

Zvýšená kardiovaskulárna morbidita u reumatoidnej artritídy – špecifické rizikové faktory

J. Rovenský, M. Vlček, R. Imrich

Súhrn

Pacienti s reumatoidnou artritídou (RA) majú oproti ostatnej populácii zvýšenú mortalitu, pričom najvýznamnejší podiel majú hlavne kardiovaskulárne ochorenia. Za príčinu sa považuje akcelerácia aterosklerózy, ktorá podľa nových poznatkov je tiež ochorením s podstatnou úlohou zápalu. Pri jej rozvoji hrajú úlohu ako klasické rizikové faktory, tak aj systémový zápal. Pri RA dochádza k narušeniu rovnováhy v neuroendokrinnom systéme, čo môže rôznymi mechanizmami zvyšovať riziko vzniku aterosklerózy. Uvažuje sa o množstve nepriamych mechanizmov, medzi inými aj o pôsobení na vznik inzulínovej rezistencie a dyslipidémie. Terapia pomocou glukokortikoidov a biologická terapia tiež zasahujú do týchto procesov. Zdá sa však, že primárnu úlohu má systémový zápal sprevádzajúci RA a ostatné nepriame mechanizmy ďalej zvyšujú toto riziko.

Kľúčové slová

reumatoidná artritída – ateroskleróza – kardiovaskulárne ochorenia – cytokíny – sympatický nervový systém – nadoblička – glukokortikoidy

Summary

Increased cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis – the specific risk factors. Compared to the general population, the patients with rheumatoid arthritis (RA) have increased mortality, cardiovascular diseases being considered the major contributor. The cause is, probably, acceleration of atherosclerosis, a disease in which inflammation plays a substantial role. Besides the classical risk factors, system inflammation is an important newly described factor. In RA, balance in the neuroendocrine system is disturbed. This may present an additional mechanism by which the risk of atherosclerosis is increased. Among other indirect pathways, insulin resistance and dyslipidemia are mentioned the most frequently. Glucocorticoid therapy and biological therapy also affect these processes. However, it seems that, in cardiovascular diseases, systemic inflammation is the primary factor and that the other indirect factors further increase this risk.

Keywords

rheumatoid arthritis – atherosclerosis – cardiovascular diseases – cytokines – sympathetic nervous system – adrenal gland – glucocorticoids

Reumatoidná artritída (RA) je pomerne rozšírené ochorenie, pričom z hľadiska dlhodobej perspektívy pacientov je dôležité, že majú oproti bežnej populácii zvýšenú mortalitu a doba života je skrátená o 3 – 18 rokov [42,54]. Okrem toho pri porovnaní údajov za posledné desaťročia vyššia mortalita neklesá napriek predlžovaniu veku u bežnej populácie [15]. Príčinou smrti obvykle nie je samotné reumatické ochorenie, ale pacienti najčastejšie umierajú na kardiovaskulárne ochorenia (hlavne ischemickú chorobu srdca), infekčné ochorenia, ochorenia obličiek a respiračné ochorenia [42,43]. V prácach sledujúcich príčiny zvýšenej mortality sa ako najdôležitejšie obvykle udávajú kardiovaskulárne ochorenia. Odhaduje sa,

že poruchy kardiovaskulárneho systému zodpovedajú za 35 – 50 % zvýšenej mortality [54]. Najväčší podiel na zvýšenej mortalite reumatikov má ateroskleróza koronárnych artérií, cerebrovaskulárne príhody a iné kardiovaskulárne choroby [61]. Za rozvojom väčšiny sledovaných kardiovaskulárnych ochorení stojí aterosklerotický proces, avšak otázka mechanizmov vzniku akcelerovanej aterosklerózy u RA napriek svojej dôležitosti nie je uspokojivo preskúmaná. Pri možnom objasnení mechanizmu vzniku porúch kardiovaskulárneho systému sa predpokladá vzťah chronického zápalu u RA k vaskulitíde a poškodeniu endotelu a k akcelerácii vzniku aterosklerózy [26,68]. Vznik aterosklerózy je podporovaný dobre známymi

rizikovými faktormi (obezita, poruchy metabolizmu tukov a cukrov, hypertenzia), avšak v poslednom čase sa rozširujú poznatky o ďalších rizikových faktoroch. V procese rozvoja aterosklerózy sa uplatňujú podobné imunitné mechanizmy ako pri autoimunitnom procese a uvažuje sa, že okrem klasických rizikových faktorov sa ako ďalší neklasický faktor podieľa hlavne zápal (obr. 1) [34].

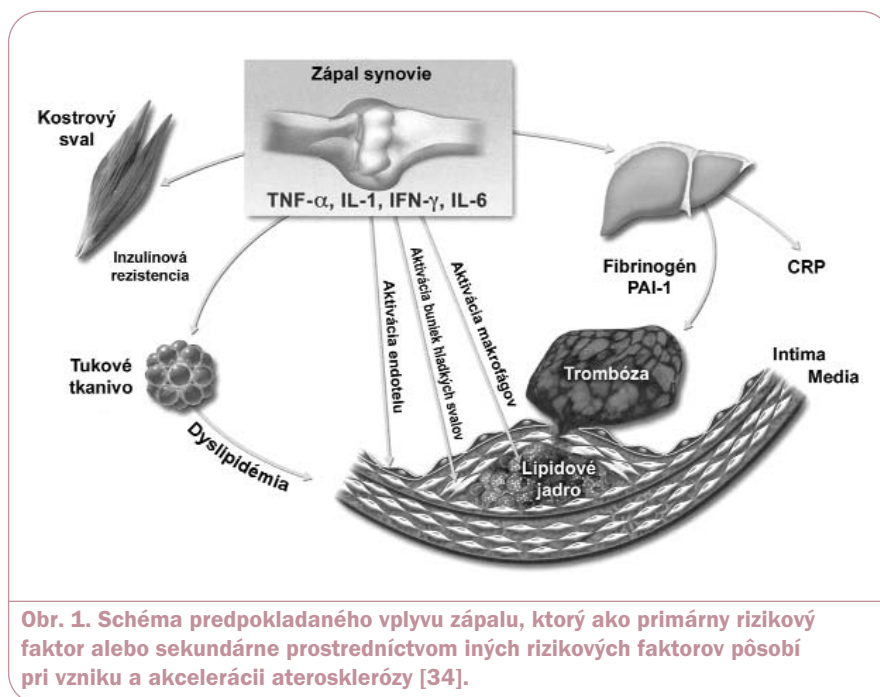
Úlohu chronického zápalového ochorenia v rozvoji porúch kardiovaskulárneho systému podporujú aj práce, kde sa pozoroval významne vyšší výskyt kardiovaskulárnych príhod ako v bežnej populácii a tento výskyt bol nezávislý od prítomnosti klasických rizikových faktorov [7]. Významná úloha sa pripisuje

zvýšeným koncentraciám zápalových cytokínov počas chronického zápalu. Epidemiologické štúdie pokladajú zvýšenú koncentráciu zápalových markerov v cirkulácii za dôležitý predpovedný ukazovateľ vývoja kardiovaskulárnej poruchy. V patogenéze aterosklerózy sa uvažuje aj o významnom podiele chronického zápalového procesu [50]. Niektoré histologické sledovania a experimenty upozorňujú na dôležitosť zápalových mediátorov, ako aj cirkulujúcich aktivovaných lymfocytov, ktoré sú ukazovateľom prebiehajúceho zápalu, ale súčasne sa môžu podieľať na iniciácii zápalového procesu pri vzniku aterosklerotického plaku, alebo na destabilizácii už existujúceho plaku [64]. O ateroskleróze sa uvažuje dokonca ako o zápalovom ochorení s podstatnou úlohou monocytov, takže zápalový proces pôsobí priamo na cievny endotel, dochádza k poškodeniu jeho funkcie a vzniku aterosklerózy [41], ktorá vedie k manifestácii ďalších kardiovaskulárnych porúch. Klasické rizikové faktory v prípade RA majú pravdepodobne aditívny efekt, ich prítomnosť tento proces podporuje.

KLASICKÉ RIZIKOVÉ FAKTORY KARDIOVASKULÁRNYCH OCHORENÍ U RA

Aj keď sa uvažuje o špecifickej úlohe zápalu pri vzniku aterosklerózy a následných kardiovaskulárnych ochoreniach, podstatnú úlohu stále zohrávajú aj klasické rizikové faktory. Medzi dobre identifikované rizikové faktory ochorenia kardiovaskulárneho systému patria obezita, hypercholesterolemia, fajčenie, hypertenzia, diabetes (inzulínová rezistencia), nedostatok fyzickej aktivity a genetická predispozícia.

V hladinách lipidov, ktoré majú vplyv na rozvoj aterosklerotických zmien, boli u RA pozorované niektoré zmeny, ktoré by mohli viesť k akcelerácii ich rozvoja. Najčastejším zistením bývajú nižšie hladiny HDL cholesterolu, ktorý má protektívnu funkciu pri vzniku aterosklerózy, spolu so zmenami v pomeroch HDL k celkovému a k LDL cholesterolu



Obr. 1. Schéma predpokladaného vplyvu zápalu, ktorý ako primárny rizikový faktor alebo sekundárne prostredníctvom iných rizikových faktorov pôsobí pri vzniku a akcelerácii aterosklerózy [34].

[58]. Počas akútnej fázy u infekčných/zápalových ochorení dochádza k zmenám lipidového profilu smerom k proaterogénnemu typu, charakteristickými sú zvýšenie triglyceridov, zvýšenie podielu LDL častíc a zníženie HDL cholesterolu [27]. Lipidový profil sa však vplyvom terapie RA zvykne upraviť spolu s poklesom zápalovej aktivity, pričom dochádza k zvýšeniu HDL cholesterolu a úprave aterogénneho indexu. Tento efekt má hlavne ochorenie modifikujúca liečba a biologická terapia [58].

Obezita ako jeden z významných rizikových faktorov ochorenia kardiovaskulárneho systému nie je charakteristickou črtou RA. Z pohľadu vplyvu obezity na rozvoj týchto ochorení a mortalitu mala skupina RA pacientiek s nízkym BMI ($< 20 \text{ kg/m}^2$) vyššiu celkovú aj kardiovaskulárnu mortalitu ako skupiny s normálnym alebo vyšším BMI. Teda bežne pozorovaný negatívny efekt hmotnosti sa u RA mení a vyššie BMI je skôr spojené s nižšou mortalitou oproti nízkemu BMI [12,29]. Na druhej strane vyššie BMI je aj u RA asociované s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a obezita môže prispievať k rozvoju týchto ochorení [57].

Fajčenie je dobre známym rizikovým faktorom vzniku ochorenia kardiovaskulárneho systému, okrem toho sa z epidemiologických štúdií potvrdil aj vzťah fajčenia k vzniku RA a fajčenie je doteraz jediný dobre dokumentovaný environmentálny rizikový faktor pre vznik RA. Jeho vplyv na progresiu ochorenia nie je síce jednoznačný, ale ukazuje sa, že môže negatívne interferovať s terapiou [66]. V niektorých prípadoch sa však prejavuje výrazne negatívny vplyv fajčenia na prežívanie pacientov s RA. Fajčenie v spojení s genetickými a imunitnými faktormi (určité varianty HLA-DRB1, anti-CCP protilátky) u RA bolo asociované s vysokým rizikom mortality [14].

Niektoré štúdie ukazujú, že u RA je vyšší výskyt hypertenzie ako v bežnej populácii. Našla sa 1,3-násobná prevalencia [20] a v inej práci sa uvádza až 70% prevalencia hypertenzie v skupine RA pacientov, išlo však o skupinu s priemerným vekom 62 rokov a hypertenzia tu bola asociovaná s vyšším vekom, BMI, fajčením a inzulínovou rezistenciou [47].

Jedným z vysvetlení vyššej kardiovaskulárnej morbidita môže byť aj znížená fyzická aktivita pacientov s RA.

Samotné ochorenie vedie k obmedzeniu kĺbovej funkčnosti a k bolestivosti postihnutých kĺbov a bolo zistené zníženie svalovej sily a výdrže, ako aj aeróbnej kapacity [11]. Znížená fyzická aktivita bola u RA pacientov, podobne ako u ostatnej populácie, asociovaná s vyšším výskytom rizikových faktorov ako hypertenzia, dyslipidémia, inzulínová rezistencia [39].

Inzulínová rezistencia sa považuje za kľúčový faktor v rozvoji ďalších ochorení, ktoré výraznou mierou prispievajú k zvýšeniu mortality na ochorenia kardiovaskulárneho systému. V prípade chronických zápalových ochorení sa často spomína vyšší výskyt porúch glukózového metabolizmu. Našli sa vyššie bazálne hladiny inzulínu spolu s nižším klírens glukózy u pacientov s chronickým zápalovým ochorením (spolu s RA) svedčiacie o inzulínovej rezistencii u týchto pacientov [48]. V aktívnom štádiu RA sa našla inzulínová rezistencia, avšak po liečbe sa citlivosť na inzulín upravila [60]. Na inej vzorke pacientov so zápalovými artritídami sa tiež našla znížená inzulínová citlivosť, avšak po korekcii podľa BMI a sedimentácie sa tento rozdiel stratil [9], podobne bola u RA asociovaná inzulínová rezistencia so zápalovou aktivitou, avšak s asociáciou s ďalšími faktormi [8]. Metabolický syndróm, ktorého kľúčovým prvkom je inzulínová rezistencia, bol zistený u RA s vyššou prevalenciou ako u kontrol [24], v inej štúdii nebol rozdiel vo výskyte metabolického syndrómu, ale bol vyšší výskyt inzulínovej rezistencie [31]. Väčšina veľkých štúdií sa vykonala na pacientoch vyššieho veku, časť z nich sprevádzali komorbidity, ako hypertenzia [20,47], poruchy funkcie štítnej žľazy [51], resp. výskyt tradičných rizikových faktorov, ako centrálna obezita a fajčenie [10]. Zistenie inzulínovej rezistencie, ako dôležitého faktora vzniku kardiovaskulárnych porúch sa väčšinou zakladala na zistení zníženia HOMA a zvýšenia Quicky indexov, stanovených z jednej vzorky glukózy a inzulínu nalačno [10,24,34].

LOKÁLNE A SYSTÉMOVÉ ÚČINKY ZÁPALOVÝCH CYTOKÍNOV

Pre RA je charakteristický chronický zápal synoviálneho tkaniva postihnutých kĺbov, pričom dochádza aj k tvorbe značného množstva cytokínov. Cytokíny ako hormóny imunitného systému ovplyvňujú hlavne imunitné funkcie. Určité množstvo sa však dostáva aj do systémovej cirkulácie a má efekt aj na iné, vzdialené tkanivá.

O TNF α sa predpokladá, že má spomedzi cytokínov jednu z najdôležitejších úloh v patogenéze RA. Má stimulačný efekt na produkciu ďalších zápalových cytokínov, ako sú IL-1 β , IL-6, IL-23, zvyšuje produkciu chemokínov a aktivuje endotel, čo vedie k akumulácii imunitných buniek do zapáleného tkaniva. TNF α sa podieľa na deštrukcii chrupavky a kosti v okolí postihnutých kĺbov [1]. Okrem toho TNF α sa pri RA vo zvýšenej miere dostáva do systémovej cirkulácie a pôsobí aj na vzdialené tkanivá. Z pohľadu akcelerácie aterosklerózy sa uvažuje o jeho pôsobení na vznik inzulínovej rezistencie. Experimenty na zvieratách ukázali, že TNF α vyvoláva inzulínovú rezistenciu hlavne zásahom do signalizácie inzulínového receptora (potlačenie tyrozínkinázovej aktivity) a pravdepodobne aj zmenami v expresii glukózových transportérov, hlavne GLUT4. Bolo zistené porušenie autofosforylácie inzulínového receptora [63], aj hyperfosforylácia substrátu inzulínového receptora (IRS-1) vedúca k jeho degradácii [18]. TNF α môže prispievať k zmene lipidového profilu indukciou lipolýzy a stimuláciou hepatálnej lipogenézy [17].

IL-1 β je ďalším pleiotropným cytokínom, ktorý má účasť v patogenéze RA. Pôsobí ako aktivátor mnohých imunitných buniek a má vplyv na poškodzovanie tkaniva pri RA. Účasť v patogenéze potvrdzujú pozitívne skúsenosti s terapiou pomocou syntetického receptorového antagonistu IL-1 β (anakinra) [4]. Má pravdepodobne aj význam pri vzniku diabetu, poukazuje sa hlavne na poškodzovanie beta buniek pankreasu

a poruchu inzulínovej sekrécie. Zablockovanie v experimente malo pozitívny vplyv na hladiny glykovaného hemoglobínu, proinzulínu a inzulínu u obeznych myší [46].

IL-6 je typický endokrinný cytokín, ktorý účinkuje na bunky vzdialené od miesta svojho vzniku a má široké spektrum účinkov. IL-6 je zodpovedný za mnohé systémove prejav pri zápalových ochoreniach. Indukuje syntézu proteínov akútnej fázy v pečeni, a tým vedie k zvýšeniu hladín CRP a sérového amyloidu A v cirkulácii, spôsobuje horúčku a pri chronickom pôsobení má vplyv na vznik anémie. Aktivuje široké spektrum imunitných buniek a vedie k produkcii protilátok. Podieľa sa aj na lokálnom poškodení kĺbov, keď vedie k proliferácii synoviocytov, aktivácii osteoklastov a aktivácii endotelu vedúcej k akumulácii imunitných buniek do miesta zápalu. Význam v patogenéze RA potvrdzujú skúsenosti s biologickou terapiou pomocou monoklonálnych protilátok proti IL-6 receptoru, ktorá vedie k významnému zlepšeniu stavu u pacientov [23]. IL-6 inhibuje prevod inzulínového signálu v hepatocytoch, pravdepodobne prostredníctvom supresoru cytokínového signálu 3 (SOCS-3), ktorý inhibuje autofosforyláciu inzulínového receptora, fosforyláciu IRS-1 a ako aj ďalšie procesy na bunkovej úrovni [55].

Relatívne novým cytokínom, u ktorého sa predpokladá významná účasť u RA, je IL-17, produkovaný špecifickým podtypom T-lymfocytov, tzv. Th17 lymfocytmi. Jeho úloha je v stimulácii produkcie ďalších prozápalových mediátorov, aktivácii buniek a tiež poškodení chrupavky a kosti [36]. In vitro experimenty ukazujú, že okrem imunitných buniek môže pôsobiť aj na tukové tkanivo. IL-17 inhibuje diferenciáciu adipocytov v mezenchymálnych kmeňových bunkách ľudskej kostnej drene. V diferencovaných adipocytoch podporuje lipolýzu a zvyšuje koncentráciu prostaglandínu E₂. Mohol by mať podobnú regulačnú úlohu na metabolické a imunitné procesy v ľudských adipocytoch ako IL-1 β , INF γ a TNF α [56].

Význam zápalových cytokínov pre vývoj inzulínovej rezistencie sledovali viacerí autori pred aplikáciou biologickej liečby a po nej u pacientov s ťažkým priebehom RA. Jedna štúdia udáva pozitívne ovplyvnenie inzulínovej rezistencie podávaním infliximabu [28], ďalšie práce nezistili zmenu citlivosti na inzulín po anti-TNF α liečbe [45,49,52]. Rosenvinge et al [52] u pacientov s aktívnou formou RA zistili výraznú inzulínorezistenciu, ale táto nebola ovplyvnená anti-TNF α liečbou adalimumabom, ktorý pritom znížil koncentrácie CRP a IL-6, ale nie koncentrácie TNF α v cirkulácii.

SYMPATIKOVÝ NERVOVÝ SYSTÉM

SNS (sympatikový nervový systém) ako aj HPA (hypotalamo-hypofýzo-nadobličková) os sú dôležité zložky zabezpečujúce homeostázu organizmu. Oba tieto systémy sú úzko prepojené s imunitným systémom a dochádza k vzájomnému ovplyvňovaniu. Sympatikus moduluje aktivitu imunitných buniek, s tendenciou k imunosupresii, takže jeho aktivácia pri imunitnej odpovedi vedie ku kontrole zápalovej odpovede. Narušenie regulácie neuro-endokrino-imunitného systému môže mať význam v patogeneze RA [2].

Zmeny v sympatikovom systéme boli u RA pozorované na lokálnej, ako aj systémovej úrovni. V postihnutých kĺboch sa našli zmeny v autonómnej inervácii, ktoré ukazujú zníženú hustotu sympatikových vlákien v synoviálnom tkanive pacientov s RA v porovnaní s pacientmi s osteoartrózou [40]. Už dávnejšie bol pozorovaný častejší výskyt autonómnej dysfunkcie, väčšinou však išlo o dysfunkciu odhaliteľnú len testami a nie prejavujúcu sa klinicky [62]. Pri meraní kardiovaskulárnych parametrov ukazujúcich aktivitu SNS pomocou impedančnej kardiografie bola nájdená vyššia aktivita SNS u pacientov s RA počas spánku v porovnaní so zdravými osobami [5]. Našli sa aj ďalšie znaky zvýšenej aktivity SNS u RA. Pri analýze variability frekvencie srdca v kľudových podmienkach sa našlo zvýšenie ukazovateľov

SNS aktivity [13] a u pacientov sa tiež zistilo zvýšenie bazálnych hladín neuropeptidu Y [21]. Pacienti s juvenilnou RA v aktívnej fáze ochorenia mali zvýšenú kľudovú frekvenciu srdca a zníženú odpoveď noradrenalinu pri ortostatickom podnete [30]. U pacientov s RA pri testovaní reflexov kardiovaskulárneho systému boli pozorované zmeny v reaktivite, ktoré môžu byť hodnotené ako asymptomatická autonómna dysfunkcia [35]. Naša skupina sledovala odpoveď katecholamínov na inzulínom indukovanú hypoglykémii. U pacientov s RA sa pozorovala znížená odpoveď adrenalinu a noradrenalinu na hypoglykémii, naznačujúca zníženú reaktivitu adrenomedulárneho systému [25].

Zdá sa, že u pacientov s RA je zvýšený bazálny tonus SNS, avšak pri stimulácii stresovým podnetom nedochádza k reakcii porovnateľnej so zdravými kontrolami. Zmeny sú aj na úrovni inervácie tkanív a reaktivite buniek imunitného systému. Narušená funkcia SNS môže znížiť kontrolu zápalovej reakcie prostredníctvom SNS a takto sa podieľať na vzniku chronického autoimunitného zápalu [59]. Hyperaktivita SNS sa dáva do súvisu s rozvojom hypertenzie a zlyhania srdca a je asociovaná aj s metabolickým syndrómom a obezitou, kde tiež môže potencovať vznik kardiovaskulárnych komplikácií [16].

ADRENOKORTIKÁLNA FUNKCIA

Predpokladá sa, že dlhodobá dysregulácia vzájomne kontrolovaných systémov (neuroendokrinný, imunitný a mikrovaskulárny systém) by mohla viesť k rozvoju RA a iných chronických zápalových ochorení [37]. Okrem rizikových faktorov vzniku RA, ako sú pozitívna rodinná anamnéza, ženské pohlavie či fajčenie, sa uvažuje aj o významnom vplyve neuroendokrinných faktorov, hlavne zníženej funkcie HPA osi a zníženej produkcie nadobličkových androgénov. Predpokladá sa, že vplyv miernej poruchy v týchto endokrinných systémoch, ktoré majú

imunomodulačné účinky, vedie počas dlhodobého pôsobenia k narušeniu rovnováhy v imunitnom a mikrovaskulárnom systéme.

Pozornosť v posledných rokoch sa zamerala na nadobličkovú funkciu. Koncentrácie jak kortizolu, aj nadobličkových androgénov, hlavne dehydroepiandrosterón-sulfátu (DHEAS), dehydroepiandrosterónu (DHEA) a androstendiónu, boli u RA sledované viacerými autormi. Cutolo, Masi ani naša skupina nezistili rozdiel v bazálnom kortizole [3,25,38]. Nižšie bazálne DHEAS sme zistili v našom súbore a podobne aj Vogl a Cutolo et al [3,25,67]. Bazálne koncentrácie nadobličkových steroidov sú teda normálne alebo mierne znížené, pričom zníženie je skôr na strane androgénov. Uvažuje sa o možnom posune z produkcie androgénov smerom ku glukokortikoidom.

Deficit kortizolu bol považovaný za hlavného kandidáta neuroendokrinných mechanizmov u RA, avšak výskum neukázal jednoznačný deficit v regulácii sekrécie kortizolu ani v jeho produkcii. Uvažuje sa skôr o relatívnom deficite HPA osi, teda o jej normálnej aktivite, ktorá je však vzhľadom k prebiehajúcemu zápalovému procesu nedostatočná. To môže byť spôsobené jednak miernym potlačením zápalom stimulovanej sekrécie, jednak znížením účinku kortizolu v cieľových tkanivách. Napriek tomu, že funkcia HPA osi je nedostatočná vzhľadom k prebiehajúcemu zápalu, úroveň aktivácie osi v absolútnom meradle môže byť tak znížená, ako aj zvýšená. Dysfunkcia HPA osi ako dôsledok chronického zápalového stresu by potom mohla prispievať negatívne k vzniku metabolických a kardiovaskulárnych porúch [44]. DHEAS je považovaný za zásobný prekursor pre lokálnu produkciu aktívnych androgénov a estrogénov v cieľových tkanivách [33]. K dôsledkom zníženej koncentrácie DHEA a DHEAS sa počíta zníženie imunity, vznik inzulínovej rezistencie, obezity, kardiovaskulárnych ochorení, nádorov a psychosomatických porúch [32].

GLUKOKORTIKOIDNÁ TERAPIA AKO RIZIKOVÝ FAKTOR

Farmakologické dávky steroidov majú silný protizápalový a imunosupresívny účinok. Pre tieto vlastnosti sú už 60 rokov základnou zložkou liečby mnohých zápalových ochorení a ich používanie je veľmi časté. Vysokú účinnosť steroidnej liečby obmedzujú ich nepriaznivé účinky. Patria k nim poruchy metabolizmu, vývoj centrálnej obezity, hepatálnej steatózy, dyslipidémie charakterizovanej lipoproteínmi bohatými na triacylglyceroly a neesterifikované mastné kyseliny, zvýšené odbúravanie kostrového svalstva, inzulínová rezistencia, dysfunkcia inzulínových buniek, porucha tolerancie glukózy a u disponovaných jedincov vývoj diabetu [65]. Všetky tieto poruchy sú rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych ochorení.

Podanie 4 mg dexametazónu zdravým dobrovoľníkom počas piatich dní [22] viedlo k poruche tolerancie glukózy. Mechanizmy, ktorými glukokortikoidy spôsobujú glukometabolické poruchy, dobre demonštrovali experimenty *in vitro* a *in vivo* na zvieratách [65]. Glukokortikoidy znižujú expresiu a fosforyláciu IRS-1, fosfatidylinozitol 3-kinázy (PI3-K) a proteínovej kinázy B a dochádza k zníženiu presunov glukózového transportéra GLUT4 k bunkovej membráne. Okrem toho glukokortikoidy znižujú aktivitu enzýmov syntetizujúcich glykogén. Značná atrofia kostrového svalstva je základnou črtou zvýšených koncentrácií endogénnych alebo podávaných glukokortikoidov. Uvoľnené aminokyseliny interferujú s inzulínovou signalizáciou inhibovaním inzulínom stimulovanej fosforylácie IRS-1 a PI3-K. Zníženie účinku inzulínu vedie k zvýšeniu celkovej lipolýzy, so zvýšením koncentrácie cirkulujúcich neesterifikovaných mastných kyselín a triacylglycerolov. Nadbytok glukokortikoidov vedie k zvýšeniu endogénnej produkcie glukózy v pečeni, ktorý možno v postprandiálnom stave demonštrovať aj po krátkodobej expozícii vyšším dávkam steroidov. Porucha glukózovej toleran-

cie a nástup inzulínovej rezistencie sú významnými metabolickými rizikovými faktormi zvýšeného podávania steroidov. Ďalším účinkom nadbytku glukokortikoidov v organizme je redistribúcia telesného tuku, so znížením subkutánneho a zvýšením viscerálneho tukového tkaniva. Vo viscerálnom tuku glukokortikoidy zvyšujú diferenciáciu preadipocytov, aktivitu lipoproteínovej lipázy, syntézu triacylglycerolov, čo vedie k zvýšeniu objemu viscerálneho tuku. Zvýšenie množstva viscerálneho tuku je významným rizikovým faktorom vedúcim ku kardiovaskulárnym poruchám [65].

Terapia RA glukokortikoidmi sa dáva do súvisu s výskytom aterosklerotických plakov, avšak hlavne u skupiny užívajúcej vysoké dávky [6]. Problémom môže byť, že táto skupina má obvykle aj najťažší priebeh ochorenia, čo prekrýva vplyv iných faktorov na rozvoj aterosklerózy. Glukokortikoidná terapia v aktívnom štádiu RA (20 mg prednizolónu denne) paradoxne viedla k úprave porušenej inzulínovej citlivosti zistenej pred liečbou [60]. Nízkodávková terapia (< 7,5 mg prednizolónu denne) nevedla ani pri dlhodobom užívaní k zvýšenému výskytu endotelovej dysfunkcie alebo aterosklerózy, pozorované boli iba vyššie hladiny cholesterolu [19]. Podobne naša skupina nezistila negatívny efekt nízkodávkovej glukokortikoidnej terapie na rozvoj inzulínovej rezistencie [53].

ZÁVER

Príčiny akcelerácie rozvoja kardiovaskulárnych ochorení u RA nie sú v súčasnosti plne objasnené. Systémový zápal s alteráciou funkcie imunitných buniek a zvýšenými hladinami zápalových cytokínov sa považuje za dôležitý, nový faktor v rozvoji aterosklerózy. Klasické rizikové faktory (obezita, fajčenie, dyslipidémia, inzulínová rezistencia...) sa vyskytujú aj u RA, pričom však ich výskyt je často podobný ako u ostatnej populácie. Ako jeden z faktorov môžu prispievať aj zmeny neuroendokrinného systému u RA. Cytokíny u RA môžu účinkovať prostredníctvom endokrinných a metabolických mechanizmov, ale skôr sa

zdá, že pôsobia priamo na cievy endotel, a tak prispievajú k vzniku kardiovaskulárnych porúch. Klasické rizikové faktory sa potom uplatňujú v organizme, kde už samotný systémový zápal signifikantne zvyšuje riziko aterosklerózy. Dôsledkom je častejšia a skoršia výskyt endotelovej dysfunkcie a aterosklerotických zmien na cievach RA pacientov, vedúci k zvýšenej mortalite. Terapia nízkymi dávkami steroidov u pacientov s RA bez komorbidít nemá nežiaduce účinky, neuplatňuje sa tu negatívny efekt vyšších dávok glukokortikoidov, ktoré majú výrazné nežiaduce účinky a zvyšujú kardiovaskulárne riziko.

Z hľadiska prežívania pacientov je dôležité sledovať všetky rizikové faktory zúčastnené na zvýšenej kardiovaskulárnej mortalite. Je zatiaľ minimum údajov o tom, či cielené potlačenie samotného zápalu pomocou nových terapeutických možností vedie aj k zníženiu výskytu kardiovaskulárnych komplikácií. Klasické rizikové faktory aterosklerózy sú však dobre identifikované, ich výskyt treba u pacientov s RA pozorne sledovať a vzhľadom na celkovo vyššie riziko prípadne terapeuticky zasiahnuť.

Literatúra

1. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008; 118(11): 3537-3545.
2. Capellino S, Straub RH. Neuroendocrine immune pathways in chronic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(2): 285-297.
3. Cutolo M, Foppiani L, Prete C et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1999; 26(2): 282-288.
4. Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (Suppl 2): ii3-ii10.
5. Dekkers JC, Geenen R, Godaert GL et al. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(1): 63-70.
6. del Rincón I, O'Leary DH, Haas RW et al. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 3813-3822.
7. del Rincón ID, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac

- risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2737–2745.
8. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2765–2775.
 9. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(3): 462–466.
 10. 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; 34(4): 681–688.
 11. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(1): 35–40.
 12. Escalante A, Haas RW, del Rincón I. Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1624–1629.
 13. Evrengül H, Dursunoglu D, Cobankara V et al. Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004; 24(4): 198–202.
 14. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 359–369.
 15. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999; 26(12): 2529–2533.
 16. Grassi G, Arenare F, Pieruzzi F et al. Sympathetic activation in cardiovascular and renal disease. *J Nephrol* 2009; 22(2): 190–195.
 17. Grunfeld C, Feingold KR. Tumor necrosis factor, cytokines, and the hyperlipidemia of infection. *Trends Endocrinol Metab* 1991; 2(6): 213–219.
 18. Gupta D, Varma S, Khandelwal RL. Long-term effects of tumor necrosis factor-alpha treatment on insulin signaling pathway in HepG2 cells and HepG2 cells overexpressing constitutively active Akt/PKB. *J Cell Biochem* 1997; 100(3): 593–607.
 19. Hafström I, Rohani M, Deneberg S et al. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis—a randomized study. *J Rheumatol* 2007; 34(9): 1810–1816.
 20. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33(11): 2167–2172.
 21. Härle P, Straub RH, Wiest R et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(1): 51–56.
 22. Henriksen JE, Alford F, Vaag A et al. Intracellular skeletal muscle glucose metabolism is differentially altered by dexamethasone treatment of normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients. *Metabolism* 1999; 48(9): 1128–1135.
 23. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3143–3150.
 24. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196(2): 756–763.
 25. Imrich R, Rovensky J, Malis F et al. Low levels of dehydroepiandrosterone sulphate in plasma, and reduced sympathoadrenal response to hypoglycaemia in premenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 202–206.
 26. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008; 35(3): 398–406.
 27. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000; 181(Suppl 3): S462–S472.
 28. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(5): 765–766.
 29. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3450–3457.
 30. Kuis W, de Jong-de Vos van Steenwijk C, Sinnema G et al. The autonomic nervous system and the immune system in juvenile rheumatoid arthritis. *Brain Behav Immun* 1996; 10(4): 387–398.
 31. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2): 130–135.
 32. Labrie F. Adrenal androgens and intracrinology. *Semin Reprod Med* 2004; 22(4): 299–309.
 33. Labrie F, Luu-The V, Bélanger A et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 2005; 187(2): 169–196.
 34. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121(10 Suppl 1): S21–S31.
 35. Louthrenoo W, Ruttanaumpawan P, Aramratana A et al. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *QJM* 1999; 92(2): 97–102.
 36. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(1): 29–37.
 37. Masi AT, Aldag JC, Jacobs JW. Rheumatoid arthritis: neuroendocrine immune integrated pathogenetic perspectives and therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(1): 131–160.
 38. Masi AT, Chatterton RT, Aldag JC. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 53–63.
 39. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF et al. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(2): 188–194.
 40. Miller LE, Grifka J, Schölermerich J et al. Norepinephrine from synovial tyrosine hydroxylase positive cells is a strong indicator of synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(3): 427–435.
 41. Montecucco F, Mach F. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2009; 31(1): 1–3.
 42. Mutru O, Laakso M, Isomäki H et al. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6484): 1797–1799.
 43. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5): 871–883.
 44. Nijm J, Jonasson L. Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. *Ann Med* 2009; 41(3): 224–233.
 45. Ofei F, Hurel S, Newkirk J et al. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45(7): 881–885.
 46. Osborn O, Brownell SE, Sanchez-Alavez M et al. Treatment with an Interleukin 1 beta antibody improves glycemic control in diet-induced obesity. *Cytokine* 2008; 44(1): 141–148.
 47. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9): 1477–1482.
 48. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991; 40(9): 902–907.
 49. Paquot N, Castillo MJ, Lefcèvre PJ et al. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1316–1319.
 50. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499–511.

51. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(2): 229–232.
52. Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B et al. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF α therapy. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(2): 91–96.
53. Rovensky J, Vıcek M, Radikova Z et al. Metabolické parametre u pacientok s reumatoidnou artritídou, vplyv nízkodávkovej glukokortikoidnej terapie. *Rheumatologia* 2009; 23: 94.
54. Sattar N, McCarrey DW, Capell H et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108(24): 2957–2963.
55. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; 51(12): 3391–3399.
56. Shin JH, Shin DW, Noh M. Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2009; 77(12): 1835–1844.
57. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 242–245.
58. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38(5): 372–381.
59. Straub RH, Cutolo M. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role. *Arthritis Rheum* 2001; 44(3): 493–507.
60. Svenson KL, Pollare T, Lithell H et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988; 37(2): 125–130.
61. Symmons DP, Jones MA, Scott DL et al. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998; 25(6): 1072–1077.
62. Toussiro E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. 50 cases. *J Rheumatol* 1993; 20(9): 1508–1514.
63. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389(6651): 610–614.
64. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 862–873.
65. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009; 39(2): 81–93.
66. Vittecoq O, Lequerré T, Goëb V et al. Smoking and inflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5): 923–935.
67. Vogl D, Falk W, Dorner M et al. Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones. *J Rheumatol* 2003; 30(2): 269–275.
68. Wang L, Feng G. Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries. *Med Hypotheses* 2004; 63(3): 442–445.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.¹

MUDr. Miroslav Vıček^{2,3}

MUDr. Richard Imrich, PhD.^{2,3}

¹Národný ústav reumatických chorôb,
Piešťany

²Ústav experimentálnej endokrinológie
SAV, Bratislava

³Molekulárno-medicínske centrum SAV,
Bratislava
rovensky@nurch.sk