według szacunków IDF zespół metaboliczny może dotyczyć 25% dorosłej populacji na świecie. Szacuje się, że zespół metaboliczny występuje u około 5% osób z prawidłową masą ciała, 22% z nadwagą, a w przypadku osób otyłych może dotyczyć aż 60% z nich [54].

Danych odnośnie częstości występowania ZM w Polsce dostarcza między innymi Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności (WOBASZ II) przeprowadzone w latach 2013-2014 na 6170 dorosłych mieszkańcach. Częstość ZM, określanego na podstawie nowej definicji z 2009 roku, oszacowano na 35,8%. ZM częściej występował wśród mężczyzn (39%) niż wśród kobiet (32,8%). Różnica ta była najwyższa w grupie wiekowej 20-39 lat i 40-59 lat. U obu płci częstość ZM wzrastała wraz z wiekiem, osiągając swój szczyt w grupie wiekowej 60-79 lat. Wśród kobiet najczęstszą stwierdzaną nieprawidłowością była otyłość brzuszna (64,7%), następnie wysokie ciśnienie tętnicze krwi (48,3%), a na 3 miejscu niskie stężenie HDL-C (32,8%).

Natomiast wśród mężczyzn najczęściej obserwowanym komponentem ZM było wysokie ciśnienie tętnicze krwi (62%), otyłość brzuszna znajdowała się na drugiej pozycji (55,2%), a za nią podwyższone stężenie glukozy (35,4%) [62].

W badaniu PONS (ang. Polish Norwegian Study) przeprowadzonym w latach 2010-2012 wśród 3862 mieszkańców województwa świętokrzyskiego w wieku od 45 do 64 lat określono częstość występowania ZM na 39,5% w oparciu o nową definicję z 2009 roku. Podobnie jak w badaniu WOBASZ II ZM częściej występował u mężczyzn (49,9%) niż u kobiet (34,3%). Najczęstszą stwierdzaną nieprawidłowością była otyłość brzuszna (75,1%), następnie wysokie ciśnienie krwi (71%), nietolerancja glukozy (37,3%) i hipertriglicerydemia (21,2%). Stosunkowo najrzadziej stwierdzano niskie stężenie HDL-C (15,9%) [63].

Liczne przeprowadzone na świecie badania wskazują na stale rosnącą częstość występowania ZM [56]. Znajduje to także potwierdzenie w danych epidemiologicznych dotyczących polskiej populacji. Porównanie badania WOBASZ II z badaniem WOBASZ I przeprowadzonym w latach 2003-2005 wskazuje na istotny wzrost rozpowszechnienia ZM. Odnotowano wzrost częstości występowania ZM o 3,3% u kobiet i 8,8% u mężczyzn. Największy wzrost obserwowano w grupie wiekowej od 60 do 74 lat, o odpowiednio 6,2% i 14%. Odsetek osób spełniających kryteria poszczególnych składowych ZM wzrósł niemal w każdej kategorii. Istotny spadek zaobserwowano jedynie w przypadku kryterium wysokiego ciśnienia tętniczego. Największy wzrost zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn wykazano w przypadku nieprawidłowego stężenia glukozy (odpowiednio o 8,7% i 16%). Częstość występowania otyłości brzusznej wzrosła wśród kobiet o 2,9%, a u mężczyzn o 4,4% [62].

ZM stanowi istotny czynnik ryzyka CVD i cukrzycy typu 2. Szacuje się, że obecność ZM zwiększa dwukrotnie ryzyko rozwoju CVD i nawet pięciokrotnie cukrzycy typu 2 [59]. Współistnienie cukrzycy z innym elementem składowym ZM zwiększa dwukrotnie ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z występowaniem jedynie cukrzycy [56]. Ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta wraz z liczbą obecnych składowych ZM [54]. Wykazano, że ZM odpowiedzialny jest za 1,5-krotny wzrost śmiertelności ogólnej i aż 2-krotny wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu INTERHEART, w którym wzięły udział 26903 osoby z 52 krajów wykazano, że ZM zwiększa ponad 2,5-krotnie ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego [64].

Rozpoznawanie ZM ma na celu identyfikację osób o zwiększonym ryzyku CVD oraz objęcie tych osób odpowiednią opieką medyczną w celu zapobiegania i ewentualnego leczenia powikłań [56].

1.4. Zaburzenia metaboliczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów

1.4.1. Kacheksja reumatoidalna

Choroby przebiegające z przewlekłym zapaleniem mogą prowadzić do rozwoju kacheksji, charakteryzującej się utratą beztłuszczowej masy ciała, przy zachowaniu lub nawet wzroście masy tłuszczowej. W przypadku RZS powyższe zaburzenia składu ciała określa się mianem kacheksji reumatoidalnej (RC, ang. rheumatoid cachexia). RC może dotyczyć 1/5 chorych na RZS [65]. Uważa się, że rozwój RC związany jest z nadmierną produkcją cytokin prozapalnych, zwiększonym katabolizmem białek oraz małą aktywnością fizyczną chorych [66]. W przypadku RC całkowita masa ciała zwykle nie ulega obniżeniu, a utrata tkanki mięśniowej kompensowana jest przez wzrost masy tłuszczowej. Tak więc u 80% pacjentów nie obserwuje się zmian wskaźnika BMI. W przeciwieństwie do RC, w klasycznej kacheksji np. w przebiegu procesu nowotworowego dochodzi do utraty zarówno tłuszczowej jak i beztłuszczowej masy ciała i obniżenia BMI. U pacjentów z kacheksją reumatoidalną nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej może prowadzić do rozwoju insulinooporności i zespołu metabolicznego [67]. Elkan i wsp. wykazali istotną zależność pomiędzy RC a częstością występowania ZM, zwiększonego obwodu talii, nadciśnienia tętniczego i obniżonego stężenia LDL-C u chorych na RZS [68].

1.4.2. Występowanie otyłości i zespołu metabolicznego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Według WHO nadwaga i otyłość definiowane są jako podwyższenie wskaźnika BMI odpowiednio powyżej 25 i 30 kg/m² [69]. Otyłość uważana jest za czynnik ryzyka rozwoju RZS. U otyłych pacjentów występują zaburzenia związane z patofizjologią RZS: zwiększona aktywność prozapalna, zwiększony poziom estrogenów i obniżony poziom witaminy D [67]. W metaanalizie obejmującej 11 badań wykazano, że pacjenci z nadwagą lub otyłością mieli istotnie zwiększone ryzyko rozwoju RZS w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI. Wartości względnego ryzyka wyniosły odpowiednio 1,15 i 1,31 [70].

Silna korelacja występowania ZM i RZS została potwierdzona w wielu pracach naukowych [71]. Według dużej metaanalizy przeprowadzonej przez Hallajzadeh'a i wsp. obejmującej 70 badań z lat 2000-2016 częstość występowania ZM wśród pacjentów chorujących na RZS wynosiła 30,65%. W populacji europejskiej wykorzystując kryteria

IDF, ZM stwierdzono u 35,2% chorych na RZS. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością była otyłość brzuszna, następnie nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Według powyższej analizy ryzyko ZM u chorych na RZS było o 45% wyższe niż w grupie zdrowych osób [58].

RZS wiąże się ze zwiększoną częstością występowania otyłości centralnej i ZM, ale ich wpływ na aktywność choroby, jej przebieg i odpowiedź na leczenie wciąż nie jest w pełni poznany.

1.4.3. Wpływ zaburzeń metabolicznych na aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów

Prowadzone w ostatnich latach badania w grupie chorych na RZS sugerują istnienie zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej i innych cech ZM, a aktywnością zapalną choroby i odpowiedzią na leczenie.

Otyłość centralna związana jest z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego [72]. Wśród pacjentów z otyłością centralną i insulinopornością w porównaniu do populacji ogólnej obserwuje się większe stężenie IL-6 i TNF α [61]. Badania wykazały obecność podwyższonego stężenia CRP u pacjentów z ZM, oraz pozytywną korelację stężenia CRP z liczbą składowych ZM [55, 60].

W następstwie rozwoju lokalnego stanu zapalnego w przerośniętej tkance tłuszczowej dochodzi do zwiększenia liczby makrofagów, a także pod wpływem działania limfocytów Th1, zmiany ich fenotypu z komórek M2 na M1, co sprawia, że nabierają właściwości silnie prozapalnych. Makrofagi M2 są źródłem IL-6, IL-12, IL-23 i TNF α [61]. Ponadto większość wydzielanych przez wisceralną tkankę tłuszczową adipokin działa prozapalnie. Ich zwiększone wytwarzanie u otyłych pacjentów odgrywa istotną rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej [73]. Dochodzi do nadmiernego wytwarzania przez adipocyty między innymi leptyny, rezystyny i wisfatyny, a obniżenia produkcji adiponektyny [69]. Leptyna stymuluje makrofagi do produkcji IL-6 i TNF α , powoduje aktywację i nasilenie proliferacji limfocytów T oraz ich różnicowanie w kierunku komórek Th1 [72]. Leptyna wspólnie z rezystyną zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (ang. vascular cell adhesion molecule 1, cząsteczka adhezyjna śródbłonki naczyniowej 1) i ICAM-1 (ang. intercellular adhesive molecule 1, cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1) na śródbłonku naczyń. Cząsteczki te są niezbędne do migracji makrofagów do tkanek objętych zapaleniem [60]. Rezystyna stymuluje

wytwarzanie IL-6, TNF α i IL-12. Natomiast wisfatyna odgrywa istotną rolę w zwiększeniu chemotaksji monocytów [69].

Omówione powyżej adipokiny poprzez zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych, podwyższenie stężenia CRP, nasilenie angiogenezy, stymulację aktywności limfocytów i chemotaksję makrofagów są bezpośrednio związane z aktywnością RZS [69].

Wpływ adiponektyny na aktywność RZS wciąż nie jest w pełni wyjaśniony. U chorych na RZS stwierdza się wyższe stężenie adiponektyny w surowicy krwi niż w populacji ogólnej. Jej stężenie w błonie maziowej jest wyższe u chorych na RZS niż u chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów [69]. Pomimo znanego przeciwzapalnego i przeciwmiażdżycowego działania adiponektyny, obserwowanego w chorobach metabolicznych i sercowo-naczyniowych, jej działanie w przebiegu RZS wydaje się być paradoksalnie prozapalne i prowadzić do powstawania destrukcji stawowych [74]. Adiponektyna pobudza fibroblasty błony maziowej do produkcji TNF α i metaloproteinaz, co przyczynia się do powstawania nadżerek stawowych [75]. Otyłość centralna związana jest z obniżeniem produkcji adiponektyny, co tłumaczyłoby opisywaną w literaturze mniejszą progresję radiologiczną u otyłych chorych na RZS [74, 76].

Podsumowując, występowanie ZM u chorych na RZS pomimo ochronnego lokalnego działania na postęp uszkodzeń stawowych może wiązać się z większą systemową aktywnością choroby, wyższymi parametrami zapalnymi, większym upośledzeniem funkcjonalnym i pogorszeniem jakości życia pacjentów. Jednakże, pomimo licznych badań nad rolą otyłości w rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, jej znaczenie w modulowaniu działania układu immunologicznego i przebiegu RZS wciąż pozostaje nie w pełni wyjaśnione. W literaturze jest niewiele prac dokumentujących wpływ ZM na aktywność RZS, zwłaszcza ocenianą przy wykorzystaniu ultrasonografii. RZS jest istotnym populacyjnie czynnikiem ryzyka rozwoju niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci z powodu powikłań systemowych. W związku z tym bardzo ważna jest identyfikacja wszelkich czynników wpływających na aktywność choroby oraz możliwość ich wczesnego eliminowania celem poprawy odpowiedzi na leczenie i zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących remisję.

2. CEL PRACY

Głównym celem pracy jest ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów.

Dodatkowymi celami są:

1. Ocena częstości występowania otyłości centralnej i zespołu metabolicznego wśród chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.
2. Ocena wpływu obecności zespołu metabolicznego na aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów w grupie pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby.
3. Ocena zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów.
4. Ocena korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi, a wykładnikami aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów.

3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1. Grupa pacjentów uczestniczących w badaniu

Do badania włączono 65 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów na podstawie kryteriów ACR/EULAR 2010 [1]. Kryterium wykluczającym z udziału w badaniu było aktualne przyjmowanie bLMPCh lub csLMPCh. Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania byli leczeni w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Badanie zostało przeprowadzone po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie o numerze KE-0254/214/2020. Wszyscy chorzy po zapoznaniu się z informacją dla pacjenta wyrazili zgodę na udział w badaniu.

3.2. Metodyka badania

Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu oceniani byli pierwszego dnia hospitalizacji, przed dokonaniem zmian w dotychczasowej terapii.

Dane kliniczne zebrano na podstawie historii choroby (czas trwania choroby, obecność przeciwciał ACPA, RF IgM i ANA, dotychczasowe leczenie) oraz wywiadu (aktualnie przyjmowane leki, nikotynizm).

U każdego z uczestników badania przeprowadzono badanie przedmiotowe obejmujące: pomiar masy ciała, pomiar wzrostu, pomiar obwodu talii, pomiar obwodu bioder oraz ocenę 28 stawów obwodowych pod kątem bolesności i obrzęku. Ponadto wszyscy chorzy wypełnili kwestionariusz HAQ.

U wszystkich pacjentów pobrano krew celem wykonania badań laboratoryjnych (morfologia krwi pełna, CRP, OB, glukoza, kreatynina, kwas moczowy, cholesterol całkowity, LDL-C, HDL-C, TG, witamina D). Chorzy przed pobraniem krwi pozostawali na czczo. Badania laboratoryjne wykonano w laboratorium centralnym SPSK4.

Następnie u każdego pacjenta wykonano badanie ultrasonograficzne 22 małych stawów rąk (oba stawy nadgarstkowe, 10 stawów MCP, 8 stawów PIP i oba stawy międzypaliczkowe kciuka) z oceną przerostu błony maziowej i stopnia unaczynienia w PD w czterostopniowej skali półilościowej EULAR-OMERACT oraz jakościową oceną obecności nadzerek. W celu oceny stopnia przerostu i unaczynienia błony maziowej stawu oceniano w projekcji podłużnej odpowiednio od strony grzbietowej (stawy nadgarstkowe) oraz grzbietowej i dłoniowej (pozostałe stawy). Do obliczeń statystycznych przyjęto

najwyższy wynik z widoku grzbietowego lub dłoniowego. Sumaryczny stopień przerostu błony maziowej oraz sumaryczny stopień unaczynienia błony maziowej w PD otrzymano poprzez zsumowanie punktów uzyskanych w ocenie poszczególnych stawów (zakres 0-66).

U wszystkich pacjentów badanie ultrasonograficzne przeprowadził autor rozprawy za pomocą aparatu MyLab 25 Gold firmy Esaote (Ryc. 1) z użyciem głowicy liniowej o długości 4 centymetrów z częstotliwością obrazowania na poziomie 18 MHz i wzmocnieniem 60%. Dla opcji PD częstotliwość wysyłanych impulsów (PRF, ang. pulse repetition frequency) ustawiono na 1 kHz, a wzmocnienie tuż poniżej poziomu generującego powstawanie przypadkowych szumów. Postać nadżerkową rozpoznawano po potwierdzeniu w badaniu USG obecności nadżerek powierzchni kości uwidocznionych w dwóch prostopadłych płaszczyznach.



Rycina 1. Aparat ultrasonograficzny MyLab 25 Gold firmy Esaote [zdjęcie własne]

U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę klinicznych i laboratoryjnych cech ZM. W celu rozpoznawania ZM stosowano kryteria opracowane przez IDF/AHA/NHLBI w 2009 roku [59].

Aktywność RZS oceniano za pomocą: parametrów klinicznych: liczba stawów bolesnych (LSB), liczba stawów obrzękniętych (LSO), VAS aktywności choroby według pacjenta i lekarza, czas trwania sztywności porannej; wskaźników: DAS 28, CDAI, SDAI; oceny w kwestionariuszu HAQ; parametrów laboratoryjnych: OB, CRP, hematologiczne wskaźniki systemowego zapalenia; parametrów ultrasonograficznych: pólnościowa ocena przerostu błony maziowej i stopnia unaczynienia błony maziowej w PD.

Wśród badanych chorych wyróżniono dwie grupy pacjentów: z rozpoznaniem zespołem metabolicznym (grupa badana) i bez zespołu metabolicznego (grupa kontrolna).

Dodatkowo w każdej z powyższych grup wyodrębniono kohortę chorych kwalifikowanych lub powracających po przerwie do leczenia bLMPCh lub csLMPCh w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Pozwoliło to na wyselekcjonowanie jednorodnej grupy chorych spełniających kryteria niezbędne do udziału w programie: duża aktywność RZS (pierwsza kwalifikacja do leczenia w programie) lub co najmniej umiarkowana aktywność RZS (powrót do leczenia w programie), pomimo terapii dwoma ksLMPCh.

3.3. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu

Zdecydowaną większość pacjentów stanowiły kobiety (87,7%). Średni wiek chorych wynosił około 50 lat, a średni czas trwania choroby około 147 miesięcy. Nadżerkową postać choroby potwierdzono u 80% pacjentów. Obecność przeciwciał ACPA i RF IgM stwierdzono odpowiednio u 80% i 87,7% badanych. Nikotynizm deklarowało 40% uczestników (Tab. 10). Najczęściej stosowanym lekiem wśród ocenianych pacjentów był MTX (64,6%). W chwili badania GKS przyjmowało 67,7% chorych (Tab. 11). Żaden z pacjentów nie przyjmował GKS w dawce >20mg w przeliczeniu na prednizon.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu

	Liczba pacjentów / średnia	Odsetek pacjentów (%) / odchylenie standardowe (±SD)
Płeć	Kobiety Mężczyźni	57 8
		87,7% 12,3%
Wiek (lata)	50,1	± 16,2
Wzrost (cm)	165,9	± 8
Masa ciała (kg)	68,4	± 12,9
Czas trwania RZS (miesiące)	147,2	± 115,8
DAS 28	4,9	± 1,4
Nadżerkowa postać RZS	52	80%
Obecność ACPA	52	80%
Obecność RF IgM	57	87,7%
Obecność ANA	17	26,2%
Nikotynizm	26	40%

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu - aktualnie przyjmowane leki

	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów
MTX	43	66,2%
SS	4	6,2%
LEF	5	7,7%
HCQ	22	33,9%
CQ	2	3,1%
GKS	44	67,7%

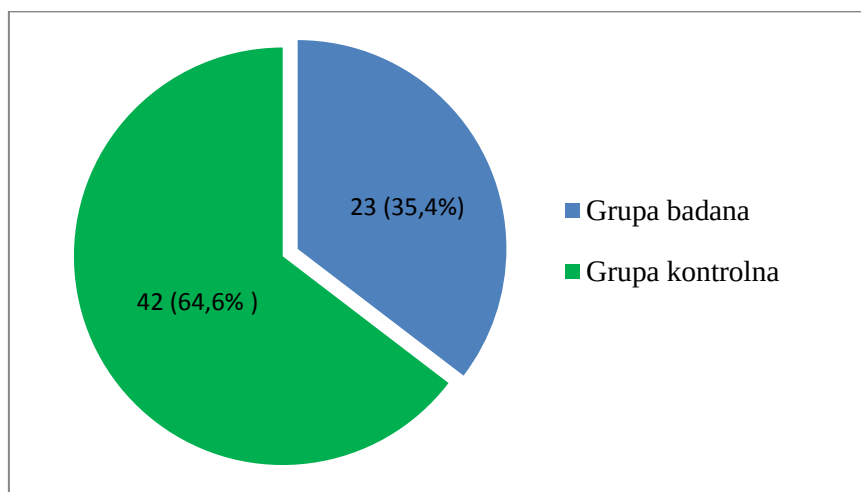
3.4. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej. Wyniki zostały sprawdzone pod kątem normalności za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Zmienne ciągłe przedstawiano przy użyciu średniej arytmetycznej $\pm$ odchylenie standardowe (ang. standard deviation, SD) lub mediany i zakresu międzykwartylowego (ang. interquartile range, IQR), jeśli dane były odpowiednio parametryczne lub nieparametryczne. Dane katégoryczne zaprezentowano jako liczby bezwzględne i procenty. Do porównania zmiennych ciągłych w podgrupach wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych parametrycznych lub test U Manna-Whitneya dla zmiennych nieparametrycznych. Dane katégoryczne porównano za pomocą testu chi-kwadrat. Korelację między zmiennymi ilościowymi oceniano za pomocą testu korelacji Pearsona lub Spearmana odpowiednio dla zmiennych parametrycznych i nieparametrycznych. Wyniki testów z poziomem p mniejszym od 0,05 uznawane były za istotne. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Statistica 14.0.0.1

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Analiza porównawcza grupy badanej i grupy kontrolnej

Grupa badana (chorzy na RZS i ZM) liczyła 23 pacjentów (35,4%), a kontrolna (chorzy na RZS bez ZM) 42 pacjentów (64,6%) (Ryc. 2).



Rycina 2. Procentowy udział pacjentów w grupie badanej i kontrolnej

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do czasu trwania choroby, średniego wieku pacjentów i rozkładu płci. W obu grupach zdecydowaną większość stanowiły kobiety, odpowiednio 78,3% w grupie badanej i 92,86% w kontrolnej. Średni wiek chorych w grupie badanej to 54, a w kontrolnej 48 lat. Średni czas trwania choroby odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej to około 170 i 135 miesięcy. Nikotyzm deklarowało niemal 2x więcej w pacjentów w grupie kontrolnej niż badanej, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie. Częstość występowania przeciwciał ACPA, RF IgM i ANA nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tab. 12). Obie oceniane grupy nie różniły się również istotnie statystycznie pod względem przyjmowanych leków. W obu grupach najczęściej stosowanym lekiem był MTX, prawie u 70% pacjentów (Tab. 13).

Szczegółową analizę porównawczą obu grup przedstawiono w tabelach 12 i 13.

Tabela 12. Analiza porównawcza grupy badanej i kontrolnej

		Grupa badana (n = 23) średnia (±SD) / n (%)	Grupa kontrolna (n = 42) średnia (±SD) / n (%)	Wartość p
Płeć	Kobiety	18 (78,3%)	39 (92,9%)	NS
	Mężczyźni	5 (21,7%)	3 (7,1%)	
Wiek (lata)		53,91 (±15,5)	48,07 (±16,4)	NS
Wzrost (cm)		167,22 (±8,1)	165,11 (±8)	NS
Czas trwania choroby (miesiące)		169,17 (±128,9)	135,19 (±107,7)	NS
Obecność ACPA		21 (91,3%)	31 (73,8%)	NS
Obecność RF IgM		22 (95,7%)	35 (83,3%)	NS
Obecność ANA		8 (34,8%)	9 (21,4%)	NS
Nikotynizm		6 (26,1%)	20 (47,6%)	NS

Tabela 13. Analiza porównawcza aktualnie przyjmowanych leków w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n = 23) n (%)	Grupa kontrolna (n = 42) n (%)	Wartość p
GKS	16 (69,6%)	28 (66,7%)	NS
MTX	16 (69,6%)	27 (64,3%)	NS
SS	1 (4,4%)	3 (7,1%)	NS
LEF	0 (0,0%)	5 (11,9%)	NS
HCQ	10 (43,5%)	12 (28,6%)	NS
CQ	1 (4,4%)	1 (2,4%)	NS

4.2. Porównanie parametrów metabolicznych w grupie badanej i kontrolnej

Porównanie parametrów metabolicznych w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Porównanie parametrów metabolicznych w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n = 23) średnia ($\pm$ SD)	Grupa kontrolna (n = 42) średnia ($\pm$ SD)	Wartość p
Masa ciała (kg)	74,8 ($\pm$ 11,2)	64,9 ($\pm$ 12,5)	0,002
BMI (kg/m ²)	26,8 ($\pm$ 3,5)	23,7 ($\pm$ 3,6)	0,001
Obwód talii (cm)	95,5 ($\pm$ 7,8)	84,4 ($\pm$ 10,9)	<0,001
WHR	0,95 ($\pm$ 0,1)	0,88 ($\pm$ 0,1)	0,001
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	143,3 ($\pm$ 18,2)	126,1 ($\pm$ 16,2)	<0,001
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (mmHg)	90,0 ($\pm$ 14,2)	80,7 ($\pm$ 11,7)	0,007
Cholesterol całkowity (mg/dl)	189,4 ($\pm$ 42,9)	188,7 ($\pm$ 30,4)	NS
TG (mg/dl)	121,1 ($\pm$ 53,5)	98 ($\pm$ 36,1)	0,042
LDL-C (mg/dl)	113,8 ($\pm$ 34,4)	107,4 ($\pm$ 27,2)	NS
HDL-C (mg/dl)	50,3 ($\pm$ 11,7)	61,7 ($\pm$ 14,2)	0,002
Cholesterol całkowity/HDL-C	3,9 ($\pm$ 1)	3,2 ($\pm$ 0,8)	0,003
Glukoza (mg/dl)	100,8 ($\pm$ 23)	88,1 ($\pm$ 10,3)	0,004
Kwas moczowy (mg/dl)	5,0 ($\pm$ 1,3)	4,5 ($\pm$ 1)	NS
Witamina D (ng/ml)	28,9 ($\pm$ 14,5)	32,8 ($\pm$ 13,2)	NS

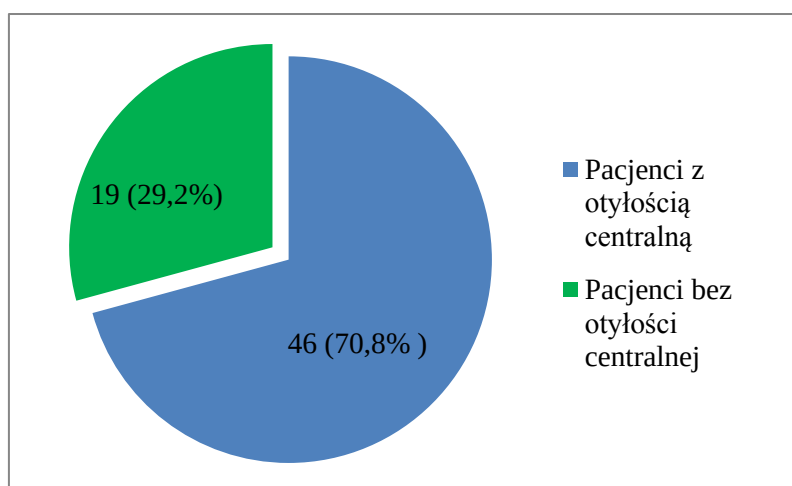
W grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie wyższą średnią masę ciała, średni obwód talii oraz średnie wartości wskaźników BMI i WHR w porównaniu z grupą kontrolną. Największa różnica dotyczyła obwodu talii (Tab. 14). Również średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego były istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej (Tab. 14).

Średnie stężenie glukozy i TG było istotnie statystycznie wyższe, a stężenie HDL-C istotnie statystycznie niższe w grupie badanej niż kontrolnej (Tab. 14). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, kwasu moczowego i witaminy D pomiędzy porównywanymi grupami (Tab. 14).

4.3. Analiza występowania składowych zespołu metabolicznego u wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu

Na podstawie wskaźnika BMI nadwagę potwierdzono u 24 (36,9%), a otyłość u 7 (10,8%) pacjentów, natomiast u 34 (52,3%) chorych masa ciała była prawidłowa.

Średni obwód talii u kobiet wynosił 86,9cm ($\pm 10,9$), a u mężczyzn 98,6cm ($\pm 8,6$). Otyłość centralną na podstawie pomiaru obwodu talii (≥ 94 cm - mężczyźni, ≥ 80 cm - kobiety) potwierdzono u 46 chorych, co stanowiło 70,8% uczestników badania (Ryc. 3).



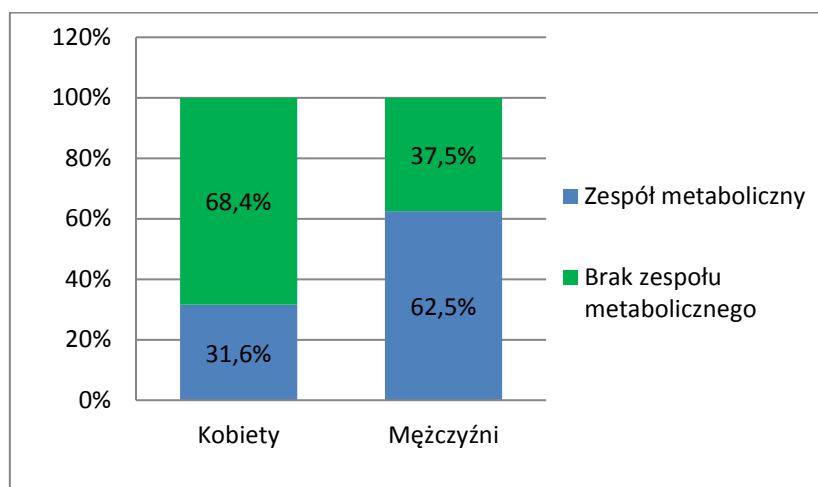
Rycina 3. Częstość występowania otyłości centralnej w ocenianej populacji pacjentów

Występowanie poszczególnych składowych ZM w całej grupie pacjentów z porównaniem u kobiet i u mężczyzn przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Występowanie poszczególnych składowych ZM w całej grupie pacjentów z porównaniem u kobiet i u mężczyzn

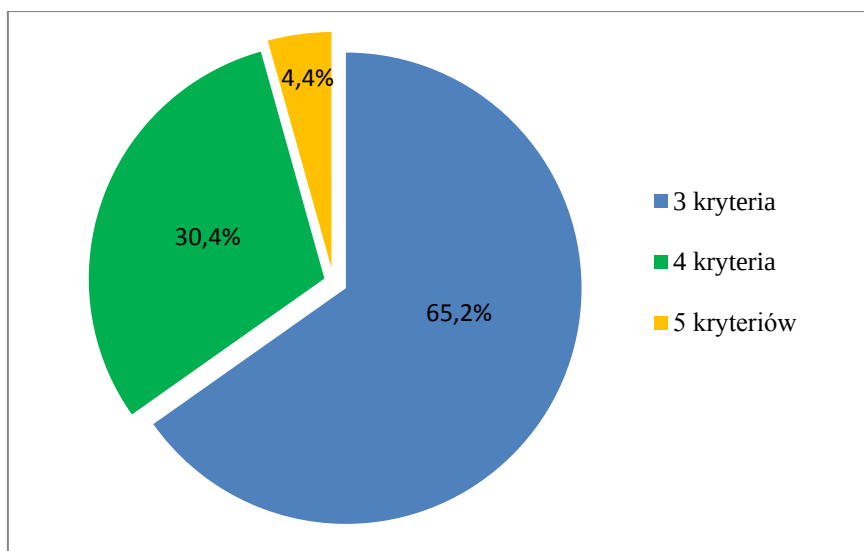
	Cała grupa (n = 65) n (%)	Kobiety (n = 42) n (%)	Mężczyźni (n = 42) n (%)	Wartość p
Otyłość centralna	46 (70,8%)	40 (70,2%)	6 (75,0%)	NS
Nadciśnienie tętnicze	37 (56,9%)	30 (52,6%)	7 (87,5%)	NS
Niskie stężenie HDL-C	19 (29,2%)	17 (29,8%)	2 (25,0%)	NS
Hipertriglicerydemia	11 (16,9%)	9 (15,8%)	2 (25,0%)	NS
Nietolerancja glukozy	16 (24,6%)	13 (22,8%)	3 (37,5%)	NS

ZM na podstawie kryteriów z 2009 roku potwierdzono u 23 chorych na RZS, co stanowiło 35,4% uczestników badania. ZM występował częściej wśród mężczyzn (62,5%) niż u kobiet (31,6%) (Ryc. 4), różnica ta nie była istotna statystycznie.



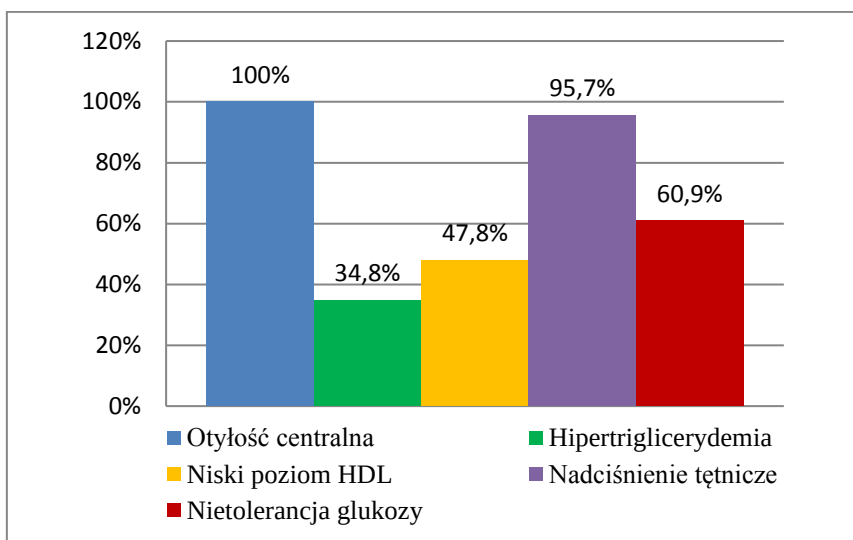
Rycina 4. Częstość występowania ZM wśród kobiet i mężczyzn

Wśród pacjentów z ZM 15 (65,2%), 7 (30,4%) i 1 (4,4%) spełniało odpowiednio 3, 4 lub 5 kryteriów rozpoznania ZM (Ryc. 5).



Rycina 5. Odsetkowy rozkład pacjentów spełniających odpowiednio 3-5 kryteriów ZM

Wśród chorych z rozpoznaniem ZM najczęściej stwierdzaną składową zespołu była otyłość brzuszna, która występowała u wszystkich chorych, następnie nadciśnienie tętnicze - 22 (95,7%), nietolerancja glukozy - 14 (60,9%) i niskie stężenie HDL-C - 11 (47,8%). Najrzadziej stwierdzano hipertriglicydemię - 8 (34,8%) (Ryc. 6).

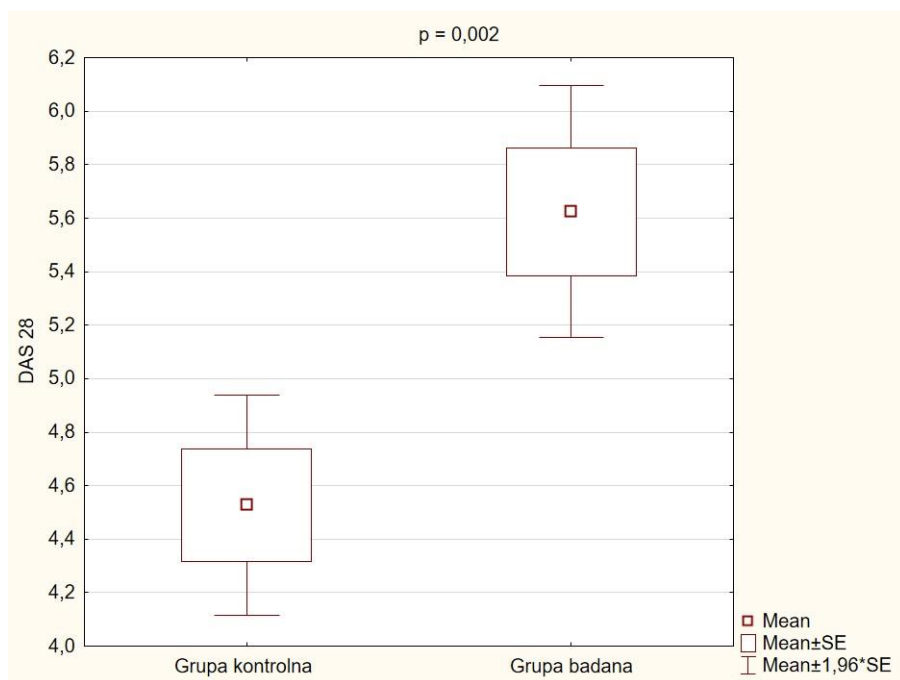


Rycina 6. Częstość występowania poszczególnych składowych ZM

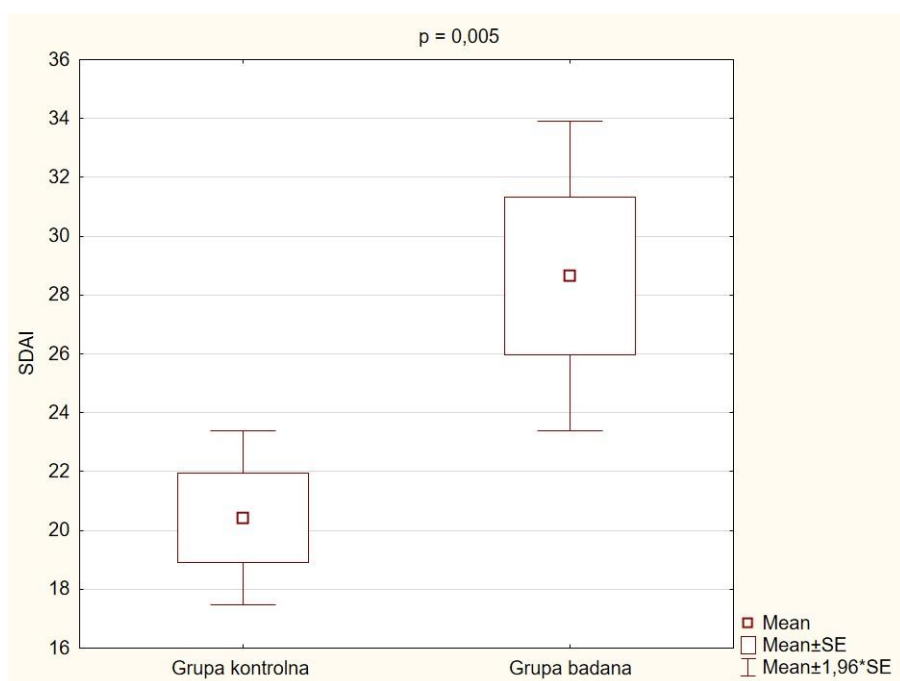
Pomimo, że u wszystkich chorych z ZM występowała otyłość centralna, to u 6 (26,1%) stwierdzono prawidłową wartość BMI. Wśród pacjentów z ZM największą grupę stanowili pacjenci z nadwagą - 14 (60,9%). Otyłość I stopnia potwierdzono u 2 pacjentów (8,7%), a otyłość II u 1 pacjenta (4,4%). U żadnego z badanych nie zaobserwowano otyłości olbrzymiej (III stopnia).

4.4. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów wyrażoną parametrami klinicznymi

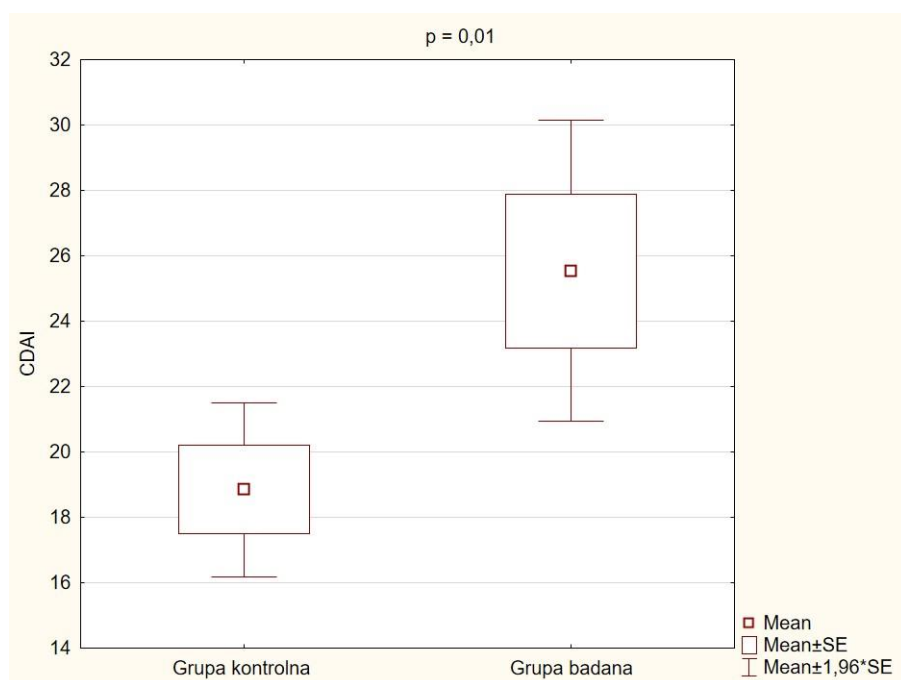
Pacjenci z grupy badanej (RZS i ZM) charakteryzowali się istotnie statystycznie większą aktywnością choroby określoną na podstawie wszystkich trzech skal dedykowanych do oceny aktywności RZS (DAS28, SDAI i CDAI) w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RZS bez ZM) (Ryc. 7-9). Średnia wartość wskaźnika DAS 28 w grupie chorych z ZM wynosiła 5,6 ($\pm 1,2$), a wśród pacjentów bez ZM 4,5 ($\pm 1,4$) (Ryc. 7). Średnie wartości wskaźników SDAI i CDAI w grupie badanej to odpowiednio 28,7 ($\pm 12,9$) i 25,5 ($\pm 11,3$), a w grupie kontrolnej 20,4 ($\pm 9,8$) i 18,9 ($\pm 8,8$) (Ryc. 8 i 9).



Rycina 7. Wartość DAS 28 w grupie badanej i kontrolnej

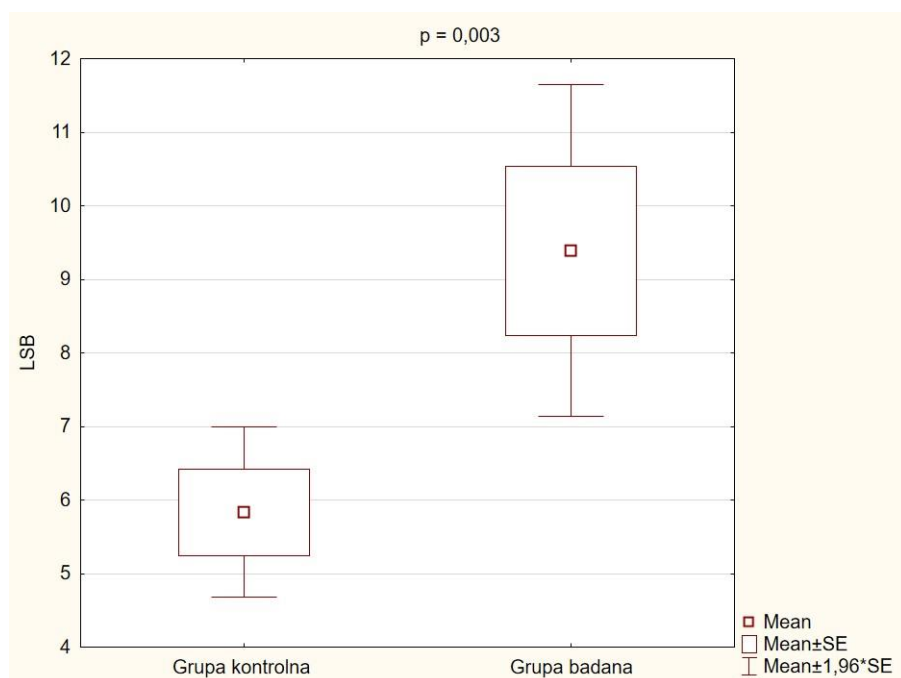


Rycina 8. Wartość SDAI w grupie badanej i kontrolnej

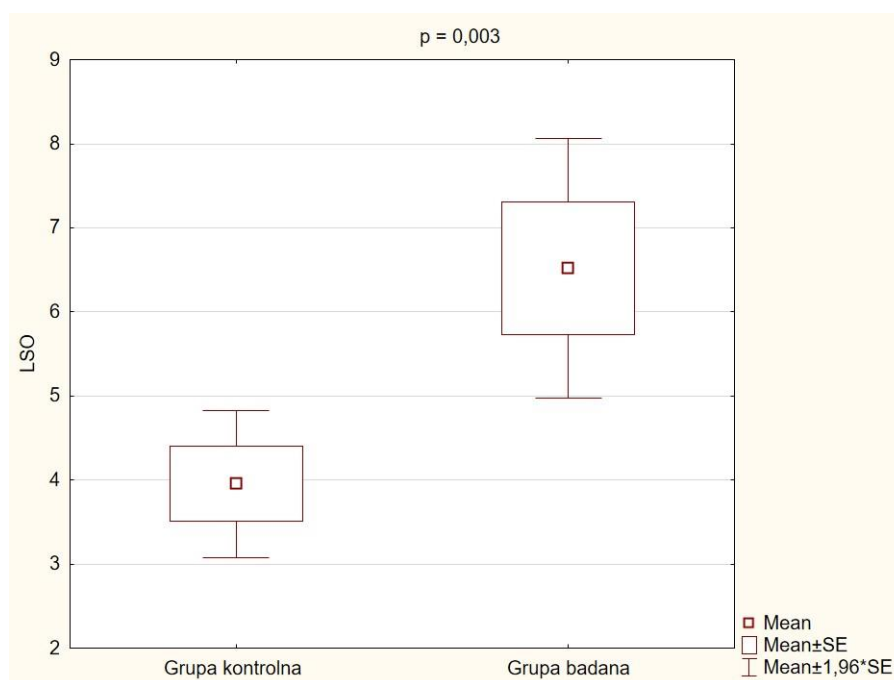


Rycina 9. Wartość CDAI w grupie badanej i kontrolnej

W grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie większą liczbą zarówno LSB jak i LSO, odpowiednio 9,4 ($\pm 5,5$) i 6,5 ($\pm 3,8$) niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 5,8 ($\pm 3,8$) i 4 ($\pm 2,9$) (Ryc. 10 i 11).

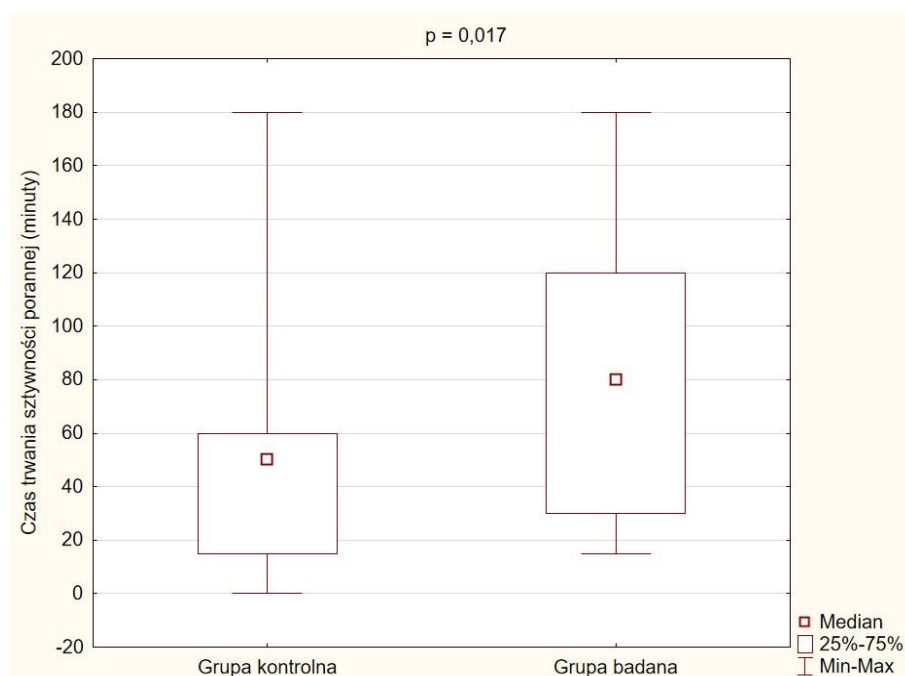


Rycina 10. Liczba stawów bolesnych w grupie badanej i kontrolnej



Rycina 11. Liczba stawów obrzękniętych w grupie badanej i kontrolnej

W grupie badanej obserwowano istotnie statystycznie większą średnią długość czasu trwania sztywności porannej niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 80 minut (30-120) i 50 minut (15-60) (Ryc. 12).



Rycina 12. Czas trwania sztywności porannej w grupie badanej i kontrolnej

Pomiędzy obiema ocenianymi grupami nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w zakresie średniej wartości VAS bólu, VAS aktywności choroby wg. pacjenta

oraz VAS aktywności choroby wg. lekarza. Również średni wynik oceny w kwestionariuszu HAQ nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Szczegółową ocenę zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością RZS wyrażoną parametrami klinicznymi przedstawiono w tabeli 16.

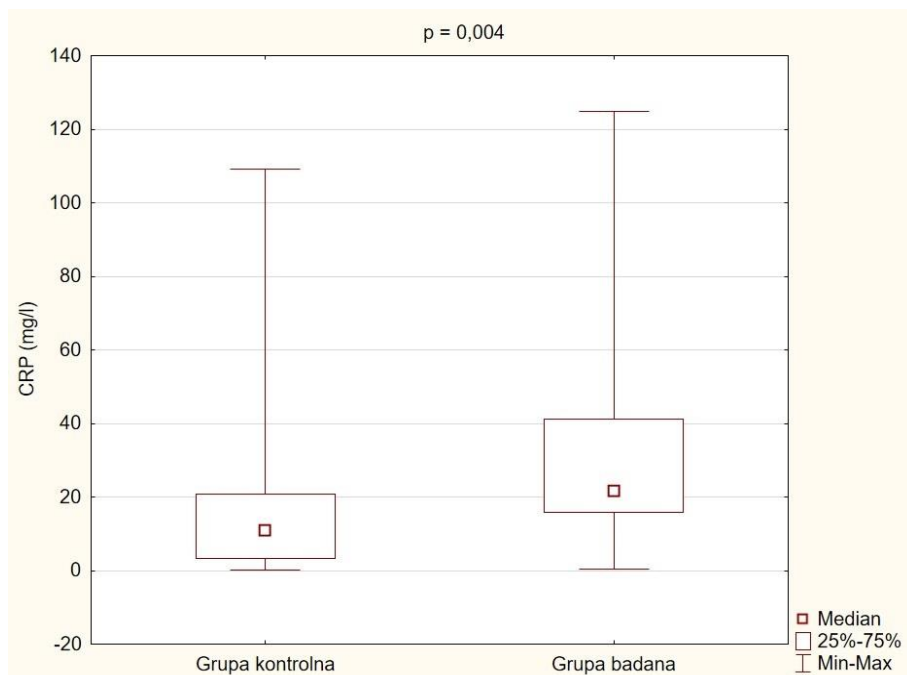
Tabela 16. Porównanie klinicznych wskaźników aktywności RZS w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n = 23) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)/n (%)	Grupa kontrolna (n = 42) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)/n (%)	Wartość p	Wartość t/z
LSB	9,4 ($\pm$ 5,5)	5,8 ($\pm$ 3,8)	0,003	-3,05
LSO	6,5 ($\pm$ 3,8)	4,0 ($\pm$ 2,9)	0,003	-3,07
VAS bólu (mm)	49,7 ($\pm$ 23,5)	47,8 ($\pm$ 23)	NS	NS
VAS aktywności wg. pacjenta (mm)	50,3 ($\pm$ 24,9)	51,05 ($\pm$ 2,3)	NS	NS
VAS aktywności wg. lekarza (mm)	46,0 ($\pm$ 17)	39,6 ($\pm$ 17,9)	NS	NS
DAS28	5,62 ($\pm$ 1,2)	4,53 ($\pm$ 1,4)	0,002	-3,3
CDAI	25,54 ($\pm$ 11,3)	18,85 ($\pm$ 8,8)	0,01	-2,7
SDAI	28,65 ($\pm$ 12,9)	20,43 ($\pm$ 9,8)	0,005	-2,9
Sztywność poranna (minuty)	80 (30-120)	50 (15-60)	0,017	-2,4
HAQ	1,4 ($\pm$ 0,6)	1,1 ($\pm$ 0,7)	NS	NS

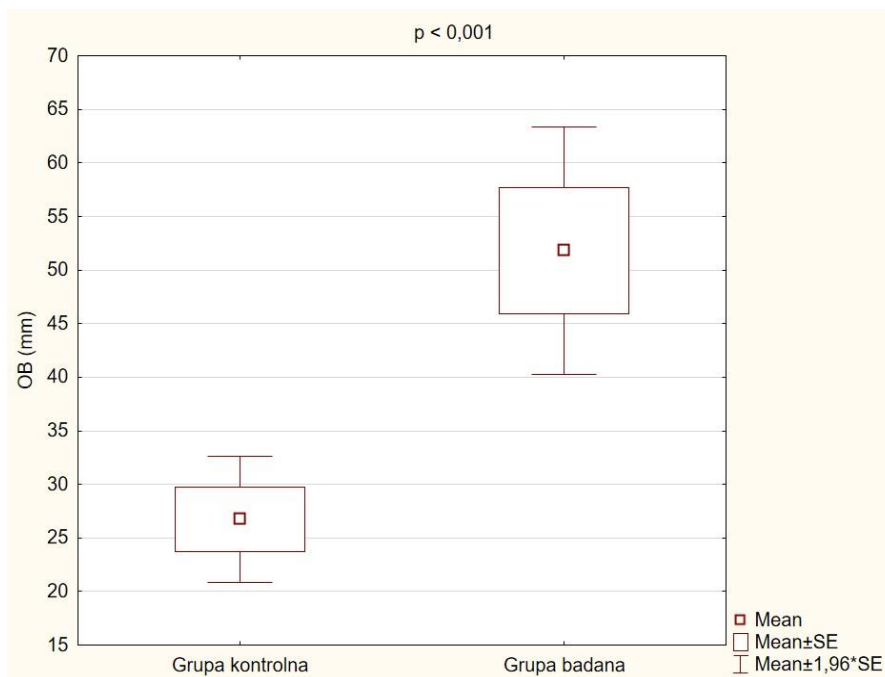
4.5. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów wyrażoną parametrami laboratoryjnymi

Chorzy z ZM cechowali się istotnie statystycznie wyższymi parametrami zapalnymi niż pacjenci bez ZM. Mediana CRP u pacjentów z grupy kontrolnej wyniosła 21,6 (15,8-41,2) w porównaniu do 11 (3,2-20,9) u pacjentów z grupy kontrolnej (Ryc. 13).

Średnia wartość OB w grupie badanej wynosiła 51,8 ($\pm 28,3$), a w grupie kontrolnej 26,7 ($\pm 19,6$) (Ryc. 14).



Rycina 13. Stężenie CRP w grupie badanej i kontrolnej



Rycina 14. Wartość OB w grupie badanej i kontrolnej

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w średnich wartościach parametrów morfologii krwi. Również wartości hematologicznych parametrów stanu zapalnego (NLR, PLR i MLR) nie różniły się istotnie pomiędzy pacjentami z ZM i bez ZM.

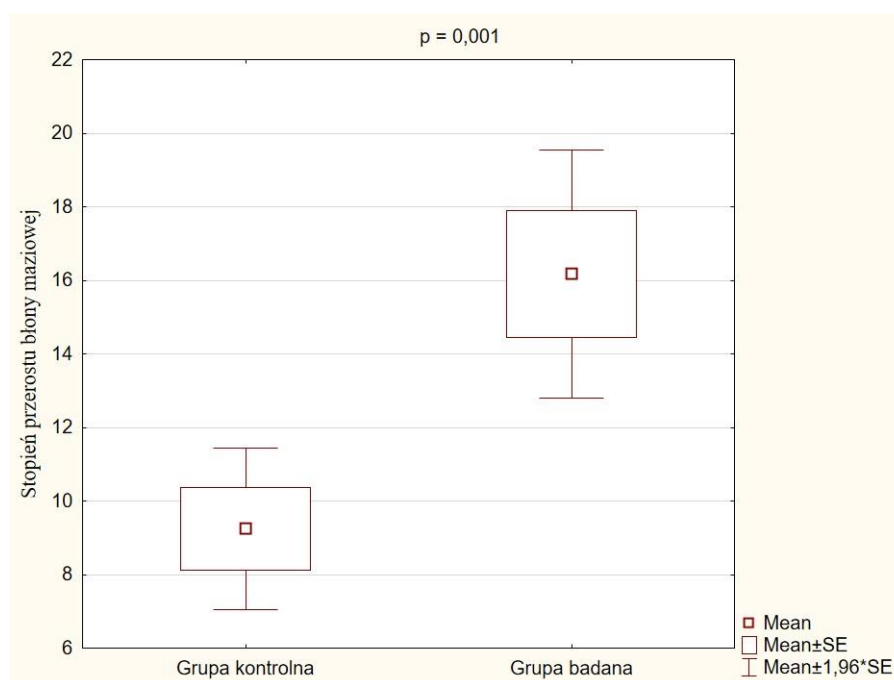
Szczegółową ocenę zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością RZS wyrażoną parametrami laboratoryjnymi przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Porównanie laboratoryjnych wskaźników aktywności RZS w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n = 23) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)	Grupa kontrolna (n = 42) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)	Wartość p	Wartość t/z
OB (mm/h)	51,8 ($\pm$ 28,3)	26,7 ($\pm$ 19,6)	<0,001	-4,2
CRP (mg/l)	21,6 (15,8-41,2)	11 (3,2-20,9)	0,004	-2,9
Hemoglobina (g/dl)	12,7 ($\pm$ 1,4)	12,5 ($\pm$ 1,3)	NS	NS
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	8,3 ($\pm$ 2,3)	7,5 ($\pm$ 2,7)	NS	NS
Neutrocyty ($\times 10^9/l$)	5,82 ($\pm$ 1,8)	5,02 ($\pm$ 2,4)	NS	NS
Limfocyty ($\times 10^9/l$)	1,64 ($\pm$ 0,6)	1,68 ($\pm$ 0,6)	NS	NS
Monocyty ($\times 10^9/l$)	0,49 ($\pm$ 0,1)	0,44 ($\pm$ 0,2)	NS	NS
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	314 ($\pm$ 107)	295 ($\pm$ 80)	NS	NS
MLR	0,3 ($\pm$ 0,1)	0,3 ($\pm$ 0,1)	NS	NS
NLR	3,5 (2,7-4,6)	4,6 (3,2-1,8)	NS	NS
PLR	213,4 ($\pm$ 101,5)	192,5 ($\pm$ 76,9)	NS	NS

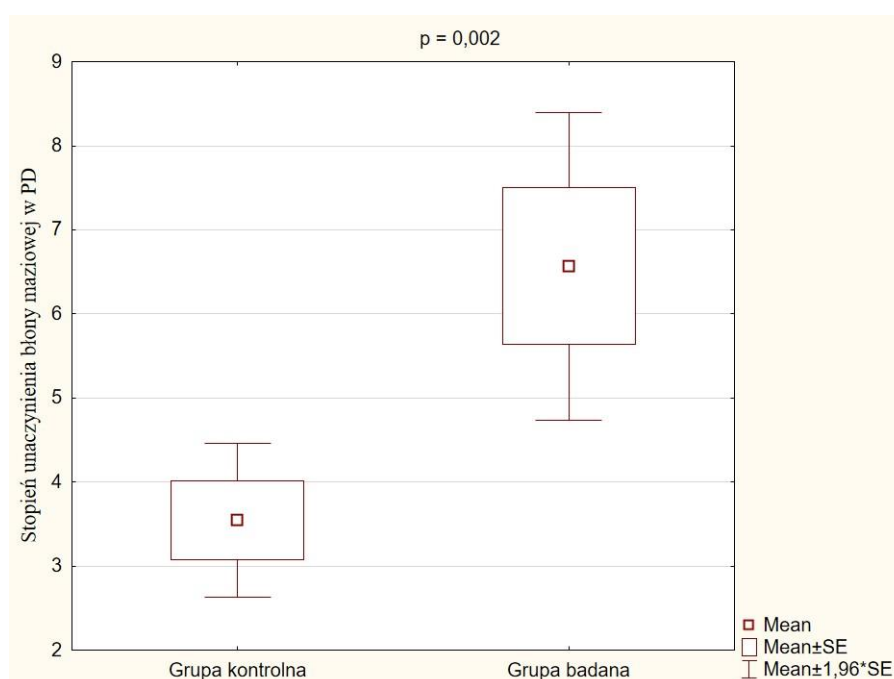
4.6. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością RZS wyrażoną parametrami ultrasonograficznymi

W grupie badanej odnotowano istotnie statystycznie ($p=0,001$) wyższy średni sumaryczny stopień przerostu błony maziowej niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 16,2 ($\pm$ 8,2) i 9,2 ($\pm$ 7,3) (Ryc. 15).



Rycina 15. Stopień przerostu błony maziowej w grupie badanej i kontrolnej

Pacjenci z zespołem metabolicznym charakteryzowali się również istotnie statystycznie ($p=0,002$) wyższym średnim sumarycznym stopniem unaczynienia błony maziowej w PD niż pacjenci bez ZM, odpowiednio $6,6 (\pm 4,5)$ i $3,6 (\pm 3)$ (Ryc. 16).



Rycina 16. Stopień unaczynienia błony maziowej w PD w grupie badanej i kontrolnej

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nadżerek stawowych pomiędzy obiema ocenianymi grupami.

Natomiast w grupie badanej niemal dwukrotnie częściej obserwowano występowanie zapalenia pochewek ścięgien niż w grupie kontrolnej (Tab. 18). Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,04$).

Szczegółową ocenę zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością RZS wyrażoną parametrami ultrasonograficznymi przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Porównanie ultrasonograficznych wskaźników aktywności RZS w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa badana (n = 23) średnia ($\pm$ SD)/n (%)	Grupa kontrolna (n = 42) średnia ($\pm$ SD)/n (%)	Wartość p	Wartość t/Chi²
Sumaryczny stopień przerostu błony maziowej	16,2 ($\pm$ 8,2)	9,2 ($\pm$ 7,3)	0,001	-3,5
Sumaryczny stopień unaczynienia błony maziowej w PD	6,6 ($\pm$ 4,5)	3,6 ($\pm$ 3,0)	0,002	-3,2
Obecność nadżerek	21 (91,3%)	31 (78,8%)	NS	NS
Obecność zapalenia pochewek ścięgien	13 (56,5%)	13 (31,0%)	0,04	4,1

4.7. Ocena zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby

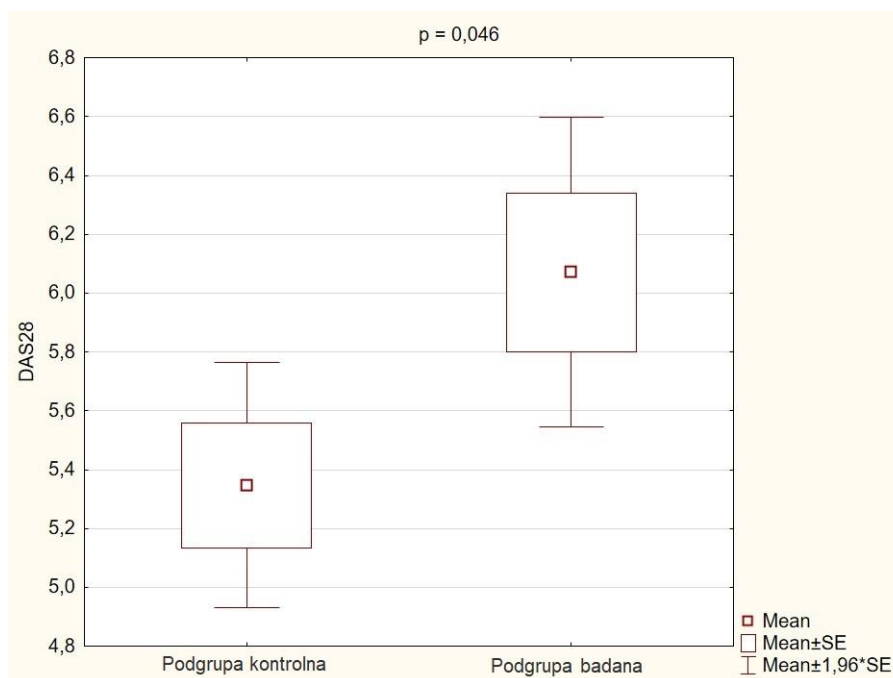
W celu oceny zależności pomiędzy ZM, a aktywnością RZS w jednorodnej grupie pacjentów, w badaniu wyodrębniono podgrupę chorych kwalifikowanych lub powracających po przerwie do leczenia bLMPCh lub csLMPCh w ramach programu lekowego NFZ. Byli to pacjenci z dużą lub umiarkowaną aktywnością choroby. Spośród pacjentów spełniających powyższe kryterium, u 15 stwierdzono zespół metaboliczny (podgrupa badana), a u 14 nie stwierdzono (podgrupa kontrolna).

Szczegółową ocenę zależności pomiędzy występowaniem zespołu metabolicznego, a aktywnością RZS w grupie pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Porównanie wskaźników aktywności RZS w grupie pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

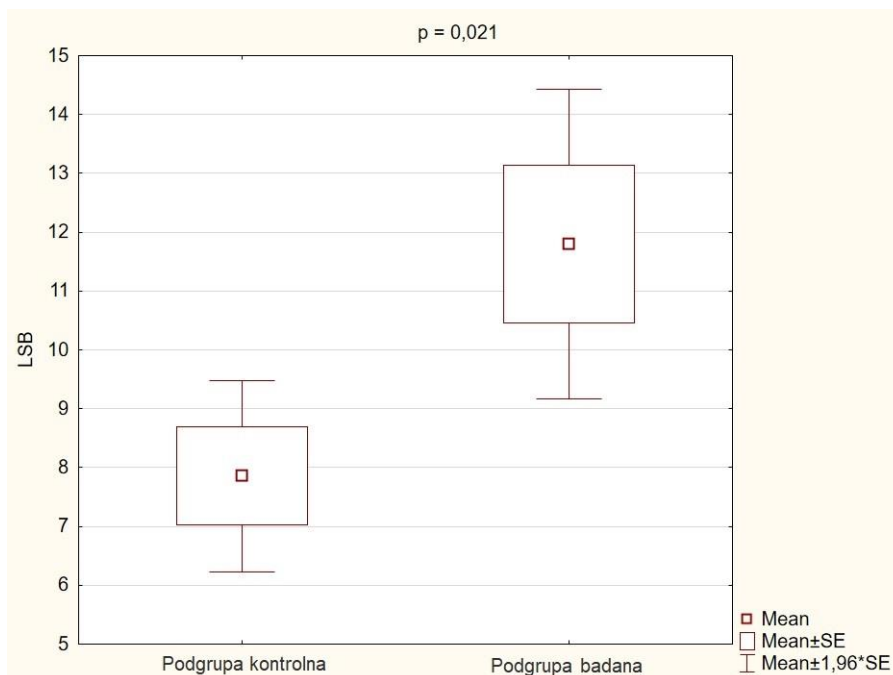
	Podgrupa badana (n = 15) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)	Podgrupa kontrolna (n = 14) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)	Wartość p	Wartość t/z
LSB	11,8 ($\pm$ 5,2)	7,9 ($\pm$ 3,1)	0,021	-2,5
LSO	7,7 ($\pm$ 3,7)	5,4 ($\pm$ 2,2)	0,048	-2,1
VAS bólu (mm)	54,5 ($\pm$ 21,8)	54 ($\pm$ 21,6)	NS	NS
VAS aktywności wg. pacjenta (mm)	56,4 ($\pm$ 22,2)	62,1 ($\pm$ 15,1)	NS	NS
VAS aktywności wg. lekarza (mm)	52,2 ($\pm$ 12,6)	49,3 ($\pm$ 11,4)	NS	NS
DAS28	6,1 ($\pm$ 1,1)	5,35 ($\pm$ 0,8)	0,046	-2,1
CDAI	30,4 ($\pm$ 10,4)	24,36 ($\pm$ 5,0)	NS	NS
SDAI	33,7 ($\pm$ 12)	27,18 ($\pm$ 6,6)	NS	NS
Sztywność poranna (minuty)	120 (30-120)	60 (40-120)	NS	NS
HAQ	1,4 ($\pm$ 0,6)	1,3 ($\pm$ 0,6)	NS	NS
OB (mm/h)	55,1 ($\pm$ 28,4)	34,07 ($\pm$ 22)	0,035	-2,2
CRP (mg/l)	24,8 (17,2-43,68)	16,5 (11,9-34,6)	NS	NS
Stopień przerostu błony maziowej	18,1 ($\pm$ 8,1)	10,8 ($\pm$ 6,2)	0,011	-2,7
Stopień unaczynienia błony maziowej w PD	6,9 ($\pm$ 4,2)	4,0 ($\pm$ 2,6)	0,038	-2,2

Spośród klinicznych skal aktywności choroby w omawianej grupie jedynie wskaźnik DAS 28 był istotnie statystycznie większy w podgrupie badanej ($6,1 \pm 1$) niż kontrolnej ($5,4 \pm 0,8$) (Ryc. 17). Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic dla wskaźników SDAI i CDAI.

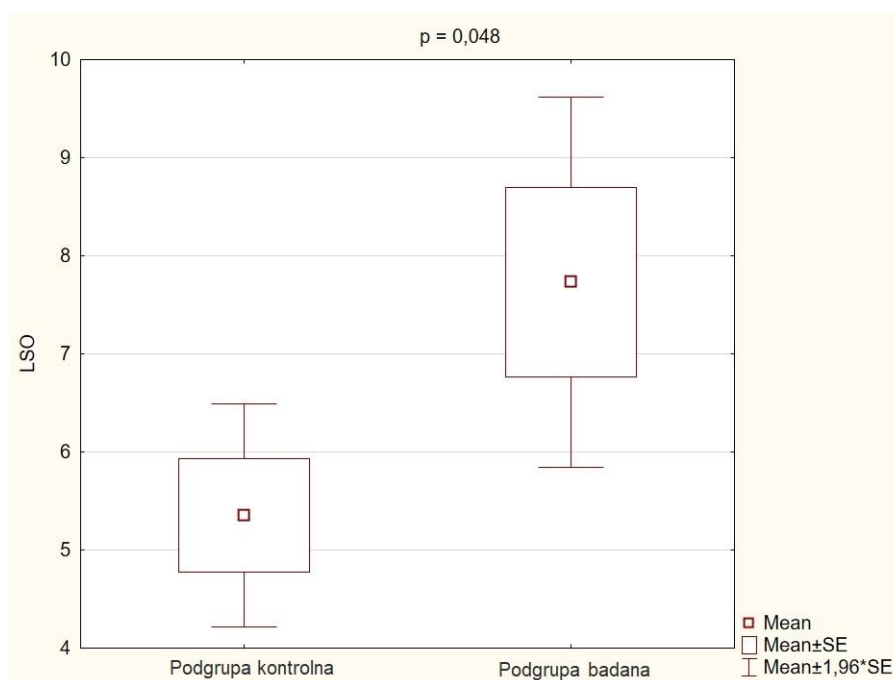


Rycina 17. Wartość DAS28 u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Zarówno LSO jak i LSB była istotnie statystycznie większa w podgrupie pacjentów z ZM z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby, odpowiednio 11,8 ($\pm$ 5,1) i 7,9 ($\pm$ 3,1), niż u pacjentów bez ZM, odpowiednio 7,7 ($\pm$ 3,7) i 5,4 ($\pm$ 2,2) (Ryc. 18 i 19).

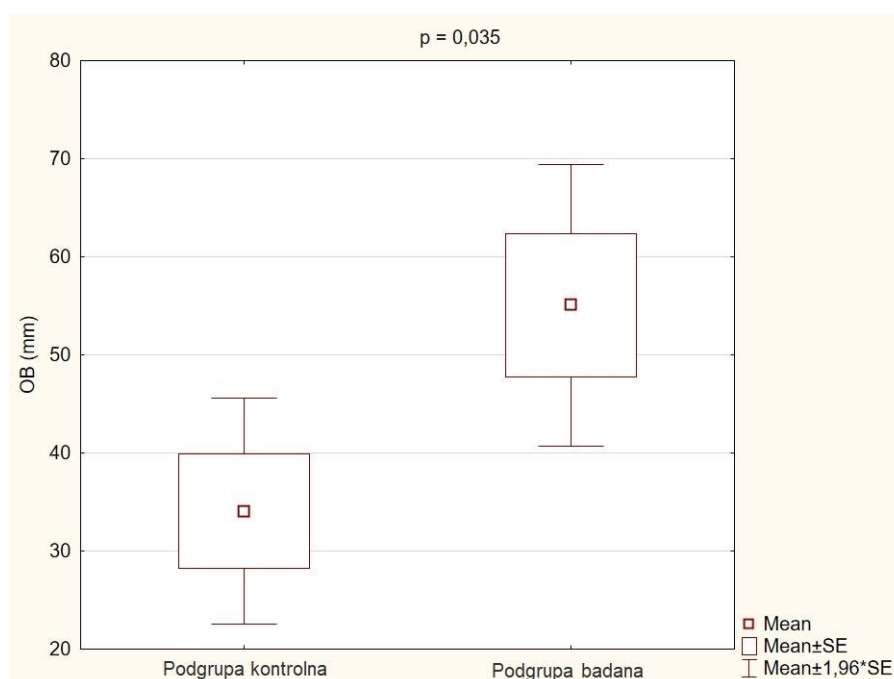


Rycina 18. LSB u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej



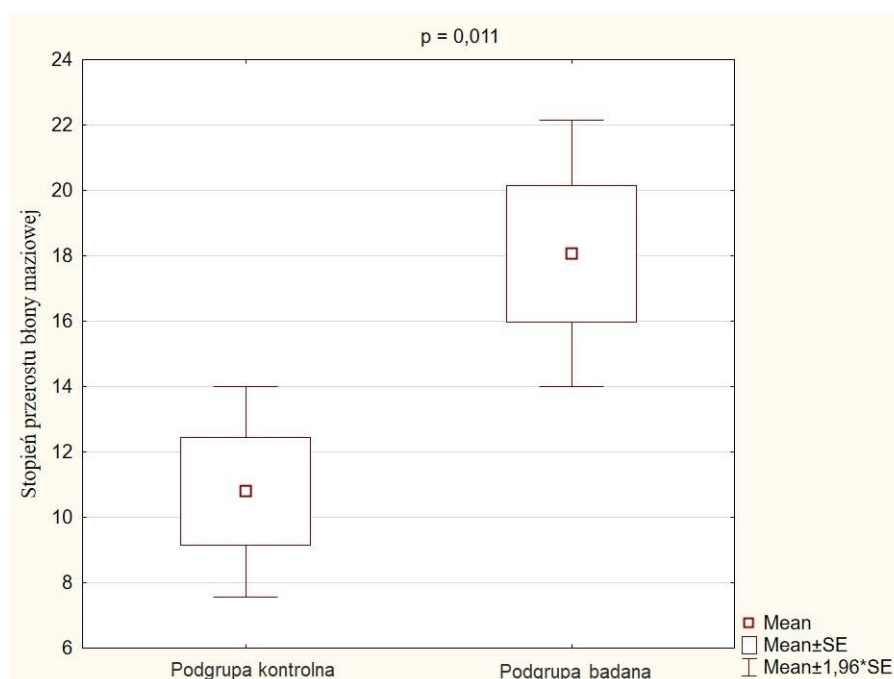
Rycina 19. LSO u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

W analizowanej podgrupie pacjentów również parametry zapalne były wyższe u chorych z ZM niż bez ZM. Jednak w odróżnieniu od całej analizowanej populacji w tej podgrupie istotną statystycznie różnicę stwierdzono jedynie dla OB. Średnia wartość OB w podgrupie badanej wyniosła 55,1 ($\pm 28,4$), a w podgrupie kontrolnej 34,1 (± 22) (Ryc. 20).

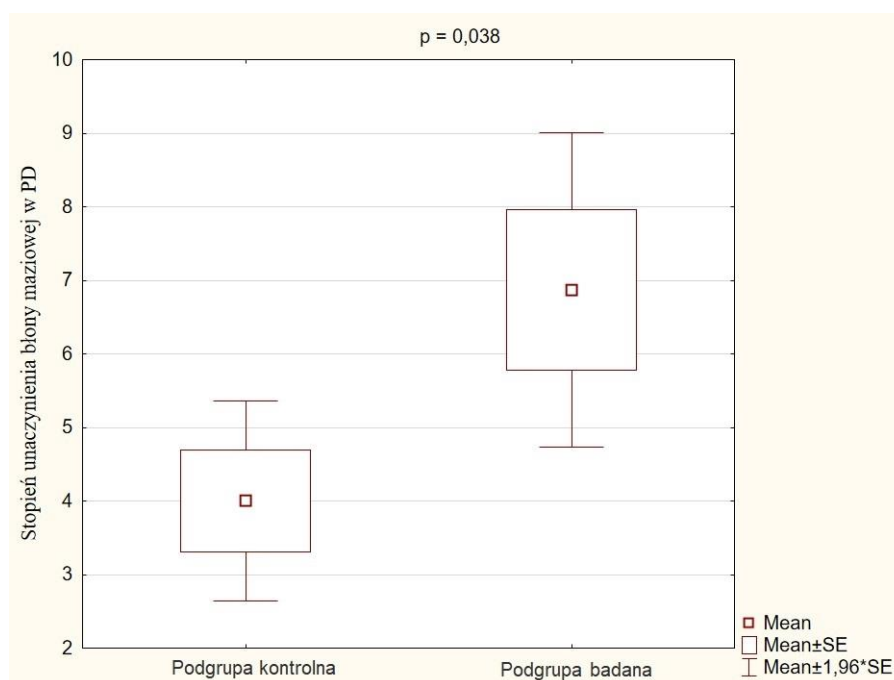


Rycina 20. Wartość OB u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Również podczas ultrasonograficznej oceny stawów, w podgrupie badanej stwierdzono istotnie statystycznie większą aktywność RZS niż w podgrupie kontrolnej. Średni sumaryczny stopień przerostu błony maziowej w podgrupie badanej wynosił 18,1 ($\pm 8,1$), a w kontrolnej 10,8 ($\pm 6,2$) ($p = 0,011$). Średni sumaryczny stopień unaczynienia błony maziowej w PD u pacjentów z ZM wynosił 6,9 ($\pm 4,2$), a w podgrupie kontrolnej 4,0 ($\pm 2,6$) ($p=0,038$) (Ryc. 21 i 22).



Rycina 21. Stopień przerostu błony maziowej u pacjentów z dużą / umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej



Rycina 22. Stopień unaczynienia błony maziowej w PD u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami w odniesieniu do średniej wartości VAS bólu, VAS aktywności wg. pacjenta, VAS aktywności wg. lekarza, HAQ oraz średniego czasu trwania sztywności porannej.

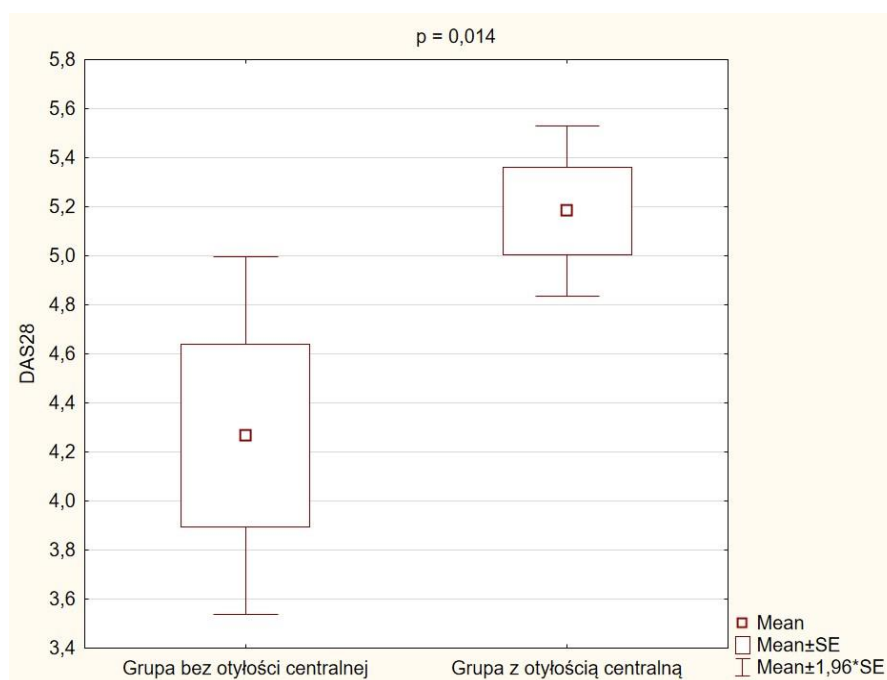
4.8. Ocena zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej, a aktywnością reumatoidalnego zapalenia stawów

Szczegółową ocenę zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej, a aktywnością RZS przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Porównanie wskaźników aktywności RZS w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

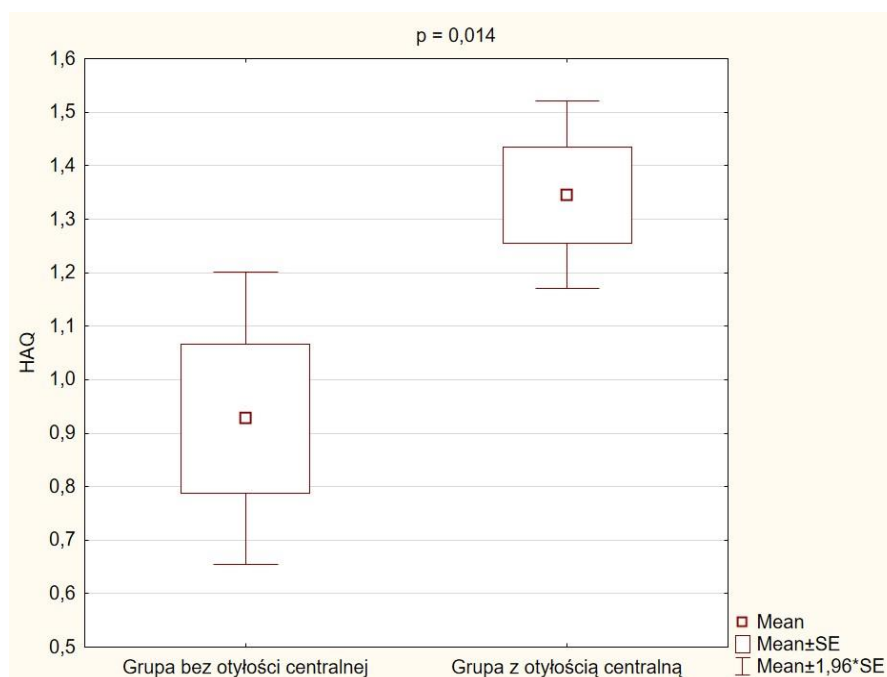
	Pacjenci z otyłością centralną (n = 46) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)	Pacjenci bez otyłości centralnej (n = 19) średnia ($\pm$ SD)/mediana (IQR)	Wartość p	Wartość t/z
LSB	7,6 ($\pm$ 4,8)	6 ($\pm$ 4,6)	NS	NS
LSO	5,2 ($\pm$ 3,6)	4,1 ($\pm$ 3,02)	NS	NS
VAS bólu (mm)	49,4 ($\pm$ 22,1)	46,2 ($\pm$ 25,6)	NS	NS
VAS aktywności wg. pacjenta (mm)	52,1 ($\pm$ 21,4)	47,6 ($\pm$ 25,0)	NS	NS
VAS aktywności wg. lekarza (mm)	42,8 ($\pm$ 16,66)	39,6 ($\pm$ 20,4)	NS	NS
DAS 28	5,2 ($\pm$ 1,2)	4,3 ($\pm$ 1,6)	0,014	2,5
CDAI	22,2 ($\pm$ 9,91)	18,8 ($\pm$ 10,7)	NS	NS
SDAI	24,7 ($\pm$ 11,5)	20,1 ($\pm$ 11,5)	NS	NS
Sztywność poranna (minuty)	60 (30-120)	630 (15-60)	NS	NS
HAQ	1,4 ($\pm$ 0,6)	0,9 ($\pm$ 0,6)	0,014	2,5
OB (mm/h)	41,1 ($\pm$ 26,64)	22,3 ($\pm$ 18,23)	0,007	2,8
CRP (mg/l)	17,5 (7,1-33,6)	5,6 (1,5-14,9)	0,015	2,4
Stopień przerostu błony maziowej	12,4 ($\pm$ 8,2)	9,9 ($\pm$ 8,3)	NS	NS
Stopień unaczynienia błony maziowej w PD	5,2 ($\pm$ 4,1)	3,1 ($\pm$ 2,7)	0,041	2,1

Stwierdzono, że otyłość centralna była związana z wyższą aktywnością choroby wyrażoną wskaźnikami DAS 28, SDAI i CDAI. Jednakże jedynie dla DAS 28 różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,014$). Średnia wartość wskaźnika DAS 28 to 5,2 ($\pm$ 1,2) w grupie chorych z otyłością centralną w porównaniu do 4,3 ($\pm$ 1,6) wśród pacjentów bez niej (Ryc. 23).



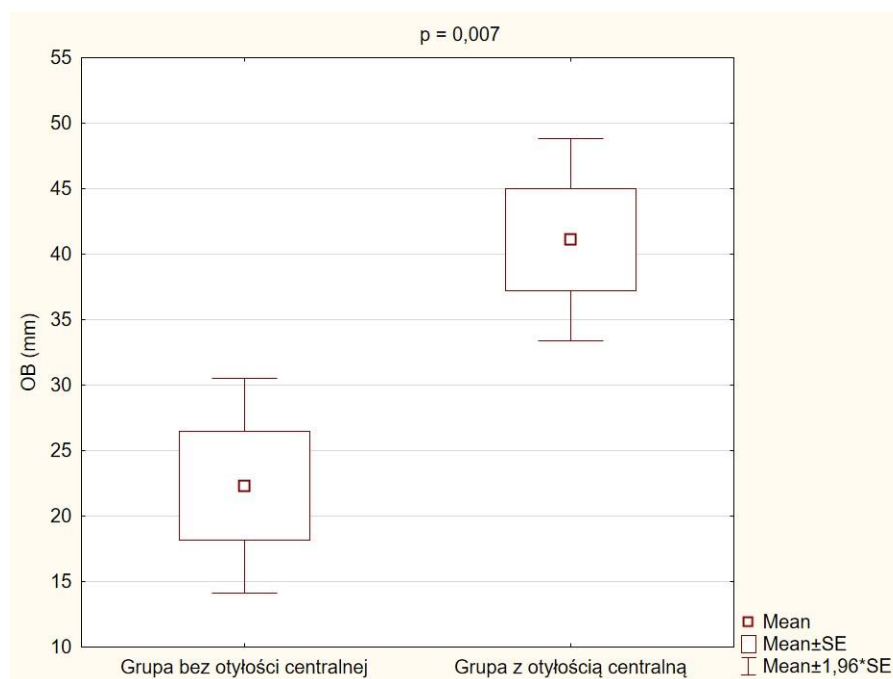
Rycina 23. Wartość DAS 28 w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Chorzy z otyłością brzuszną charakteryzowali się również istotnie statystycznie wyższym średnim wynikiem oceny w kwestionariuszu HAQ ($1,4 \pm 0,6$) niż pacjenci z prawidłowym obwodem talii ($0,9 \pm 0,6$) (Ryc. 24).

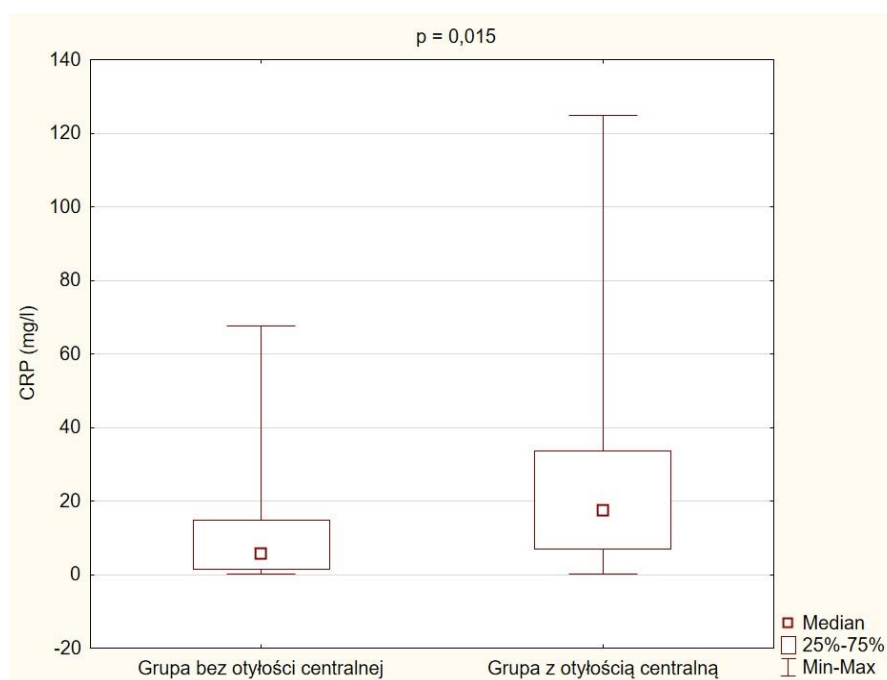


Rycina 24. Wartość HAQ w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

W grupie chorych z otyłością centralną odnotowano istotnie statystycznie wyższe parametry stanu zapalnego w porównaniu do grupy pacjentów bez otyłości centralnej. Średnia wartość OB i CRP w grupie chorych z nieprawidłowym obwodem talii wyniosła odpowiednio 41,1 ($\pm 26,6$) i 17,5 (7,1-33,6), w porównaniu do odpowiednio 22,3 ($\pm 18,2$) i 5,6 (1,5-14,9) u pacjentów z obwodem talii mieszczącym się w granicach normy (Ryc. 25 i 26).

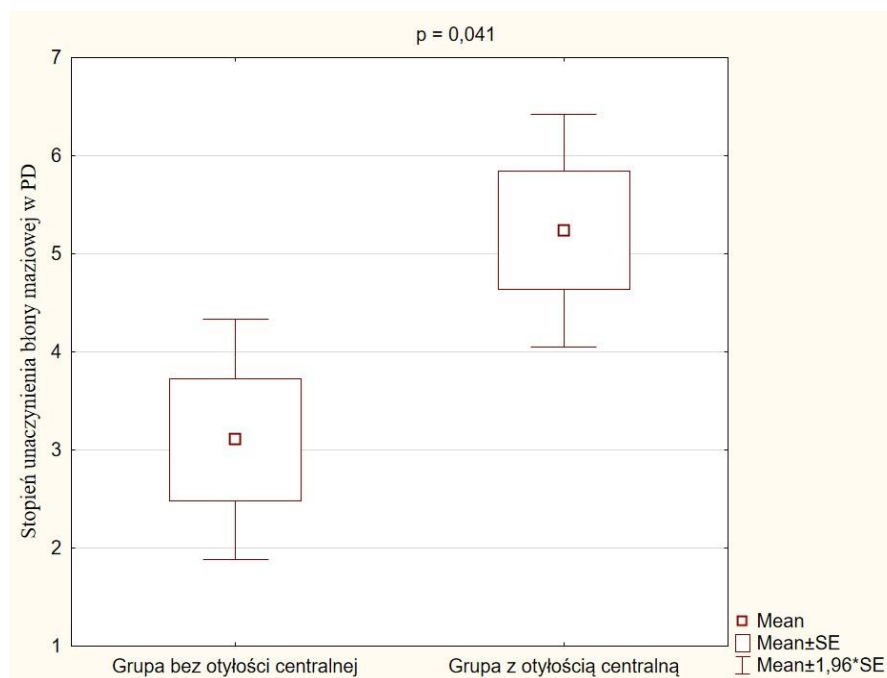


Rycina 25. Wartość OB w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej



Rycina 26. Stężenie CRP w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

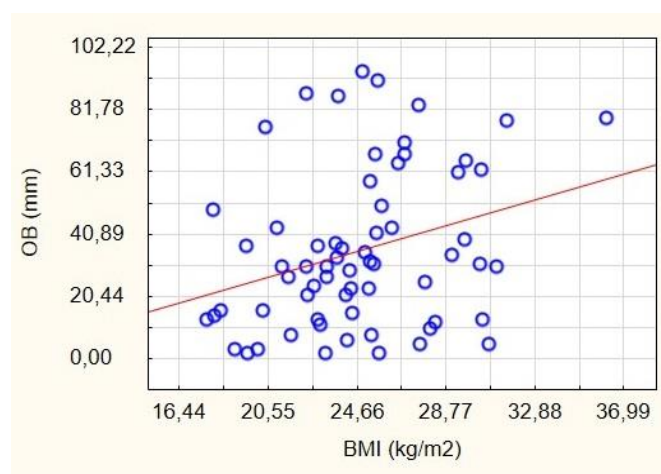
Obecność otyłości centralnej była związana z większą aktywnością RZS wyrażoną parametrami ultrasonograficznymi. Pacjenci z otyłością brzuszną charakteryzowali się istotnie statystycznie ($p=0,041$) wyższym średnim sumarycznym stopniem unaczynienia błony maziowej w PD niż pacjenci z prawidłowym obwodem talii, odpowiednio $5,2 (\pm 4,1)$ i $3,1 (\pm 2,7)$ (Ryc. 27). Natomiast różnica w średniej wartości sumarycznego stopnia przerostu błony maziowej pomiędzy obiema grupami nie była istotna statystycznie.



Rycina 27. Stopień unaczynienia błony maziowej w PD w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

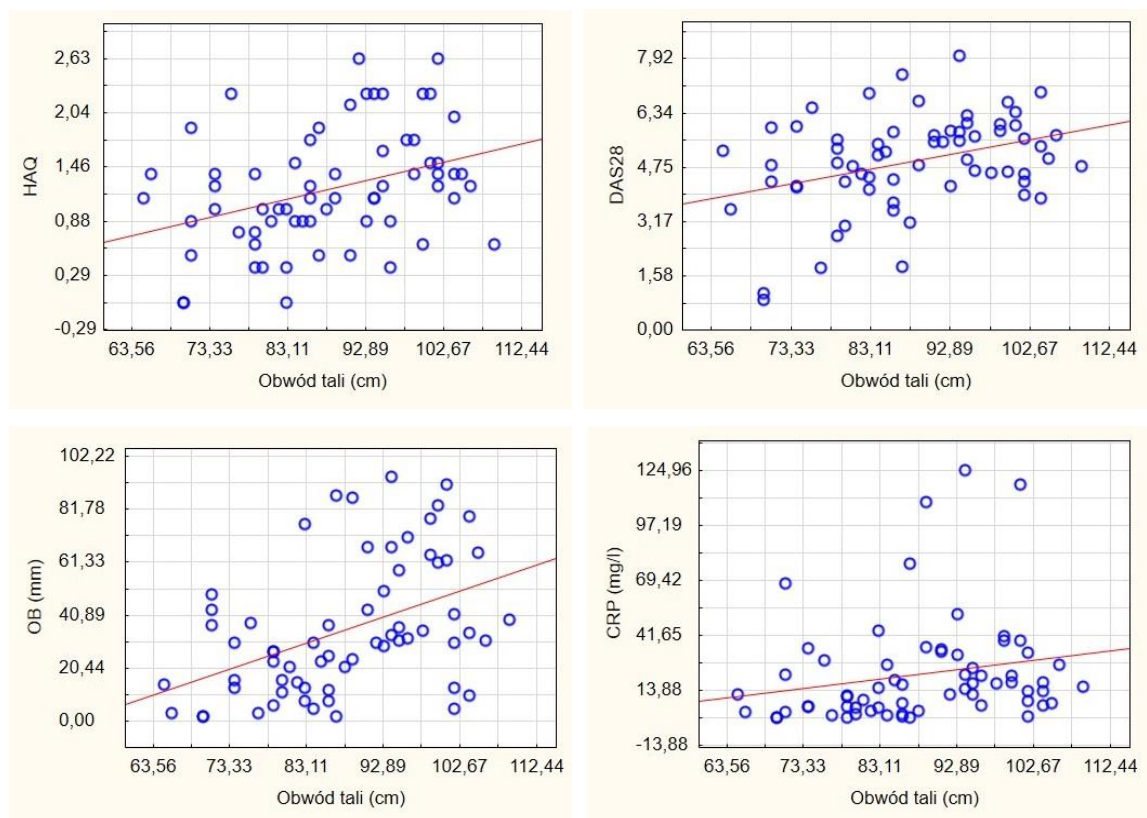
4.9. Ocena korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi, a wykładnikami aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów

Potwierdzono istotną statystycznie pozytywną korelację pomiędzy wartością BMI, a wartością OB ($p=0,015$, $r=0,3$) (Ryc. 28). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy masą ciała, a wykładnikami aktywności RZS.



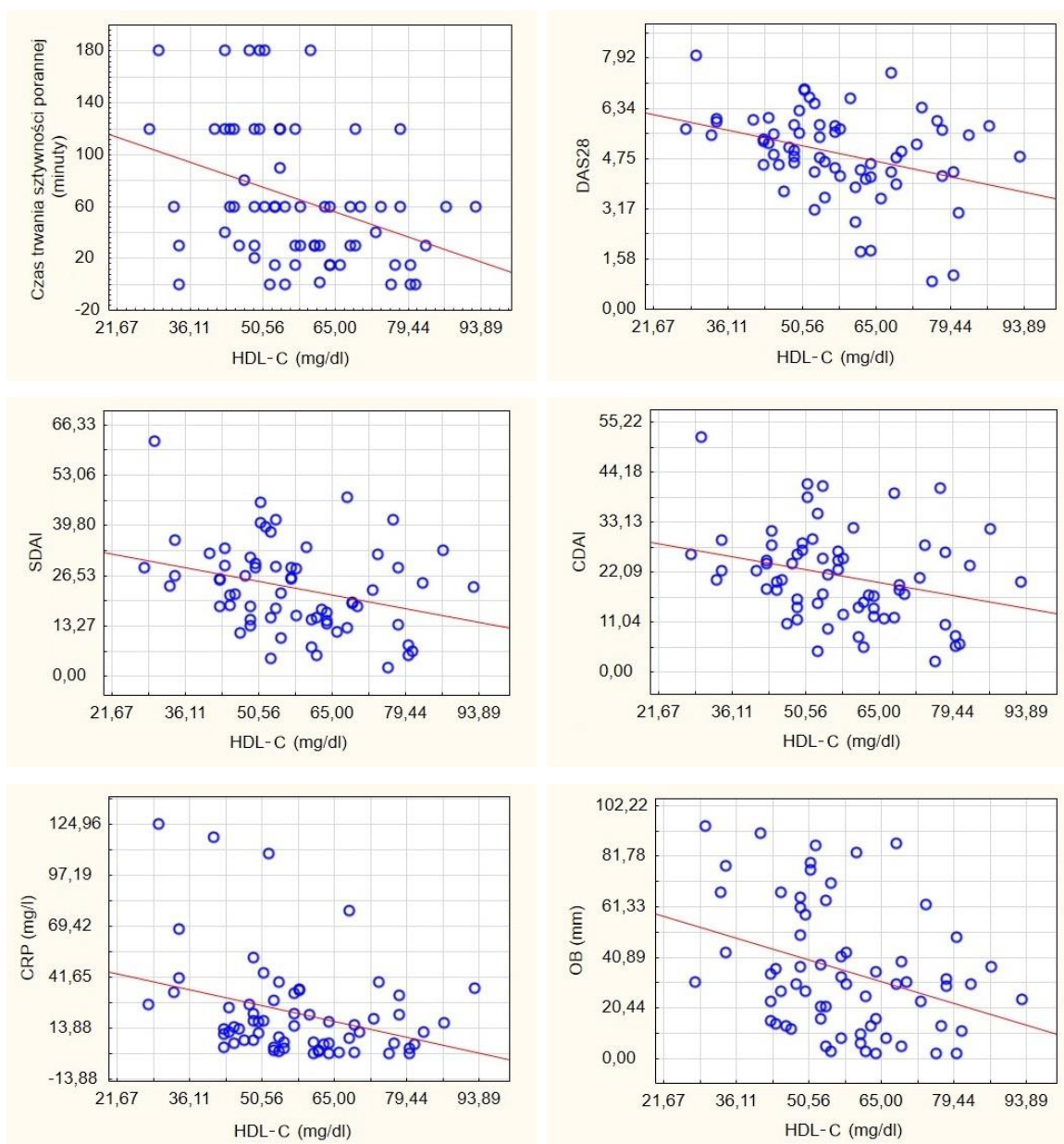
Rycina 28. Korelacja pomiędzy wartościami BMI i OB

Wykazano również istotną statystycznie pozytywną korelację pomiędzy wielkością obwodu talii, a wartością wskaźnika HAQ ($p=0,003$, $r=0,36$), DAS 28 ($p=0,004$, $r=0,36$) oraz wysokością parametrów zapalnych, zarówno OB ($p<0,001$, $r=0,45$) jak i CRP ($p=0,005$, $r_s=0,34$) (Ryc. 29).

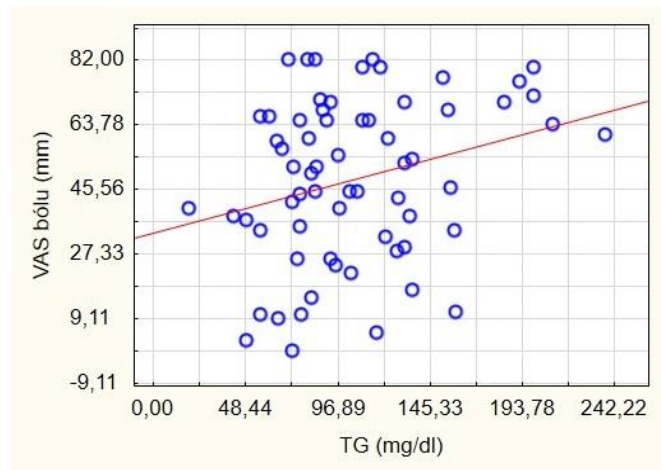


Rycina 29. Korelacje pomiędzy wielkością obwodu talii, a wartością HAQ, DAS 28, OB oraz CRP

W przypadku parametrów lipidowych zaobserwowano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy, a LSO ($p=0,014$, $r=-0,3$), wartością wskaźników SDAI ($p=0,008$, $r=-0,33$) i CDAI ($p=0,014$, $r=-0,3$) oraz stężeniem CRP ($p=0,018$, $r_s=-0,29$). Potwierdzono również istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem HDL-C w surowicy, a aktywnością RZS wyrażoną czasem trwania sztywności porannej ($p=0,002$, $r_s=-0,38$), wartością wskaźników DAS 28 ($p=0,004$, $r=-0,35$), SDAI ($p=0,012$, $r=-0,31$) i CDAI ($p=0,024$, $r=-0,28$) oraz parametrami stanu zapalnego OB ($p=0,006$, $r=-0,34$) i CRP ($p=0,01$, $r_s=-0,32$) (Ryc. 30). W przypadku LDL-C nie stwierdzono istotnych korelacji. Dla stężenia TG w surowicy zaobserwowano istotną statystycznie pozytywną korelację jedynie z wysokością VAS bólu ($p=0,026$, $r=0,28$) (Ryc. 31).

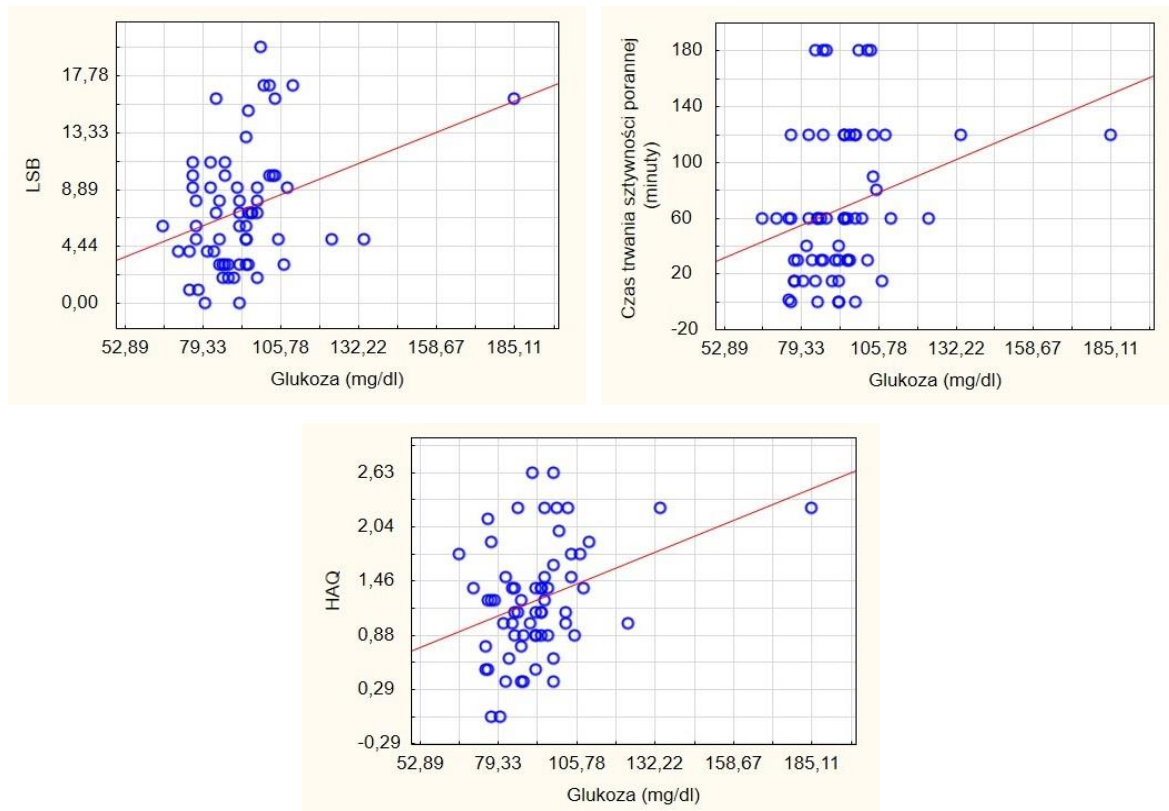


Rycina 30. Korelacje pomiędzy stężeniem HDL-C w surowicy, a czasem trwania sztywności porannej, wartością wskaźników DAS 28, SDAI i CDAI oraz wartością OB i CRP



Rycina 31. Korelacja pomiędzy stężeniem TG w surowicy, a wartością VAS bólu

Odnotowano również istotną statystycznie pozytywną korelację pomiędzy stężeniem glukozy w surowicy, a liczbą bolesnych stawów ($p=0,009$, $r=0,33$), czasem trwania sztywności porannej ($p=0,008$, $r_s=0,33$) i wartością HAQ ($p=0,005$, $r=0,35$) (Ryc. 32).



Rycina 32. Korelacje pomiędzy stężeniem glukozy w surowicy, a LSB, czasem trwania sztywności porannej i wartością HAQ

Zestawienie korelacji pomiędzy parametrami służącymi do oceny zaburzeń metabolicznych, a wykładnikami aktywności RZS przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Zestawienie korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi, a wykładnikami aktywności RZS

	Masa ciała (kg)	BMI (kg/m ²)	Obwód tali (cm)	Chol. cał. (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	Glukoza (mg/dl)
LSB	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=0,33 p=0,009
LSO	NS	NS	NS	r=-0,3 p=0,014	NS	NS	NS	NS
VAS bólu (mm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	r=0,28 p=0,026	NS
VAS aktywności wg. pacjenta (mm)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sztywność poranna (minuty)	NS	NS	NS	NS	rs=-0,38 p=0,002	NS	NS	rs=0,33 p=0,008
HAQ	NS	NS	r=0,36 p=0,003	NS	NS	NS	NS	r=0,35 p=0,005
DAS 28	NS	NS	r=0,36 p=0,004	NS	r=-0,35 p=0,004	NS	NS	NS
SDAI	NS	NS	NS	r=-0,33 p=0,008	r=-0,31 p=0,012	NS	NS	NS
CDAI	NS	NS	NS	r=-0,3 p=0,014	r=-0,28 p=0,024	NS	NS	NS
CRP (mg/l)	NS	NS	rs=0,34 p=0,005	rs=-0,29 p=0,018	rs=-0,32 p=0,01	NS	NS	NS
OB (mm/h)	NS	r=0,3 p=0,015	r=0,45 p<0,001	NS	r=-0,34 p=0,006	NS	NS	NS
Stopień przerostu błony maziowej	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Stopień unaczynienia błony maziowej w PD	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

5. DYSKUSJA

Wyniki uzyskane z badań własnych wskazują na istotny związek pomiędzy występowaniem ZM, a aktywnością RZS wyrażoną parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi.

Wykazany w niniejszej pracy związek występowania ZM z większą aktywnością RZS jest spójny z opisywanymi w literaturze mechanizmami wiążącymi ZM ze stymulacją procesu zapalnego. ZM indukuje zaburzenie balansu pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 na korzyść tych pierwszych, co prowadzi do wzmożonej produkcji silnie prozapalnych cytokin przez makrofagi tkanki tłuszczowej. W ZM dochodzi również do zmiany profilu wydzielanych adiponektyn. Nadmierne wytwarzanie leptyny, rezystyny i wisfatyny, a zmniejszenie produkcji adiponektyny stymuluje aktywność limfocytów do produkcji cytokin prozapalnych a także chemotaksję makrofagów [69, 72, 77].

W badaniach własnych pacjenci z ZM cechowali się istotnie statystycznie większą LSB i LSO, a także dłuższym czasem trwania sztywności porannej w porównaniu z pacjentami bez ZM. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odczuciu bólu i ocenie aktywności choroby wg pacjenta, jak również w ocenie aktywności choroby w skali VAS przez lekarza.

Interesującym spostrzeżeniem jest to, że pacjenci z ZM pomimo stwierdzanej w badaniu fizykalnym większej LSB i LSO nie zgłaszali w subiektywnej ocenie istotnie większej bolesności ani poczucia choroby niż pacjenci bez ZM.

W literaturze dostępnych jest niewiele prac dokumentujących wpływ ZM na aktywność RZS, a ich wyniki często są rozbieżne.

Istotnie większą LSO u pacjentów z ZM w porównaniu do chorych bez ZM potwierdzili również García-Chagollán'a i wsp. w swojej pracy przeprowadzonej u 216 chorych na RZS. Badacze ci nie wykazali jednak istotnie statystycznie większej LSB w ocenianej grupie [78]. Natomiast w badaniu Gaafar'a i wsp. przeprowadzonym u 100 pacjentów z nowo rozpoznany RZS i 100 pacjentów z już leczonym RZS nie obserwowano zależności pomiędzy LSO i LSB, a obecnością ZM. W powyższej pracy do rozpoznania ZM użyto kryteriów z 2009 roku, podobnie jak w prezentowanej pracy [79]. Również w badaniu przeprowadzonym przez Slimani'ego i wsp., w którym wzięło udział 249 chorych na RZS (w tym 35 z ZM rozpoznany na podstawie kryteriów z 2001 roku), nie potwierdzono częstszego zajęcia stawów w badaniu fizykalnym u pacjentów z ZM niż bez ZM [80].

Podobnie jak w prezentowanej pracy, Eldin i wsp. w swoim badaniu w grupie 60 chorych na RZS nie wykazali istotnie statystycznie większej wartości VAS aktywności choroby wśród pacjentów z ZM [81]. Również Rostom i wsp. badając 120 pacjentów nie stwierdzili istotnie statystycznie większej wartości VAS bólu u chorych na RZS z obecnym ZM w porównaniu do pacjentów bez ZM [82]. Z kolei Sahebari i wsp nie obserwowali w swojej analizie, obejmującej 120 chorych na RZS, związku pomiędzy ZM a VAS aktywności choroby wg oceniającego lekarza. Natomiast w badaniu Kononoff i wsp. potwierdzono związek ZM z wyższą oceną w skali VAS zarówno aktywności choroby jak i bólu [83]. Jeszcze innych obserwacji w swoim badaniu w grupie 583 chorych na RZS dokonali Šalamon i wsp. Badacze ci stwierdzili wśród pacjentów z ZM istotnie statystycznie większe nasilenia bólu w skali VAS, natomiast poczucie aktywności choroby przez pacjentów nie miało związku z obecnością ZM [84].

Zgodnie z najlepszą wiedzą autora dysertacji jest to pierwsze badanie oceniające związek ZM z czasem trwania sztywności porannej u chorych na RZS. Sztywność poranna spowodowana jest gromadzeniem się wysięku zapalnego podczas unieruchomienia stawu [19]. Większość danych z literatury wykazuje brak istotnej korelacji pomiędzy czasem trwania sztywności porannej, a aktywnością RZS określaną na podstawie wyników badania fizykalnego i parametrów stanu zapalnego [85]. W pracy Yazici'ego i wsp. wykazano istnienie pozytywnej korelacji pomiędzy czasem odczuwania sztywności porannej, a subiektywną oceną aktywności choroby i bólu w skali VAS u chorych na RZS [85]. Co ciekawe, w badaniach własnych wykazano istnienie związku ZM ze sztywnością poranną, ale nie z VAS bólu i aktywności choroby wg pacjenta. Sztywność poranna jest objawem, który w dużym stopniu wpływa na pogorszenie jakości życia chorych, istotnie przeszkadza w wykonywaniu codziennych czynności i jest wymieniana jako powód wcześniejszego zakończenia aktywności zawodowej przez chorych na RZS [86]. Biorąc pod uwagę opisywany wpływ sztywności porannej na samopoczucie pacjenta, zależność pomiędzy wstępowaniem ZM a długością trwania sztywności porannej wydaje się być istotnym spostrzeżeniem.

W prezentowanym badaniu wykazano, że obecność ZM wiązała się z istotnie statystycznie większą aktywnością RZS określoną na podstawie trzech skal (DAS28, SDAI i CDAI).

Według wiedzy autora oprócz niniejszej pracy powstało tylko jedno badanie, w którym porównano aktywność RZS u pacjentów z ZM i bez ZM za pomocą wszystkich trzech wieloparametrycznych skal aktywności choroby. Gomes i wsp. wykazali, że ZM

wiązał się z istotnie statystycznie wyższą aktywnością RZS w skali DAS 28, SDAI i CDAI [87]. Wyniki tej analizy były zgodne z wynikami badań własnych.

W literaturze dostępne są badania oceniające wpływ ZM na aktywność RZS wyrażoną przy pomocy skali DAS 28. W przytaczanym już badaniu Gaafar'a i wsp. wykazano wyższe wartości DAS 28 u pacjentów z ZM niż bez ZM zarówno w grupie chorych z nowo postawionym rozpoznaniem RZS, jak i wśród leczonych z tego powodu [79]. W innej pracy Bilecik i wsp. w grupie 100 pacjentów wykazali większą aktywność RZS w skali DAS 28 wśród chorych z ZM (rozpoznanym zarówno wg kryteriów z 2001 jak i 2005 roku) niż bez ZM [88]. Wyższe wyniki w skali DAS 28 u badanych z ZM niż bez ZM potwierdzili w swoich pracach także Bhattacharya i wsp. [89], Pandey i wsp. [90] oraz Dao i wsp. [91]. Jednakże w wielu innych badaniach u chorych na RZS wykazano brak związku ZM ze wskaźnikiem DAS 28. Hee'a i wsp. w grupie 660 chorych na RZS wykazali, że wartość DAS 28 u badanych z ZM (rozpoznanym na podstawie kryteriów z 2009 roku) nie różniła się istotnie statystycznie w porównaniu z chorymi bez ZM [92]. Również w pracy Šalamon'a i wsp. nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy DAS 28 a ZM [84]. Podobnych obserwacji dokonali Kononoff i wsp. [83], García-Chagollán i wsp. [78] oraz Slimani i wsp. [80].

Innym ważnym elementem monitorowania chorych na RZS jest ocena w kwestionariuszu HAQ, pozwalająca na określenie jakości życia i sprawności ruchowej. W badaniach własnych nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem ZM, a oceną w kwestionariuszu HAQ. Również Hee'a i wsp. w swoim badaniu, w którym oceniono 660 chorych na RZS, nie obserwowali istotnych różnic w wartościach HAQ u pacjentów z ZM w porównaniu do chorych bez ZM [92]. Ciekawy jest wynik badania Gaafar'a i wsp., w którym wykazano brak związku ZM z wynikiem HAQ zarówno wśród pacjentów z wczesnym RZS jak i dłużej trwającą chorobą [79]. Również Kononoff'a i wsp. nie odnotowali zależności pomiędzy występowaniem ZM, a większym upośledzeniem sprawności ruchowej na podstawie kwestionariusza HAQ w grupie chorych z wczesnym RZS [83]. Z drugiej strony Dao i wsp. wykazali istotnie statystycznie wyższe wartości HAQ w grupie 105 pacjentek z wczesnym RZS [91]. W swoich badaniach również Rostom i wsp. [82] oraz Eldin i wsp. [81] wykazali, że pacjenci z ZM mieli większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności (na podstawie wyników kwestionariusza HAQ) niż chorzy bez ZM.

W prezentowanej pracy potwierdzono istnienie zależności pomiędzy występowaniem ZM u chorych na RZS, a aktywnością choroby wyrażoną parametrami zapalnymi. Pacjenci z rozpoznanym ZM mieli istotnie statystycznie wyższe OB i CRP niż

chorzy bez ZM. Większość dostępnych w literaturze prac potwierdza występowanie istotnie statystycznie wyższego OB wśród chorych na RZS z rozpoznaniem ZM, w porównaniu do chorych na RZS bez ZM [81, 87, 93, 94, 95]. Natomiast w odniesieniu do stężenia CRP w omawianych podgrupach pacjentów wyniki badań są rozbieżne. Wyniki zgodne z wynikami prezentowanej pracy uzyskali Burli i wsp. w badaniu obejmującym 100 chorych na RZS [93] oraz Šalamon i wsp. po przebadaniu 583 chorych na RZS [84]. Obserwacje te potwierdzają wpływ otyłości centralnej i insulinooporności (będących składowymi ZM) na rozwój odpowiedzi zapalnej poprzez wyższe stężenie prozapalnie działających adipokin oraz IL-6 i TNF α [60, 61].

Z drugiej strony Kononoff i wsp. w grupie 47 pacjentów nie wykazali istotnej statystycznie zależności pomiędzy poziomem OB i CRP, a występowaniem ZM u chorych na RZS [83]. Podobne wyniki po przebadaniu 60 osób uzyskała Eldin i wsp. [81]. Zwraca jednak uwagę małą liczebność badanych grup pacjentów w obu powyższych pracach.

W czterech innych przeanalizowanych przez autora publikacjach, inaczej niż w badaniach własnych, wykazano istotną zależność pomiędzy wartością OB a ZM, przy jednoczesnym braku podobnej zależności dla stężenia CRP [80, 82, 87, 94]. Na uwagę zasługuje badanie Gomes'a i wsp. obejmujące 338 chorych na RZS, w którym badacze nie wykazali związku ZM ze stężeniem CRP, pomimo wykazania jego wpływu na aktywność RZS wyrażoną za pomocą OB, DAS 28, SDAI i CDAI [87]. Należy zwrócić uwagę, że w powyższych pracach do rozpoznania ZM zastosowano kryteria NCEP ATP III, w których otyłość centralną rozpoznawano przy znacząco większym obwodzie talii, w porównaniu do kryteriów użytych w badaniach własnych (odpowiednio ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet oraz ≥ 94 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet). Różnice w kryteriach mogą wpływać na niedoszacowanie wpływu otyłości centralnej na aktywność zapalną RZS w powyższych badaniach w porównaniu z obserwacjami własnymi.

Obecnie coraz częściej zwraca się uwagę na zastosowanie hematologicznych parametrów stanu zapalnego w ocenie aktywności RZS. W swoim badaniu Gaafar i wsp. wykazali istotny wpływ ZM na aktywność RZS wyrażoną przy pomocy wskaźnika NLR i PLR. W przypadku PLR zależność ta występowała jedynie w grupie pacjentów z nowo rozpoznaniem RZS [79]. Jednakże w badaniach własnych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w wartościach NLR, PLR i MLR pomiędzy pacjentami z i bez ZM. Brak tej zależności mógł wynikać ze zbyt małej liczby pacjentów.

Według wiedzy autora dysertacji jest to pierwsze badanie, w którym oceniono wpływ ZM na aktywność RZS, wyrażoną przy pomocy parametrów ultrasonograficznych.

Na podstawie ultrasonograficznej oceny stawów w półilościowej skali EULAR-OMERACT wykazano istotnie statystycznie wyższy stopień zarówno przerostu jak i unaczynienia błony maziowej w grupie chorych z ZM w porównaniu do pacjentów bez ZM.

Zgodność oceny aktywności RZS przy pomocy USG z aktywnością choroby wyrażoną przy pomocy klinicznych i laboratoryjnych parametrów została potwierdzona w wielu dostępnych w literaturze opracowaniach [41]. Z tego powodu wykazanie w prezentowanej pracy wyższych wartości w ultrasonograficznych skalach oceny aktywności RZS u pacjentów z rozpoznaniem ZM w porównaniu do pacjentów bez ZM jest dodatkowym potwierdzeniem wpływu ZM na aktywność RZS.

Wykazano również, że chorzy z rozpoznaniem ZM charakteryzowali się istotnie częstszym występowaniem zapalenia pochewek ścięgniętych niż pacjenci bez ZM. Nie obserwowano natomiast podobnej zależności w odniesieniu do obecności nadżerek. Również Eldin i wsp. w swojej pracy nie wykazali wpływu ZM na częstość występowania destrukcji kostnych [81]. Z pewnością ograniczeniem powyższej pracy jak również pracy własnej jest mała liczba uczestników.

Ponieważ przebieg RZS cechuje się okresami zaostrzeń i remisji, aktywność choroby u poszczególnych pacjentów różni się w zależności od okresu choroby oraz od stosowanej terapii. Z tego powodu cenne są opracowania, w których dokonano porównania chorych na RZS w podobnym stadium choroby. W niniejszej pracy wyodrębniono grupę pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby. W tej grupie chorych potwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy obecnością ZM, a LSB, LSO, DAS 28 oraz OB. W podgrupie tej wykazano także istnienie silnej zależności pomiędzy ZM, a ultrasonograficznie ocenianą aktywnością RZS na podstawie zarówno stopnia przerostu jak i unaczynienia błony maziowej.

Wiarygodna ocena aktywności RZS nie jest możliwa poprzez zastosowanie tylko pojedynczych parametrów. Dopiero wykorzystanie wieloparametrycznych wskaźników pozwala na pełną ocenę aktywności RZS [24]. W większości przytaczanych publikacji ocena związku ZM z aktywnością RZS ograniczała się do oceny pojedynczych parametrów. Tym, co wyróżnia prezentowaną pracę jest kompleksowa ocena aktywności RZS w grupie chorych z ZM i bez ZM, z wykorzystaniem wielu, zarówno klinicznych, laboratoryjnych, jak i ultrasonograficznych wskaźników aktywności RZS.

Należy podkreślić, że porównanie wyników niniejszej pracy z wynikami innych autorów jest utrudnione poprzez małą liczbę dostępnych w literaturze publikacji

obejmujących powyższe zagadnienie, a także stosowaniem w poszczególnych pracach różnych definicji ZM.

W niniejszej pracy w badanej grupie pacjentów stwierdzono występowanie ZM u ponad 1/3 chorych na RZS. Wynik ten jest zgodny z doniesieniami z literatury. Według dużej metaanalizy przeprowadzonej przez Hallajzadeh'a i wsp. szacunkowa częstość występowania ZM wśród chorych na RZS wynosi 30,7% (14-38% w zależności od zastosowanej definicji) [58]. W innej metaanalizie obejmującej 61 badań przeprowadzonej przez Cai'a i wsp. częstość występowania ZM u chorych na RZS wyniosła 32%, odpowiednio 34 i 33% u kobiet i mężczyzn [96]. W badaniach własnych obserwowano częstsze występowanie ZM u mężczyzn (62,5%) niż kobiet (31,6%). Jednakże zależność ta nie była istotna statystycznie (prawdopodobnie z uwagi na małą liczbę mężczyzn biorących udział w badaniu).

W grupie badanej najczęściej stwierdzaną składową ZM była otyłość centralna, a następnie nadciśnienie tętnicze, nietolerancja glukozy i niskie stężenie HDL-C. Najrzadziej obserwowano hipertriglicerydemię. Występowanie otyłości brzusznej, stwierdzanej za pomocą pomiaru obwodu talii, było zdecydowanie częstsze, niż występowanie nieprawidłowej masy ciała określanej za pomocą BMI. Również w pracy Hallajzadeh'a i wsp. dwoma najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowościami były otyłość brzuszna (52,6%) i nadciśnienie tętnicze (48,6%), w dalszej kolejności obniżone stężenie HDL-C (41,8%), podwyższone stężenie TG (28,4%) i nietolerancja glukozy (19,5%) [58]. Rozbieżności wyników mogą być związane ze stosowaniem różnych kryteriów rozpoznania ZM.

Dane z literatury odnośnie częstości występowania nadwagi i otyłości wśród chorych na RZS są rozbieżne. Większość publikacji potwierdza częstsze występowanie otyłości u chorych na RZS. W dużym badaniu Albrechta i wsp. obejmującym 3424 chorych na RZS i 6202 zdrowe osoby zaobserwowano istotnie częstsze występowanie otyłości wśród tych pierwszych. Zależności takiej nie odnotowano w odniesieniu do nadwagi [97]. W innym badaniu przeprowadzonym u 3217 chorych na RZS wykazano obecność otyłości u 16%, a nadwagi u 31,8% badanych. Zarówno otyłość jak i nadwaga występowały częściej u pacjentów chorujących na RZS niż w populacji ogólnej [98]. Natomiast badanie przeprowadzone w populacji brytyjskiej wykazało porównywalną częstość występowania podwyższonego wskaźnika BMI w populacji osób z RZS i populacji ogólnej [69]. Również w pracy Gilesa i wsp. obejmującej 131 chorych na RZS i 121 osób zdrowych nie zaobserwowano istotnych różnic wartości wskaźnika BMI pomiędzy obiema grupami. Natomiast potwierdzono za pomocą badania tomografii

komputerowej istotnie większą powierzchnię trzewnej tkanki tłuszczowej (u mężczyzn) i podskórnej tkanki tłuszczowej brzucha (wśród kobiet) w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Skorygowana średnia powierzchnia podskórnej tkanki tłuszczowej brzucha u kobiet z grupy badanej była o 119 cm² (o 68%) większa niż u kobiet z grupy kontrolnej. U mężczyzn z RZS skorygowana powierzchnia trzewnej tkanki tłuszczowej brzucha była o 45 cm² (o 51%) wyższa niż u mężczyzn z grupy kontrolnej. Dodatkowo autorzy pracy wykazali, że obecność zwiększonej powierzchni tkanki tłuszczowej była związana ze znacznie wyższym prawdopodobieństwem wystąpienia podwyższonego stężenia glukozy na czczo, nadciśnienia tętniczego i ZM [57].

Pomimo, że wskaźnik BMI jest najczęściej stosowanym parametrem służącym do rozpoznawania otyłości, to uwzględnia on wagę całkowitą i nie pozwala na rozróżnienie udziału w niej poszczególnych tkanek. W populacji osób ze zmienionym składem ciała, w tym u chorych na RZS, BMI może nie być skutecznym narzędziem służącym ocenie występowania otyłości, ponieważ nie odzwierciedla rzeczywistej zawartości tkanki tłuszczowej. U pacjentów z RC wskaźnik BMI w kontekście oceny tkanki tłuszczowej może być względnie zaniżony (pomimo występowania otyłości centralnej BMI pozostaje w normie w następstwie utraty beztłuszczowej masy ciała). U chorych na RZS lepszym rozwiązaniem wydaje się być ocena otyłości centralnej za pomocą pomiaru obwodu talii i stosunku obwodu talii do obwodu bioder [69].

W badaniu Fergusona i wsp., przeprowadzonym w grupie 5532 chorych na RZS i blisko 491 tysiącach zdrowych ochotników, średnia wartość obwodu talii była istotnie większa zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 99,7 cm do 96,9 cm dla mężczyzn i 87,8 cm do 84,7 cm dla kobiet. Wykorzystując pomiar obwodu talii skorygowany o wartość BMI badacze potwierdzili częstsze występowanie otyłości centralnej u chorych na RZS niż u osób zdrowych [70].

Związek otyłości (wyrażonej przy pomocy BMI) z aktywnością RZS jest szeroko opisywany w literaturze. W dużej metaanalizie przeprowadzonej przez Vidala i wsp. wykazano, że u otyłych chorych na RZS występują wyższe średnie wartości wskaźnika aktywności choroby DAS 28 oraz wyższe wyniki w kwestionariuszu HAQ świadczące o większym upośledzeniu sprawności ruchowej [99]. Podobne wyniki uzyskano w innej metaanalizie przeprowadzonej przez Yang'a i wsp. Ponadto wykazano w niej, że otyli chorzy na RZS mają aż o 40% mniejsze szanse na osiągnięcie remisji choroby niż pacjenci o prawidłowej masie ciała [100].

W pracy Aliveriniego i wsp. zbadano histopatologicznie błonę maziową pobraną od 138 chorych na RZS w różnym okresie choroby (przed włączeniem LMPCh, po nieskuteczności leczenia MTX oraz będących w klinicznej i ultrasonograficznej remisji). Zaobserwowano, że pacjenci z $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ zarówno przed rozpoczęciem leczenia jak i w stanie klinicznej i ultrasonograficznej remisji charakteryzowali się istotnie większym nasileniem synovitis w ocenie histopatologicznej (większa liczba komórek CD68+, CD21+ i CD20+) w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała [101]. Badanie to wykazało istnienie zależności pomiędzy występowaniem nadwagi lub otyłości, a nasileniem zmian zapalnych w błonie maziowej chorych na RZS.

Zdecydowanie mniej miejsca w literaturze poświęcone jest ocenie wpływu otyłości centralnej na aktywność RZS. To właśnie nadmiar wisceralnej tkanki tłuszczowej przyczynia się do nasilenia odpowiedzi zapalnej, m.in. poprzez zmianę składu wydzielanych przez tkankę tłuszczową adipokin i promowanie insulinooporności [61, 72]. U chorych na RZS z racji na opisywaną w tej grupie tendencję do utraty beztłuszczowej masy ciała, BMI nie odzwierciedla prawidłowo ilości tkanki tłuszczowej w organizmie [69]. Ocena przy pomocy BMI prowadzi do niedoszacowania występowania otyłości brzusznej, która wśród chorych na RZS występuje częściej niż w populacji ogólnej [70]. Dlatego ocena obwodu talii u chorych na RZS wydaje się być lepszym markerem otyłości trzewnej niż BMI.

W badaniu przeprowadzonym u 230 chorych na RZS, Uutela i wsp. wykazali, że chorzy z otyłością centralną, stwierdzaną na podstawie pomiaru obwodu talii, charakteryzowali się istotnie statystycznie większą aktywnością RZS wyrażoną za pomocą DAS 28, LSB, VAS bólu i VAS aktywności choroby wg pacjenta, a także dodatkowo większym upośledzeniem funkcjonalnym stwierdzanym za pomocą HAQ. Badacze nie odnotowali natomiast różnic w odniesieniu do LSO, VAS aktywności choroby wg lekarza, a także parametrów zapalnych (CRP i OB) pomiędzy ocenianymi grupami [102]. Istnienie zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej, a większymi wartościami DAS 28 i HAQ potwierdzili również Azevedo i wsp. w swojej pracy obejmującej 150 chorych na RZS. W przeciwieństwie do Uutela i wsp. badacze ci w grupie chorych ze zwiększonym obwodem talii obserwowali istotnie statystycznie większe stężenie CRP niż u chorych bez otyłości brzusznej [95]. W innym badaniu Dessein i wsp. wykazali, że zwiększony obwód talii u chorych na RZS związany był z większą wartością wskaźnika DAS 28 i większym stężeniem CRP, natomiast nie z OB, LSO, LSB, VAS aktywności choroby wg pacjenta [103].

Wyniki uzyskane w obserwacji własnej są w przeważającej części zgodne z przedstawionymi danymi z piśmiennictwa. W badaniach własnych podobnie jak w pozostałych pracach wykazano istotnie statystycznie wyższą aktywność RZS wyrażoną za pomocą DAS 28 oraz większe wartości HAQ u pacjentów z otyłością centralną w porównaniu do pacjentów bez niej. Podobnie jak w badaniach Azevedo i wsp. oraz Dessein'a i wsp. u chorych z nieprawidłowym obwodem talii obserwowano istotnie statystycznie większe stężenie CRP w porównaniu do pacjentów bez otyłości brzusznej. Dodatkowo wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem otyłości trzewnej, a wartością OB, czego nie obserwowano w pozostałych publikacjach. W badaniach własnych wykazano ponadto zależność zwiększonego obwodu talii z ultrasonograficzną aktywnością RZS. Pacjenci z otyłością centralną cechowali się większym sumarycznym stopniem unaczynienia błony maziowej niż pacjenci bez otyłości brzusznej.

Wy tłumaczeniem istnienia pewnych różnic pomiędzy własnymi wynikami, a obserwowanymi w literaturze może być zastosowanie różnych progów dla rozpoznawania otyłości wisceralnej: ≥ 94 cm u mężczyzn i ≥ 80 cm u kobiet - w pracy własnej oraz ≥ 102 cm u mężczyzn i ≥ 88 cm u kobiet - w innych badaniach.

Interesującą pracą jest badanie Manrique-Arji i wsp., w którym u 89 chorych na RZS oceniano zależność pomiędzy występowaniem insulinooporności, a aktywnością RZS. Dodatkowo u wszystkich pacjentów wykonano badanie DXA (ang. Dual Energy X-ray Absorptiometry, dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska) celem obliczenia całkowitej masy tkanki tłuszczowej. Wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy insulinoopornością, a większą aktywnością RZS wyrażoną za pomocą DAS 28, a także między insulinoopornością, a BMI, obwodem talii oraz całkowitą masą tłuszczową [104]. Natomiast w innym badaniu, w którym oceniano u chorych na RZS skład ciała przy pomocy DXA wykazano, że chorzy z nadmiarem tkanki tłuszczowej zarówno z towarzyszącą sarkopenią jak i bez niej mieli istotnie statystycznie wyższe CRP niż pacjenci z prawidłowym składem ciała. W odniesieniu do HAQ zależność taką obserwowano jedynie w grupie osób z otyłością i sarkopenią. W powyższym badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy nieprawidłowym składem ciała, a wielkością DAS 28 [105]. Inne wyniki uzyskali Carvalho i wsp. w swojej pracy obejmującej 78 pacjentów z długoletnim RZS. W grupie pacjentów z wysokimi parametrami zapalnymi obserwowano niższą zarówno mięśniową jak i tłuszczową masę ciała w porównaniu do pacjentów z prawidłowymi parametrami zapalnymi. Natomiast chorzy z umiarkowanie podwyższonym

CRP mieli istotnie statystycznie większą całkowitą masę tłuszczową w porównaniu z pacjentami CRP w granicach normy [106].

Obserwacje z powyższych badań, a także z pracy własnej wskazują na związek nadmiaru tkanki tłuszczowej i związanej z nią insulinooporności z podwyższonymi parametrami zapalnymi. Wydzielane w nadmiarze adiponektyny prowadzą do wzrostu stężenia prozapalnie działających IL-6 i TNF α i w konsekwencji wzrostu stężenia CRP [77, 107]. Utrzymujące się podwyższone stężenie adiponektyn nasila angiogenezę, co przyczyniać się może do obserwowanego w badaniach własnych większego sumarycznego stopnia unaczynienia błony maziowej w grupie pacjentów z otyłością centralną [69].

W badaniach własnych wykazano więcej zależności pomiędzy występowaniem ZM u chorych na RZS, a parametrami oceniającymi aktywność choroby, niż w przypadku otyłości centralnej. Rozpoznanie ZM lepiej oddaje patomechanizmy promujące rozwój zmian zapalnych niż sama otyłość centralna, która jest jednym z elementów zespołu. Wskazuje to na przewagę diagnostyki chorych na RZS w kierunku ZM, nad oceną jedynie BMI lub obwodu talii.

W odniesieniu do parametrów wykorzystywanych do pośredniej oceny ilości tkanki tłuszczowej, w badaniach własnych najczęściej korelacji odnotowano dla obwodu talii (DAS 28, HAQ, CRP i OB), mniej dla BMI (OB), natomiast dla masy ciała nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznie korelacji z parametrami oceniającymi aktywność RZS. Dostępne dane z literatury są rozbieżne. Alvarez-Nemegyei i wsp. w swojej pracy wykazali istotną statystycznie korelację BMI jedynie z LSB, natomiast w odróżnieniu od wyników badań własnych nie obserwowali żadnych korelacji dla obwodu talii [108]. Również w badaniu przeprowadzonym przez Karakoc'a i wsp. nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy obwodem talii, a wykładnikami aktywności RZS [109]. Natomiast Mirpourian i wsp. w swoim badaniu obejmującym 140 chorych na RZS zaobserwowali pozytywną korelację BMI z DAS 28, VAS aktywności choroby i LSO oraz pozytywną korelację wielkości obwodu talii z LSO. Ponadto w grupie osób z czasem trwania choroby ≤ 2 lat obwód talii pozytywnie korelował z DAS 28. W powyższej pracy nie wykazano korelacji pomiędzy BMI lub obwodem talii, a wartością OB [110]. W innym badaniu przeprowadzonym na 216 chorych na RZS podobnie jak w prezentowanej pracy opisano pozytywną korelację zarówno BMI jak i obwodu talii z CRP [78].

W badaniach własnych oceniając korelację pomiędzy parametrami lipidowymi, a parametrami aktywności RZS, wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy

stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy, a LSO, SDAI, CDAI i CRP. Również w badaniu Targońskiej-Stępnia i wsp. przeprowadzonym u 140 chorych na RZS obserwowano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy, a LSO i CRP [66]. Natomiast w innych badaniach nie wykazano istotnych korelacji dla stężenia cholesterolu całkowitego i CRP [78, 111]. W pracy własnej potwierdzono także istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem HDL-C w surowicy, a czasem trwania sztywności porannej, DAS 28, SDAI i CDAI oraz OB i CRP. Dane z literatury również w tym zakresie są rozbieżne. Yoo i wsp. podobnie jak w prezentowanym badaniu wykazali ujemną korelację pomiędzy HDL-C, a CRP i OB, natomiast nie obserwowali istotnych korelacji pomiędzy HDL-C, a klinicznymi wykładnikami aktywności RZS [112]. Negatywną korelację HDL-C i CRP potwierdzili także Dursunoğlu i wsp. w swojej pracy obejmującej 87 pacjentek z RZS. W innym badaniu wykazano istnienie negatywnej korelacji pomiędzy stężeniem HDL-C, a DAS 28 [1]. Natomiast García-Chagollán i wsp. [78] oraz Karakoc i wsp. [109] nie wykazali istnienia istotnych korelacji pomiędzy HDL-C, a DAS 28 lub parametrami stanu zapalnego. Dla stężenia LDL-C w surowicy w badaniach własnych nie stwierdzono żadnych istotnych korelacji, natomiast dla stężenia TG odnotowano jedynie istotną statystycznie pozytywną korelację z wielkością VAS bólu. W większości przeanalizowanych przez autora badań również nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem LDL-C i TG, a parametrami aktywności RZS [78, 109, 111].

W przeciwieństwie do wyników uzyskanych przez García-Chagollán i wsp. [78] oraz Karakoc i wsp. [109] w prezentowanym badaniu potwierdzono istnienie pozytywnej korelacji pomiędzy stężeniem glukozy w surowicy, a LSB, wartością HAQ i czasem trwania sztywności porannej.

W badaniach własnych najwięcej istotnych statystycznie korelacji z wykładnikami aktywności RZS obserwowano dla wielkości obwodu talii oraz stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego i HDL-C. Należy zwrócić uwagę, że zaburzenia w obrębie tych parametrów (poza cholesterolem całkowitym) są brane pod uwagę przy ocenie występowania ZM. Wykazanie opisywanych wyżej pozytywnych korelacji dla wielkości obwodu talii i stężenia glukozy oraz negatywnych dla stężenia HDL-C stanowi dodatkowe uzupełnienie do obserwowanej zależności pomiędzy występowaniem ZM, a aktywnością RZS.

Niniejsza praca ma kilka ograniczeń. Jednym z nich jest mała liczebność grupy ocenianych chorych. Rekrutacja do badania pacjentów z ośrodka szpitalnego nie pozwala na przekrojową ocenę całej populacji chorych na RZS. Nieuwzględnienie osób leczonych

w trybie ambulatoryjnym może prowadzić do obserwowania wyższej aktywności i cięższego przebiegu choroby w analizowanej grupie pacjentów. W prezentowanej pracy nie oceniano wpływu ZM na odpowiedź na zastosowane leczenie RZS, a także wpływu redukcji masy ciała na zmianę aktywności RZS. Dalsze prospektywne badania obejmujące dużą grupę chorych i dodatkowe zagadnienia wydają się być celowe.

Diagnostyka chorych na RZS w kierunku ZM pozwala na identyfikację dodatkowych czynników ryzyka większej aktywności i cięższego przebiegu choroby. Rozpoznanie ZM pozwala na wdrożenie u chorych postępowania terapeutycznego (zarówno nefarmakologicznego jak i farmakologicznego) prowadzącego do eliminacji zaburzeń metabolicznych, a poprzez to zmniejszenie aktywności RZS, zwiększenie szansy na uzyskanie remisji i poprawę jakości życia pacjentów.

6. WNIOSKI

1. U chorych na RZS występuje istotna zależność pomiędzy obecnością ZM, a większą aktywnością choroby wyrażoną parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi.
2. ZM występuje u około 1/3 chorych na RZS, natomiast otyłość centralną w tej grupie pacjentów obserwuje się dwa razy częściej niż ZM.
3. W grupie chorych na RZS z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby, występowanie ZM jest istotnie związane z większą aktywnością RZS wyrażoną parametrami klinicznymi (LSB, LSO, DAS 28), laboratoryjnymi (OB) oraz ultrasonograficznymi (stopień przerostu błony maziowej oraz stopień unaczynienia błony maziowej w PD).
4. Występowanie otyłości centralnej u chorych na RZS jest istotnie związane z większą aktywnością choroby, wyrażoną wartością DAS 28, HAQ, OB, CRP oraz stopniem unaczynienia błony maziowej w PD.
5. Obserwuje się istotne korelacje pomiędzy parametrami metabolicznymi (BMI, obwód talii, stężenie cholesterolu całkowitego, HDL-C, TG i glukozy), a parametrami aktywności RZS (klinicznymi i laboratoryjnymi).

7. PIŚMIENICTWO

1. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.
3. Carmona L, Cross M, Williams B, et al. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):733-45.
4. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
5. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005 Mar;4(3):130-6.
6. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010 Aug;35(1):10-4.
7. Hameed K, Gibson T. A comparison of the prevalence of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases amongst Pakistanis living in England and Pakistan. *Br J Rheumatol.* 1997 Jul;36(7):781-5.
8. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, et al. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jun;1069:212-22.
9. Jawaheer D, Lum RF, Gregersen PK, et al. Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3087-94.
10. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. QUEST-RA Group. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R7.
11. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, et al. BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1): 46-52.
12. Molina E, del Rincon I, Restrepo JF, et al. Mortality in Rheumatoid Arthritis (RA): factors associated with recording RA on death certificates. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Oct 5;16:277.
13. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum.* 2007 Nov;56(11):3583-7.
14. Kontny E. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Part I: acquired immunity, genetic and environmental factors. *Rheumatology.* 2011;49(1):47-54.

15. Kontny E. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Part II – innate immunity, new therapeutic targets. *Rheumatology*. 2011;49(2):115-121.
16. Kurowska W, Kuca-Warnawin EH, Radzikowska A, et al. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(4):390-398.
17. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, et al. The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane. *J Ultrason*. 2012 Jun;12(49):202-13.
18. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Wiland P. (red.), *Reumatologia 2018 - nowe trendy*. Termedia, Poznań 2018; 15-29.
19. Kucharz E. Reumatoidalne zapalenie stawów. In: Puszczewicz MJ. ed. *Wielka Interna. Reumatologia*. Medical Tribune, Warszawa 2016: 75-88.
20. Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. *TherAdvMusculoskelet Dis*. 2018 Jan;10(1):3-11.
21. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med PrincPract*. 2018;27(6):501-507.
22. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
23. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959.
24. Symmons D. Rheumatoid arthritis: assessing disease activity and outcome. *Clin Med (Lond)*. 2010 Jun;10(3):248-51.
25. Salomon-Escoto K, Gravallese E, Kay J. Assessment of control of rheumatoid arthritis disease activity. *Best Pract Res ClinRheumatol*. 2011 Aug;25(4):497-507.
26. Smolen J, Breedveld F, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):38-43.
27. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Dhakad U. Performances of Clinical Disease Activity Index (CDAI) and Simplified Disease Activity Index (SDAI) appear to be better than the gold standard Disease Assessment Score (DAS-28-CRP) to assess rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018 Nov;21(11):1933-1939.
28. Felson D, Smolen J, Wells G, et.al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13.

29. Terslev L, Brahe CH, Østergaard M, et al. Using a DAS28-CRP-steered treat-to-target strategy does not eliminate subclinical inflammation as assessed by ultrasonography in rheumatoid arthritis patients in longstanding clinical remission. *Arthritis Res Ther*. 2021 Feb 1;23(1):48.
30. Fawzy R, Said E, Mansour A. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with disease activity indices and musculoskeletal ultrasound findings in recent onset rheumatoid arthritis patients. *Egypt. Rheumatol*. 2017, 39, 203-206.
31. Yang Z, Zhang Z, Lin F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS*. 2017 Oct;125(10):863-871.
32. Targońska-Stępnia B, Zwolak R, Piotrowski M, et al. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020 Aug 26;9(9):2760.
33. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):806-12.
34. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRAtrial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:27-34.
35. Vena GA, Cassano N, Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Jan 9;14:105-116.
36. Bello AE, Perkins EL, Jay R, et al. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2017 Mar 31;9:67-79.
37. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1549-51.
38. Felis-Giemza A. Przygotowanie pacjenta reumatologicznego do leczenia biologicznego - na co należy zwrócić uwagę. *Forum Reumatologiczne* 2018;4(1):61-66.
39. Jeka S, Dura M, Zuchowski P, et al. The role of ultrasonography in the diagnostic criteria for rheumatoid arthritis and monitoring its therapeutic efficacy. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Sep;27(9):1303-1307.

40. Colebatch A, Edwards C, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 804-14.
41. Simpson E, Hock E, Stevenson M, et al. What is the added value of ultrasound joint examination for monitoring synovitis in rheumatoid arthritis and can it be used to guide treatment decisions? A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2018 Apr;22(20):1-258.
42. Rezaei H, Torp-Pedersen S, afKlint E, et al. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis-a probabilistic approach. *Arthritis Res Ther.* 2014 Oct 1;16(5):448.
43. Iqbal K, Lendrem DW, Hargreaves B, et al. Routine musculoskeletal ultrasound findings impact diagnostic decisions maximally in autoantibody-seronegative early arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jul 1;58(7):1268-1273.
44. Dura M, Żuchowski P, Gorgolewski P, et al. The changing role of ultrasonography examination in patients with rheumatoid arthritis in light of recent studies. *Reumatologia.* 2020;58(3):155-161.
45. Kitchen J, Kane D. Greyscale and power Doppler ultrasonographic evaluation of normal synovial joints: correlation with pro- and anti-inflammatory cytokines and angiogenic factors. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Mar;54(3):458-62.
46. Østergaard M, Szkudlarek M. Ultrasonography: a valid method for assessing rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):681-6.
47. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11):1902-1908.
48. Dale J, Stirling A, Zhang R, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jun;75(6):1043-50.
49. Haavardsholm E, Aga A, Olsen I, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ.* 2016 Aug 16;354:i4205
50. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open.* 2017 Jul 11;3(1):e000428.
51. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):955-62.

52. Terslev L, Naredo E, Aegerter P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 2: reliability and application to multiple joints of a standardised consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017 Jul 11;3(1):e000427.
53. Wakefield RJ, Gibbon WW, ConaghanPG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum*. 2000 Dec;43(12):2762-70.
54. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
55. Alberti K, Zimmet P, Shaw J, et al. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480.
56. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part I: definitions and diagnostic criteria for its identification. Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008; 62:530-542.
57. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejias R, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:710928.
58. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia M, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3).
59. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
60. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008 Oct 16;62:543-58.
61. Góralska M, Majewska- Szczepanik M, Szczepanik M. Immunological mechanisms involved in obesity and theirrole in metabolic syndrome. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej*. 2015. Vol. 69, p. 1384-1404.
62. Rajca A, Wojciechowska A, Śmigielski W, et al. Increase in the prevalence of metabolic syndrome in Poland: comparison of the results of the WOBASZ (2003-2005) and WOBASZ II (2013-2014) studies. *Pol Arch Intern Med*. 2021 Jun 29;131(6):520-526.
63. Janszky I, Vatten L, Romundstad P, et al. Metabolic syndrome in Poland - the PONS Study. *Ann Agric Environ Med*. 2011;18(2):270-2.

64. Kalinowski P, Mianowana M. Metabolic Syndrome part II: Epidemiology of metabolic syndrome in Poland and in the World. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(4):466-480.
65. Santo R, Fernandes K, Lora PS, et al. Prevalence of rheumatoid cachexia in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Oct;9(5):816-825.
66. Targońska-Stepniak B, Majdan M: Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121(4):122-128.
67. Małecka-Massalska T, Majdan A: Malnutrition and obesity among patients with rheumatoid arthritis and chronic inflammatory process. *Wiadomości Lekarskie* 2018, 72, 1, cz. I, 52-58.
68. Elkan A, Hakansson N, Frostegard J, et al. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R37.
69. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, et al. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar;50(3):450-62.
70. Ferguson L, Brown R, Celis-Morales C, et al. Association of central adiposity with psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study of the UK Biobank. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(12):2137-2142.
71. Cojocaru M, Cojocaru I, Silosi I, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2012 Jun;7(2):148-52.
72. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9.
73. Poudel D, George M, Baker J. The Impact of Obesity on Disease Activity and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Aug 1;22(9):56.
74. Minamino H, Katsushima M, Yoshida T, et al. Increased circulating adiponectin is an independent disease activity marker in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using the KURAMA database. *PLoS One*. 2020 Mar 3;15(3).
75. Targońska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010; 30(6):731-737.
76. Moroni L, Farina N, Dagna L. Obesity and its role in the management of rheumatoid and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020 Apr;39(4):1039-1047.
77. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res*. 2018 Jul;133:277-288.

78. García-Chagollán M, Hernández-Martínez S, Rojas-Romero A, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients: Relationship among its clinical components. *J Clin Lab Anal.* 2021 Mar;35(3):e23666.
79. Gaafar A, Aly M, Amer A. Metabolic syndrome, hematological markers of inflammation and disease activity in rheumatoid arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2021; 16(2), 052-058.
80. Slimani S, Abbas A, Ben Ammar A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Algerian rheumatoid arthritis patients. Correlation with disease activity and functional status. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Nov;11 Suppl 1:S425-S427.
81. Eldin A, ElBakry S, Morad C, et al. The impact of metabolic syndrome on rheumatoid arthritis in a cohort of Egyptian patients. *The Egyptian Rheumatologist*, Volume 40, Issue 1, 2018, Pages 7-10.
82. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Apr 26;14:147.
83. Kononoff A, Vuolteenaho K, Hämäläinen M, et al. Metabolic Syndrome, Disease Activity, and Adipokines in Patients With Newly Diagnosed Inflammatory Joint Diseases. *J Clin Rheumatol.* 2021 Dec 1;27(8):e349-e356.
84. Šalamon L, Morović-Vergles J, Marasović-Krstulović D, et al. Differences in the prevalence and characteristics of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a multicentric study. *Rheumatol Int.* 2015 Dec;35(12):2047-57.
85. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, et al. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol.* 2004 Sep;31(9):1723-6.
86. Orange DE, Blachere NE, DiCarlo EF, et al. Rheumatoid Arthritis Morning Stiffness Is Associated With Synovial Fibrin and Neutrophils. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Apr;72(4):557-564.
87. Gomes KWP, Luz AJP, Felipe MRB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity. *Mod Rheumatol.* 2018 Mar;28(2):258-263.
88. Bilecik NA, Tuna S, Samancı N, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and effective factors. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Aug 15;7(8):2258-65.
89. Bhattacharya PK, Barman B, Jamil M, et al. Metabolic Syndrome and Atherogenic Indices in Rheumatoid Arthritis and their Relationship with Disease Activity: A Hospital-based Study from Northeast India. *J Transl Int Med.* 2020 Jun 30;8(2):99-105.

90. Pandey PK, Swami A, Biswas TK, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Treatment Naïve Rheumatoid Arthritis and Correlation With Disease Parameters. *Arch Rheumatol*. 2016 Oct 13;32(1):46-52.
91. Dao H, Do Q, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R218.
92. Hee J, Protani M, Koh, et al. Metabolic syndrome and its effect on the outcomes of rheumatoid arthritis in a multi-ethnic cohort in Singapore. *Clin Rheumatol*. 2021 Oct 15.
93. Burli AP, Dave M. Clinical & Demographic Profile and Prevalence of Metabolic Syndrome Among Patients with Rheumatoid Arthritis and its Correlation with Disease Activity. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11-12.
94. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):28-33.
95. Azevedo S, Santos-Faria D, Leite Silva J, et al. Obesity, metabolic syndrome and other comorbidities in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: influence on disease activity and quality of life. *ActaReumatol Port*. 2019 Oct-Dec;44(4):322-324.
96. Cai W, Tang X, Pang M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients With Rheumatoid Arthritis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 8;9:855141.
97. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 23;18:149.
98. Vallejo-Yagüe E, Burkard T, Möller B, et al. Comparison of Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis Patients across Body Mass Index Categories in Switzerland. *J Clin Med*. 2021 Jul 20;10(14):3194.
99. Vidal C, Barnetche T, Morel J, et al. Association of Body Mass Index Categories with Disease Activity and Radiographic Joint Damage in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2261-9.
100. Liu Y, Hazlewood G, Kaplan G et al.: Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 157-165.
101. Alivernini S, Tolusso B, Gigante MR, et al. Overweight/obesity affects histological features and inflammatory gene signature of synovial membrane of Rheumatoid Arthritis. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10420.

102. Uutela T, Kautiainen H, Järvenpää S, et al. Waist circumference based abdominal obesity may be helpful as a marker for unmet needs in patients with RA. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(4):279-85.
103. Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, et al. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):681-8.
104. Manrique-Arija S, Mena-Vazquez N, Ureña I, Rioja J, et al. Cumulative inflammatory burden and obesity as determinants of insulin resistance in patients with established rheumatoid arthritis: cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021 Feb 9;11(2).
105. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15;59(6):807-15.
106. Carvalho GD, Bonfiglioli K, Caparbo VF, et al. Changes to Body Composition in Women With Long-Standing Established Rheumatoid Arthritis: Differences by Level of Disease Activity. *J Clin Densitom*. 2020 Oct-Dec;23(4):639-646.
107. Hayashi H, Satoi K, Sato-Mito N, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2012 Nov-Dec;28(11-12):1109-14.
108. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M, et al. Association between overweight/obesity and clinical activity in rheumatoid arthritis, *ReumatolClin*. 2018;S1699-258X(18)30257-2.
109. Karakoc M, Batmaz I, Sariyildiz M, et al. The relationship of metabolic syndrome with disease activity and the functional status in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med Res*. 2012 Aug;4(4):279-85.
110. Mirpourian M, Salesi M, Abdolahi H, et al. The association of body mass index with disease activity and clinical response to combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci*. 2014 Jun;19(6):509-14.
111. Dursunoğlu D, Evrengül H, Polat B, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int*. 2005 May;25(4):241-5.
112. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol*. 2004 Sep;31(9):1746-53.
113. Kononoff A, Elfving P, Pussinen P, et al. Association of rheumatoid arthritis disease activity and antibodies to periodontal bacteria with serum lipoprotein profile in drug naive patients. *Ann Med*. 2020 Feb-Mar;52(1-2):32-42.

8. SPIS TABEL I RYCIN

Spis tabel:

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów ACR/EULAR 2010

Tabela 2. Wieloparametryczne skale aktywności RZS

Tabela 3. Niekorzystne czynniki rokownicze w RZS

Tabela 4. Półilościowe skale EULAR-OMERACT nasilenia zapalenia błony maziowej

Tabela 5. Definicja ZM opracowana przez WHO w 1999 roku

Tabela 6. Definicja ZM opracowana przez EGIR w 1999 roku

Tabela 7. Definicja ZM opracowana przez NCEP ATP III w 2001 roku

Tabela 8. Definicja ZM opracowana przez IDF w 2005 roku

Tabela 9. Definicja ZM opracowana przez IDF/AHA/NHLBI w 2009 roku

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu - aktualnie przyjmowane leki

Tabela 12. Analiza porównawcza grupy badanej i kontrolnej

Tabela 13. Analiza porównawcza aktualnie przyjmowanych leków w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 14. Porównanie parametrów metabolicznych w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 15. Występowanie poszczególnych składowych ZM w całej grupie pacjentów z porównaniem u kobiet i u mężczyzn

Tabela 16. Porównanie klinicznych wskaźników aktywności RZS w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 17. Porównanie laboratoryjnych wskaźników aktywności RZS w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 18. Porównanie ultrasonograficznych wskaźników aktywności RZS w grupie badanej i kontrolnej

Tabela 19. Porównanie wskaźników aktywności RZS w grupie pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Tabela 20. Porównanie wskaźników aktywności RZS w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Tabela 21. Zestawienie korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi, a wykładnikami aktywności RZS

Spis rycin:

Rycina 1. Aparat ultrasonograficzny MyLab 25 Gold firmy Esaote [zdjęcie własne]

Rycina 2. Procentowy udział pacjentów w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 3. Częstość występowania otyłości centralnej w ocenianej populacji pacjentów

Rycina 4. Częstość występowania ZM wśród kobiet i mężczyzn

Rycina 5. Odsetkowy rozkład pacjentów spełniających odpowiednio 3-5 kryteriów ZM

Rycina 6. Częstość występowania poszczególnych składowych ZM

Rycina 7. Wartość DAS 28 w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 8. Wartość SDAI w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 9. Wartość CDAI w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 10. Liczba stawów bolesnych w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 11. Liczba stawów obrzękniętych w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 12. Czas trwania sztywności porannej w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 13. Stężenie CRP w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 14. Wartość OB w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 15. Stopień przerostu błony maziowej w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 16. Stopień unaczynienia błony maziowej w PD w grupie badanej i kontrolnej

Rycina 17. Wartość DAS28 u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Rycina 18. LSB u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Rycina 19. LSO u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Rycina 20. Wartość OB u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Rycina 21. Stopień przerostu błony maziowej u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Rycina 22. Stopień unaczynienia błony maziowej w PD u pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby w podgrupie badanej i kontrolnej

Rycina 23. Wartość DAS 28 w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Rycina 24. Wartość HAQ w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Rycina 25. Wartość OB w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Rycina 26. Stężenie CRP w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Rycina 27. Stopień unaczynienia błony maziowej w PD w grupie pacjentów z otyłością centralną i w grupie bez otyłości centralnej

Rycina 28. Korelacja pomiędzy wartościami BMI i OB

Rycina 29. Korelacje pomiędzy wielkością obwodu talii, a wartością HAQ, DAS 28, OB oraz CRP

Rycina 30. Korelacje pomiędzy stężeniem HDL-C w surowicy, a czasem trwania sztywności porannej, wartością wskaźników DAS 28, SDAI i CDAI oraz wartością OB i CRP

Rycina 31. Korelacja pomiędzy stężeniem TG w surowicy, a wartością VAS bólu

Rycina 32. Korelacje pomiędzy stężeniem glukozy w surowicy, a LSB, czasem trwania sztywności porannej i wartością HAQ

9. STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów prowadzącym do ich nieodwracalnego uszkodzenia. W przewlekłej aktywnej postaci RZS może dochodzić również do zajęcia narządów wewnętrznych oraz rozwoju zaburzeń metabolicznych i przedwczesnej miażdżycy. RZS jest uważane za niezależny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. RZS wiąże się ze zwiększoną częstością występowania otyłości centralnej i zespołu metabolicznego (ZM). Mianem ZM określa się współwystępowanie wzajemnie powiązanych czynników o charakterze metabolicznym zwiększających ryzyko rozwoju miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2.

Pomimo pojawiających się w literaturze coraz liczniejszych doniesień, zagadnienie występowania zależności pomiędzy ZM, a aktywnością RZS pozostaje nadal nie w pełni wyjaśnione.

Głównym celem niniejszej pracy była ocena zależności pomiędzy występowaniem ZM, a aktywnością RZS, ocenianą parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi. Dodatkowymi celami była ocena częstości występowania otyłości centralnej i ZM wśród chorych na RZS, ocena wpływu obecności ZM na aktywność RZS w grupie pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby, ocena zależności pomiędzy występowaniem otyłości centralnej, a aktywnością RZS oraz ocena korelacji pomiędzy parametrami metabolicznymi, a wykładnikami aktywności RZS.

Do badania włączono 65 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z rozpoznaniem RZS na podstawie kryteriów ACR/EULAR 2010. Kryterium wykluczającym z udziału w badaniu było aktualne przyjmowanie biologicznych lub celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby. U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu dokonano pomiaru masy ciała, wzrostu, obwodu talii, obwodu bioder oraz oceny 28 stawów obwodowych pod kątem bolesności i obrzęku. U każdego pacjenta przeprowadzono badanie ultrasonograficzne 22 małych stawów rąk z oceną przerostu błony maziowej i stopnia unaczynienia w Dopplerze mocy (PD, ang. Power Doppler) w czterostopniowej skali półilościowej EULAR-OMERACT oraz jakościową oceną obecności nadżerek. U każdego pacjenta oceniono kliniczne i laboratoryjne cechy ZM. W celu rozpoznawania ZM stosowano kryteria opracowane przez IDF/AHA/NHLBI w 2009 roku. Aktywność RZS oceniano za pomocą parametrów klinicznych: liczba stawów bolesnych (LSB), liczba stawów obrzękniętych (LSO), czas trwania sztywności porannej,

wynik oceny w kwestionariuszu zdrowia (HAQ, ang. Health Assessment Questionnaire), wskaźnik aktywności choroby (DAS 28, ang. Disease Activity Score 28), kliniczny wskaźnik aktywności choroby (CDAI, ang. Clinical Disease Activity Index), uproszczony wskaźnik aktywności choroby (SDAI, ang. Simplified Disease Activity Index) oraz VAS (ang. Visual Analogue Scale, analogowa wizualna skala) aktywności choroby według pacjenta i lekarza; laboratoryjnych: OB, CRP, hematologiczne wskaźniki systemowego zapalenia i ultrasonograficznych: półilościowa ocena przerostu błony maziowej i stopnia unaczynienia błony maziowej w PD.

Wśród pacjentów biorących udział w badaniu częstość występowania ZM wyniosła 35,4%, a otyłości centralnej 70,8%. Występowanie otyłości brzusznej, stwierdzanej za pomocą pomiaru obwodu talii, było częstsze, niż nieprawidłowej masy ciała określanej za pomocą BMI (wskaźnik masy ciała, ang. body mass index).

Wykazano występowanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy ZM, a większą aktywnością RZS wyrażoną parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi. Wśród pacjentów z ZM odnotowano istotnie statystycznie większą LSB i LSO, dłuższy czas trwania sztywności porannej, większą aktywność RZS określoną na podstawie wszystkich trzech skal (DAS 28, SDAI i CDAI), większe wartości parametrów stanu zapalnego oraz wyższy stopień przerostu i unaczynienia błony maziowej w badaniu ultrasonograficznym, niż u pacjentów bez ZM. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości VAS odczucia bólu i aktywności choroby wg pacjenta, w ocenie aktywności choroby w skali VAS przez lekarza, wartości HAQ oraz wartości hematologicznych parametrów stanu zapalnego pomiędzy analizowanymi grupami chorych. Wykazano, że chorzy z rozpoznaniem ZM charakteryzowali się istotnie częstszym występowaniem zapalenia pochewek ścięgnowych niż pacjenci bez ZM. Nie obserwowano istotnych różnic w częstości występowania nadżerek.

Zależność pomiędzy obecnością ZM, a większą aktywnością RZS potwierdzono również w grupie pacjentów z dużą/umiarkowaną aktywnością choroby. W tej grupie u pacjentów z ZM obserwowano istotnie statystycznie większą LSB, LSO, wartość DAS 28, OB oraz wyższy stopień przerostu i unaczynienia błony maziowej w badaniu ultrasonograficznym w porównaniu z chorymi bez ZM.

U pacjentów z otyłością centralną stwierdzono istotnie statystycznie wyższą aktywność RZS wyrażoną za pomocą DAS 28, większe wartości HAQ, wyższe wartości parametrów zapalnych oraz wyższy stopień unaczynienia błony maziowej w badaniu ultrasonograficznym w porównaniu z pacjentami bez otyłości centralnej.

Wykazano występowanie istotnych statystycznie pozytywnych korelacji pomiędzy: wartością BMI, a wartością OB; wielkością obwodu talii, a wielkością wskaźnika HAQ, wartością DAS 28 oraz stężeniem parametrów zapalnych; stężeniem triglicerydów w surowicy, a wielkością VAS bólu; stężeniem glukozy w surowicy, a LSB, czasem trwania sztywności porannej i wartością HAQ. Obserwowano również występowanie istotnych statystycznie ujemnych korelacji pomiędzy: stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy, a LSO, wartością wskaźników SDAI i CDAI oraz stężeniem CRP; a także stężeniem HDL-C w surowicy, a aktywnością RZS wyrażoną czasem trwania sztywności porannej, wartością wskaźników DAS 28, SDAI i CDAI oraz stężeniem parametrów stanu zapalnego.

Wyniki niniejszego badania potwierdzają istotną zależność pomiędzy występowaniem ZM, a aktywnością RZS. U chorych na RZS z ZM wykazano większą aktywność choroby ocenianą wieloma parametrami (klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi) niż u chorych na RZS bez ZM. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę diagnostyki chorych na RZS w kierunku ZM. Rozpoznanie ZM pozwala na wdrożenie u chorych postępowania terapeutycznego prowadzącego do eliminacji zaburzeń metabolicznych, a poprzez to zmniejszenie aktywności RZS, zwiększenie szansy na uzyskanie remisji i poprawę jakości życia pacjentów.

10. SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterised by symmetric arthritis leading to irreversible damage. In the chronically active form, involvement of internal organs, metabolic disorders and premature atherosclerosis can also be observed. RA is considered an independent risk factor for cardiovascular diseases. Moreover, RA is associated with an increased incidence of central obesity and metabolic syndrome (MS). MS is defined as co-occurrence of interrelated metabolic factors increasing the risk of atherosclerosis, cardiovascular diseases and type 2 diabetes.

Despite an increasing number of literature reports, the relationship between MS and RA activity has not been fully elucidated.

The primary aim of the present study was to assess the association between MS and clinical, laboratory and ultrasound parameters of RA activity. The additional objectives were to assess the incidence of central obesity and MS in RA patients, effects of MS on RA activity in the group of patients with high/moderate disease activity, association between central obesity and RA activity as well as correlations between metabolic parameters and RA activity indices.

The study encompassed 65 patients aged over 18 years diagnosed with RA according to the 2010 ACR/EULAR criteria. The exclusion criterion was the ongoing therapy with disease-modifying biological or targeted synthetic drugs. All the patients included in the study underwent measurements of body weight, height as well as waist and hip circumference; moreover, 28 peripheral joints were assessed to determine their painfulness and swelling. All the patients were subjected to ultrasound examinations of 22 small hand joints with the assessment of the degree of synovial hypertrophy and the degree of Power Doppler (PD) vascularization on the four-level semi-quantitative EULAR-OMERACT scale as well as qualitative assessment of erosions. Furthermore, the clinical and laboratory features of MS were evaluated. To diagnose MS, the IDF/AHA/NHLBI-2009 criteria were used. The RA activity was assessed using the clinical parameters, i.e. the number of painful joints (NPJ), number of swollen joints (NSJ), duration of morning stiffness, Health Assessment Questionnaire results, Disease Activity Score 28 (DAS 28), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Visual Analogue Scale (VAS) for disease activity according to patients and physicians, the laboratory parameters - ESR, CRP, haematological indices of systemic inflammation as well as the ultrasound parameters - semiquantitative PD assessment of synovial hypertrophy and vascularisation.

In the study population, the incidence of MS was 35.4% and of central obesity 70.8%. The incidence of abdominal obesity diagnosed based on waist circumference was higher than the incidence of abnormal body mass index (BMI).

The study findings demonstrated a statistically significant association between MS and higher clinical, laboratory and ultrasound parameters of RA activity. In the study population NPJ and NSJ, duration of morning stiffness, RA activity according to DAS28, SDAI and CDAI, parameters of inflammation, degrees of ultrasound-assessed synovial hypertrophy and vascularisation were found to be higher in patients with MS, as compared to patients without MS. There were no statistically significant differences in VAS-assessed pain and disease activity reported by patients, VAS-assessed disease activity reported by physicians, HAQ scores and haematological parameters of inflammation between the analysed groups of patients. A significantly higher incidence of tenosynovitis was demonstrated in patients with MS, as compared to patients without MS. There were no significant differences in the incidence of erosions.

The association between MS and higher RA activity was also confirmed in patients with high/moderate disease activity. In this group, statistically higher NPJ, NSJ, DAS 28, ESR, ultrasound-determined synovial hypertrophy and vascularisation were found in patients with MS, as compared to patients without MS.

Statistically significantly higher DAS 28 RA activity, HAQ outcomes, inflammatory parameters and degree of ultrasound-assessed synovial vascularisation were observed in patients with central obesity than in those without central obesity.

The study findings disclosed statistically significant positive correlations between BMI versus ESR, waist circumference versus HAQ index, DAS 28 and concentration of inflammatory parameters, serum concentration of triglycerides versus VAS pain score as well as serum concentration of glucose versus NSJ, duration of morning stiffness and HAQ results. Moreover, statistically significant negative correlations were found between serum concentration of total cholesterol versus NSJ, SDAI, CDAI and CRP concentration as well as between serum concentration of HDL-C versus RA activity expressed by duration of morning stiffness, DAS 28, SDAI and CDAI and concentration of inflammatory parameters.

The results of the present study confirm a significant association between MS and RA activity. Higher clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity were found in RA patients with MS, as compared to RA patients without MS. The findings indicate that RA patients should undergo diagnostic procedures for MS. The diagnosis of MS allows to implement the therapeutic management that can eliminate the metabolic

disorders and thus reduce RA activity, increase the chances for remission and improve the quality of life of patients.

11. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

KOMISJA BIOETYCZNA
przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie
20-059 Lublin, Al. Raclawickie 1
tel. 81 448 52 13, fax 81 448 52 11

UCHWAŁA KOMISJI BIOETYCZNEJ

numer KE-0254/214 /2020

W dniu 5 listopada 2020 r. Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie, Al. Raclawickie 1 zapoznała się z projektem badania:

„Zespół metaboliczny a aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów oceniana parametrami klinicznymi, laboratoryjnymi i ultrasonograficznymi”

Projekt przedstawia:

dr hab. Bożena Targońska - Stepniak
Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Do Komisji wpłynęły następujące dokumenty:

Protokół badania
Informacja dla pacjenta
Formularz świadomej zgody na udział w badaniu

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji, zgodnie z zasadami GCP (Guidelines for Good Clinical Practice), Komisja Bioetyczna:

wyraziła **pozytywną** opinię o przedstawionym projekcie badania.

Niniejsza opinia traci moc z chwilą ukończenia badania.


Przewodnicząca Komisji
dr hab. Jolanta Szymańska

5.11.2020
data

Członkowie Komisji Bioetycznej:

