proLékaře.cz | 17.7.2025

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Lipidový profil a riziká kardiovaskulárnych ochorení v podmienkach reumatoidnej artritídy

Lipid profile and risks of cardiovascular diseases in conditions of rheumatoid arthritis

Ľudmila Pašková

Došlo 19. septembra 2019 / Prijaté 7. novembra 2019

Súhrn

Kardiovaskulárne (KVS) ochorenia patria medzi hlavné príčiny úmrtí vo svete. Zvýšené hladiny celkového cholesterolu a LDL cholesterolu sú spojené so zvýšenou incidenciou KVS chorôb v populácii a naopak, redukcia hladiny lipoproteínov v plazme má pozitívny efekt na prevenciu tohto ochorenia. Pacienti s reumatoidnou artritídou (RA), chronickým zápalovým ochorením, majú výrazne zvýšené riziko úmrtia v dôsledku KVS ochorení, napriek tomu, že v porovnaní s bežnou populáciou majú znížené hladiny lipoproteínov, čo sa označuje ako „lipidový paradox“. RA sama o sebe predstavuje nezávislý KVS rizikový faktor pôsobiaci ako zápalová zložka. Zápal, u RA sa prejavujúci systémovo zvýšenými koncentráciami prozápalových cytokínov, najmä interleukínu 6 (IL-6), interleukínu 1β (IL-1β) a faktora nekrotizujúceho tumory α (TNF-α), je považovaný za hlavného prispievateľa aterogenézy jeho vplyvom na lipoproteínový metabolizmus a biológiu arteriálnej steny. Ateroskleróza, komplexný proces zahŕňajúci množstvo mechanizmov, už nie je posudzovaná len ako porucha metabolizmu lipidov, ale aj ako chronické zápalové ochorenie. Tento prehľadný článok sa zaoberá sumarizáciou najnovších poznatkov o kvantitatívnych a kvalitatívnych zmenách lipidov a lipoproteínov ovplyvnených zápalom nízkeho stupňa spôsobeného RA a ich vplyve na aterosklerózu.
Kľúčové slová: reumatoidná artritída • ateroskleróza • zápal • lipidový metabolizmus • HDL

Summary

Cardiovascular diseases (CVD) belong to the leading causes of mortality worldwide. Elevated levels of total cholesterol and LDL cholesterol are associated with increased incidence of CVD in the population. Reversely, reduction of lipoprotein levels in plasma results in a positive impact on CVD prevention. Patients with rheumatoid arthritis (RA), a chronic inflammatory disease, have markedly increased mortality risk due to CVD, despite lower lipoprotein levels in comparison with common population. This is known as the "lipid paradox". RA itself represents an independent CVD risk factor acting as an inflammatory component. Inflammation, manifested by systemic elevated concentrations of pro-inflammatory cytokines, mainly interleukin 6 (IL-6), interleukin 1β (IL-1β) and the tumour necrosis factor α (TNF-α) in RA, is considered to be the main contributor of atherogenesis via its impact on lipoprotein metabolism and on the biology of the arterial wall. Atherosclerosis, a complex process including a number of mechanisms, is not only regarded as dysregulation of lipid metabolism, but also as a chronic inflammatory disease. This review summarizes the newest findings about the qualitative and quantitative alterations of lipids and lipoproteins affected by low-grade inflammation triggered by RA and their consequences on atherosclerosis.
Key words: rheumatoid arthritis • atherosclerosis • inflammation • lipid metabolism • HDL

Ing. Ľudmila Pašková, PhD. (✉)
Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv
Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
email: paskova@fpharm.uniba.sk

Úvod

Reumatoidná artritída (RA) je autoimunitné ochorenie vyznačujúce sa systémovým zápalom nízkeho stupňa. Typickým znakom RA je symetrická polyartritída, začínajúca postihnutím malých kĺbov a dôsledkom rozvinutia choroby sú postupné kĺbové deformability. S progredujúcim ochorením systémový zápal vedie k poškodeniu ďalších orgánov, ako sú mozog, pečeň a pľúca. Navyše, pacienti s RA majú o 40 % zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s bežnou populáciou po 20 rokoch diagnostikovania ochorenia. Tento fakt je pripisovaný zvýšenému výskytu kardiovaskulárnych (KVS) ochorení[1,2]. Sklony k cievnym zmenám boli pozorované aj u novodiagnostikovaných pacientov. Naznačujú existenciu spoločných mechanizmov, ktoré spájajú synovitídu vedúcu k deštrukcii kĺbov s endoteliálnou dysfunkciou vedúcou k ateroskleróze, komplexnému zápalovému procesu spojenému

proLékaře.cz | 17.7.2025

s proliferačnými zmenami cievnej steny veľkých a stredných artérií[3, 4]. Tradičné KVS rizikové faktory sú dyslipidémia, diabetes mellitus, hypertenzia alebo vysoké BMI (body mass index) súvisiace s prítomnosťou chronického zápalu[5–7]. RA sama o sebe predstavuje nezávislý KVS rizikový faktor pôsobiaci ako chronická zápalová zložka[8, 9]. Je známe, že zvýšené hladiny celkového cholesterolu (TC), LDL a znížené hladiny HDL sú spojené so zvýšenou incidenciou KVS chorôb v populácii všeobecne. Dostupná literatúra však poskytuje rozporuplné informácie vo vzťahu RA k lipidovému profilu[10, 11]. Cieľom tohto článku je popísať vplyv chronického zápalu u pacientov s RA na mechanizmy vzniku a progresie aterosklerózy, ako aj zhodnotiť markery, ktoré by mohli slúžiť na posúdenie KVS rizika s ohľadom na toto ochorenie.

Mechanizmus vzniku a progresie aterosklerózy

Hlavným patofyziologickým mechanizmom vedúcim ku kardiovaskulárnym (KVS) ochoreniam je rozvoj aterosklerózy. Ateroskleróza je progresívne, systémové, polyvaskulárne ochorenie vedúce k aterotrombotickým príhodám. Z morfologického hľadiska je pre aterosklerózu charakteristický výskyt fokálnych lézií vo veľkých a stredne veľkých elastických a muskulárnych artériách, hlavne v aorte, koronárnych, femorálnych a karotických artériách[4]. KVS ochorenia sú multifaktoriálne, zahŕňajú abnormálny metabolizmus lipidov, oxidačný stres, poruchy cievneho tonusu a agregácie trombocytov, endoteliálnu dysfunkciu, zápal a proliferáciu cievnych buniek[4, 12, 13]. Zvýšená plazmatická koncentrácia LDL a oxidatívna modifikácia LDL sa podieľajú na rozvoji aterosklerózy. Cholesterol nesúce LDL častice sa zachytávajú na stene artérií. Oxidatívna modifikácia myeoperoxidázami, lipoxygenázami a reaktívnymi formami kyslíka vedie k formácii oxidovaného LDL (oxLDL), ktorý vyvolá lokálny zápal[4, 14, 15]. Subendoteliálna akumulácia lipoproteínov spôsobuje, že endoteliálne bunky exprimujú adhezívne molekuly ako adhezívna molekula 1 vaskulárnych buniek (VCAM-1 – vascular cell adhesion protein 1) a selektíny, prostredníctvom ktorých dochádza k chemotaxii cirkulujúcich monocytov a iných leukocytov na miesto zápalu do subendoteliálneho priestoru[4, 16]. Tejto chemotaxii a naviazaniu monocytov na cievnu stenu napomáha aj monocytový chemotaktický proteín 1 (MCP-1) tvorený monocytmi aj endoteliálnymi bunkami[17]. Monocyty sa vplyvom faktorov produkovaných endoteliálnymi bunkami (faktor stimulujúci tvorbu kolónií makrofágov – M-CSF) a faktor stimulujúci tvorbu kolónií granulocytov a makrofágov (GM-CSF)) diferencujú na makrofágy, hlavnú bunkovú populáciu v aterosklerotických plakoch. Kontinuálny príjem lipoproteínov cez scavengerové receptory (SR-A, SR-B1, CD36 a CD68) vedie k transformácii makrofágov na penové bunky[4, 12, 18]. Tie reagujú na intracelulárne vznikajúce kryštály cholesterolu produkciou interleukínu 1β (IL-1β), ktorý stimuluje bunky hladného svalu cievy na tvorbu takisto prozápalovo pôsobiaceho interleukínu 6 (IL-6). Cirkulujúci IL-6 môže signalizovať pečeni, aby produkovala C-reaktívny proteín (CRP) a uvoľňovala ho do systémovej cirkulácie. Hladiny týchto biomarkerov sú u pacientov s aterosklerotickými KVS ochoreniami zvýšené[4, 17]. Cytokíny a adhezívne látky uvoľňujúce sa do krvi prispievajú k remodelácii hladkej svaloviny cievy, kde bunky hladkej svaloviny migrujú z medie do subendotelu cievy. Na miesto zápalu sú privádzané aj CD4+ T-bunky. Mnohé z týchto T-buniek rozoznávajú jednotlivé zložky heterogénneho LDL ako antigény (napr. aj peptidy z apolipoproteínu B100 – ApoB100) a produkujú ďalšie prozápalové mediátory ako interferón γ (IFN-γ) a faktor nekrotizujúci tumory α (TNF-α)[4, 17]. Z tukových prúžkov v stene ciev, ktoré môžu vznikať už v detstve, časom vznikajú a narastajú fibrózne a aterosklerotické plaky zložené hlavne z makrofágov, modifikovaných buniek hladkej svaloviny, lipidov, kolagénu; prípadne aj depozitov kalcia; a fibróznej čiapky. IFN-γ a matrixové metaloproteinázy (tvorené makrofágmi, bunkami hladkého svalstva aj endoteliálnymi bunkami) prispievajú k zraniteľnosti plaku. Nestabilný aterosklerotický plak môže prasknúť. Vtedy môže dôjsť tvorbe trombu, ktorý môže upchať lumen artérie s následnou ischémiou tkaniva alebo cievu akútne uzavrieť s následkom infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody[19]. Množstvo z mechanistických znalostí tohto procesu pochádza z myších modelov aterosklerózy, s relevantnými objavmi verifikovanými kohortovými aj genetickými štúdiami[4, 20, 21]. Zápal je považovaný za hlavného prispievateľa aterogenézy jeho vplyvom na lipoproteínový metabolizmus a biológiu arteriálnej steny, pričom vo formácii a progresii aterogénneho procesu je zapojená vrodená aj získaná imunita[22].

Tradičné rizikové faktory rozvoja aterosklerózy

Nie je celkom jasné, čo je spúšťačom aterosklerózy, ale epidemiologické a experimentálne štúdie odhalili množstvo rizikových faktorov aterosklerózy, ktoré navzájom súvisia, ako sú artériová hypertenzia, diabetes mellitus (DM), absencia fyzickej aktivity, fajčenie, abdominálna obezita, hypercholesterolémia (zvýšená koncentrácia cholesterolu v plazme), hypertriacylglycerolémia (hTAG, zvýšená koncentrácia triacylglycerolu (TAG) v plazme) a nízka koncentrácia HDL[12, 23, 24]. Neovplyvniteľnými faktormi sú vek, pohlavie a genetické vplyvy. Takisto markery systémového zápalu, fibrinogén a hyperhomocysteinémia zvyšujú riziko ochorenia[24, 25].

Dyslipidémia

Dyslipidémia zahŕňa kvantitatívne a kvalitatívne zmeny lipoproteínov v plazme, pričom zvýšený LDL a VLDL; a znížený HDL predstavuje pre aterosklerózu zvýšené riziko. Pre posúdenie významu KVS rizika sa stanovuje nielen ich koncentrácia, ale aj aterogénny index plazmy, ktorý predstavuje logaritmicky transformovaný molárny pomer TAG a HDL, ktorý významne koreluje s veľkosťou častíc HDL, LDL a VLDL a tak poskytuje jedným číslom informácie o lipoproteínovom profile plazmy[12, 26]. Viaceré epidemiologické štúdie iden-

proLékaře.cz | 17.7.2025

tifikovali hTAG ako nezávislý rizikový faktor. hTAG pri abdominálnej obezite a inzulínovej rezistencii súvisí hlavne s nadprodukciou na TAG bohatých VLDL častíc, ale TAG obsahujú aj LDL častice a chylomikróny[26]. Za zlatý štandard sa považuje Framinghamská štúdia, ktorá odhalila niekoľkonásobne zvýšené riziko KVS ochorení v skupine so zvýšenou hladinou celkového cholesterolu. Potvrdenie kauzálnej súvislosti LDL s aterosklerózou priniesli výsledky klinických štúdií s hypolipidemikami, kde sa znížením hladiny LDL podarilo výrazne znížiť počet koronárnych príhod a celkovej mortality[12, 24, 27]. Kardiovaskulárne riziko vyjadruje aj pomer apolipoproteínov B a AI (ApoB/ApoAI). Vyhodnotenie plazmatických hladín ApoAI a ApoB umožňuje hodnotiť aterogénny pomer lipidových častíc[24]. ApoB (jedna molekula na lipoproteínovú časticu) je prítomný v potenciálne aterogénnych LDL, VLDL a chylomikrónoch, kým ApoAI je zastúpený v HDL[25]. Zvýšené ApoAI je asociované s nižším KVS rizikom, kým ApoB KVS riziko zvyšuje. Tento pomer sa mení napr. pri obezite, ktorá predstavuje narušenie rovnováhy medzi príjmom a výdajom energie. Príjem stravy vedie k postprandiálnej lipémii, čiže zvýšeniu koncentrácie lipoproteínových častíc bohatých na TAG (hlavne chylomikrónov a VLDL). Za fyziologických podmienok sú tieto častice rýchlo metabolizované a odstránené z cirkulácie. Pri nadmernom príjme tukovej stravy a takisto u ľudí s viscerálnym typom obezity sú pozorované zvýšené hodnoty postprandiálnej lipémie. Súvisí to nielen so spomalením clearance lipoproteínov transportujúcich TAG následkom presiahnutej lipolytickej kapacity, ale aj so zvýšenou syntézou VLDL častíc s abnormálnym obsahom TAG vedúcich k vzniku malých denzných LDL častíc. Navyše, odovzdávaním TAG z takýchto VLDL častíc na HDL dochádza k negatívnym kvalitatívnym a kvantitatívnym zmenám HDL. Dlhodobo zvýšené koncentrácie VLDL a LDL a znížené hladiny HDL vedú aj k zablokovaniu utilizácie glukózy, menia sa nároky na sekréciu inzulínu, čo vedie k inzulínovej rezistencii (IR)[12, 28, 29]. Naproti tomu fyzická aktivita prispieva k zlepšeniu homeostázy glukózy u diabetických pacientov (typu 2) aj u zdravých ľudí[30]. Bol preukázaný pozitívny vplyv zvýšeného energetického výdaja v dôsledku pravidelnej fyzickej aktivity na udržiavanie nízkych hladín postprandiálnych TAG: 1) zvýšením aktivity lipoproteínovej lipázy vo svalových bunkách, 2) znížením de novo lipogenézy, syntézy a sekrécie VLDL v pečeňových bunkách. Takisto sa fyzickou aktivitou zvyšuje tvorba HDL[31, 32].

Bolo preukázané, že nízka hladina HDL cholesterolu je jedným z najhlavnejších nezávislých prediktorov predčasnej aterosklerózy a KVS[12, 24], preto je stanovenie koncentrácie HDL zahrnuté vo väčšine klasifikácií na posúdenie rizika. S nízkym HDL je často asociovaná hTAG a vysoká hladina malých LDL častíc s vysokou hustotou. Kombinácia obezity, hTAG a IR akceleruje katabolizmus HDL častíc. Meta-regresná analýza viac ako 100 štúdií ale nedemonštrovala asociáciu medzi terapeutickým zvýšením plazmatických hladín HDL a rizikom KVS mortality[22]. Narastajúce dôkazy indikujú, že viac identifikáciou funkčných vlastností HDL ako len stanovením HDL koncentrácie sa správne zanalyzuje riziko KVS[12, 14, 22].

Zápal

Dôležitú úlohu pri vzniku a rozvoji aterosklerózy zohráva zápal. Expresia komponentov odpovede na akútny zápal, ako sú TNF-α, IL-1, IL-6 a CRP, stúpa v sére po zápalovom stimule, ako napr. infekcia, už za niekoľko hodín na vysoké hodnoty. Tieto zápalové mediátory sú dôležitými regulátormi metabolizmu TC, VLDL, LDL, HDL a mastných kyselín. Akútny zápal vedie k zmenám lipidového metabolizmu, ktoré sú fyziologickým prostriedkom na ochranu organizmu proti škodlivým efektom bakteriálnej, vírusovej alebo parazitárnej infekcie[26, 33]. Ak ale pretrváva, chronický zápal spôsobuje zmeny v štruktúre, koncentrácii a funkcii lipoproteínov, ktoré môžu prispievať k aterogenéze. Prvým jasným prepojením medzi obezitou, diabetom a chronickým zápalom bol objav o nadmerne exprimovanom TNF-α, známeho ako proteínu akútnej fázy zápalu, v tukovom tkanive obéznych myší[34]. Obezita, inzulínová rezistencia aj DM 2. typu sú spojené s prítomnosťou chronického zápalu, ktorý sa vyznačuje abnormálnou produkciou TNF-α, IL-1, IL-6 a CRP[14, 17, 29].

Množstvo zmien v lipidovom metabolizme indukovaných infekciou alebo zápalom je možné priradiť k zmenám v génovej transkripcii. Viaceré hormónové receptory: receptor aktivovaný peroxizómovými proliferátormi alfa a gama (PPAR-α, PPAR-γ), pečeňový X receptor (Liver X receptor – LXR), farnezoidný X receptor (FXR) viažu lipidy a sú nimi aktivované[26, 33]. Sú preto nazývané aj liposenzormi. Aktivita týchto senzorov reguluje transkripciu veľkého množstva génov zapojených v lipidovom a lipoproteínovom metabolizme. Zníženia aktivít PPAR, LXR a RXR a príbuzných transkripčných faktorov v tukovom tkanive, svaloch a v pečeni by mohli byť mechanizmami, ktorými sú indukované charakteristické zmeny v TC a FA metabolizme vyskytujúce sa počas zápalu[4].

Zvýšené hladiny TNF-α, IL-6 a CRP sú prediktormi KVS ochorení, pričom zohrávajú aj aktívnu úlohu. Tieto reaktanty akútnej fázy sa navzájom stimulujú v produkcii, poskytujúc si potenciálny tzv. „feedback loop“. Napr. indukcia sekrécie CRP v hepatocytoch pozitívne koreluje s hladinou IL-6, TNF-α a opačne, zvýšené hladiny CRP v ateróme vedú k indukcii TNF-α, IL-1β a IL-6 v makrofágoch[4, 17, 35, 36].

TNF-α je prozápalový cytokín, ktorý je produkovaný hlavne monocytmi a makrofágmi. U zdravého jedinca sa vyskytuje len vo veľmi nízkych koncentráciách. Reguluje rôzne fyziologické procesy, ako sú proliferácia a diferenciácia buniek a apoptóza[37]. TNF-α zasahuje významne do lipidového metabolizmu (lipolýzy a lipogenézy) v adipocytoch a hepatocytoch, blokuje aktivitu lipoproteínovej lipázy[4, 38]. Počas akútnych infekcií bola pozorovaná hTAG spôsobená zvýšeným TNF-α, ktorý mobilizuje energiu z adipocytov, keďže v akútnom zápale je dôležitá mobilizácia cholesterolu na syntézu nových bunkových membrán pre rýchlo proliferujúce aktivované T-bunky[4, 26, 39]. TNF-α aktivuje rôzne sig-

proLékaře.cz | 17.7.2025

nálne transdukčné kaskády, ovplyvňuje aj cestu inhibície pôsobenia inzulínu[16, 34] a podporuje tvorbu adhezívnych molekúl v endoteliálnych bunkách[37].

IL-6 je produkovaný hlavne v pečeni, ale aj makrofágmi a bunkami hladkej svaloviny v mieste aterosklerotických lézií[40]. Je to unikátny cytokín vykazujúci pro- aj protizápalové vlastnosti v závislosti na type cieľovej bunky. IL-6 má široké spektrum pôsobenia, ktoré potencuje rozvoj kardiovaskulárnych ochorení, ako je aktivácia endotelových buniek, indukcia produkcie chemokínov a adhezívnych molekúl, protrombotický efekt, podporovanie proliferácie buniek hladkých svalov a akumuláciu lipidov v makrofágoch, pôsobí na produkciu ostatných cytokínov. IL-6 môže pôsobiť ateroprotektívne zvyšovaním effluxu cholesterolu z makrofágov indukovaním expresie ABCA1 receptora[24, 35, 40, 41].

Sérový CRP je tvorený primárne hepatocytmi, ale aj bunky hladkej svaloviny, makrofágmi, endoteliálnymi bunkami, lymfocytmi či adipocytmi sú schopné ho produkovať. Faktorom určujúcim jeho koncentráciu je rýchlosť jeho syntézy, čo je podmienené intenzitou patologického procesu, ktorý jeho syntézu stimuluje[42]. Tvorba CRP je regulovaná predovšetkým na transkripčnej úrovni, ktorá je pod kontrolou IL-6 a TNF-α[17]. Podľa niektorých autorov je hladina sérového CRP lepším prediktorom rizika kardiovaskulárnych príhod ako koncentrácia LDL[25], aj keď sa v posledných rokoch objavujú práce, ktoré píšu o potrebe rozlišovať medzi dvoma izoformami CRP s rôznymi a často protichodnými účinkami: prevažne protizápalovo pôsobiacim nCRP (homopentamérny proteín nazývaný aj „natívne CRP“) a viac prozápalovým mCRP (monomérnym CRP, ktorý vznikne ireverzibilnou disociáciou pentaméru CRP v mieste zápalu v aterosklerotických léziách)[17, 25, 43, 44]. CRP je spojený s aterosklerózou viacerými mechanizmami, aj keď nie je celkom jasné, do akej miery je markerom alebo mediátorom KVS: redukuje produkciu NO inhibíciou endoteliálnej syntázy NO (eNOS), napomáha chemotaxii a naviazaniu monocytov na cievnu stenu stimuláciou expresiu adhezívnych molekúl a MCP-1 endoteliálnymi bunkami, môže stimulovať sekréciu prozápalových cytokínov monocytmi, vplývať na stimuláciu buniek hladkého svalstva, viazať oxidované LDL častice, podporuje vychytávanie cholesterolu makrofágmi[24, 45]. Hladina CRP úzko koreluje aj s inými nešpecifickými markermi zápalu, ako sú napr. IL-8, solubilná intercelulárna adhezívna molekula (sICAM), MCP-1, neopterín a matrixová metaloproteináza 9 (MMP-9), kde posledné 2 markery sú indikátormi aktivity makrofágov[17, 46].

Sérový amyloid A (SAA) je tak ako CRP proteínom akútnej fázy zápalu a riziko KVS spojené s týmto markerom je podobné ako u CRP. V plazme sa transportuje hlavne s HDL časticami, kde nahrádza ApoAI pri transformácii protizápalového HDL na prozápalový[47, 48].

HDL

HDL častice sú vysoko heterogénne a výrazne sa navzájom líšia vo veľkosti, tvare, zložení proteínov a lipidov a funkčnosti. Na základe hustoty a veľkosti sa delia na 5 subpopulácií (HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b a HDL3c[22]. Mnohé fyziologické funkcie HDL ovplyvňujú kardiovaskulárny systém v pozitívnom zmysle, pokiaľ nie je HDL modifikovaný patologicky. HDL častice sa podieľajú na patogenéze aterosklerózy viacerými komplexnými, doteraz nie celkom objasnenými mechanizmami, ktoré udávajú kardioprotektívny efekt HDL. Najlepšie charakterizovaným molekulárnym mechanizmom zodpovedným za prospešný účinok HDL, vrátane jeho protizápalových a anti-aterosklerotických vlastností, je spätný transport cholesterolu (reverse cholesterol transport – RCT). Je to dej, pri ktorom je cholesterol odstraňovaný z extrahepatálnych tkanív, vrátane makrofágov lokalizovaných v aterosklerotických plakoch, do pečene, kde sa buď použije na tvorbu VLDL, alebo sa vylúči ako voľný cholesterol alebo žlčové kyseliny. RCT sa začína prestupom voľného neesterifikovaného cholesterolu z bunky a zachytením pre-β-HDL časticami. Uvoľnenie voľného cholesterolu z bunky je umožnené interakciou kazetového receptora viažúceho ATP (ABCA1) v bunkových membránach s ApoAI naviazanom na HDL. Voľný cholesterol sa účinkom lecitín:cholesterol acyltransferázy (LCAT) esterifikuje a presúva sa do stredu HDL. Priamy transport cholesterolu z HDL do pečene sprostredkúvajú SR-B1 receptory na hepatocytoch. Nepriamy transport cholesterolu je sprostredkovaný pomocou cholesterol ester transfer proteínov (CETP), ktoré zabezpečujú výmenu cholesterolu v HDL za triacylglyceroly prítomné vo VLDL alebo v LDL s následným vychytávaním pečeňou a vylúčením cholesterolu do žlče[26, 47, 49].

Väčšina protektívnych účinkov vyšších hladín HDL pri ateroskleróze je spojená s RCT, ale HDL má aj mnohé iné funkcie. Patrí k nim inhibícia oxidácie LDL a uvoľňovania prozápalových molekúl, stimulácia eNOS a transformačného rastového faktora β (TGF-β)[22]. HDL reguluje expresiu adhezívnych molekúl na leukocytoch a endotelových bunkách. Tieto funkcie zabezpečujú viaceré apolipoproteíny obsiahnuté v HDL (ApoAI, ApoCI – IV, ApoE a iné), ale aj enzýmy s antioxidačnou aktivitou, napríklad glutatión peroxidáza (GP), paraoxonáza 1 (PON1) a acetylhydroláza faktora aktivujúceho doštičky (PAF-AH)[22, 50, 51].

HDL priamo inhibuje oxidáciu LDL alebo iných častíc obsahujúcich fosfolipidy. Cirkulujúci HDL akumuluje oxidované fosfolipidy, ako napr. hydroperoxidy, lyzofosfatidylcholín (lyso-PC) a F2-izoprostan. Hydrolýzou oxidovaných fosfolipidov enzýmami HDL (PON1, GP, PAF-AH) sa zabezpečí prevencia formovania oxidovaných lipidov a lipoproteínov a tým sa zabraňuje vzniku patologických zápalových procesov[52, 53].

Paraoxonáza 1 (PON1) je glykoproteín zložený z 354 aminokyselín, syntetizovaný v pečeni a následne secernovaný do krvi, kde je asociovaný s lipoproteínmi HDL cez interakciu PON1- ApoAI[48]. Štúdie dokazujú, že vyššia aktivita PON1 je asociovaná s nižším výskytom kardiovaskulárnych ochorení[51]. PON1 má ako súčasť HDL priame protizápalové, ale aj antiapoptózne a antitrombotické účinky. PON1 je významným determi-

proLékaře.cz | 17.7.2025

nantom kapacity HDL stimulovať endoteliálnu produkciu NO cez endoteliálny receptor SR-B1. Endoteliálny NO (eNO) zohráva hlavnú úlohu v regulácii cievneho tlaku a štruktúry ciev. Znížená hladina eNO je taktiež asociovaná s iniciáciou a progresiou aterosklerózy. Inhibícia PON1 v HDL narušuje schopnosť HDL produkovať eNO, naviac znížené hladiny NO bránia inhibičným účinkom HDL na aktivitu prozápalového nukleárneho faktora κB (NF-κB), expresiu VCAM-1 a adhéziu monocytov[22, 54)].

Mnohé patologické procesy asociované so systémovým zápalom sú charakterizované prítomnosťou dysfunkčných alebo prozápalových HDL, vrátane chronickej choroby srdca, diabetu, chronickej choroby obličiek, infekcie a niektorých reumatických ochorení[22, 55)]. Zmeny v HDL funkcii prisudzované vplyvu zápalu sú spojené so zmenami v kompozícii proteínov. Normálny funkčný HDL má vysoké hladiny aktívnych antioxidačných proteínov a enzýmov s vysokým antioxidačným potenciálom a vykazuje protizápalovú aktivitu. Avšak, pokiaľ sú tieto antioxidačné a protizápalové schopnosti HDL prekonané patologickými procesmi, ako sú zápal, HDL je konvertovaný na dysfunkčnú prozápalovú časticu (piHDL – **p**ro**i**nflammatory HDL)[52)]. Príčinou premeny HDL na piHDL je komplex dynamických zmien medzi lipidmi a proteínmi, ktoré spolu interagujú. Tieto procesy pravdepodobne zahŕňajú oxidáciu lipidov a lipoproteínov v HDL, napr. v dôsledku zvýšenej aktivity peroxidázy počas zápalu, zníženú syntézu bielkovín, napr. ApoAI, nahrádzanie proteínov zúčastňujúcich sa RCT a antioxidačných enzýmov za prooxidačný SAA[47, 48)]. piHDL je ochudobnený o ApoAI, PON1 a iné zložky a obsahuje oxidované fosfolipidy a lysofosfolipidy, ako aj prozápalové proteíny SAA a ceruloplazmín a je obohatený o voľný cholesterol, TAG, voľné MK, ktoré podporujú oxidáciu LDL častíc. piHDL indukujú chemotaktickú aktivitu monocytov a strácajú RCT funkciu, čiže sa znižuje eflux cholesterolu sprostredkovávaný HDL a urýchľuje sa proces aterosklerózy. Tieto výsledky naznačujú, že viac ako štandardné merania hladín sérových lipidov by mohli byť stanovenia funkčnosti HDL lepším prediktorom aterosklerózy[26, 49, 55, 56)].

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída (RA) je chronické, zápalové, autoimunitné ochorenie postihujúce synoviálne membrány periférnych kĺbov. Podľa štatistík WHO z roku 2010 trpí RA približne 1 % populácie[57)]. RA je charakterizovaná symetrickou polyartritídou, postihnutím malých kĺbov a dôsledkom rozvinutia choroby sú postupné kĺbové deformability, ktoré postupne progredujú do extraartikulárnych prejavov ochorenia. Ide o multifaktoriálne ochorenie, pre ktoré je charakteristický chronický zápal, iniciovaný a udržiavaný autoimunitnými mechanizmami. Chronický zápal, lokálny aj systémový sa manifestujú zvýšenými koncentráciami prozápalových cytokínov, najmä IL-6, IL-1β, TNF-α a inými proteínmi akútnej fázy. Priebeh ochorenia je veľmi variabilný, pričom akútne exacerbácie striedajú remisie. Ochorenie má progresívny charakter, skracuje život až o 10 rokov a často vedie k invalidite[12, 26)].

Reumatoidná artritída a ateroskleróza

Atheroskleróza a reumatoidná artritída majú spoločných viacero známych patomechanizmov a zápal hrá nepochybne primárnu úlohu. RA sama o sebe predstavuje nezávislý KVS rizikový faktor pôsobiaci ako chronická zápalová zložka[8, 58)]. Riziko KVS ochorení sa zvyšuje s ťažšími priebehmi choroby a zvýšenými prozápalovými markermi[1, 2, 8)]. Čím dlhšie je trvanie ochorenia, tým je vyššie riziko plakov karotenoidnej artérie a KVS[59)], indikujúc, že chronický zápal u RA zvyšuje KVS riziko. Prozápalové markery typické pre toto ochorenie, TNF-α, IL-1β, IL-6 a CRP, indukujú endoteliálne abnormality, zmeny lipidového profilu, menia inzulínovú senzitivitu a zvyšujú oxidačný stres[14, 16, 60)].

Často sa vyskytujúca komplikácia u reumatoidných pacientov je endoteliálna dysfunkcia. Prozápalové cytokíny TNF-α, IL-1β, IL-6 a IFN-γ sú uvoľnené do systémovej cirkulácie s množstvom následkov[16)]. Nadexpresia adhezívnych molekúl ICAM-1, V-CAM1 a E-selektínu a zvýšenie oxidatívneho procesu vedú k zvýšenej endoteliálnej permeabilite, čo vedie k nárastu infiltrácie lipidov do steny artérie a migrácie monocytov a T-lymfocytov do intimy ciev. Takisto IL-17, interleukín zapojený v patogenéze RA sa podieľa významne na rozvoji endoteliálnej dysfunkcie[59, 61)].

Zvýšené hladiny cytokínov a chemokínov, pozorované u artritických pacientov, stimulujú zhromažďovanie zápalových buniek v miestach zápalu, čo vedie k zvýšenej tvorbe reaktívnych foriem kyslíka a dusíka a ich produktov. Ich výskyt má za následok poškodenie buniek kvôli priamej oxidácii proteínov, lipidov a DNA alebo cez signálne dráhy bunkovej smrti, čo prispieva k akcelerácii aterosklerózy[15, 16, 62)]. Oxidačný stres spojený s ochoreniami kardiovaskulárneho systému produkuje rôzne formy oxidovaných lipidov vrátane oxidovaného cholesterolu ako 7-peroxid (7-OOH), 7-ketón (7=O), and 7-hydroxid (7-OH). Zasahuje do tvorby oxidovaného LDL lipoproteínu, regulácie rôznych bunkových funkcií a biologických procesov a akceleruje progresiu aterosklerotických plakov[13)]. Zvýšené hladiny homocysteínu u RA pacientov inhibujú enzým, ktorý degraduje asymetrický dimetyl-L-arginín (ADMA), čo vedie tiež k navýšeniu oxidačných procesov prostredníctvom inhibície eNOS touto molekulou[16, 59, 63, 64)]. Oxidačný stres navyše aktivuje transkripčné faktory regulujúce zápalové cytokíny predovšetkým v stimulovaných makrofágoch (penových bunkách), čím sa potencuje zápal[13)].

Pomocou štúdií, ktoré hľadali asociácie medzi genetickými rizikovými faktormi v celom genóme u RA a aterosklerózy, sa objavilo mnoho nových lokusov, ale nenašlo sa významné prekrytie markerov pre tieto dve ochorenia. Pri identifikácii lokusov, pri ktorých je zvýšené riziko KVS v bežnej populácii, viaceré z nich znamenali zvýšené riziko aterosklerózy aj u RA pacientov, ale s rozdielmi v celkom obraze. Napríklad MIA3 rs17465637

proLékaře.cz | 17.7.2025

A/C zvyšuje riziko KVS u RA pacientov, ale len v prípade prítomnej dyslipidémie. Niektoré polymorfizmy (NOS2A a NOS3) zvyšujú KVS riziko u RA pacientov s HLA-DRB1*0404 alelou[59]. Tieto dáta potvrdzujú, že ako u bežnej populácie, aj u RA genetický background ovplyvňuje výskyt aterosklerózy. Pri komplexných ochoreniach, ako sú RA a ateroskleróza, je pravdepodobnejšie, že aditívny efekt mnohých lokusov s malým efektom, ako napr SNP (single nucleotide polymorphism), asociovaný s vyšším množstvom väzbových miest pre NF-κB, prispieva k riziku ochorenia[61]. Aterogénny proces v RA je komplexný, ovplyvňovaný viacerými faktormi, ako je genetický background, môže byť priamo regulovaný prebiehajúcim autoimúnnym procesom a nepriamo prítomnosťou metabolického syndrómu a zníženou fyzickou aktivitou.

Lipidový profil u pacientov s reumatoidnou artritídou

Pacienti s chronickými zápalovými ochoreniami majú výrazne zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení, pričom rutinne stanovované parametre neodrážajú reálny metabolický status skupiny, ako napr u pacientov s RA. U bežnej populácie má zvyčajne redukcia hladiny lipidov v plazme pozitívny efekt na prevenciu KVS. Toto ale neplatí v prípade RA pacientov. U týchto pacientov je známy fenomén nazývaný „lipidový paradox“ [9, 65–67]. Znížené hladiny TC, ktoré sú výsledkom zníženia LDL, TAG aj HDL, sú asociované so zvýšeným rizikom aterosklerózy.

K zmene lipidového profilu dochádza už niekoľko rokov pred diagnostikovaním RA[14, 67]. Chronický zápalový status spôsobujúci mierne zmeny hladiny lipidov u týchto pacientov je primárnym kontribútorom zvýšeného rizika KVS. Zvýšená aktivita RA je doprevádzaná eleváciou zápalových markerov, ako napríklad TNF-α, čo sa na lipidovom profile prejaví znížením hladín TC a HDL[68]. Bol dokázaný aj inverzný vzťah medzi zvýšeným CRP vyjadrujúcim zvýšenú aktivitu choroby a medzi lipidovým profilom, kde bola znížená hlavne hladina HDL[69].

Príčiny znížených hladín lipoproteínových častíc nie sú celkom objasnené: môžu byť následkom ich zníženej syntézy, narušeného transportu cholesterolu v pečeni alebo zvýšenej eliminácie z cirkulácie, napr. zvýšeným pohlcovaním LDL a oxLDL makrofágmi spôsobeným zvýšenou hladinou CRP[70]. Štúdia so stabilnými izotopmi preukázala, že u RA pacientov dochádza k zvýšenému katabolizmu esterov cholesterolu. Následnou protizápalovou liečbou sa znížila katabolická rýchlosť a zvýšila sa hladina celkového a LDL cholesterolu. Takže počas aktívneho ochorenia sprevádzaného zápalom je pozorovaný zvýšený katabolizmus cholesterolu a potlačením zápalu RA liečbou je tento patologický katabolizmus znížený[21].

Súčasné zlepšenie HDL funkcie protizápalovou liečbou naznačujú, že tieto zmeny sú ateroprotektívne. Niektorí autori tvrdia, že zmenený lipoproteínový profil, typický u RA pacientov, je viac ovplyvnený nedostatkom fyzického pohybu ako zápalom samotným. Redukciou zápalu a bolesti sa zvyšuje fyzická aktivita pacientov[71]. Takisto sa redukciou zápalu zvyšuje hladina HDL a zlepšuje aj kapacita cholesterolového efluxu (RCT) sprostredkovaného HDL časticami. Treba ale poznamenať, že zvyšovaním hladiny HDL cholesterolu sa nemusí znížiť riziko KVS, pretože zvýšené hladiny HDL ešte nemusia automaticky znamenať aj zvýšený antiaterogénny efekt[21, 55].

Zvýšenie plazmatickej hladiny lipidov liečbou u RA pacientov je síce znakom zníženia zápalu a má pozitívny efekt na KVS riziko, naproti tomu ale výrazné zvýšenie lipidov u RA pacientov už je proaterogénne. Medzi hladinou TC a LDL s KVS rizikom u týchto pacientov je nelineárna závislosť, tzv. U závislosť (U-shaped curve)[9, 14].

TNF-α pracujúci synergicky s IL-1β, je centrálnym mediátorom reumatoidnej kachexie, straty svalov následkom zvýšeného katabolizmu proteínov[72]. Kachexia ovplyvňuje aj proteíny v lipoproteínových časticiach. Oxidačný stres a systémový zápal vedú k výrazným zmenám nielen v proteóme, ale aj v lipidóme sérových lipoproteínov, pričom lipidy by mali byť zmenené ako prvé, nasledované zmenami v zložení proteínov v týchto časticiach[73].

U pacientov RA v remisii neboli zaznamenané signifikantné rozdiely hladín LDL, TC, TAG aj HDL s kontrolnou skupinou. ale markery lipidovej peroxidácie a pokročilej oxidácie a glykácie proteínov boli výrazne vyššie[14]. Tieto markery, typické u pacientov s chronickými zápalovými ochoreniami indikujú oxidačné poškodenie sérových lipidov a proteínov, ktorým dochádza k modifikácii vo funkcionalite lipoproteínov, čo je asociované s koronárnymi arteriárnymi ochoreniami. Napr. LDL a produkty pokročilej glykácie proteínov stimulujú polarizáciu makrofágov na M1 fenotyp, čo je prozápalový fenotyp produkujúci vyššie množstvá IL-6 a TNF-α[74].

Klafke et al. objavili, že hTAG je spojená s oxidačným stresom, obzvlášť s oxidovanými proteínmi a prozápalovými markermi v subjektoch s vysokým TAG a TC, nezávisle na LDL, HDL, veku, pohlaví, BMI, a TC[75]. TAG hladiny hrajú kľúčovú úlohu v progresii oxidatívneho poškodenia proteínov u pacientov so systémovým zápalom. Enzýmy spojené so zápalom a oxidačným stresom ako myeloperoxidáza sú schopné sa asociovať s LDL aj s HDL, čo môže viesť k vážnym zmenám ich štruktúry[14, 56].

Hladiny HDL a LDL oxidácie boli výrazne zvýšené u RA pacientov v porovnaní s kontrolnou skupinou, sprevádzané s paralelným zvýšením oxidácie proteínových komponentov týchto častíc[14]. Zvýšenie oxidatívnej modifikácie LDL sa pripisuje vplyvu TNF-α na stimuláciu sekrécie superoxidu z monocytov a endoteliálnych buniek[59]. Oxidácia LDL patrí taktiež k relevantným mechanizmom vzniku aterosklerózy, oxidovaný LDL je silným induktorom expresie zápalových mediátorov v endotele, spôsobuje diferenciáciu monocytov na makrofágy, ktoré sa ďalej konvertujú na penové bunky, charakteristický znak aterosklerotických plakov[4, 18].

Hladiny HDL v sére RA pacientov v remisii sa neodlišujú štatisticky významne od bežnej populácie vo väč-

proLékaře.cz | 17.7.2025

šine štúdií, ale systémový zápal spôsobuje pokles v HDL funkčnosti, spolu so zmenami v HDL lipidóme (zvýšenie TAG a pokles esterov cholesterolu v lipidovom jadre) a v proteóme (zmeny ApoAI konformácie a celkové proteínové zloženie[14, 55, 76]). U pacientov s aktívnym ochorením aj s RA v remisii bola detekovaná redukovaná aktivita PON1, ktorá bola znížená vplyvom oxidačného stresu[59, 77, 78]). Znížená aktivita PON1 na HDL môže vyvolať zvýšenú produkciu malóndialdehydu (MDA), ktorý aktivuje receptor pre oxidované LDL (lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1 (LOX-1)), exprimovaný na endotele ciev a asociovaný s aterosklerózou. V prozápalových HDL časticiach izolovaných od RA pacientov boli detekované zvýšené koncentrácie proteínov, ako sú proteíny akútnej fázy zápalu, vrátane apolipoproteínu J, fibrinogénu, haptoglobínu a SAA a faktorov komplementu B, C3 a C9[48]). Tieto zmeny, ale hlavne prítomnosť oxidovaných proteínov a oxidovaných lipidov HDL vedú k strate protektívnych, protizápalových a anti-aterogénnych vlastností HDL[14]). Takže HDL stráca schopnosť odstraňovať cholesterol z aterosklerotických lézií[59, 76]). Prítomnosť nadmerného množstva oxidovaných HDL častíc v sére a v aterosklerotických plakoch je spájaná so zvýšeným rizikom koronárnych ochorení. Zmeny v obsahu proteínov a obnova protektívnych protizápalových funkcií HDL sú reverzibilné[9, 14]).

Ovplyvnenie lipidového profilu antireumatickou terapiou

Klinické štúdie poukazujú na súvislosť dosiahnutia remisie u RA pacientov pomocou podávania protizápalových liečiv s normalizáciou hladín lipidov a tým aj znížením rizika KVS[4, 14, 16]). Aj keď úroveň KVS mortality klesla, stále je veľký rozdiel v porovnaní s bežnou populáciou[61]). Aj u RA pacientov, ktorý majú nízku aktivitu ochorenia (sú v remisii), môžu byť hladiny CRP vyššie, ako sú asociované so zvýšeným KVS rizikom v bežnej populácii.

O efekte chorobu modifikujúcich antireumatických liečivách (DMARDs – Disease Modifying AntiRheumatic Drugs) na hladiny lipidov existuje obmedzené množstvo dát. Viaceré štúdie potvrdili zvýšenie hladiny HDL vplyvom DMARD, korelujúcou s poklesom CRP, čo bolo v niektorých, ale nie vo všetkých prípadoch spojené aj so zlepšením pomeru LDL/HDL. Najlepšie výsledky zatiaľ vykazovala liečba s methotrexátom (MTX), kde meta-analýza poukázala na 21% zníženie kardiovaskulárnych príhod oproti liečbe s iným (hydroxychlorochín, sulfasalazín, leflunomid) alebo žiadnym DMARD[20, 59, 61]).

Posúdenie a nastavenie rovnováhy medzi rizikom a prínosom RA liečby kortikosteroidmi je sťažené heterogenitou dizajnu doterajších štúdií, a preto je potrebná dôslednejšia a systematickejšia analýza. Vo všeobecnosti je dlhodobé použitie glukokortikoidov (GK) asociované s hypertenziou, hyperglykémiou a inzulínovou rezistenciou, dyslipidémiou a zvýšením hmotnosti[79]). Ďalej GK môžu viesť k endoteliálnej dysfunkcii znižovaním vaskulárnej dostupnosti NO viacerými mechanizmami a tým zvyšovať riziko aterosklerózy[80]). V kontexte RA, ako aj iných zápalových ochorení, je účinok GK na KVS riziko viac komplexný. GK môžu zvyšovať KVS riziko zvyšovaním KVS rizikových faktorov, môžu ale redukovať KVS riziko a priaznivo ovplyvňovať lipidový profil znižovaním systémového zápalu. Viaceré systematické analýzy zhodnotili pozitívne tzv. „premosťujúcu terapiu“ v trvaní niekoľko mesiacov za použitia nízkych dávok GK na začiatku terapie RA alebo pri exacerbácii ochorenia, kým začnú účinkovať pomalšie účinkujúce DMARDs[80, 81]). Pri dlhodobom užívaní, alebo pri vysokých dávkach GK môže byť protiváhou škodlivý metabolický efekt, ako napr. inzulínová rezistencia[11, 61, 82]).

Pozitívne zmeny v lipoproteínoch boli zaznamenané v niektorých štúdiách po biologickej liečbe RA protizápalovými liekmi, ako sú antagonisti TNF-α alebo IL-6[16, 23, 59, 83]). Vo všeobecnosti väčšina týchto štúdií zaznamenala zvýšenie celkového cholesterolu a HDL. Tieto zmeny boli najviac evidentné počas skorých fáz liečby, keď je supresia zápalu najmarkantnejšia. Tieto pozitívne výsledky sa nedajú celkom presne priradiť len anti-TNF blokáde, keďže väčšina pacientov užívajú biologiká spolu s MTX, ktorý má tiež vplyv na hladinu lipidov. Navyše, pôsobenie anti-TNF terapie na ochorenie kĺbov je jednoznačné, jeho efekt na KVS riziko je ale menej preskúmaný. Výsledky malého množstva štúdií sú protichodné. Je to dané aj tým, že tento druh liečby bol uvedený do klinickej praxe relatívne nedávno a liečba bola mnohokrát poskytnutá práve pacientom s dlhšie trvajúcim ochorením, rozsiahlejším poškodením a vyšším stupňom zápalu. Niektoré kratšie trvajúce štúdie nenašli rozdiel medzi kardiovaskulárnou mortalitou medzi pacientmi liečenými DMARDs a anti-TNF. V dlhšie trvajúcej štúdii bola zistená redukcia kardiovaskulárnych príhod[11, 20, 61]). Toto zistenie naznačuje, že v dlhšom časovom horizonte, u pacientov, ktorí dostali biologickú liečbu skôr, by mohlo byť evidentné podstatné zlepšenie. Protizápalová liečba ovplyvňuje aj iné rizikové faktory, ako inzulínová rezistencia, alebo zlepšenie stavu pacientov umožňujúce vyššiu pohybovú aktivitu, čo tiež prispieva k zlepšeniu lipidového profilu.

Záver

Tradičné rizikové faktory aterosklerózy nereflektujú adekvátne zvýšenú pravdepodobnosť myokardiálneho infarktu, alebo cievnej mozgovej príhody u pacientov s RA. Pri použití klasického prístupu k analýze lipidových profilov u pacientov s RA by mohlo byť riziko KVS ochorení podcenené. Znižovaním sérových hladín LDL a zvyšovaním HDL sa nemusí dosiahnuť pozitívna zmena v lipidovom profile pacienta na riziko vývoja KVS. Oxidované a glykované proteíny, oxidované LDL a hlavne oxidované HDL, tvorené už v raných štádiách ochorenia RA, sú úzko asociované s koronárnymi arteriárnymi ochoreniam. Zahrnutím týchto markerov do rutinnej KVS evaluácie RA pacientov by sa mohla dosiahnuť lepšia indikácia reálneho metabolického

proLékaře.cz | 17.7.2025

stavu. Analýza funkcionality lipoproteínov stanovením zmien v ich lipidóme a proteóme by mohla byť významným prostriedkom na monitorovanie účinnosti nových terapeutík. Pre správny výber terapie RA na redukciu aterosklerózy a následných dôsledkov na KVS ochorení u týchto pacientov je dôležité pochopenie ďalších spoločných zdieľaných patomechanizmov týchto dvoch ochorení.

Práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja prostredníctvom finančnej podpory č. 15-0308.

Konflikt záujmov: žiadny.

Literatúra

1. **Radovits B. J., Fransen J., Al Shamma S., Eijsbouts A. M., van Riel P. L., Laan R. F.** Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. (Hoboken) 2010; 62, 362–370.
2. **Holmqvist M. E., Wedrén S., Jacobsson L. T., Klareskog L., Nyberg F., Rantapää-Dahlqvist S., Alfredsson L., Askling J.** Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. J. Intern. Med. 2010; 268, 578–585.
3. **Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S., Mäkimattila S., Taskinen M. R., Yki-Järvinen H.** Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22, 1637–1641.
4. **Gisterå A., Hansson G. K.** The immunology of atherosclerosis. Nat. Rev. Nephrol. 2017; 13, 368–380.
5. **Pincus T., Callahan L. F.** Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. J. Rheumatol. 1986; 13, 841–845.
6. **Dessein P. H., Joffe B. I., Veller M. G., Stevens B. A., Tobias M., Reddi K., Stanwix A. E.** Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2005; 32, 435–442.
7. **Goodson N. J., Solomon D. H.** The cardiovascular manifestations of rheumatic diseases. Curr. Opin. Rheumatol. 2006; 18, 135–140.
8. **Maradit-Kremers H., Nicola P. J., Crowson C. S., Ballman K. V., Gabriel S. E.** Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2005; 52, 722–732.
9. **González-Gay M. A., González-Juanatey C.** Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73, 1281–1283.
10. **Asanuma Y., Kawai S., Aoshima H., Kaburaki J., Mizushima Y.** Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1999; 42, 443–447.
11. **Steiner G., Urowitz M. B.** Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. Semin. Arthritis Rheum. 2009; 38, 372–381.
12. **Bergheanu S. C., Bodde M. C., Jukema J. W.** Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. Neth. Heart J. 2017; 25, 231–242.
13. **Yang X., Li Y., Ren X., Zhang X., Hu D., Gao Y., Xing Y., Shang H.** Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies. Front. Physiol. 2017; 8, 600.
14. **Ungurianu A., Margină D., Grădinaru D., Băcanu C., Ilie M., Tsitsimpikou C., Tsarouhas K., Spandidos D. A., Tsatsakis A. M.** Lipoprotein redox status evaluation as a marker of cardiovascular disease risk in patients with inflammatory disease. Mol. Med. Rep. 2017; 15, 256–262.
15. **Smallwood M. J., Nissim A., Knight A. R., Whiteman M., Haigh R., Winyard P. G.** Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases. Free Radic. Biol. Med. 2018; 125, 3–14.
16. **Arida A., Protogerou A. D., Kitas G. D., Sfikakis P. P.** Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19.
17. **Sproston N. R., Ashworth J. J.** Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. Front. Immunol. 2018; 9, 754.
18. **Robbins C. S., Hilgendorf I., Weber G. F., Theurl I., Iwamoto Y., Figueiredo J. L., Gorbatov R., Sukhova G. K., Gerhardt L. M., Smyth D., Zavitz C. C., Shikatani E. A., Parsons M., van Rooijen N., Lin H. Y., Husain M., Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F. K.** Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. Nat. Med. 2013; 19, 1166–1172.
19. **Hansson G. K., Libby P.** The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat. Rev. Immunol. 2006; 6, 508–519.
20. **Bäck M., Hansson G. K.** Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. Nat. Rev. Cardiol. 2015; 12, 199–211.
21. **Plutzky J., Liao K. P.** Lipids in RA: Is less not necessarily more? Curr. Rheumatol. Rep. 2018; 20, 8.
22. **Säemann M. D., Poglitsch M., Kopecky C., Haidinger M., Hörl W. H., Weichhart T.** The versatility of HDL: a crucial anti-inflammatory regulator. Eur. J. Clin. Invest. 2010; 40, 1131–1143.
23. **Kerekes G., Soltész P., Dér H., Veres K., Szabó Z., Végvári A., Shoenfeld Y., Szekanecz Z.** Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2009; 1173, 814–821.
24. **Kampoli A. M., Tousoulis D., Antoniades C., Siasos G., Stefanadis C.** Biomarkers of premature atherosclerosis. Trends Mol. Med. 2009; 15, 323–332.
25. **Derić M., Stokić E., Kojić-Damjanov S., Cabarkapa V., Eremić N.** Biochemical markers of atherosclerotic disease. Med. Pregl. 2009; 62(Suppl 3), 15–23.
26. **Khovidhunkit W., Kim M. S., Memon R. A., Shigenaga J. K., Moser A. H., Feingold K. R., Grunfeld C.** Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. J. Lipid Res. 2004; 45, 1169–1196.
27. **Petrov I., Dumitrescu A., Snejdrlova M., Zafrir B., Wożakowska-Kaplon B., Fabryova L., Pintarić H., Bridges I., Petkova R.** Clinical Management of High and Very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study. Adv. Ther. 2019; 36, 608–620.
28. **Sharrett A. R., Heiss G., Chambless L. E., Boerwinkle E., Coady S. A., Folsom A. R., Patsch W.** Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those of fasting triglycerides: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21, 275–281.
29. **Ye J.** Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front. Med. 2013; 7, 14–24.

proLékaře.cz | 17.7.2025

30. **Manders R. J., van Dijk J. W., van Loon L. J.** Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes. Med. Sci. Sports Exerc. 2010; 42, 219–225.
31. **Henderson G. C., Fattor J. A., Horning M. A., Faghihnia N., Johnson M. L., Mau T. L., Luke-Zeitoun M., Brooks G. A.** Lipolysis and fatty acid metabolism in men and women during the postexercise recovery period. J. Physiol. 2007; 584, 963–981.
32. **Plaisance, E. P., Fisher, G.** Exercise and dietary-mediated reductions in postprandial lipemia. *J.* Nutr. Metab. 2014; 902065.
33. **Kim M. S., Shigenaga J., Moser A., Feingold K., Grunfeld C.** Repression of farnesoid X receptor during the acute phase response. J. Biol. Chem. 2003; 278, 8988–8995.
34. **Hotamisligil G. S., Shargill N. S., Spiegelman B. M.** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259, 87–91.
35. **Hartman J., Frishman W. H.** Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. Cardiol. Rev. 2014; 22, 147–151.
36. **Fatkhullina A. R., Peshkova I. O., Koltsova E. K.** The role of cytokines in the development of atherosclerosis. Biochemistry (Mosc) 2016; 81, 1358–1370.
37. **Vasanthi P., Nalini G., Rajasekhar G.** Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: a review. APLAR Journal of Rheumatology 2007.
38. **Chen X., Xun K., Chen L., Wang Y.** TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. Cell Biochem. Funct. 2009; 27, 407–416.
39. **Bensinger S. J., Bradley M. N., Joseph S. B., Zelcer N., Janssen E. M., Hausner M. A., Shih R., Parks J. S., Edwards P. A., Jamieson B. D., Tontonoz P.** LXR signaling couples sterol metabolism to proliferation in the acquired immune response. Cell 2008; 134, 97–111.
40. **Reiss A. B., Siegart N. M., de Leon J.** Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? Clinical Lipidology 2017; 12, 14–23.
41. **Libby P.** Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Am. J. Med. 2008; 121, 21–31.
42. **Szalai A. J.** The biological functions of C-reactive protein. Vascul. Pharmacol. 2002; 39, 105–107.
43. **Ridker P. M.** High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. Am. J. Cardiol. 2003; 92, 17K–22K.
44. **Ridker P. M.** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107, 363–369.
45. **Sproston N. R., El Mohtadi M., Slevin M., Gilmore W., Ashworth J. J.** The Effect of C-Reactive Protein Isoforms on Nitric Oxide Production by U937 Monocytes/Macrophages. Front. Immunol. 2018; 9, 1500.
46. **Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Fredericks S., Kaski J. C.** Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. Circulation 2004; 110, 1747–1753.
47. **Tölle M., Huang T., Schuchardt M., Jankowski V., Prüfer N., Jankowski J., Tietge U. J., Zidek W., van der Giet M.** High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory capacity by accumulation of pro-inflammatory-serum amyloid A. Cardiovasc. Res. 2012; 94, 154–162.
48. **Watanabe J., Charles-Schoeman C., Miao Y., Elashoff D., Lee Y. Y., Katselis G., Lee T. D., Reddy S. T.** Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64, 1828–1837.
49. **Navab M., van Lenten B. J., Reddy S. T., Fogelman A. M.** High-density lipoprotein and the dynamics of atherosclerotic lesions. Circulation 2001; 104, 2386–2387.
50. **van Lenten B. J., Navab M., Shih D., Fogelman A. M., Lusis A. J.** The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. Trends Cardiovasc. Med. 2001; 11, 155–161.
51. **Litvinov D., Mahini H., Garelnabi M.** Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. N. Am. J. Med. Sci. 2012; 4, 523–532.
52. **Navab M., Berliner J. A., Subbanagounder G., Hama S., Lusis A. J., Castellani L. W., Reddy S., Shih D., Shi W., Watson A. D., van Lenten B. J., Vora D., Fogelman A. M.** HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21, 481–488.
53. **Bowry V. W., Stanley K. K., Stocker R.** High density lipoprotein is the major carrier of lipid hydroperoxides in human blood plasma from fasting donors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89, 10316–10320.
54. **Besler C., Heinrich K., Rohrer L., Doerries C., Riwanto M., Shih D. M., Chroni A., Yonekawa K., Stein S., Schaefer N., Mueller M., Akhmedov A., Daniil G., Manes C., Templin C., Wyss C., Maier W., Tanner F. C., Matter C. M., Corti R., Furlong C., Lusis A. J., von Eckardstein A., Fogelman A. M., Lüscher T. F., Landmesser U.** Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. J. Clin. Invest. 2011; 121, 2693–2708.
55. **Charles-Schoeman C., Watanabe J., Lee Y. Y., Furst D. E., Amjadi S., Elashoff D., Park G., McMahon M., Paulus H. E., Fogelman A. M., Reddy S. T.** Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60, 2870–2879.
56. **Rosenson R. S., Brewer H. B., Ansell B. J., Barter P., Chapman M. J., Heinecke J. W., Kontush A., Tall A. R., Webb N. R.** Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nat. Rev. Cardiol. 2016; 13, 48–60.
57. **Scott D. L., Wolfe F., Huizinga T. W.** Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376, 1094–1108.
58. **Kay J., Calabrese L.** The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(Suppl 3), 32–39.
59. **Cavagna L., Boffini N., Cagnotto G., Inverardi F., Grosso V., Caporali R.** Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: more than a simple association. Mediators Inflamm. 2012; 2012, 147354.
60. **Arias de la Rosa I., Escudero-Contreras A., Rodríguez-Cuenca S., Ruiz-Ponce M., Jiménez-Gómez Y., Ruiz-Limón P., Pérez-Sánchez C., Ábalos-Aguilera M. C., Cecchi I., Ortega R., Calvo J., Guzmán-Ruiz R., Malagón M. M., Collantes-Estevez E., Vidal-Puig A., López-Pedrera C., Barbarroja N.** Defective glucose and lipid metabolism in rheumatoid arthritis is determined by chronic inflammation in metabolic tissues. J. Intern. Med. 2018; 284, 61–77.
61. **Skeoch S., Bruce I. N.** Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat. Rev. Rheumatol. 2015; 11, 390–400.

proLékaře.cz | 17.7.2025

62. **Vasanthi P., Nalini G., Rajasekhar G.** Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. Int. J. Rheum. Dis. 2009; 12, 29–33.
63. **Roubenoff R., Dellaripa P., Nadeau M. R., Abad L. W., Muldoon B. A., Selhub J., Rosenberg I. H.** Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1997; 40, 718–722.
64. **Stühlinger M. C., Tsao P. S., Her J. H., Kimoto M., Balint R. F., Cooke J. P.** Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine. Circulation 2001; 104, 2569–2575.
65. **McGrath C. M., Young S. P.** Lipid and Metabolic Changes in Rheumatoid Arthritis. Curr. Rheumatol. Rep. 2015; 17, 57.
66. **Erum U., Ahsan T., Khowaja D.** Lipid abnormalities in patients with Rheumatoid Arthritis. Pak. J. Med. Sci. 2017; 33, 227–230.
67. **Myasoedova E., Crowson C. S., Kremers H. M., Fitz-Gibbon P. D., Therneau T. M., Gabriel S. E.** Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69, 1310–1314.
68. **Nurmohamed M. T.** Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. Vasc. Health Risk Manag. 2007; 3, 845–852.
69. **White D., Fayez S., Doube A.** Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. N. Z. Med. J. 2006; 119, U2125.
70. **Choy E., Ganeshalingam K., Semb A. G., Szekanecz Z., Nurmohamed M.** Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. Rheumatology (Oxford) 2014; 53, 2143–2154.
71. **AbouAssi H., Connelly M. A., Bateman L. A., Tune K. N., Huebner J. L., Kraus V. B., Winegar D. A., Otvos J. D., Kraus W. E., Huffman K. M.** Does a lack of physical activity explain the rheumatoid arthritis lipid profile? Lipids Health Dis. 2017; 16, 39.
72. **Walsmith J., Roubenoff R.** Cachexia in rheumatoid arthritis. Int. J. Cardiol. 2002; 85, 89–99.
73. **Roubenoff R., Roubenoff R. A., Cannon J. G., Kehayias J. J., Zhuang H., Dawson-Hughes B., Dinarello C. A., Rosenberg I. H.** Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. J. Clin. Invest. 1994; 93, 2379–2386.
74. **Jin X., Yao T., Zhou Z., Zhu J., Zhang S., Hu W., Shen C.** Advanced Glycation End Products Enhance Macrophages Polarization into M1 Phenotype through Activating RAGE/NF-κB Pathway. Biomed. Res. Int. 2015; 2015, 732450.
75. **Klafke J. Z., Porto F. G., Batista R., Bochi G. V., Moresco R. N., da Luz P. L., Viecili P. R.** Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals. Clin. Chim. Acta 2015; 448, 50–57.
76. **Charles-Schoeman C., Lee Y. Y., Grijalva V., Amjadi S., FitzGerald J., Ranganath V. K., Taylor M., McMahon M., Paulus H. E., Reddy S. T.** Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71, 1157–1162.
77. **Tanimoto N., Kumon Y., Suehiro T., Ohkubo S., Ikeda Y., Nishiya K., Hashimoto K.** Serum paraoxonase activity decreases in rheumatoid arthritis. Life Sci. 2003; 72, 2877–2885.
78. **Başkol M., Başkol G., Deniz K., Ozbakir O., Yücesoy M.** A new marker for lipid peroxidation: serum paraoxonase activity in non-alcoholic steatohepatitis. Turk. J. Gastroenterol. 2005; 16, 119–123.
79. **Walker B. R.** Glucocorticoids and cardiovascular disease. Eur. J. Endocrinol. 2007; 157, 545–559.
80. **Verhoeven F., Prati C., Maguin-Gaté K., Wendling D., Demougeot C.** Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther. 2016; 18, 258.
81. **Cooper C., Bardin T., Brandi M. L., Cacoub P., Caminis J., Civitelli R., Cutolo M., Dere W., Devogelaer J. P., Diez-Perez A., Einhorn T. A., Emonts P., Ethgen O., Kanis J. A., Kaufman J. M., Kvien T. K., Lems W. F., McCloskey E., Miossec P., Reiter S., Ringe J., Rizzoli R., Saag K., Reginster J. Y.** Balancing benefits and risks of glucocorticoids in rheumatic diseases and other inflammatory joint disorders: new insights from emerging data. An expert consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Aging Clin. Exp. Res. 2016; 28, 1–16.
82. **Smolen J. S., Steiner G.** Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Drug. Discov. 2003; 2, 473–488.
83. **Jacobsson L. T., Turesson C., Gülfe A., Kapetanovic M. C., Petersson I. F., Saxne T., Geborek P.** Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2005; 32, 1213–1218.