
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Evaluarea riscului cardiovascular și a funcțiilor neurocognitive la pacienții cu poliartrită reumatoidă

Doctorand: **Cristian-Vasile Petra**

Conducător de doctorat: Prof.dr. **Simona Rednic**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Introducere	19
2. Boala cardiovasculară și inflamația cronică în poliartrita reumatoidă	21
2.1. Factorii de risc cardiovascular la pacienții cu poliartrită reumatoidă	21
2.2. Ateroscleroza accelerată din poliartrita reumatoidă	22
2.3. Alte manifestări cardiovasculare în poliartrita reumatoidă	23
2.3.1. Modificările geometriei cardiace	23
2.3.2. Insuficiența cardiacă	23
2.3.3. Afectarea aparatului valvular	24
2.3.4. Manifestările pericardice	24
2.3.5. Tulburările de ritm și de conducere	24
3. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu poliartrită reumatoidă	25
3.1. Evaluarea riscului cardiovascular prin biomarkeri	25
3.2. Metode imagistice de evaluare a aterosclerozei subclinice și a riscului cardiovascular	28
3.2.1. Ultrasonografia carotidiană	28
3.2.2. Ecografia cardiacă: Grosimea țesutului adipos epicardic	29
3.2.3. Rigiditatea arterială: Viteza undei de puls	30
3.2.4. AngioCT-ul coronarian	30
3.2.5. Alte tehnici imagistice	31
3.3. Evaluarea riscului cardiovascular prin instrumente de predicție	31
3.4. Concluzie	35
4. Evaluarea aspectelor neurocognitive și psihosociale la pacienții cu poliartrită reumatoidă	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Metodologie generală	45
3. Studiul 1 - Prevalența factorilor de risc cardiovascular și nivelele serice de adipocitokine la pacienții cu PR	47
3.1. Introducere	47
3.2. Ipoteza de lucru	49
3.3. Material și metodă	50

3.3.1	Selecția loturilor	50
3.3.2	Evaluarea clinică și paraclinică	51
3.3.3	Analiza statistică	51
3.4.	Rezultate	52
3.5.	Discuții	56
3.6.	Concluzii	57
4.	Studiul 2 - Evaluarea afectării subclinice cardiovasculare prin metode imagistice la pacienții cu poliartrită reumatoidă	59
4.1.	Introducere	59
4.2.	Ipoteza de lucru	60
4.3.	Material și metodă	61
4.3.1.	Populația de studiu	61
4.3.2.	Evaluarea clinică și paraclinică	62
4.3.3.	Evaluarea cardiacă: grosimea țesutului adipos epicardic	62
4.3.4.	Evaluarea ultrasonografică carotidiană	63
4.3.5.	Determinarea rigidității arteriale	64
4.3.6.	Analiza statistică	64
4.4.	Rezultate	64
4.5.	Discuții	73
4.6.	Concluzii	76
5.	Studiul 3 - Evaluarea (dis)funcțiilor mnezice și a funcționării afective la pacienții cu poliartrită reumatoidă	77
5.1.	Introducere	77
5.2.	Ipoteza de lucru	79
5.3.	Material și metodă	80
5.3.1.	Design-ul studiului, participanții și evaluarea clinică	80
5.3.2.	Parametrii de laborator	80
5.3.3.	Evaluarea obiectivă a funcțiilor cognitive	81
5.3.4.	Parametrii subiectivi ai funcționării afective	84
5.3.5.	Analiza statistică	84
5.4.	Rezultate	84
5.5.	Discuții	89
5.6.	Concluzii	92
6.	Concluzii generale	95
7.	Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	99
	REFERINȚE	101
	ANEXE	113

CUVINTE-CHEIE: poliartrita reumatoidă, riscul cardiovascular, adipocitokine, grăsime epicardică, rigiditate arterială, disfuncții cognitive, memoria de lucru

INTRODUCERE

Poliartrita reumatoidă (PR) este o boală inflamatorie sistemică, caracterizată atât prin afectarea articulară importantă, cât și de numeroasele comorbidități asociate. Pe lângă distrucția articulară, inflamația cronică sistemică din PR se asociază cu manifestări cardiovasculare, boală interstițială pulmonară, osteoporoza, risc crescut de infecții și neoplazii, precum și afectare neurocognitivă și psihosocială.

În pofida progreselor terapeutice făcute în ultimele decade, boala cardiovasculară rămâne cea mai importantă comorbiditate asociată PR și principala cauză de mortalitate, aproximativ 50% dintre toate decesele fiind atribuite unor cauze cardiovasculare. Spectrul manifestărilor cardiovasculare din PR este unul foarte larg, având în vedere faptul că poate fi afectat direct miocardul, valvele cardiace, pericardul, sistemul de conducere, precum și patul vascular. Deseori însă, manifestările clinice cardiace apar doar în fazele tardive ale bolii.

Atât PR cât și boala cardiovasculară sunt boli complexe poligenice, cu mecanisme etiopatogenice ce au numeroase puncte comune. Placa aterosclerotică și sinovita din PR prezintă un spectru comun de celule inflamatorii și citokine, sugerând faptul că inflamația cronică și modificările imune pot contribui la ateroscleroza accelerată întâlnită la acești pacienți și joacă un rol important în toate stadiile acesteia (disfuncția endotelială, aterogeneza, progresia ateromului și apariția trombozei).

Un aspect deosebit de important al evaluării pacienților cu risc crescut de boală cardiovasculară este determinarea cât mai exactă și clasificarea unui astfel de risc. Datorită complexității procesului aterosclerotic în PR, studiile au arătat că algoritmi de încadrare a acestor pacienți într-o clasă de risc cardiovascular, atât cei clasici cât și cei adaptați acestei patologii, s-au dovedit a fi deficitari, fiind necesară o recalibrare a lor. Încadrarea cât mai corectă a unui pacient cu PR într-o clasă de risc cardiovascular prin folosirea unui algoritm de calcul potrivit va duce la o estimare corespunzătoare a posibilității de apariție a evenimentelor cardiovasculare. De asemenea se poate astfel alege o strategie terapeutică de prevenție primară/secundară cât mai acurată.

PR implică de asemenea importante modificări ale aspectelor neurocognitive și psihosociale la acești pacienți. Pentru persoanele cu boli cronice precum PR, păstrarea unei funcții cognitive intacte este absolut necesară pentru efectuarea activităților cotidiene, a fi compliant la schemele de tratament, a planifica, a iniția și a conduce activități bazate pe o stare de sănătate optimă. Deși procesele patogenetice răspunzătoare de aceste deficite cognitive nu sunt complet elucidate, se pare că sunt

interconectate mecanisme vasculare, metabolice și legate de medicație, toate în contextul unei bariere sânge-creier compromise de starea inflamatorie cronică.

În funcție de metodele diferite de evaluare a disfuncțiilor cognitive, prevalența acestora este estimată între 31-71%, așadar o pondere destul de ridicată în rândul acestor pacienți. Majoritatea studiilor efectuate pe pacienți cu PR conțin teste screening pentru funcții cognitive de bază (Mini Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment). Acestea sunt utile în evaluarea deficitelor cognitive globale dar nu au sensibilitatea și obiectivitatea necesare pentru identificarea modificărilor cognitive precoce (subclinice).

Toate acestea constituie ipoteze de lucru ale tezei de față, care își propune să completeze paleta de investigații la pacientul cu PR, prin evaluarea manifestărilor incipiente extra-articulare, din cadrul afectării cardiovasculare, metabolice, neurocognitive și psihosociale.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Partea generală a tezei cuprinde patru capitole, în care sunt prezentate sintetic cele mai relevante și de actualitate date din literatură referitoare la afectarea cardiovasculară, metabolică și neurocognitivă din PR.

În primul capitol – Introducerea – se face o punere în temă succintă în legătură cu multiplele afectări din cadrul PR și paradigma actuală de tratament.

În cel de-al doilea capitol, intitulat “Boala cardiovasculară și inflamația cronică în PR”, se prezintă factorii de risc cardiovascular, mecanismele fiziopatologice ale aterosclerozei accelerate și celelalte manifestări cardiovasculare din PR.

Cel de-al treilea capitol, numit “Evaluarea riscului cardiovascular la pacienții cu PR”, sumarizează modalitățile de determinare a aterosclerozei subclinice și instrumentele actuale de predicție a riscului cardiovascular consecutiv.

În cel de-al patrulea capitol, “Evaluarea aspectelor neurocognitive și psihosociale la pacienții cu PR”, sunt prezentate concis mecanismele de apariție a disfuncțiilor neurocognitive la pacienții cu PR, precum și principalele metode de diagnosticare ale acestora.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Partea a doua a tezei este constituită din ipoteza de lucru, metodologia generală, cele trei studii de cercetare, concluziile generale și contribuțiile inovative ale tezei doctorale. Prin cele trei studii distincte ne-am propus să completăm paleta de investigații la pacientul cu PR, prin evaluarea manifestărilor incipiente (subclinice) extra-articulare, la nivel cardiovascular, metabolic, neurocognitiv și psihosocial, deseori trecute în plan secundar în evaluarea clinică inițială.

Studiul 1, intitulat "Prevalența factorilor de risc cardiovascular și nivelele serice de adipocitokine la pacienții cu poliartrită reumatoidă" a avut ca obiective evaluarea ponderii factorilor de risc cardiovascular tradiționali și a markerilor proinflamatorii în loturile de pacienți cu PR și martori înrolați, precum și analiza și compararea nivelelor serice ale două adipokine (leptina, rezistina) la cele două loturi. Am inclus în acest studiu 84 de pacienți cu PR, care s-au prezentat la Clinica de Reumatologie din Cluj-Napoca și 44 de subiecți sănătoși, ce s-au prezentat în ambulatorul Clinicii Medicală II- Secția Medicină Internă II Cluj-Napoca. Pacienții cu PR au avut o durată medie de boală de 12 ani și un scor mediu al activității bolii DAS28-CRP de 4.2. Având în vedere prezența dislipidemie și a hipertensiunii arteriale în proporție relativ crescută la pacienții cu PR (50%, respectiv 36.9%), dar în conformitate cu datele din literatură, am analizat în ce măsură există asocieri între aceste două comorbidități și diferitele caracteristici ale bolii. Pacienții dislipidemici au fost mai în vârstă, au avut o activitate a bolii mai mică și au tins să aibă o durată a bolii mai mare decât cei fără dislipidemie. În același timp, pacienții hipertensivi au fost mai vârstnici și au avut o durată a bolii mai mare decât cei fără HTA, fără modificări semnificative în ceea ce privește scorul de activitate a bolii DAS28-CRP. Mai departe, cu cât durată PR și VSH au fost mai mari, cu atât pacienții au prezentat un grad mai mare de HTA. Un alt rezultat important al studiului a fost raportarea unor valori serice de leptină (determinată prin metoda ELISA) semnificativ mai mari la pacienții cu PR decât la lotul de control (28.63 ng/ml v 21.16 ng/ml, $p=0.03$), în timp ce a existat o tendință de valori crescute ale rezistinei (15.98 ng/ml v 14.05 ng/ml), fără a atinge însă pragul de semnificație statistică. Înțelegerea exactă a funcțiilor adipokinelor prezintă o importanță majoră și ar putea determina o clasificare mai acurată a riscului cardiometabolic inerent, ajutând astfel la dezvoltarea unor posibile noi terapii pentru PR și celelalte boli autoimune.

În **studiul 2**, numit „Evaluarea afectării subclinice cardiovasculare prin metode imagistice la pacienții cu poliartrită reumatoidă”, am avut ca obiective determinarea ecografică transtoracică a parametrilor cardiaci uzuali, a grosimii țesutului adipos epicardic, a intimei-medii carotidiene și a plăcilor ateromatoase carotidiene, determinarea non-invazivă a rigidității arteriale (cu ajutorul unui dispozitiv oscilometric), precum și identificarea unor posibile corelații între acești parametri. Am raportat astfel valori ale parametrilor cardiaci uzuali în limite normale (având în vedere și criteriile riguroase de includere și excludere ale lotului), o grosime a

țesutului adipos epicardic medie de 0.23 cm, grosimea intimă medie-carotidiană medie de 0.7 mm, prezența plăcilor carotidiene la 22 dintre pacienți (26.2%) și o valoare medie a vitezei undei de puls aortice (ca marker principal al rigidității arteriale) de 8.7 m/s. De asemenea, toți cei trei parametri (grosimea țesutului adipos epicardic, grosimea intimă-medie carotidiană și viteza undei de puls) s-au corelat pozitiv între ei. Ca principal rezultat, în urma analizei prin regresie logistică multivariată a parametrilor asociați cu viteza undei de puls crescută (>10m/s), am identificat grosimea țesutului adipos epicardic drept predictor independent al acesteia ($p=0.005$). În conformitate cu alte studii efectuate pe populația generală, grăsimea epicardică s-a corelat și la pacienții cu PR din studiul nostru cu vârsta și ceilalți markeri ai obezității (indicele de masă corporală și circumferința abdominală). Grosimea intimă-medie carotidiană s-a corelat pozitiv cu vârsta, markerii de obezitate (cu țesutul adipos epicardic - cea mai puternică corelație). Deși evaluarea grosimii țesutului adipos epicardic și a rigidității arteriale nu este deocamdată inclusă în algoritmi de risc cardiovascular, rolul lor la pacienții cu boli inflamatorii sistemice ar putea fi și mai important decât în populația generală.

În **studiul 3**, intitulat "Evaluarea (dis)funcțiilor mnezice și a funcționării afective la pacienții cu poliartrită reumatoidă", am avut ca obiectiv principal efectuarea primei evaluări computerizate amănunțite a (dis)funcțiilor memoriei de lucru și a celei de scurtă durată verbală și vizuo-spațială la pacienții cu PR. Ca obiective secundare, ne-am propus să evaluăm status-ul funcțional al pacienților precum și funcționarea lor emoțională; de asemenea am evaluat posibile corelații între parametrii cognitivi, afectivi și cei legați de PR. Acest studiu a inclus 29 de pacienți cu PR și 30 subiecți sănătoși de aceeași vârstă medie, sex și educație. Pentru screening-ul inițial al funcțiilor cognitive am aplicat mai întâi testul Mini Mental State Examination (MMSE). Pentru evaluarea computerizată a (dis)funcțiilor memoriei vizuo-spațiale de lucru și a celei de scurtă durată, am utilizat bateria neuropsihologică Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) selectând trei teste principale, care apăreau pe o tabletă PaceBlade cu touchscreen. Memoria verbală de scurtă durată și de lucru au fost evaluate prin testele Forward Digit Span și Backward Digit Span din cadrul versiunii traduse a bateriei Automated Working Memory Assessment (AWMA). Am evaluat parametrii subiectivi ai funcționării afective prin Chestionarul Depression Anxiety Stress Scale (DASS21). Ca rezultate, la screening-ul inițial pentru funcții cognitive de bază (obținut cu ajutorul MMSE), nu au existat diferențe semnificative statistic între lotul cu PR și cel de control la scorurile finale obținute ($p = 0.96$). La evaluarea computerizată amănunțită a (dis)funcțiilor memoriei de lucru și a celei de scurtă durată verbală și vizuo-spațială (efectuată prin CANTAB și AWMA), am obținut un tipar mixt de deficite și performanțe intacte la cele două loturi: pentru sarcinile mai puțin solicitante, precum stocarea informației de scurtă durată- atât vizuo-spațială cât și verbală - nu au existat diferențe semnificative de scor între lotul de pacienți cu PR și cel de control ($p = 0.43$ la testul spatial span și $p = 0.21$ la testul Forward Digit Span),

dar această asemănare în acuratețe a necesitat un timp mai mare pentru stocarea corectă a informației la pacienți ($p = 0.04$ la scorul ajustat Inverse Efficiency). Pe de altă parte, sarcinile mai solicitante executiv (cele de memorie de lucru) au avut afectați atât indicatorii de eficiență, cât și cei de acuratețe la pacienții cu PR ($p = 0.02$ la testul de memorie de lucru strategică și $p = 0.02$ la testul Backward Digit Span). Analizând funcționarea emoțională (desprinsă din scorul DASS21), am constatat că pacienții cu PR au înregistrat un nivel de simptome depresive semnificativ mai înalt față de subiecții sănătoși ($p = 0.03$), însă fără diferențe semnificative în ceea ce privește anxietatea ($p = 0.13$) și stresul ($p = 0.08$).

Ca o concluzie generală, rezultatele studiilor noastre confirmă o afectare incipientă, subclinică la nivel cardiovascular, metabolic, neurocognitiv și psihosocial, la pacienții cu PR, în contextul inflamației cronice sistemice. Continuarea investigațiilor în direcțiile deschise de cercetarea de față ar putea aduce noi explicații pentru procesele fiziopatologice complexe implicate, precum și ajuta la inițierea unui tratament preventiv, cu îmbunătățirea semnificativă a prognosticului pentru această categorie de pacienți.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza doctorală de față aduce informații de interes prin evaluarea concomitență a mai multor instantanee cardiovasculare, metabolice, neurocognitive și psihosociale la pacienți cu PR.

Au fost analizate astfel din mai multe perspective aspecte ale unor procese fiziopatologice complexe, precum ateroscleroza, inflamația sistemică, cogniția. În ceea ce privește contribuțiile inovative ale tezei, au fost evaluate pentru prima dată în România nivelele serice de leptină și rezistină pe un lot de pacienți cu PR. De asemenea este primul studiu din literatură care evaluează relația dintre țesutul adipos epicardic și rigiditatea arterială la pacienții cu PR, cu identificarea grăsimii epicardice drept predictor independent al rigidității arteriale crescute. În plus, am efectuat primele evaluări computerizate cu ajutorul unei tablete touchscreen din literatură ale funcțiilor cognitive la pacienții cu PR, ceea ce a permis o identificare mai acurată a unor deficite cognitive incipiente, nedetectate de instrumentele folosite actualmente.

Prin această abordare multimarker, teza doctorală de față se dorește a fi încă un pas spre îmbunătățirea algoritmului de clasificare a pacienților cu PR într-o clasă de risc cardiovascular precum și a detectării disfuncțiilor cognitive incipiente la aceștia. De asemenea, sperăm ca astfel să sporim nivelul de conștientizare a necesității completării examenului reumatologic cu o evaluare cardiologică, neurocognitivă și psihosocială, cât mai precoce după stabilirea diagnosticului de PR.

DOCTORAL THESIS SUMMARY

Assessment of the cardiovascular risk and cognitive functioning in rheumatoid arthritis patients

PhD candidate **Cristian-Vasile Petra**

PhD coordinator Prof.dr. **Simona Rednic**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

SUMMARY

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. INTRODUCTION	19
2. CARDIOVASCULAR DISEASE AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS	21
2.1. Cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis	21
2.2. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis	22
2.3. Other cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis	23
2.3.1. Changes in cardiac geometry	23
2.3.2. Heart failure	23
2.3.3. Valvular heart disease	24
2.3.4. Pericardial manifestations	24
2.3.5. Arrhythmias and conduction disorders	24
3. Assessment of the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis	25
3.1. Biomarkers for cardiovascular risk assessment	25
3.2. Imaging techniques for assessment of subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk	28
3.2.1. Carotid ultrasonography	28
3.2.2. Echocardiogram: Epicardial adipose tissue	29
3.2.3. Arterial stiffness: pulse wave velocity	30
3.2.4. Coronary angiography	30
3.2.5. Other imaging techniques	31
3.3. Cardiovascular risk assessment algorithms	31
3.4. Conclusion	35
4. Assessment of the neurocognitive and psychosocial implications in patients with rheumatoid arthritis	37
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	41
2. General methodology	45
3. Study 1 - Prevalence of the cardiovascular risk factors and serum adipocytokines in patients with rheumatoid arthritis	47
3.1. Introduction	47
3.2. Working hypothesis	49
3.3. Material and methods	50

3.3.1 Patients selection	50
3.3.2. Clinical and laboratory evaluation	51
3.3.3. Statistical analysis	51
3.4. Results	52
3.5. Discussions	56
3.6. Conclusions	57
4. Studiul 2 – Assessment of the cardiovascular subclinical involvement through imaging techniques in RA patients	59
4.1. Introduction	59
4.2. Working hypothesis	60
4.3. Material and methods	61
4.3.1. Study population	61
4.3.2. Clinical and laboratory evaluation	62
4.3.3. Heart assessment: epicardial adipose tissue thickness	62
4.3.4. Carotid ultrasonographic evaluation	63
4.3.5. Arterial stiffness assessment	64
4.3.6. Statistical analysis	64
4.4. Results	64
4.5. Discussions	73
4.6. Conclusions	76
5. Studiul 3 – Assessment of the memory (dys)functions and affective functioning in rheumatoid arthritis patients	77
5.1. Introduction	77
5.2. Working hypothesis	79
5.3. Material and methods	80
5.3.1. Study design, participants and clinical evaluation	80
5.3.2. Laboratory parameters	80
5.3.3. Objective cognitive functions assesement	81
5.3.4. Subjective parameters for the affective functioning	84
5.3.5. Statistical analysis	84
5.4. Results	84
5.5. Discussions	89
5.6. Conclusions	92
6. General conclusions	95
7. Originality and innovative contributions of the thesis	99
REFERENCES	101
ANNEXES	113

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, adipocytokines, epicardial adipose tissue, arterial stiffness, cognitive dysfunctions, working memory

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory systemic disease, characterized by both articular manifestations and various other comorbidities. Besides joint destruction, the chronic inflammation in RA is responsible for cardiovascular manifestations, lung disease, osteoporosis, neurocognitive and psychosocial dysfunctions.

Despite the significant progress made in the therapeutical management of this disease in the last decades, cardiovascular disease remains the most important comorbidity associated with RA and the main cause for the mortality, approximately 50% of all deaths in RA being attributed to cardiovascular causes. The spectrum of cardiovascular manifestations is wide, taking into consideration that the myocardium, cardiac valves, pericardium, conduction system and vasculature can all be affected. Often though, clinical manifestations occur only in the advanced stages of the disease.

Both RA and the cardiovascular disease are complex polygenic diseases, with shared ethiopathogenic mechanisms. The atherosclerotic plaque and synovitis from RA have common inflammatory cells and cytokines, suggesting that the chronic inflammation and immune changes can contribute to the enhanced atherosclerosis in these patients and play an important role in every step of it (endothelial dysfunction, atherogenesis, the progression of atheroma and thrombosis).

A very important aspect in the evaluation of patients with a high risk for cardiovascular disease is to assess and classify as accurate as possible this risk. Due to the complexity of the atherosclerotic process in RA, studies have shown that current risk algorithms, both general and specific, are inappropriate in doing this and thus a recalibration of them is needed. A correct classification of a patient in a risk class through an accurate prediction instrument leads to an appropriate estimation of a future cardiovascular event. At the same time it helps in choosing the best primary/secondary prevention strategy.

RA is also associated with neurocognitive and psychosocial manifestations. For patients with chronic diseases, such as RA, keeping the cognitive functions intact is absolutely necessary for being compliant to the treatment, planning, initiating and performing the daily activities. Although the exact pathogenic processes responsible for these cognitive deficits are not completely understood, interconnected vascular, metabolic and treatment related mechanisms have been suggested, all in the context of a compromised blood-brain barrier due to the chronic inflammatory state.

According to the different instruments used for the assessment of the cognitive dysfunctions, their prevalence is estimated at 31-71%, so a large proportion of RA patients are affected in this regard. Most of the studies performed in these patients used screening tests for basic cognitive functions (Mini Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment). Although useful in the evaluation of global cognitive deficits, they lack the sensitivity and objectivity needed for the detection of early (subclinical) dysfunctions.

All these represent working hypotheses for this doctoral thesis, which aims to complete the range of investigations performed for the RA patient, through the evaluation of early extra-articular manifestations, from cardiovascular, metabolic, neurocognitive and psihosocial sites.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

The general part of the thesis includes four chapters, in which there are concisely presented current data on the cardiovascular, metabolic and neurocognitive manifestations in RA.

In the first chapter – Introduction – a brief presentation of the disease burden in RA and the current therapeutic paradigm.

In the second chapter, titled “Cardiovascular disease and chronic inflammation in RA”, there are explained the cardiovascular risk factors, physiopathological mechanisms of the accelerated atherosclerosis and other cardiovascular manifestations in RA.

The third chapter, named “Assessment of the cardiovascular risk in patients with RA”, summarizes the instruments for the evaluation of the subclinical atherosclerosis and the current algorithms for the cardiovascular risk prediction.

In the forth chapter, “Assessment of the neurocognitive and psihosocial aspects in patients with RA”, there are presented in a concise manner the mechanisms responsible for the neurocognitive dysfunctions and the main tools for their diagnostication.

PERSONAL CONTRIBUTION

The second part of the thesis contains the working hypothesis, the general methodology, the three research studies, the general conclusions and the innovative contributions of the doctoral thesis. The aim of the three studies was to supplement the rheumatological examination, by adding the evaluation of incipient extra-articular manifestations, such as cardiovascular, neurocognitive and psihosocial ones, which are often neglected in the initial evaluation.

The first study, titled “The prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of adipocytokines in patients with rheumatoid arthritis”, had as objectives to evaluate the presence of traditional and inflammatory cardiovascular risk factors in patients with RA and a control group, and to analyze the serum levels of two adipocytokines (leptin, resistin) in the two groups. We enrolled for this study 84 RA patients, presented at the Rheumatology Clinic Cluj-Napoca, and 44 healthy subjects from the Outpatient Clinic Medicală II Cluj-Napoca. RA patients had a mean disease duration of 12 years and a mean disease activity score (DAS28-CRP) of 4.2. Taking into consideration the relatively high frequency of dyslipidemia and arterial hypertension in RA patients (50% and 36.9%), but similar to other studies, we analyzed if there are any associations of these two comorbidities and various RA characteristics. Thus, we reported that dyslipidemic patients were older, had lower disease activity and tended to have higher disease duration than the others without dyslipidemia. Hypertensive patients were older and had higher disease activity than the normotensive ones, but with no statistically significant difference with regards to the activity score DAS28-CRP. Furthermore, the higher the ESR and RA disease duration, the higher the hypertension grade. Another important result of this study was the report of significantly higher serum leptin levels (assessed by ELISA) in RA patients than the control group (28.63 ng/ml v 21.16 ng/ml, $p=.03$), with a tendency for higher serum resistin levels (15.98 ng/ml v 14.05 ng/ml). The proper understanding of the adipocytokines functions is of great importance and could help to classify more accurately the inherent cardiometabolic risk and to develop new therapies for RA and other autoimmune diseases.

In **the second study**, named „Assesment of the subclinical cardiovascular manifestations by imaging techniques in RA patients”, we aimed to evaluate usual cardiac parameters by transthoracic ecocardiography, epicardial adipose tissue thickness, carotid intima-media thickness and plaques, non-invasive arterial stiffness (by an oscillometric device), and also to find possible associations for these parameters. We thus reported normal values for the usual cardiac parameters (taking into consideration the strict inclusion/exclusion criteria), a mean epicardial adipose tissue of 0.23 cm, a mean carotid intima-media thickness of 0.7 mm, carotid plaque presence in 22 patients (26.2%) and a mean aortic pulse wave velocity of 8.7 m/s. We reported that all three parameters (epicardial adipose tissue, carotid intima-media

thickness and pulse wave velocity) are positively associated with each other. As the main result, multivariate regression analysis showed that the epicardial adipose tissue was an independent predictor for the increased pulse wave velocity ($>10\text{m/s}$, $(p=0.005)$). In accordance with other studies in the general population, epicardial adipose tissue correlated also with age and other markers of obesity (body mass index and waist circumference) in the RA patients from our study. Carotid intima-media thickness positively correlated with age and markers of obesity (strongest correlation with epicardial adipose tissue). Although the assessment of the epicardial adipose tissue and of the arterial stiffness still waits to be included in cardiovascular risk algorithms, its role in patients with systemic inflammatory diseases could be even more important than in the general population.

In **the third study**, titled “Assessment of memory (dys)functions and affective functioning in RA patients”, our main objective was to perform the first in-depth computerized evaluation of the verbal and visuospatial short term and working memory in RA patients. As secondary objectives, we aimed to investigate both the functional status and the emotional functioning of the patients; we also looked for possible correlations between the cognitive, affective and RA related parameters. This study included 29 RA patients and 30 age, sex and education matched healthy subjects. For the initial cognitive functions screening we used the Mini Mental State Examination (MMSE). For the computerized short term and working memory assessment we selected three tests from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), which were displayed on a PaceBlade touchscreen tablet. Verbal short term and working memory were assessed with Forward Digit Span and Backward Digit Span from the translated version of the battery Automated Working Memory Assessment (AWMA). We evaluated also the subjective parameters of the affective functioning with the help of the Depression Anxiety Stress Scale (DASS21). At the initial screening of the basic cognitive functions (performed with MMSE), there were no statistically significant differences between the RA patients and control group ($p = 0.96$). At the detailed computerized assessment of the verbal and visuospatial short term and working memory we reported a mixed pattern of deficits and intact performances of RA patients when compared to the control group: for the low demanding tasks, such as the short term memory storage – both visuospatial and verbal – there were no significant differences between the two groups ($p = 0.43$ for the spatial span test and $p = 0.21$ for the Forward Digit Span), but yet this comparable accuracy came at the expense of a longer time needed to retain information correctly ($p = 0.04$ at the adjusted Inverse Efficiency score). On the other hand, the higher executive demands (from the working memory) had both accuracy and efficiency indexes compromised in RA patients, relative to controls ($p = 0.02$ for the strategic working memory test and $p = 0.02$ for the Backward Digit Span). Regarding the analysis of the affective difficulties (DASS21 scores) we reported that RA patients had a

significantly higher level of depressive symptoms ($p = 0.03$), yet they did not differ from controls in terms of anxiety ($p = 0.13$), or of stress ($p = 0.08$).

As a general conclusion, the results from our study confirms early, subclinic manifestations at the cardiovascular, metabolic, neurocognitive and psihosocial levels in RA patients, all in the context of the chronic inflammation. Performing further investigations based on similar methods to the ones we used opens up new avenues and could help in understanding the complex physiopathological processes and in initiating a preventive treatment, with a significant improvement in the prognosis for these patients.

Originality and innovative contributions of the thesis

This PhD thesis brings about substantial pieces of information through the concomitant evaluation of several cardiovascular, metabolic, neurocognitive and psihosocial snapshots in RA patients.

We analyzed through different perspectives aspects of complex physiopathological processes, such as atherosclerosis, chronic inflammation, cognition. With regard to the innovative contributions of the thesis, we performed the first assessments of serum leptin and resistin in a Romanian RA population. The second study is the first in the literature to evaluate the relationship between epicardial adipose tissue and arterial stiffness in RA patients, reporting the epicardial adipose tissue as an independent predictor for increased arterial stiffness. Furthermore, we performed the first computerized assessment of the cognitive functions in RA patients by using a touchscreen tablet, which led to a more accurate identification of early cognitive dysfunctions, which were not detected by current used tools.

Through this multimarker approach, the current PhD thesis is intended to be another step towards improving the cardiovascular risk classification algorithm and the detection of incipient cognitive dysfunctions in patients with RA. At the same time, we hope that thus we will increase the level of awareness of the need to add to the usual rheumatological examination also a timely cardiological, cognitive and psihosocial evaluation for this patients.