

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

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

Obezita a reumatoidná kachexia

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

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

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

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

Úloha adipokínov

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

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

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

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