

PARAGH GYÖRGY DR.¹, GAÁL KRISZTINA DR.¹, SZEKANECZ ZOLTÁN DR.², BALOGH ZOLTÁN DR.¹¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen; ²Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum; Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

LIPID ÉS HDL PARADOXON GYULLADÁSOS REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

RHEUMATOID ARTHRITISBEN A KRÓNIKUS, GYAKRAN KIFEJEZETT MÉRTÉKŰ SZISZTÉMÁS GYULLADÁS FONTOS SZEREPET JÁTSZIK A FELGYORSULT ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATÁBAN, ENNEK KÖVETKEZTÉBEN KÖZEL 2-3-SZOROS A KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁS ÉS MORTALITÁS AZ EGÉSZSÉGES POPULÁCIÓHOZ VISZONYÍTVÁ. RHEUMATOID ARTHRITISBEN GYAKORI A DYSLIPIDAEMIA. AKTÍV RHEUMATOID ARTHRITISES BETEGEKBEN AZ ÖSSZKOLESZTERIN, LDL ÉS HDL-C SZINTJE CSÖKKEN, A GYULLADÁSELLENES KEZELÉS HATÁSÁRA EZEN PARAMÉTEREK EMELKEDNEK. A LIPID PARADOXON FOGALMA ARRÁ UTAL, HOGY AZ ALAPBETEGSÉG AKTIVITÁSÁVAL EGYIDEJŰLEG CSÖKKEN A LIPIDSZINT, VALAMINT NÖVEKSZIK A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ. EZ A JELENSÉG MÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGBEN ÉS SZEPSZISBEN IS MEGFIGYELHETŐ. A HATÉKONY GYULLADÁSELLENES KEZELÉS NÖVELI A LIPIDFRAKCIÓKAT. A LIPID PARADOXON PONTOS MECHANIZMUSA NEM ISMERT, SZEREPE JÁTSZHAT BENNE A DOHÁNYZÁS, GENETIKAI TÉNYEZŐK, GYÓGYSZEREK HATÁSAI, MOLEKULÁRIS INTERAKCIÓK A GYULLADÁS FOLYAMÁN, VALAMINT ALAPVETŐEN FONTOSNAK TŰNIK A HDL PROINFLAMMATORIKUSSÁ VÁLÁSA, MŰKÖDÉSÉNEK MÓDOSULÁSA. VÉGŰL A SZERZŐK RÖVIDEN ÁTTEKINTIK A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK LIPIDSZINTEKRE GYAKOROLT HATÁSAIT. AZ ÖSSZKOLESZTERIN/HDL ARÁNYA TŰNIK A KLINIKAILAG LEGJOBBAN HASZNOSÍTHATÓ ELŐREJELZŐNEK A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓT ILLETŐEN RHEUMATOID ARTHRITISES BETEGEKBEN.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, lipid paradoxon, biológiai terápia, ateroszklerózis

LIPID AND HDL PARADOX IN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES. CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION PLAYS IMPORTANT ROLE IN THE ACCELERATED PROCESS OF ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS RESULTING IN TWO-THREE TIMES HIGHER CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY COMPARED TO THE NORMAL POPULATION. DYSLIPIDEMIA OCCURS FREQUENTLY IN RHEUMATOID ARTHRITIS. TOTAL CHOLESTEROL, LDL-C AND HDL-C LEVELS ARE DECREASED IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS; HOWEVER, THESE PARAMETERS SHOW INCREASING TENDENCY DURING ANTI-INFLAMMATORY THERAPY. THIS PHENOMENON IS CALLED LIPID PARADOX SINCE THE ACTIVITY OF THE DISEASE CORRELATES WELL WITH THE DECREASE OF LIPID LEVELS; HOWEVER, CARDIOVASCULAR RISK SHOWS INCREASING TENDENCY WITH THE ACTIVITY OF THE DISEASE. IT CAN BE DETECTED IN OTHER TYPES OF AUTOIMMUNE DISEASES AND SEPSIS, TOO. EFFECTIVE ANTI-INFLAMMATORY TREATMENT INCREASES THESE LIPID FRACTIONS. THE EXACT MECHANISM OF LIPID PARADOX IS NOT KNOWN; SMOKING, GENETIC FACTORS, DRUG EFFECTS, MOLECULAR INTERACTIONS OF INFLAMMATORY PROCESSES, MODIFICATION OF HDL TO PROINFLAMMATORY HDL MAY PLAY MAIN ROLE IN THIS PROCESS. FINALLY, THE AUTHORS REVIEW THE EFFECT OF BIOLOGICAL THERAPIES ON LIPID LEVELS. THE RATIO OF TOTAL CHOLESTEROL/HDL SEEMS TO BE CLINICALLY THE MOST USEFUL PREDICTOR FOR CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS.

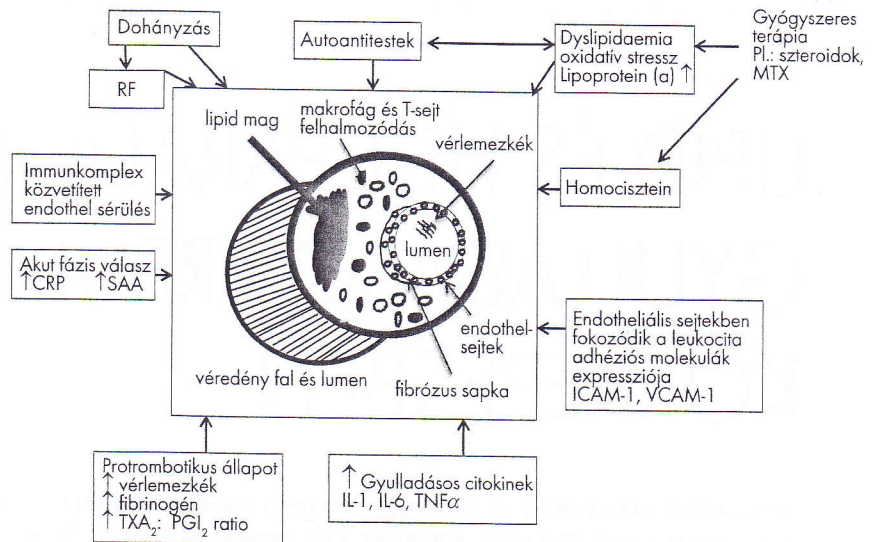
Keywords: rheumatoid arthritis, lipid paradoxon, biological therapy, atherosclerosis

A krónikus gyulladásos megbetegedések incidenciája a fejlett nyugati országokban növekszik. Az utóbbi évtizedek vizsgálatai egyértelművé tették azt, hogy a krónikus gyulladás hatással van a szervezet anyagcsere-állapotára, megváltozik az inzulinrezisztencia, a szénhidrát- és lipidanyagcsere. Ennek következtében az egyes kardiovaszkuláris rizikótényezők jelentősége fokozódik és így ezen betegségek nemcsak az életminőséget rontó, hanem rövid távon az élettartamot is meghatározó betegségeké válnak azáltal, hogy fokozzák a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok közül kiemelt szerepe van a lipideknek. Rheumatoid arthritisben (RA) (főleg a nők körében) 2-3-szorosa a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás az átlagpopulációhoz viszonyítva, az RA-betegek közel 50%-a kardiovaszkuláris eseményben hal meg (1) (1. ábra).

A LIPIDANYAGCSERE RÖVID ÁTTEKINTÉSE

A külső környezetből származó zsírok a tápanyaggal kerülnek felvételre a vékonybélben, ahol az epe emulgáló hatására és a pancreas enzimek segítségével zsírsavakra és glicerinnre bomlanak. Ezeket a bélhámsejtek passzív diffúzióval felveszik. A bélben a micelláris szerkezetben lévő koleszterin mintegy 50%-a a Niemann-Pick C1-like receptoron keresztül kerül felvételre. A bélhámsejtekbe jutott zsírsav és glicerinn a sejtek endoplazmatikus retikulumban levő diacil-glicerol aciltranszferáz-2 hatására trigliceriddé alakul. Míg a lecithin-koleszterin aciltranszferáz (LCAT) segítségével koleszterin-észterre alakul át. A riboszómákban képződő apoB48-at a mikroszomális transzfer protein (MTP) kapcsolja össze a koleszterinnel és a triglicerid-észterrel. A későbbiek során az apoA_{1,5} kapcsolódik hozzá és így alakul ki a kilomikron, ami a Golgi-apparátusba kerül és a szűkségletnek megfelelően a ductus lymphaticusba, illetve a véna portae rendszerbe jut. Az erek falában elhelyezkedő lipoprotein lipáz hatására jelentősen csökken a triglicerid tartalma, a felszabaduló zsírsavak és glicerinn energiaforrásként szolgálnak az izom számára, valamint a zsírszövetben raktározódnak. A glicerinn glicerózzá alakul és a szénatom oxi-

1. ÁBRA: AZ ÉRELMESZESÉDÉS KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK RHEUMATOID ARTHRITISBEN



dálódik, vagy a glükogenezis folyamán glükózzá alakul. A zsírsavak a béta oxidáció során oxidálódnak a mitochondriumban. Az előbb említett folyamatok biztosítják a vázizomzatban, szívizomzatban a működéshez szükséges energiát, valamint a zsírsejtekben az energia utánpótlást. A triglicerid tartalmában jelentősen csökkent kilomikron remnant a máj felszínén elhelyezkedő LDL-receptoron, valamint a heparán-szulfát, proteoglikán és lipoprotein lipáz komplexen keresztül kerül felvételre. Az így felvett koleszterin és triglicerid szabályozza a máj endogén lipoprotein szintézisét.

A májban a durva felszínű endoplazmatikus retikulumban képződik az apoB100, az LDL fő apolipoproteinje, míg a sima felszínű endoplazmatikus retikulumban a triglicerid. A mikroszomális transzfer protein (MTP) kapcsolja a trigliceridet az apoB100-hoz és így alakul ki a VLDL részecske, amely a Golgi-apparátusban speciális vezikulumokban tárolódik és a szűkségletnek megfelelően kerül a sejt felszínére. A VLDL a kilomikronhoz hasonlóan a lipoprotein lipáz hatására bomlik. Jelentősen csökken triglicerid tartalma, egy úgynevezett intermediate density lipoprotein (IDL) keresztül a hepatikus lipáz hatására LDL-lé alakul, ami a koleszterin fő szállítója. Az LDL a sejtek felszínén elhelyezkedő specifikus és scavenger receptorokon keresztül kerül felvételre (2-4).

A lipoprotein frakciók közül a HDL rendelkezik az ateroszklerózis elleni védőhatással. Fő feladata a reverz koleszte-

rin-transzport. Ez alatt azt értjük, hogy a perifériás sejtekből a koleszterint a májba szállítja és ott a 7- α hidroxiláz enzim hatására epesavvá alakulhat, így a szervezet megszabadul fölös koleszterin tartalmától (5). A HDL altípusai különböző mértékben képesek felvenni a koleszterint. A kicsi denz HDL a sejtek felszínén levő ABCA1-receptor segítségével veszi fel a koleszterint. A későbbiek során ehhez a HDL-hez kapcsolódik a LCAT enzim, ami elősegíti a HDL felszínén lévő koleszterin észterifikációját. A koleszterin észter bekerül a HDL magjába és így szabaddá válik a HDL felszínre újabb koleszterin felvételére. A későbbiek során a koleszterin-észter transzfer protein (CETP) segítségével a HDL koleszterin-észter tartalmát átadja a trigliceridben gazdag lipoproteineknek, míg ezen lipoproteinek trigliceridjét átszállítja a HDL-re. Eközben megváltozik a HDL összetétele, nagyobb méretű és kisebb sűrűségű lesz és könnyebben metabolizálódik, ezáltal csökken a HDL-C szintje. A HDL-hez számos fehérje kapcsolódik, amelyek antioxidáns hatással rendelkeznek. Ezek közül a legkifejezettebb antioxidáns hatással a paraoxonáz (PON) rendelkezik, ami gátolja az LDL oxidációját, ezen kívül más fehérjék, szérumb amyloid-A, mieloperoxidáz is kapcsolódik a HDL-hez és képes módosítani annak szerkezetét és ezáltal funkcióját (6).

Az előbb röviden áttekintett lipidanyagcsere azt mutatja, hogy a keringésben lévő zsírok állandó, dinamikus változásban vannak és a szervezetben zajló bármilyen folyamat hatással van

a lipidszintekre. A kérdés az, hogy a krónikus gyulladásban, így a rheumatoid arthritisben (RA) hogyan módosul a lipidanyagcsere, valamint a gyulladás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek milyen hatást gyakorolnak a fenti folyamatokra.

GYAKORIBB LIPID-ELTÉRÉSEK RHEUMATOID ARTHRITISBEN

A korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy rheumatoid arthritisben gyakran észlelhető dyslipidaemia. Erre jellemző az alacsony koleszterinszint, HDL- és LDL-szint, magasabb trigliceridértékek mellett. Ezen lipideltérések hasonlítanak a szepszisben észlelhető eltérésekhez. Mindez arra utal, hogy a szisztémás gyulladásnak általános hatása van a keringő lipidszintekre (7). Felvetődik az a kérdés, hogy az RA-ban észlelhető lipideltérések fokozzák-e a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást (8). Korábbi obszervációs vizsgálatok arra utalnak, hogy a konvencionális antireumatikus szerek, vagy a biológiai terápia lassíthatják az ateroszklerotikus folyamatokat (9). Aktív RA-ban az összkoleszterin, LDL és HDL-C szintje csökken, a gyulladásellenes kezelés hatására ezen paraméterek növekednek (7). Az átlagpopulációban a magas LDL és az alacsony HDL fokozza a kardiovaszkuláris rizikót, ezért a koleszterin/HDL arányt, mint aterogén indexet számos rizikó kalkulátor alkalmazza (10–13). RA-ban a HDL mindkét szubfrakciójának, döntően a HDL2-nek, kisebb mértékben a HDL3-nak a szintje csökken, az alacsony HDL2-szint felelőssé tehető a reverz koleszterin-transzport károsodásáért (1). Korábbi esetkontrollos tanulmányokban vizsgálták a single nucleotid polimorfizmust (SNP). Hat esetben észleltek magasabb szérumszintű HDL-t, ami növelte a miokardiális infarktus rizikóját (14). Más prospektív tanulmányok metaanalízise azt mutatta, hogy nem volt kapcsolat a miokardiális infarktus rizikója és a növekedett HDL-szint között ebben az single-nucleotide polimorfizmusban (SNP) (15). A koleszterin-észter transzfer protein (CETP)-gátlók kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatásának elmaradása is arra utalhat, hogy a HDL értékes biomarker az ateroszklerózisban, de nem preventív

agens (16). Számos tanulmányban a rheumatoid arthritises betegek lipidprofilját összehasonlítva az egészséges kontrollokkal (17–24) azt találták, hogy az LDL- és a HDL-szint általában csökken (25, 26). Ezt hívjuk lipid paradoxonnak, mivel a betegség aktivitásának növekedésével egyidejűleg csökken a lipidszint és növekszik a kardiovaszkuláris rizikó. Ez a jelenség más immunológiai betegségben is megfigyelhető (7). *Van Halm és munkatársai* 72 olyan egyént vizsgáltak, akiknél a későbbiek során rheumatoid arthritis fejlődött ki és azt találták, hogy ezen egyéneknek az átlag koleszterinszintje 4%-kal, HDL-szintje 9%-kal, míg a trigliceridszintje 17%-kal magasabb volt az egészséges kontrollhoz képest. Ezek a lipideltérések már 10 évvel a rheumatoid arthritis kifejlődése előtt észlelhetők voltak (27). Másik tanulmányban, nagy beteganyagban, 5 évvel a rheumatoid arthritis diagnózisa előtt és 5 évvel a diagnózis után vizsgálták a lipidszinteket. Azt találták, hogy nagyobb mértékű volt az összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkenése a betegcsoportban a kontrollhoz képest (28). A későbbiek során retrospektív tanulmányban vizsgálták a rheumatoid arthritises betegek gyulladásos markereinek, a lipideknek és a kardiovaszkuláris rizikónak a kapcsolatát. Azt találták, hogy a kardiovaszkuláris halálozás fokozódott az aktivitás időszakában, amikor a koleszterinszint aktuálisan alacsonyabb volt (29). Felvetődik az a kérdés, hogy mivel magyarázható a lipid paradoxon krónikus gyulladásban.

A lipid paradoxon lehetséges mechanizmusai számos tényezőre vezethetők vissza így: dohányzás, genetikai eltérések, gyógyszerek, molekuláris interakciók a gyulladás folyamán. A molekuláris faktorok és a lipidmetabolizmus közötti kapcsolat nem teljesen ismert. Feltételezhető, hogy a gyulladás során felszabaduló citokinek direkt hatást fejtenek ki a lipidmetabolizmusra, módosítva a szénhidrát-anyagcserét és az inzulinrezisztenciát. Az inzulinrezisztencia romlása fokozhatja a májban a mikroszomális transzfer protein (MTP) aktivitását. Ennek eredményeként fokozódik a VLDL képződése és VLDL szekréciója. A gyulladásos folyamatokban jelentős szerepet játszó TNF- α és IL-6 adása csökkenti az összkoleszterin-

HDL- és LDL-C-szinteket (30). In vitro alkalmazott IL-6 és TNF- α fokozza az LDL receptor expressziót a májsejtekben és csökkenti az apoB szekréciót (31). Ezen kívül az oxidált LDL-nek az LDL receptortól független felvételét fokozzák azáltal, hogy növekszik a scavenger receptor aktivitás a makrofágok felszínén és így elősegítik a habos sejtek kialakulását (32). A lipidmetabolizmus kinetikai vizsgálatai arra hívják fel a figyelmet, hogy lényeges különbség van a katabolikus állapotban, amikor csökkennek a lipidszintek és az anabolikus állapotokban, ekkor nőnek a lipidszintek. A gyulladás során felszabaduló citokinek megváltoztatják a lipoproteinek szubfrakcióit. Ez szintén hatással van a lipidek metabolizmusára. Megnövekszik a kicsi denz LDL aránya (33), módosul a HDL összetétele (24), csökken a kicsi denz HDL aránya, ami védi az LDL-t az oxidációtól (34), csökken a HDL antioxidáns kapacitása (24, 25) és a reverz koleszterintranszport kapacitása (35). A HDL funkciójának ezen változásai negatívan korrelálnak a szérumszintű myeloperoxidáz aktivitással. Mindez arra utal, hogy rheumatoid arthritisben a lipidek oxidatív módosulását létrehozva megváltoztatja azok tulajdonságát (35). Egyes szerzők arra hívták fel a figyelmet, hogy a HDL2 szintje csökken rheumatoid arthritises betegekben (1). Az így megváltozott HDL diszfunkcionálissá válik és proinflammatorikussá. A proinflammatorikus HDL-ben megfigyelhető az apo-J, fibrinogén, haptoglobin, szérumszintű amyloid-A és különböző komplement faktorok szintjének növekedése, valamint a csökkent paraoxonáz aktivitás (36). Egyes adatok szerint RA-ban közel 20%, egészséges egyénekben 4% körüli a proinflammatorikus HDL aránya (37). Az Lp(a) szintjének emelkedését is megfigyelték rheumatoid arthritises betegekben, míg a trombocita aktivátor-faktor acil-hidroláz (PAF-AH) az LDL-lel és a HDL-lel komplexet alkotva kering és károsíthatja a reverz koleszterin-transzportot (33).

A fenti adatok azt mutatják, hogy a rheumatoid arthritisben észlelt krónikus gyulladásban jelentős mértékű lipidanyagcsere változás jön létre, módosulnak az egyes lipoproteinek lipid- és fehérje-összetevői, ezáltal károsodik funkciójuk és így nem képesek megfelelő védelmet nyújtani az atero-

szklerózissal szemben. A kérdés az, hogy a reumaellenes kezelés képes-e normalizálni ezeket a folyamatokat és ezáltal javítani a lipoprotein-profil, csökkenteni annak aterogén hatását.

A LIPID-ELTÉRÉSEK GENETIKAI HÁTTERE RHEUMATOID ARTHRITISBEN

Rheumatoid arthritisben a krónikus, gyakran kifejezett mértékű szisztémás gyulladás jelentős szerepet játszik a felgyorsult ateroszklerózis folyamatában. Bizonyos genetikai tényezőknek igazolt a szerepe az RA-ban észlelt endothel működészavar és az érlemezés kialakulásában. Így pl. a HLA DRB1*01/*04 genotípusnak, valamint a nem-HLA genetikai markerek közül a TNFA rs1800629 (G>A) és a CCR5A32 alléleknek (38). Toms és munkatársai 400 rheumatoid arthritises beteg keresztmetszeti vizsgálatát végezték el. Ennek során azt vizsgálták, hogy négy, az RA-ra hajlamosító gén (PTPN22, TRAF1/C5, STAT4 és a humán leukocita antigén shared epitóp (HLA-SE) milyen kapcsolatban van a rheumatoid arthritisben észlelhető lipideltérésekkel. Azt találták, hogy a TRAF1/C5 G alléle alacsony összkoleszterin- ($p=0,010$), LDL-C ($p=0,022$) és apoB ($p=0,014$) szintekkel társulnak, míg a HLA-SE gyakran alacsony apoA ($p=0,035$) és magas apoB/apoA hányadossal ($p=0,047$) jár. A STAT4 TT homozigótákban gyakran magasak az Lp(a)-szintek ($p=0,004$) (39).

A fentiek alapján úgy tűnik, hogy az RA-ra hajlamosító gének közül a TRAF1/C5, a STAT4 és a HLA-DRB1-SE) fontos szerepet játszik a rheumatoid arthritises betegek lipoprotein-anyagcseréjének szabályozásában, ennek pedig a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában lehet kóros szerepe. A fenti adatok további megerősítést igényelnek majd a közeljövőben. Az eddigi adatok szerint az apoE polimorfizmusok nem különböznek érdemben az RA-betegek és az egészséges kontroll személyek között. Azonban a rheumatoid arthritises betegek között az E2 allél alacsonyabb, míg az E4 allél magasabb összkoleszterin-, LDL-C- és apoB-szintekkel társul. ApoE4 allél esetén alacsonyabb a

CRP-szint és a We-érték, valamint a betegség aktivitási index (40).

A RHEUMATOID ARTHRITIS KEZELÉSE ÉS A LIPOPROTEIN- ANYAGCSERE

Park és munkatársai egyéves prospektív tanulmányban 42 betegségmódosító reumaellenes gyógyszer (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) naív rheumatoid arthritises beteget vizsgált. Az átlag HDL-szint 21%-kal emelkedett, míg a nonrespondereknél nem észlelték ezt a változást. Azon betegeknél, akiknél 20%-kal javultak a tünetek, az LDL-, triglicerid- és Lp(a)-szint változatlan maradt, míg az LDL/HDL-arány 13%-kal csökkent. A CRP 12 havi változása inverz korrelációt mutatott a szérumszintjével. Nem találtak különbséget a kortikoszteroidot szedők és a kortikoszteroidot nem szedők között (41). Boers és munkatársai 134 újonnan diagnosztizált rheumatoid arthritises beteget randomizáltak. A betegek egyik része sulphasalazin monoterápiában, másik része methotrexat+sulphasalazin kombinációban részesült. A szérumszint mindkét csoportban 50%-kal emelkedett. Az összkoleszterin szintje is magasabb lett, de a koleszterin/HDL-arány csökkent (42). A HDL-szint 25%-kal alacsonyabb volt az aktív betegcsoportban a remisszióban lévő betegekhez képest. Georgiadis és munkatársai 58 DMARD naív beteget kezeltek methotrexattal és prednisonnal, 63 egészséges kontrollhoz hasonlították őket. Egyéves kezelés után az összkoleszterin és a HDL-szintje emelkedett, míg a koleszterin/HDL-arány csökkent (43). Korábbi vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a methotrexat gátolja a haboséjtképződést azáltal, hogy elősegíti a makrofágokból a koleszterin kiáramlást (44). A TNF- α jelentős szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban. Ennek gátlása lehetővé teszi annak vizsgálatát, hogy milyen hatást gyakorol a lipidszintekre. Sijl és munkatársai metaanalízisükben 2004–2010 között infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises betegeket vizsgáltak. Nézték azt, hogy a lipidparaméterek kiindulási időt követően fél évvel, a terápia elhagyása után hogyan alakultak. 15 tanulmányból 5-ben az össz-

koleszterin- és a trigliceridszint növekedett. 14 tanulmányból 9-ben a szérumszintje jelentősen növekedett. A vizsgálatok alapján azt a következtetést vonták le, hogy az összkoleszterin 10%-kal, a HDL-C 6%-kal emelkedett 6 havi anti-TNF- α kezelés során (45). A szérumszint HDL-szint gyorsan emelkedett és a platóját a 6. héten érte el, míg a szérumszint koleszterinszint folyamatosan emelkedett 6 hónapon keresztül (45). Popa és munkatársai infliximab adását követően a PON1 aktivitás növekedését, a HDL antioxidáns kapacitását és a szérumszint HDL koncentrációjának emelkedését észlelték (46). Másik vizsgálatban 3 hónapos kezelés során a szolubilis rekombináns TNF receptor-gátló csökkentette a szérumszint amyloid-A mennyiségét a HDL részecskékben (47). Egy tanulmány arra hívja fel a figyelmet, hogy a TNF- α gátlás dóziszfüggő módon csökkenti az Lp(a) koncentrációt (48). Gabay és munkatársai vizsgálatai szerint az IL-6 receptor blokkolás és a TNF- α útvonalgátlás jelentősen növeli az LDL-koleszterinszintet (49). A 673 RA-beteget 24 hétig vizsgáló AMBITION-tanulmányban az IL-6 receptor antagonistá tocilizumab lipidekre gyakorolt hatását hasonlították össze methotrexat monoterápiával, és azt találták, hogy a tocilizumab LDL-C- és trigliceridszint emelkedést eredményezett (50). Az átlagpopulációban vizsgálták azokat a mutációkat, amelyek az IL-6 receptor szignál csökkenésével járnak. Ezek a tanulmányok nem mutattak kapcsolatot a single nukleotid polimorfizmus (SNP) és a lipidváltozások között (51, 52). Sőt a tanulmányokban azt észlelték, hogy ezen mutációt hordozóknál csökken a kardiovaszkuláris rizikó.

A rheumatoid arthritisben alkalmazott anti-TNF- α kezelések lipidszintekre gyakorolt hatásairól nem egységes az irodalom. Ajeganova és munkatársai sem 12 hónapos infliximab, sem adalimumab, sem etanercept kezelés során nem észleltek szignifikáns változást az apoB/apoA1 hányadosban. Más adatok szerint az etanercept és az adalimumab tendenciájában kedvező, de nem szignifikáns hatású az aterogén indexre, míg az infliximab hosszú távon inkább rontja a lipidstátust, vagy közömbös hatású arra (53). A klinikailag nonresponderekben az aterogén index tendenciájában inkább növekszik, míg

a responderek körében inkább csökken (54).

A CD20 elleni antitest, a rituximab rheumatoid arthritises betegekben az összkoleszterinszintet 8,5%-kal csökkentette, míg a HDL-C szintjét 35%-kal növelte. Ezen kívül kedvezően változott a HDL összetétele, csökkent a szérumb amyloid-A tartalma (55). A rituximab 6 hónapos alkalmazása során nemcsak az RA gyulladási tünetei javultak, hanem egyúttal a jól reagáló betegcsoportban a proaterogén HDL-ből kedvezőbb összetételű, kevésbé aterogén HDL kialakulását észlelték. Az apoB/apoA-1 arány szignifikánsan, 9%-kal csökkent a jól reagáló betegek körében, egyúttal a szérumb amyloid-A-szint is csökkent (56).

Fázis III. tanulmányban a Janus kinázát gátló tofacitinibbel rheumatoid arthritises betegekben 21%-os LDL- és 14%-os HDL-szint emelkedést észleltek. McInnes és munkatársai 111 aktív stádiumban

levő rheumatoid arthritises beteg 12 hetes vizsgálata során azt észlelték, hogy a tofacitinib az összkoleszterin, az LDL és HDL-C, az ApoA-1 és a triglicerid szintjének emelkedését eredményezte, ezt a lipidhatást atorvastatin hozzáadása gyorsan rendezte (57). Sandborn és munkatársai ulceratív colitisben alkalmazva a tofacitinibet az LDL és a HDL szérumszintjeinek dóziszfüggő emelkedését észlelték (58). Kremer és munkatársai vizsgálatukban arra hívták fel a figyelmet, hogy a rheumatoid arthritises betegekben alkalmazott tofacitinib hatására a lipidváltozás már két héten belül megtörtént, és a 6-8. hétre érte el a platóját (59).

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a rheumatoid arthritis megfelelő kezelésével a gyulladós dyslipidaemia korrekciója jön létre, de ennek hosszú távú hatását a kardiovaszkuláris eseményekre még nem vizsgálták. A jövőben multicentrikus prospektív

tanulmányok szükségesek ennek a megítélésére. Feltételezhető, hogy a kezelés hatására létrejövő mennyiségi és minőségi lipidváltozások lassíthatják az ateroszklerózis folyamatát.

Úgy tűnik az eddigi vizsgálatok alapján, hogy ezen betegek lipidparamétereinek közül a kardiovaszkuláris rizikó megítélésére leginkább a koleszterin/HDL-arány használható. Ezen paraméter követésével és normalizálásával reméljük, hogy a jövőben eredményesen küzdhetünk nemcsak a gyulladós alapbetegség, hanem az ennek következtében kialakult dyslipidaemia által kiváltott kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében is.

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R116.
- Beisiegel U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl A): A20–A23.
- Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401–410.
- Parsy D, Dracon M, Cachera C, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 51–56.
- Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, et al. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 307–315.
- Guo ZG, Li C, Zhong JK, et al. Laboratory investigation of dysfunctional HDL. *Chem Phys Lipids* 2012; 165: 32–37.
- Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013.
- Meune C, Touze E, Trinquart L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1309–1313.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1524–1529.
- http://www.escardio.org/communities/eacpr/toolbox/health-professionals/Pages/SCORE-Risk_Charts.aspx 2012.
- <http://assign-score.com/estimate-the-risk> 2008.
- <http://qrisk.org>, <http://qrisk.org> 2012.
- <http://www.framinghamheartstudy.org> 2013.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–580.
- Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2012; 53: 1755–1766.
- Heldenberg D, Caspi D, Levitov O, et al. Serum lipids and lipoprotein concentrations in women with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1983; 2: 387–391.
- Lorber M, Aviram M, Linn S, et al. Hypocholesterolaemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 250–255.
- Kavanaugh A. Dyslipoproteinaemia in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 551–552.
- Lakatos J, Hárságyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1988; 23: 93–96.
- Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004; 31: 1746–1753.
- Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1701–1704.
- White D, Foye S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 2006; 119: U2125.
- Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2761–2767.
- Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1633–1638.
- Peters MJ, Voskuyl AE, Saitta N, et al. The interplay between inflammation, lipids and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: why ratios may be better. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1440–1443.
- van Holm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 184–188.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid

- arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 67: 1310–1314.
29. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 482–487.
 30. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45: 1169–1196.
 31. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 8–13.
 32. Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF- α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine* 2012; 58: 424–430.
 33. Carpentier YA, Scruel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 153–158.
 34. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1881–1888.
 35. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1157–1162.
 36. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. 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.
 37. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2541–2549.
 38. Ahmad S, Garg S, Dhar M, et al. Predictors of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Vasa* 2012; 41: 353–359.
 39. Toms TE, Panoulas VF, Smith JP, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1025–1032.
 40. Toms TE, Smith JP, Panoulas VF, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are strong predictors of inflammation and dyslipidemia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39: 218–225.
 41. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002; 113: 188–193.
 42. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 842–845.
 43. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment—a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R82.
 44. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3675–3683.
 45. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF- α blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 393–400.
 46. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1503–1507.
 47. van Eijk IC, de Vries MK, Levels JH, et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1324–1330.
 48. Sattar N, Crompton P, Cherry L, et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 831–839.
 49. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381: 1541–1550.
 50. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88–96.
 51. Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet* 2012; 379: 1214–1224.
 52. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379: 1205–1213.
 53. Popa CD, Arts E, Fransen J, et al. Atherogenic index and high-density lipoprotein cholesterol as cardiovascular risk determinants in rheumatoid arthritis: the impact of therapy with biologicals. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 785946.
 54. Jannitski A, Visman IM, Peters MJ, et al. Beneficial effect of 1-year etanercept treatment on the lipid profile in responding patients with rheumatoid arthritis: the ETRA study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1929–1933.
 55. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 705–710.
 56. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 560–565.
 57. Mchnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study. *Ann Rheum Dis* 2013.
 58. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 616–624.
 59. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 970–981.