

Kardiovaskulárne ochorenia u reumatoidnej artritídy

J. Rovenský¹, M. Vlček^{2,3}, R. Imrich^{2,3}

¹ Národný ústav reumatických chorôb Piešťany, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

² Ústav experimentálnej endokrinológie SAV Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

³ Molekulárno-medicínske centrum SAV Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ MUDr. Richard Imrich, Ph.D.

Súhrn: Pacienti s reumatoidnou artritídou majú oproti bežnej populácii výrazne vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, čo v konečnom dôsledku vedie k zvýšenej mortalite. Za príčinu sa považuje akcelerácia aterosklerózy. Pri jej rozvoji u reumatoidnej artritídy hrajú úlohu klasické rizikové faktory, ale podstatnú úlohu má systémový zápal. Uvažuje sa o množstve nepriamych mechanizmov, medzi inými aj o pôsobení na vznik inzulínovej rezistencie a dyslipidémie, avšak zvýšená zápalová aktivita pravdepodobne priamo vedie k poškodeniu cievnych stien. Teda primárnu úlohu má systémový zápal sprevádzajúci reumatoidnú artritídu. Ostatné nepriame mechanizmy a rizikové faktory akcelerujú tento proces. Adekvátna terapia vedúca k potlačeniu zápalu môže mať pozitívny efekt aj na kardiovaskulárne ochorenia u reumatoidnej artritídy.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída – ateroskleróza – kardiovaskulárne ochorenia – glukokortikoidy

Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis

Summary: Risk of cardiovascular diseases is significantly higher in patients with rheumatoid arthritis (RA) than in normal population, leading to higher mortality of these patients. An accelerated atherosclerosis has been considered a basis for the increased cardiovascular risk in RA. Besides classical atherosclerosis risk factors, systemic inflammation plays a substantial role. Indirect mechanisms such as insulin resistance and dyslipidemia may play a role, however, inflammation probably causes direct damage to blood vessels. Thus, systemic inflammation has a primary role and other factors accelerate this process. An adequate anti-inflammatory therapy can have a positive effect also on cardiovascular diseases in RA.

Key words: rheumatoid arthritis – atherosclerosis – cardiovascular diseases – glucocorticoids

Reumatoidná artritída (RA) je rozšírené ochorenie spojiva, pričom ťažisko liečby spočíva najmä na reumatológoch. Z hľadiska perspektívy pacientov je však dôležité, že títo pacienti majú oproti bežnej populácii zvýšenú mortalitu a doba života je skrátená o 3–18 rokov [1,2]. Príčinou smrti nebýva samotné reumatické ochorenie, ale pacienti najčastejšie umierajú na kardiovaskulárne ochorenia (hlavne ischemickú chorobu srdca), infekčné ochorenia, ochorenia obličiek a respiračné ochorenia [1,3], pričom kardiovaskulárna mortalita je zvýšená približne o 50% [4]. Odhaduje sa, že poruchy kardiovaskulárneho systému zodpovedajú za 35–50% zvýšenej mortality [2]. Riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia je u RA dokonca porovnateľné s rizikom pri diabetes mellitus typu 2 [5]. Tieto skutočnosti viedli v tomto roku aj k vydaniu odporúčaní pre management kardiovaskulárneho rizika u pacientov s RA a inými zápalovými artritídami [6].

Za rozvojom väčšiny sledovaných kardiovaskulárnych ochorení stojí ate-

rosklerotický 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 [7,8]. Vznik aterosklerózy je podporovaný dobre známymi rizikovými faktormi (obezita, poruchy metabolismu tukov a cukrov, hypertenzia), avšak rozširujú sa poznatky o ďalších rizikových faktoroch. V procese rozvoja aterosklerózy sa uplatňujú podobné imunitné mechanizmy a uvažuje sa, že okrem klasických rizikových faktorov sa ako ďalší neklasický faktor podieľa hlavne zápal [9]. 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 kla-

sických rizikových faktorov [10]. Významná úloha sa pripisuje zvýšeným koncentráciám 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 [11]. Niektoré histologické sledovania a experimenty upozorňujú na dôležitosť zápalových mediátorov ako aj cirkulujúcich aktivovaných lymfocytov, ktoré sú jednak ukazovateľom prebiehajúceho zápalu, ale môžu sa podieľať na iniciácii zápalového procesu pri vzniku aterosklerotického plaku, alebo na destabilizácii už existujúceho plaku [12]. 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 [13], ktorá vedie

k manifestácii ďalších kardiovaskulárnych porúch.

Klasické rizikové faktory v prípade RA majú pravdepodobne aditívny efekt na vznik aterosklerózy a ich prítomnosť tento proces podporuje. Popri systémovom zápale majú teda podstatnú úlohu hlavne obezita, dyslipidémia, fajčenie, hypertenzia, diabetes (inzulínová rezistencia), nedostatok fyzickej aktivity a genetická predispozícia.

V hladinách lipidov boli u RA pozorované niektoré zmeny, ktoré by mohli viesť k akcelerácii rozvoja aterosklerotických zmien. 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 [14]. Počas akútnej fázy u infekčných/zápalových ochorení dochádza k zmenám lipidového profilu smerom k proaterogénemu typu, charakteristickými sú zvýšenie triglyceridov, zvýšenie podielu LDL častíc a zníženie HDL-cholesterolu. 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 [14].

Obezita ako jeden z významných rizikových faktorov ochorení 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 vyššie BMI u RA je skôr spojené s nižšou mortalitou oproti nízkemu BMI [15,16]. Na druhej strane vyššie BMI je aj u RA asociované s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a môže prispievať k rozvoju týchto ochorení [17].

Fajčenie je dobre známym rizikovým faktorom vzniku ochorení 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. Vplyv na progresiu ochorenia nie je jednoznačný, ukazuje sa, že môže negatívne interferovať s terapiou [18]. V niektorých prípadoch sa 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 so vysokým rizikom mortality [19].

Niektoré štúdie ukazujú, že u RA je vyšší výskyt hypertenzie ako v bežnej populácii. Našla sa 1,3násobná prevalencia [20] a v inej práci sa uvádza až 70% prevalencia hypertenzie u RA pacientov, išlo však o skupinu s priemerným vekom 62 rokov a hypertenzia tu bola asociovaná s vyšším vekom, BMI, fajčením a inzulínovou rezistenciou [21].

Jedným z vysvetlení vyššej kardiovaskulárnej morbidita môže byť aj znížená fyzická aktivita. Problémom je, že samotné ochorenie vedie k obmedzeniu kĺbovej funkčnosti a k bolestivosti postihnutých kĺbov. Znížená fyzická aktivita bola u RA pacientov, podobne ako u ostatnej populácie, asociovaná s vyšším výskytom hypertenzie, dyslipidémie a inzulínovej rezistencie [22].

Inzulínová rezistencia sa považuje za kľúčový faktor v rozvoji ochorení, ktoré výraznou mierou prispievajú k zvýšeniu kardiovaskulárnej mortality. 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 [23]. V aktívnom štádiu RA sa našla inzulínová rezistencia, avšak táto sa po liečbe upravila [24]. Pri RA sa našla asociácia inzulínovej rezistencie so zápalovou aktivitou, avšak aj spolu s ďalšími faktormi [25]. Metabolický syndróm, ktorého kľúčovým prvkom je inzulínová rezistencia, bol zistený u RA s vyššou prevalenciou ako u kontrol [26].

Glukokortikoidy majú silný protizápalový a imunosupresívny účinok. Pre túto

vlastnosť sú základnou zložkou liečby mnohých zápalových ochorení. Vysokú účinnosť steroidnej liečby však obmedzujú ich nepriaznivé účinky: poruchy metabolizmu, vývoj centrálnej obezity, hepatálnej steatózy, dyslipidémie, zvýšené odbúravanie kostrového svalstva a osteoporóza, inzulínová rezistencia, dysfunkcia inzulínových buniek, porucha tolerancie glukózy až diabetes [27]. Väčšina týchto porúch sú aj rizikovými faktormi kardiovaskulárnych ochorení. Glukokortikoidy negatívne zasahujú do prenosu signálu z inzulínového receptora a funkcie glukózového transportéra GLUT4. Zníženie účinku inzulínu vedie k zvýšeniu celkovej lipolýzy so zvýšením koncentrácie cirkulujúcich neesterifikovaných mastných kyselín a triacylglycerolov. Dochádza k rozvoju poruchy glukózovej tolerancie a nástupu inzulínovej rezistencie. Ďalším účinkom nadbytku glukokortikoidov v organizme je redistribúcia telesného tuku, so znížením subkutánneho a zvýšením viscerálneho tukového tkaniva [27]. Terapiu RA glukokortikoidmi sa dáva do súvisu s výskytom aterosklerotických plakov, avšak hlavne u skupiny užívajúcej vysoké dávky [28]. Glukokortikoidná terapia v aktívnom štádiu RA (20 mg prednizolónu denne) paradoxne viedla k úprave porušenej inzulínovej citlivosti zistenej pred liečbou [24]. Nízkodávková terapia ($< 7,5 \text{ mg}$ prednizolónu denne) nevedla ani pri dlhodobom užívaní k zvýšenému výskytu endotelovej dysfunkcie alebo aterosklerózy, pozorované boli iba vyššie hladiny cholesterolu [29]. Podobne naša skupina nezistila negatívny efekt nízkodávkovej glukokortikoidnej terapie na rozvoj inzulínovej rezistencie [30].

Príčiny akcelerácie rozvoja kardiovaskulárnych ochorení u RA nie sú v súčasnosti plne objasnené. Klasické rizikové faktory sa vyskytujú aj u RA, ich výskyt je však často podobný ako u ostatnej populácie. Systémový zápal so zvýšenými hladinami zápalových cytokínov a aktiváciou imunitných buniek a sa považuje za dôležitý, nový faktor v rozvoji aterosklerózy. Môže účinkovať prostredníctvom nepriamych me-

chanizmov, ale skôr sa zdá, že pôsobí priamo na cievny endotel, a tak prispieva k vzniku kardiovaskulárnych porúch. Klasické rizikové faktory potom pôsobia v teréne, kde je riziko aterosklerózy zvýšené už samotným systémovým zápalom. Dôsledkom je častejší a skorší výskyt endotelovej dysfunkcie a aterosklerotických zmien na cievach RA pacientov, vedúci k zvýšenej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite. Aj keď je zatiaľ minimum údajov o efekte anticytokínovej terapie, zdá sa, že tlmenie zápalu terapiou môže byť prospešné aj pre kardiovaskulárne riziko a dokonca aj terapia nízkymi dávkami steroidov u pacientov s RA bez komorbidít nemá nežiaduce účinky oproti vyšším dávkam glukokortikoidov, ktoré výrazne zvyšujú toto riziko. Z hľadiska prežívania pacientov sú dôležité všetky rizikové faktory zúčastnené na zvýšenej kardiovaskulárnej mortalite. Klasické rizikové faktory aterosklerózy sú dobre identifikované, ich výskyt je treba pozorne sledovať a vzhľadom na celkovo vyššie riziko prípadne terapeuticky zasiahnuť.

Literatúra

- 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: 1797–1799.
- Sattar N, McCarey DW, Capell H et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957–2963.
- Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 871–883.
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1690–1697.
- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571–1579.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325–331.
- Wang L, Feng G. Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries. *Med Hypotheses* 2004; 63: 442–445.
- 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: 398–406.
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121 (Suppl 1): S21–S31.
- 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: 2737–2745.
- 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: 499–511.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–873.
- Montecucco F, Mach F. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 1–3.
- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 372–381.
- 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: 3450–3457.
- 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: 1624–1629.
- 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: 242–245.
- Vittecoq O, Lequerré T, Goëb V et al. Smoking and inflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 923–935.
- 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: 359–369.
- 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: 2167–2172.
- 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: 1477–1482.
- 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: 188–194.
- Paolisso G, Valentini G, Giugliano D et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991; 40: 902–907.
- Svenson KL, Pollare T, Lithell H et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988; 37: 125–130.
- Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2765–2775.
- 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: 756–763.
- 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: 81–93.
- del Rincón I, O’Leary DH, Haas RW et al. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3813–3822.
- 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: 1810–1816.
- Rovensky J, Vlcek M, Radikova Z et al. Metabolické parametre u pacientok s reumatoidnou artritídou, vplyv nízkodávovej glukokortikoidnej terapie. *Rheumatologia* 2009; 23: 94.

prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP
www.nurch.sk
e-mail: rovensky.jozef@nurch.sk

Doručeno do redakce: 23. 6. 2010