Reumatoidná artritida a poruchy metabolismu

Stela Kašperová¹, Lenka Tarabčáková², Barbora Kašperová³, Emőke Šteňová¹

¹I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej nemocnice v Bratislave

²Reumatologická ambulancia, Nemocnica Sv. Michala, Bratislava

³Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Reumatoidná artritida je chronické autoimunitné zápalové ochorenie asociované s viacerými metabolickými poruchami a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Predpokladá sa, že viscerálna obezita je tzv. spojkou medzi reumatoidnou artritídou a kardiovaskulárnymi ochoreniami. Obezita je v tejto skupine pacientov asociovaná nielen so zvýšenou aktivitou choroby a zhoršenou kvalitou života, ale ovplyvňuje aj účinnosť terapie. Biologická liečba súčasne interferuje s metabolickými zmenami. Z týchto dôvodov prevláda snaha o voľbu správneho anticytokínového preparátu v prvej línii liečby s cieľom znížiť nielen aktivitu ochorenia, ale ovplyvniť aj aspekty metabolického syndrómu a komorbidít, a tým znížiť kardiovaskulárne riziko a mortalitu pacientov. Táto práca ponúka prehľad o súvislostiach medzi reumatoidnou artritídou a poruchami metabolismu, popisuje vplyv biologickej liečby na jednotlivé komponenty metabolického syndrómu.

Kľúčové slová: anticytokínová liečba, kardiovaskulárne riziko, metabolický syndróm, reumatoidná artritida.

Rheumatoid arthritis and metabolic disorders

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease associated with multiple metabolic alterations and increased cardiovascular risk. It is supposed that visceral obesity seems to be a connection between rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases. Obesity is not only associated with increased disease activity and worsened quality of life in this group of patients, but also determines the effectiveness of treatment. Biological therapy interferes with metabolic changes, too. Therefore, there is a tendency to select the right anticytokine preparation in the first line of treatment to reduce not only disease activity but also affect aspects of metabolic syndrome and comorbidities, thereby reducing cardiovascular risk and patient's mortality. This work offers a basic overview of the associations between rheumatoid arthritis and metabolic disorders, describes the impact of biological therapy on individual components of the metabolic syndrome.

Key words: anticytokine treatment, cardiovascular risk, metabolic syndrome, rheumatoid arthritis.

Úvod

Reumatoidná artritida (RA) je autoimunitné ochorenie postihujúce primárne synoviálne kĺby, súčasne však predstavuje systémovú chorobu s postihnutím viacerých orgánov. Je asociovaná o. i. s komorbiditami a metabolickými alteráciami prejavujúcimi sa zmenami v telesnej kompozícii, lipidovom profile, inzulínovej senzitivite. Niektoré tieto parametre zahŕňa koncepcia metabolického syndrómu ako proinflatórného a proaterogénneho stavu. Pacienti s reumatoidnou artritídou majú zvýšené kardiovaskulárne (KV) riziko, ktoré je podobné ako u pacientov s diagnózou diabetes mellitus. Riziko vzniku infarktu myokardu je približne o 70 % vyššie ako v bežnej populácii a korešponduje s vekovou

skupinou pacientov staršou o 10 rokov (1). KV ochorenia predstavujú tretiu najčastejšiu komorbiditu pacientov s RA po depresii a astme (2), a sú najčastejšou príčinou mortality ako prejav akcelerovanej aterosklerózy (3).

Patogenéza RA je nejasná. Predpokladá sa, že obezita hrá kľúčovú úlohu v patogenéze viacerých autoimunitných a zápalových ochorení. V prípade reumatoidnej artritídy je pravdepodobne viscerálna obezita tzv. spojkou medzi RA a KV ochoreniami. Viscerálne tukové tkanivo je najväčší endokrinný orgán tela a je zdrojom množstva metabolicky aktívnych látok. Produkuje hormóny, cytokíny, adipokíny, ktoré majú pleiotropné účinky, proinflamačné vlastnosti. Zatiaľ čo jednotlivé pro-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Emőke Šteňová, PhD., e.stenova@hotmail.com

I. interná klinika LFUK a UN, Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e18–e24

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 26. 1. 2021

cesy a mechanizmy nie sú úplne objasnené, je preukázaná rozdielna účinnosť liečebných preparátov v jednotlivých skupinách pacientov.

Typickými prejavmi porúch metabolismu u pacientov s RA sú obezita, reumatoidná kachexia, inzulínová rezistencia, lipidový paradox, prítomnosť metabolického syndrómu.

Obezita a reumatoidná kachexia

Obezita je v súčasnosti závažným epidemiologickým problémom. Nie je len kumuláciou tukového tkaniva, ale je považovaná za chronické zápalové ochorenie s nízkou aktivitou. Má negatívny vplyv nielen na rozvoj autoimunitného ochorenia, jeho aktivitu, kvalitu života, ale ovplyvňuje aj odpoveď na liečbu. Tento efekt je výrazný práve u RA a psoriatickej artritídy (1). Problematika obezity je u týchto pacientov zložitá a je potrebné ju správne interpretovať.

U pacientov s malignitami, chronickými ochoreniami, či už autoimunitnými alebo inými chronickými zápalovými procesmi (napr. osteomyelitída, tuberkulóza), sú produkované mediátory zápalu, najmä tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF- α) nazývaný aj kachektín a dochádza ku kachexii. Pod pojmom „klasická kachexia“ rozumieme redukciu svalovej aj tukovej hmoty súčasne. U pacientov s RA dochádza k tzv. „reumatoidnej kachexii“, čiže k redukcii svalovej hmoty na vrub tukovej hmoty. Často majú títo pacienti normálny alebo ľahko zvýšený index telesnej hmotnosti (BMI – body mass index) a telesnú hmotnosť, ale zmenenú distribúciu tukovej hmoty. Hodnota BMI teda nedostatočne koreluje s viscerálnou obezitou a musí byť odlišne interpretovaná ako v bežnej populácii. Na presnejšie stanovenie jednotlivých zložiek telesnej hmoty a distribúcie tuku by bolo vhodnejšie využiť iné metódy, ako napr. celotelovú denzitometriu so softvérom „whole body compo-

sition“, ktorá sa však v bežnej klinickej praxi nevyužíva. Predpokladá sa, že viscerálna obezita je tzv. spojkou medzi RA, inzulínovou rezistenciou a KV ochoreniami.

Paradoxne u obéznych pacientov s RA bola preukázaná nižšia KV mortalita, čo sa označuje ako „obesity paradox“ (4). RA v tejto skupine pacientov je tiež charakterizovaná pomalšou rádiologickou progresiou, menším počtom erózií, akoby vyššie BMI malo protektívny efekt na poškodenie kĺbov, hlavne u séropozitívnych pacientov (5). Možným vysvetlením sú adipokíny, aj keď molekulárne mechanizmy zatiaľ nie sú úplne objasnené. Kachexia je naopak spájaná s vyššou aktivitou choroby a zvýšenou KV mortalitou.

Úloha adipokínov

V roku 1994 bola s objavom prvého adipokínu leptínu formulovaná nová funkcia tukového tkaniva, a to produkcia molekúl s pleiotropným účinkom. Tukové tkanivo produkuje množstvo mediátorov, akými sú proinflamačné cytokíny, hormóny, adipokíny, adhezívne molekuly, molekuly imunitného systému. Adipokíny sú látky produkované iba tukovým tkanivom, adipocytokíny sa tvoria aj v iných tkanivách. Modulujú zápal viacerými cestami – autokrinnou, parakrinnou, endokrinnou. V patogenéze RA ovplyvňujú cieľové orgány a bunky chrupavky, synovie, kosti a ďalšie bunky imunitného systému. Súbor adipokínov ľudského proteómu sa nazýva adipokínóm (6). V súčasnosti poznáme asi 600 rôznych molekúl. Najviac prebádané adipokíny sú adiponektín, leptín, rezistín a visfatín. V tabuľke 1 je uvedený prehľad vplyvu adipokínov na cytokíny, hlavne interleukín 6 (IL-6) a interleukín 1 β (IL-1 β) a ich pôsobenie na bunky prostredníctvom receptorov a signálnych dráh.

Tab. 1. Adipokíny v patogenéze reumatoidnej artritídy a osteoartrózy. Upravené podľa (6)

Adipokín	Cieľový faktor	Pôsobenie v tkanive	Choroba	Receptor	Signálne cesty
Adiponektín	IL-6	FLSs	RA a OA	AdipoR1	AMPK/p38/IKK α β a NF- κ B
	IL-6, RANTES MMP-3	FLSs lymfocyt endotelové bunky chondrocyty	RA	neznáme	PKA/NF- κ B/p38MAPK/PKC
Leptín	IL-1 β MMP-9 MMP-13	chondrocyty	OA	OBRb	
	IL-6	FLSs	RA	OBRb	JAK2/STAT3
Rezistín	CXCL8 CCL2 IL-6	FLSs	RA	neznáme	CAP1
Visfatín	IL-6, IL-8 CCL2 MMP-3	FLSs	RA	neznáme	p38
Ostatné adipokíny	MMP-1,-3,-9 ADAMTS-4,5 IL-1 β	chondrocyty	OA	neznáme	JNK, ERK a MAPK

IL-6 – interleukín 6, FLSs – fibroblasty podobné synoviocytom (fibroblast like synoviocytes), RA – reumatoidná artritída, OA – osteoartróza, AdipoR1 – adiponektín receptor 1, AMPK – aktivovaná proteínkináza (activated protein kinase), IKK α β – I κ B – kináza α /beta (kinase α /beta), NF- κ B – nukleárny faktor-kappa B (nuclear factor-kappa B), RANTES (regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted), MMP – matrixová metaloproteináza (matrix metalloproteinase), PKA/C – proteínkináza A/C (protein kinase A/C), p38MAPK – proteínkináza aktivovaná mitogénom p38 (p38 mitogen-activated protein kinase), IL-1 β – interleukín 1 beta, OBRb – dlhá izoforma receptora pre leptín (long isoform of leptin receptor), JAK2 – Janusova kináza 2 (Janus kinase 2), STAT3 – prevod signálu a aktivátor transkripcie 3 (signal transducer and activator of transcription 3), CXCL8 – chemokín ligand 8 skupiny CXC (C-X-C motif chemokine ligand 8), CCL2 – C-C chemokín ligand 2 (chemokine (C-C motif) ligand 2), CAP1 – adenylátcykláza asociovaná s proteínom 1 (adenylate cyclase-associated protein 1), ADAMTS-4,5 – metalopeptidáza ADAM s motívom trombospondínu 1 4,5 (ADAM metalopeptidase with trombospondin type 1 motif 4,5), JNK – c-Jun N-terminálna kináza (c-Jun N-terminal kinase), ERK – extracelulárnym signálom regulovaná proteínkináza (extracellular signal-regulated protein kinase)

Adiponektín

V súčasnej literatúre pribúdajú dôkazy o jeho významnej úlohe v procesoch vrodenej a získanej imunity a následne v rozvoji chronických zápalových ochorení, hlavne ochorení KV systému, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndrómu, osteoartrózy, reumatoidnej artritídy. Adiponektín (ADP) má rôzne funkcie v rámci metabolismu, pôsobí napr. na glukózový a lipidový metabolizmus, inzulínovú senzitivitu, zápal, proces angiogenézy (6). Jeho funkcia závisí od jeho izoformy s nízkou alebo vysokou molekulovou hmotnosťou, môže mať proinflatórne a antiinflatórne vlastnosti v závislosti od podmienok. Pôsobí prostredníctvom receptorov AdipoR1 (adiponectin receptor 1) hlavne v kostrovom svalstve a AdipoR2 (adiponectin receptor 2) predovšetkým v pečeni. Nízka hodnota je asociovaná s hyperglykémiou, aterogénnou dyslipidémiou, metabolickým syndrómom a pravdepodobne zohráva úlohu v procese aterogenézy.

U pacientov s RA boli zistené zvýšené hodnoty ADP v sére a v synoviálnej tekutine. Na jednej strane dokáže tento adipokín suprimovať aktivitu prozápalových cytokínov TNF- α a IL-6 a stimulovať produkciu protizápalových cytokínov, napr. IL-10. Na druhej strane u pacientov s RA zvýšené hodnoty ADP stimulujú synoviálne fibroblasty k produkcii IL-6, zvyšujú produkciu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF – vascular endothelial growth factor) a matrixovej metaloproteinázy (MMP – matrix metalloproteinase) fibroblastami podobnými synoviocytom (FLS – fibroblast like synoviocytes) (6).

Zvýšená koncentrácia ADP u pacientov s RA koreluje s aktivitou ochorenia, rádiologickou progresiou a je prítomná u pacientov s nižším objemom viscerálneho tuku (4). Zvýšené hodnoty ADP boli tiež asociované s priaznivejším lipidovým profilom u pacientov s RA, ale nie u pacientov bez tohto ochorenia (priaznivejší pomer celkový cholesterol/HDL-cholesterol a triacylglyceroly/HDL-cholesterol) (7). Sekrécia ADP je inhibovaná prozápalovými cytokínmi napr. TNF- α , IL-6 (8), čo predstavuje možnú asociáciu medzi prebiehajúcim zápalom a prítomnosťou inzulínovej rezistencie a obezity. Hypotéza, či zvýšená koncentrácia

ADP pôsobí protektívne na vznik ochorení KV systému a obezity, ako aj celkovo jeho úloha zostáva kontroverzná a jej objasnenie vyžaduje ďalší vedecký výskum (6).

Leptín

Leptín, produkovaný hlavne bunkami bieleho tukového tkaniva, reguluje chuť do jedla a obezitu indukciou anorexigénnych faktorov a supresiou orexigénnych neuropeptidov (9). Všeobecne je považovaný za proinflatórny adipokín. Z imunologického aspektu stimuluje aktiváciu T-buniek, produkciu cytokínov fibroblastmi, endotelovú dysfunkciu, zhoršuje inzulínovú rezistenciu. Okrem iného stimuluje produkciu IL-8, prostredníctvom ktorého aktivuje JAK2 (Janusova kináza 2) a signálnu cestu JAK2/STAT3, a tým aktivuje substrát inzulínového receptora. Tiež stimuluje produkciu IL-6, zvyšuje expresiu adhezívnych molekúl v chondrocytoch. Stimulujú ho proinflatórne cytokíny (4).

Výsledky vedeckého výskumu zameraného na vzťah medzi leptínom a RA sú kontroverzné. Podľa niektorých prác zvýšená koncentrácia leptínu v sére a v synoviálnej tekutine koreluje s trvaním ochorenia, aktivitou choroby a rádiologickou progresiou (10). Iní autori však potvrdzujú vysoké hodnoty leptínu pri miernej štrukturálnej progresii vplyvom anabolického účinku leptínu na chrupavku a proteoglykány (4).

Vyššie hladiny leptínu súvisia so zvýšeným rizikom KV komplikácií a obezity u pacientov s RA. Avšak hladiny môžu byť u pacientov v norme, zvýšené alebo znížené, závisí od podávanej liečby, ktorá interferuje s produkciou adipokínov. Tabuľka 2 uvádza prehľad hlavných účinkov týchto adipokínov na jednotlivé orgány. Presné objasnenie funkcie adipokínov a mechanizmov pôsobenia môže predstavovať v budúcnosti cieľ liečby pacientov s RA.

Metabolický syndróm

S obezitou a najmä s viscerálnou obezitou úzko súvisí metabolický syndróm. Podľa IDF (International Diabetes Federation) je definovaný ako prítomnosť centrálnej obezity a ďalších aspoň dvoch kritérií

Tab. 2. Vplyv adiponektínu a leptínu na niektoré orgány a systémy. Upravené podľa (9)

	Leptín	Adiponektín
Pečeň	+ korelácia medzi IR a TAG - korelácia s HDL	- korelácia medzi IR a TAG + korelácia s HDL
Bunky vaskulárneho systému	↓ apoptózu myokardu prostredníctvom JAK/STAT3 a AMPK aktivácie	- korelácia s endotelovou dysfunkciou, hypertenziou, markermi cievneho zápalu
Bunky imunitného systému	↑ cytotoxicitu NK buniek aktivuje granulocyty, makrofágy a DCs polarizácia Th v porovnaní s Th1 (proinflatórny fenotyp) ↓ Treg, ↑ Th17	modulácie buniek vrodenej imunity ↑ aktivácia B-buniek ↓ proliferácia T-buniek a produkcia cytokínov ↑ diferenciácia Th1
Kĺby	↑ proinflatórne faktory (NOS2, COX-2, PGE2, IL-6, IL-8) v chondrocytoch ↑ MMPs (MMP-1,-2,-3,-9,-13, ADAMTS4, ADAMTS5)	↑ NO, IL-6, IL-8, VCAM-1, MMP-1, -3,-13 v chondrocytoch ↑ proliferácia a mineralizácia osteoblastov ↑ IL-6, IL-8, PGE2 synoviálnymi fibroblastami ↑ MMP-1, MMP-13, VEGF synoviálnymi bunkami a podpora zápalu kĺbov

IR – inzulínová rezistencia, TAG – triacylglyceroly, JAK2/STAT3 – Janusova kináza 2 (Janus kinase 2)/prevod signálu a aktivátor transkripcie 3 (signal transducer and activator of transcription 3), AMPK – aktivovaná proteínkináza (activated protein kinase), NK bunky – prirodzené zabíjačské bunky (natural killer cells), DCs – dendritické bunky (dendritic cells), Th – pomocné T-lymfocyty (T-helper), Treg – regulačné T-lymfocyty (T-regulatory), NOS2 – syntáza oxidu dusnatého 2 (nitric oxide synthase 2), COX-2 – cyklooxygenáza 2, PGE2 – prostaglandín E2, IL-6 – interleukín 6, IL-8 – interleukín 8, MMP – matrixová metaloproteináza (matrix metalloproteinase), ADAMTS-4,5 – metalopeptidáza ADAM s motívom trombospondínu 1 4,5 (ADAM metalopeptidase with trombospondin type 1 motif 4,5), NO – oxid dusnatý, VCAM-1 – cievna bunková adhezívna molekula 1 (vascular cell adhesion molecule 1), VEGF – vaskulárny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor)

(hypertriacylglycerolémia, nízke hodnoty HDL-cholesterolu, zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo liečená hypertenzia, hyperglykémia alebo diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu). Vyskytuje sa asi u štvrtiny dospelých populácie, v závislosti od definície, počas života sa vyvinie u väčšiny populácie. Výskyt u pacientov s RA je približne o 40 % vyšší v porovnaní s bežnou populáciou. Metabolický syndróm predstavuje proinflatórny a protrombotický stav vedúci k ateroskleróze a vaskulopatii. Každá komponenta metabolického syndrómu je nezávislým rizikovým faktorom KV ochorení. Či ho predstavuje aj samotný metabolický syndróm nie je úplne jasné (4). Podstatou je pravdepodobne inzulínová rezistencia a viscerálna obezita.

Inzulínová rezistencia

Inzulínová rezistencia je stav s relatívnym nedostatkom inzulínu. Môže vzniknúť na predreceptorovej, receptorovej alebo postreceptorovej úrovni (11). Pretrvávajúcim hyperglykémiou dochádza k hyperinzulinémii, postupnému opotrebovaniu β -buniek pankreasu a následne k vzniku diabetes mellitus 2. typu. RA je asociovaná so zvýšenou inzulínovou rezistenciou, redukovaná aktivita β -buniek je popisovaná pri zvýšenej aktivite choroby. Tiež boli zaznamenané korelácie medzi inzulínovou rezistenciou a formáciou karotických plakov u pacientov s RA (4). Pravdepodobne IL-1 β , IL-6 a TNF- α , ktoré hrajú dôležitú úlohu v patogeneze RA, sú kľúčové aj v rozvoji inzulínovej rezistencie.

Lipidový profil

Prebiehajúci zápal, zvýšené hodnoty C-reaktívneho proteínu (CRP) a proinflatórnych cytokínov ovplyvňujú hladiny lipidov, čo vedie k dezinterpretáciám a zmatečným informáciám pri hodnotení KV rizika pacientov s RA. Rozdelenie jednotlivých frakcií podľa aterogenity uvádza tabuľka 3. Pri reumatoidnej artritíde dochádza ku kvantitatívnym aj kvalitatívnym zmenám lipidov.

Kvalitatívne zmeny

Proaterogénna dyslipidémia bola identifikovaná vo všetkých štádiách RA (4). Malé denzné LDL častice ľahšie penetrujú do subintimálneho priestoru ciev, podliehajú oxidácii, čo vedie k zvýšenej väzbe na alternatívne LDL receptory. Lipoproteín „a“, teda LDL častica, ktorá sa viaže na apolipoproteín A je nezávislý rizikový faktor KV ochorení. HDL-cholesterol je súčasťou vrodenej imunity, hrá dôležitú úlohu v obrane voči hostiteľovi. Pri prebiehajúcom zápale sa mení jeho funkcia, čo následne zlepšuje obranu hostiteľa. V štádiách chronického zápalu, akým je aj metabolický syndróm, sú HDL molekuly vysoko dysfunkčné naviazaním napr. amyloidu A a ďalších proteínov, ktoré znižujú jeho anti-oxidáciu a antiinflatórnu aktivitu (13). Komplexný účinok zvýšenej oxidácie LDL a zníženej protektívnej úlohy HDL a zápalom indukované zhoršenie profilu lipidových častíc prispievajú k proaterogénnemu procesu v rámci metabolického syndrómu a RA.

Kvantitatívne zmeny

Pacienti v predklinickej fáze a v skorých štádiách RA vykazujú lipidový profil podobný profilu pacientov s klasickým metabolickým syndrómom, tzn. hladiny celkového cholesterolu, LDL častíc sú v norme

Tab. 3. Rozdelenie lipidových frakcií podľa aterogenity. Upravené podľa (12)

Chylomikróny	neaterogénne
VLDL, VLDL 1	fakultatívne aterogénne
IDL 1, IDL 2	aterogénne
IDL 3	fakultatívne aterogénne
LDL 1, LDL 2	aterogénne
LDL 3–7	silne aterogénne = malé denzné LDL
Lipoproteín a	aterogénne
HDL 1	aterogénne
HDL 2	neaterogénne
HDL 3	fakultatívne aterogénne

VLDL – lipoproteíny veľmi nízkej hustoty (very low density lipoproteins), IDL – lipoproteíny intermediárnej hustoty (intermediate density lipoproteins), LDL – lipoproteíny nízkej hustoty (low density lipoproteins), HDL – lipoproteíny vysokej hustoty (high density lipoproteins)

alebo ľahko elevované, triacylglyceroly a hodnota HDL sú znížené. V ďalšom priebehu RA sa hromadí viscerálny tuk na úkor svalovej hmoty a subkutánnej vrstvy tukového tkaniva, prebieha chronický zápal, ktorý je spojený so zníženými hodnotami celkového cholesterolu a LDL. Tento fenomén sa nazýva „lipidový paradox“, pretože pacienti aj napriek nízkym hodnotám lipidov majú zvýšené KV riziko. Na výpočet aterogénneho indexu sa používa pomer celkový cholesterol/HDL alebo LDL/HDL (4), čo však nemusí korelovať so skutočným KV rizikom u pacientov s RA.

Liečba reumatoidnej artritídy a jej vplyv na kardiovaskulárne riziko

Cieľom liečby RA je potlačenie zápalovej aktivity a zabránenie progresie štrukturálnych zmien kĺbov. V liečbe sa využívajú rôzne konvenčné syntetické, biologické a ciele chorobu modifikujúce antireumatiká (csDMARDs – conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs, bDMARDs – biological DMARDs, tsDMARDs – targeted synthetic DMARDs), ktoré sú efektívne aj v redukcii KV rizika. Prehľad znázorňuje tabuľka 4.

Vplyv biologickej liečby RA na inzulínovú rezistenciu a diabetes mellitus

TNF-inhibítory (TNFi) zatiaľ nepreukázali dostatočný efekt na inzulínovú senzitivitu. Existujúce klinické štúdie však majú svoje limitácie, sú krátkodobé, zahrňajú malý počet pacientov, chýbajú dobre dizajnované štúdie a silnejšie dôkazy.

Inhibícia IL-1 receptoru (IL-1Ri) je ďalšou možnosťou ovplyvnenia aktivity RA. Preparát anakinra v porovnávacej klinickej štúdii s TNFi u pacientov s reumatoidnou artritídou s komorbiditou diabetes mellitus viedol k zníženiu hodnoty glykovaného hemoglobínu ako aj hladiny glukózy nalačno. Tento efekt pretrvával aj po ukončení biologickej liečby, čo môžeme interpretovať ako zlepšenie sekrečnej funkcie β -buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu IL-1Ri. TNFi nepreukázali signifikantný efekt na metabolizmus glukózy. Vplyv na základné reumatické ochorenie bol podobný pri oboch liečebných modalitách (14). Prekvapivý bol výsledok štúdie s ďalším preparátom z tejto skupiny liekov, canakinumabom, ktorý sa aplikoval pacientom s vysokým KV rizikom po prekonaní infarktu myokardu. Počas liečby došlo k signifi-

Tab. 4. Přehled liekov používaných v terapii reumatoidnej artritídy

Syntetické DMARD	Konvenčné (csDMARD)		metotrexát, leflunomid, sulfasalazín, hydroxychlorochín
	Cielené (tsDMARD)		tofacitinib, baricitinib, upadacitinib
Biologické lieky	Originálne (boDMARD)	inhibítory TNF- α	infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab
		inhibítory IL-6	sarilumab, tocilizumab
		Inhibítory IL-1 β /IL-1	canakinumab/anakinra
		anti-CD20	rituximab
		anti-CTLA4	abatacept
	Biosimilárne (bsDMARD)	inhibítory TNF- α	infliximab, etanercept, adalimumab
		anti-CD20	rituximab

TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor α , IL-6 – interleukín 6, IL-1/1 β – interleukín 1/1 beta, CD 20 – B-lymfocytový antigén CD 20, CTLA-4 – antigén 4 cytotoxických T-lymfocytov (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)

kantnej redukcii KV rizika v závislosti od dávky (účinkov sa preukázal len pri vyššom dávkovaní 300 mg subkutánne každé tri mesiace), avšak bez efektu na hladiny lipidov. Canakinumab síce redukoval hodnoty glykovaného hemoglobínu do 9 mesiacov u pacientov s prediabetom, ale bez efektu na redukcii vzniku diabetes mellitus po 48 mesiacoch (15). Z uvedeného vyplýva, že na vzniku diabetu sa pravdepodobne podieľajú aj iné signálne dráhy sprostredkované nielen IL-1 β .

Blokátory IL-6 receptoru taktiež disponujú silným protizápalovým efektom pri liečbe RA. Účinok na zníženie glykovaného hemoglobínu bol preukázaný u sarilumabu v kombinácii s csDMARDs (u pacientov s RA alebo bez diagnózy diabetes mellitus). Taktiež tento preparát znižoval hodnotu glykémie nalačno u pacientov s RA a diabetes mellitus 2. typu (16). Pravdepodobne zvýšené hodnoty IL-6 úzko súvisia s rozvojom inzulínovej rezistencie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Podobné výsledky boli preukázané s tocilizumabom, ktorý zlepšuje inzulínovú senzitivitu inhibíciou IL-6.

Vplyv biologickej liečby RA na lipidový profil

V predklinickom štádiu je lipidový profil u pacientov s RA normálny alebo sú mierne elevované hladiny celkového cholesterolu, LDL a triacylglycerolov, s nižšou koncentráciou HDL. Progresia ochorenia do klinicky manifestného stavu vedie k strate svalovej hmoty a podkožného tuku s nárastom objemu viscerálneho tuku. Pravdepodobne táto katabolická viscerálna obezita so zachovaným BMI vedie k poklesu týchto jednotlivých zložiek lipidov (obr. 1). Liečba RA a potlačenie zápalovej aktivity síce vedie k ich opätovnému nárastu, avšak bez zvýšenia KV rizika.

Obr. 1. Zmena lipidového profilu zmenou aktivity reumatoidnej artritídy. Upravené podľa (17)

Liečba TNF inhibítormi je asociovaná so vzostupom hladín celkového cholesterolu, triacylglycerolov a HDL-cholesterolu, neovplyvňuje hodnoty LDL-cholesterolu a aterogénny index. V niektorých prácach bolo preukázané zníženie pomeru apolipoproteín B/A (18). Ďalšie štúdie popisujú pri liečbe TNF inhibítormi a csDMARDs (hlavne metotrexátom) zvýšenie jednotlivých lipidových komponentov, aj HDL-cholesterolu a zlepšenie pomeru celkový cholesterol/HDL-cholesterol (1).

Po zahájení liečby *blokátormi IL-6 receptoru (IL-6Ri)* dochádza k poklesu CRP, ale aj k výraznému vzostupu lipidov (celkový cholesterol, HDL, LDL, triacylglyceroly), ktoré dobre reagujú na hypolipidemickú terapiu. Počas sledovania pacientov pomery LDL/HDL a celkový cholesterol/HDL boli stabilné, podobne aj pomer apolipoproteín B/A, ktorý je silným prediktorom KV rizika. Dlhodobé štúdie nepreukázali vyššie KV riziko u pacientov liečených tocilizumabom napriek vyšším hodnotám lipidov. Zatiaľ nie je úplne objasnené, akým mechanizmom blokáda IL-6 zasahuje do lipidového metabolismu. McInnes a kol. tiež skúmali kvantitatívnu zmenu HDL častice, ktorá spočíva v jej priaznivej, antiinflatóornej modifikácii pri tejto terapii. Signifikantné zníženie lipoproteínu „a“ ako nezávislého rizikového faktora KV ochorenia však bolo preukázané aj po mesačnom trvaní liečby a toto zníženie pretrvávalo počas ďalšieho trvania terapie (19). Úloha týchto zmien v dopade na celkové KV riziko zostáva nejasná. Jednotlivé komponenty lipidového profilu by mali byť hodnotené podľa odporúčaní EULAR (European League Against Rheumatism), ak je choroba stabilná alebo v remisii (1).

Liečba reumatoidnej artritídy u obéznych pacientov

Obezita má priamy efekt na prebiehajúci zápal prostredníctvom produkcie adipokínov a proinflatórnych cytokínov tukovým tkanivom, vplyva aj na efekt liečby ovplyvňovaním farmakokinetiky biologík. Keďže csDMARDs ako aj bDMARDs signifikantne redukovujú KV riziko, je v súčasnosti snaha o voľbu správneho preparátu v prvej línii liečby a určenie tzv. prediktívnych faktorov účinnosti terapie. Podľa dostupných dát je nižšia pravdepodobnosť dosiahnutia remisie u obéznych pacientov pri terapii preparátmi csDMARD a TNFi, kým pri liečbe abataceptom, rituximabom a IL-6Ri sa nepozoroval rozdiel efektu liečby u pacientov podľa BMI. Tento efekt sa vysvetľuje tým, že vyššia telesná hmotnosť je asociovaná so zvýšeným klírens anti-TNF preparátov, čím dosahujú nižšie sérové koncentrácie a kratší polčas lieku. Tento fenomén sa označuje ako „antigenic sink“.

Tab. 5. Účinek vybraných liekov na kardiovaskulárny systém (KVS). Upravené podľa (20)

Liek	Patomechanizmus účinku na KVS	Klinický efekt
NSA	Vplyv na COX-1,2 Oslabenie kardioprotektívneho účinku statínov	↑ KVR, ↑ hypertenzia, ↑ srdcové zlyhanie ↓ renálne funkcie
Kortikosteroidy	↓ CRP	↑ KVR, ↑ hypertenzia ↑ srdcové zlyhanie ↑ hyperglykémia, diabetes
Antimalariká	↓ LDL, ↓ trombogenéza	↓ KVR
Sulfasalazín	Inhibuje funkciu trombocytov	↓ KVR
Metotrexát	↓ ateroskleróza u potkanov ↓ CRP, ↑ adenosín	↓ KVR
Leflunomid	?	↑ hypertenzia, ↓ KVR
Cyklosporín A	↑ LDL	↑ hypertenzia, ↓ renálne funkcie
TNFi	↓ ateroskleróza u myší ↓ CRP, ↓ aktivácia trombocytov ↑ lipidy	↓ KVR, ↓ inzulínová rezistencia ↑ hypertenzia, ↑ dyslipidémia ↑ zlyhanie srdca (NYHA III–IV)
Rituximab	↓ ateroskleróza u myší, ↑ lipidy	Nie sú prospektívne dáta
Tocilizumab	↑ lipidy, ↓ CRP	↑ dyslipidémia Nie sú prospektívne dáta na KVR
Abatacept	↓ ateroskleróza u myší ↓ tlaku krvi u myší	↑ hypertenzia
Canakinumab	↓ ateroskleróza u myší, ↓ CRP	Nie sú prospektívne dáta

Vplyv biologickej liečby na kardiovaskulárne riziko

Reumatoidná artritida je ochorenie charakterizované vysokým systémovým zápalovým potenciálom, čo vo významnej miere prispieva ku KV riziku. Skrining KV rizika u pacientov s RA je súčasťou manažmentu ochorenia. Môžeme využiť rôzne nástroje (napr. SCORE – systemic coronary risk evaluation, Framingham Risk Score, Reynolds Risk Score, QRISK2 – cardiovascular disease risk score 2), ktoré použitím zadefinovaných rizikových faktorov (napr. vek, pohlavie, fajčenie, krvný tlak, lipidy) hodnotia u daného pacienta 10-ročné riziko KV príhody. Vzhľadom na prídátne riziko u pacientov s RA vyplývajúce hlavne zo systémového zápalu, EULAR odporúča znásobiť tento výsledok (okrem QRISK2) 1,5 krát v prípade prítomnosti dvoch z nasledujúcich rizikových faktorov: trvanie choroby viac ako 10 rokov, pozitivita reumatoidného faktora alebo anticitrulínových protilátok, extraartikulárna manifestácia RA. Odporúča sa v prvom rade používať skórovací systém mSCORE (modified SCORE). Kým mSCORE podhodnocuje, QRISK2 nadhodnocuje KV riziko.

Vzhľadom na vysoké KV riziko pri RA podobné riziko pacientov s diabetom, sa kladie dôraz na jeho agresívny a cielený manažment.

Prvoradou úlohou je však dosiahnuť remisiu alebo aspoň nízku aktivitu základného ochorenia. Máme k dispozícii široké portfólio liekov, avšak niektoré z nich sa vyznačujú negatívnym vplyvom na KV aparát. Efekt vybraných liekov a predpokladaný mechanizmus ich účinku na KV systém sa nachádza v tabuľke 5 (20).

Záver

Kardiovaskulárne ochorenia patria medzi najčastejšie komorbidity reumatoidnej artritídy. Závažnosť KV rizika je podobná riziku pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Okrem tradičných rizikových faktorov zohráva pri vzniku akcelerovanej aterosklerózy dôležitú úlohu aj systémový zápal. Prozápalové zmeny sú hlavnou príčinou aj inzulínovej rezistencie a dyslipidémie. Paradoxná obezita (reumatoidná kachexia) a lipidový paradox sú špecifiká RA, ktoré sťažujú odhadnutie KV rizika. Dôsledný skrining, identifikácia rizikových faktorov, dosiahnutie remisie či nízkej aktivity základného ochorenia a správny multidisciplinárny manažment môže prispieť k zníženiu morbidita a mortality na KV komplikácie u pacientov s reumatoidnou artritídou.

LITERATÚRA

- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017; 76(1): 17–28. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73(1): 62–68. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>.
- Houge, Ingrid Sæther, et al. Mortality is increased in patients with rheumatoid arthritis or diabetes compared to the general population—the Nord-Trøndelag Health Study. *Scientific reports*, 2020; 10(1): 1–10. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60621-2>.
- Kerekes, György, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014; 10(11): 691. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.121>.
- Van Der Helm-Van Mil, A H M, et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008; 67(6): 769–774. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078832>.
- M^cDonald, Iona J, et al. Associations between adipokines in arthritic disease and implications for obesity. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20(6): 1505. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20061505>.
- Dessein, Patrick H, et al. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. *Mediators of inflammation*, 2013, 2013. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/461849>.
- Lago, Francisca, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine & growth factor reviews*, 2007; 18(3–4): 313–325. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.04.007>.
- Francisco Vera, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochemical pharmacology*, 2019. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.030>.

10. Olama, Shereen M; Senna, Mohammed K; Elarman Mohammed. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatology International*, 2012; 32(3): 683–690. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1698-5>.
11. Tanti, Jean-François, et al. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 2013; 3: 181. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00181>.
12. Oravec S. Hyperlipoproteinémie, úvod do problematiky porúch metabolismu lipoproteínov. Univerzita Komenského v Bratislave: 2012: 47–50. ISBN 978-80-223-3290-3.
13. Charles-Schoeman, Christina, et al. Abnormal function of high – density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009; 60(10): 2870–2879. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/art.24802>.
14. Ruscitti, Piero, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS medicine*, 2019, 16(9). Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002901>.
15. Everett, Brendan M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 71(21): 2392–2401. CANTOS. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.002>.
16. Genovese, Mark C, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis & Rheumatology*, 2015; 67(6): 1424–1437. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39093>.
17. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009; 68(4): 460–469. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101964>.
18. Daïen, Claire Immediato, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012; 71(6): 862–868. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201148>.
19. Schultz O, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS one*, 2010; 5(12). Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014328>.
20. Szekanecz Z, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: how it develops, how to diagnose and what to do. *Autoimmunity reviews*, 2016; 15(7): 756–769. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.014>.