

Temeljni mehanizmi i manifestacije endotelne disfunkcije u autoimunim bolestima

Roberta Višević^{1,*}, Martina Mihalj^{2,*}, Sanja Novak², Anita Ćosić², Marinko Žulj², Sanela Unfirer²,
Ines Drenjančević²

¹Klinički odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti
Kliničkoga bolničkog centra Osijek

²Katedra za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

*Jednak doprinos autora

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Ines Drenjančević, dr. med.
Medicinski fakultet Osijek
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek
E-adresa: ines.drenjancevic@mefos.hr

Pregledni članak

UDK 616-006

Prispjelo: 12. lipnja 2013.

Autoimune bolesti (AIB) predstavljaju rastući zdravstveni problem s očekivanom kumulativnom prevalencijom od 7.6 do 9.4%. Tijekom posljednja tri desetljeća napredak u prevenciji i ranoj dijagnostici AIB-a, kao i nove metode liječenja, doveli su do značajnoga smanjenja smrtnosti te produženoga životnog vijeka. Međutim, povećana učestalost kardiovaskularnih bolesti (KVB) u toj skupini bolesnika sada postaje vodeći uzrok smrtnosti u sklopu AIB-a. Dosadašnje studije pokazale su da tzv. „tradicionalni rizični čimbenici“ za KVB i dugotrajna kortikosteroidna terapija ne mogu u potpunosti objasniti povećanu učestalost uznapredovale ateroskleroze te sugeriraju kako prolongirana sustavna upalna reakcija i prisutnost proupalnih citokina dovode do disfunkcije vaskularnoga endotela.

Zbog svega navedenoga, liječenje autoimunih bolesti treba usmjeriti ne samo na liječenje osnovne bolesti, već i na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Razina prioriteta je identična onoj u bolesnika s dijabetes melitusom.

Ključne riječi: Endotel, vaskularni – fiziologija, patofiziologija; Ateroskleroza – etiologija, genetika, patofiziologija; Autoimune bolesti – patofiziologija, liječenje, prevencija

Autoimune bolesti (AIB) predstavljaju rastući zdravstveni problem u razvijenim zemljama kao i u zemljama u razvoju. Zahvaćaju uglavnom mladu, radno aktivnu, predominantno žensku populaciju i značajan su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Kronični i sistemski tijek bolesti smanjuju kvalitetu života i radnu sposobnost pojedinca zbog čega prevencija i liječenje AIB-a imaju veliko društveno-ekonomsko značenje. Do danas je u kliničkoj praksi opisano preko 80 različitih AIB-a. Iako su neke AIB rijetke, kumulativna učestalost AIB-a u SAD-u iznosi 5-8% (1). Epidemiološke studije provedene u različitim europskim zemljama u skladu su s podacima iz SAD-a (2,3). Meta analizom iz 2009. godine zaključeno je da su prevalencije dobivene u studijama zasnovanim na bolničkim registrima podcijenjene, te ona predviđa

prevalenciju od 7.6–9.4%, ovisno o faktoru korekcije (3). Učestalost i pojavnost AIB-a u stalnom je porastu i pretpostavlja se kako će u idućemu desetljeću AIB postati druge najčešće bolesti, iza kardiovaskularnih. Razvoj novih lijekova značajno je unaprijedio liječenje AIB-a, posebice uznapredovalih i refraktornih oblika. Biološki lijekovi ulaze u skupinu najprodavanijih lijekova na svijetu sa stalnim porastom tržišta, što dodatno povećava zanimanje zdravstvene, farmaceutske i znanstvene zajednice za AIB. Pojedinci koji pate od AIB-a imaju kraći životni vijek u usporedbi s općom populacijom, najčešće zbog posljedica preuranjenih kardiovaskularnih incidenata (4).

Tijekom posljednja tri desetljeća, napredak u prevenciji

TABLICA 1.
Čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze*

1. Tradicionalni

Nepromjenjivi

Dob

Spol

Nasljeđe

Promjenjivi**

Pušenje

Povišen krvni tlak

Dislipidemija

Šećerna bolest

Debljina

Sedentarni način života

2. Povezani s lijekovima

Kortikosteroide

Imunosupresivni lijekovi

Biološki lijekovi

3. Povezani s osnovnom bolesti

Trajanje bolesti

Pušenje

Prisutnost auto-antitijela

↑↑ CRP

↑↑ Fibrinogena

↑↑ Citokini, ↑↑ kemokini, ↑↑ adipokini

↑↑ Adhezijske molekule

↑↑ Proteaze

↑↑ Homocistein

↓↓ Vitamin B12, ↓↓Folna kiselina

↑↑ Prolaktin

↑↑ - povišena razina; ↓↓ - snižena razina;

*Na koje se može utjecati liječenjem i promjenama životnih navika

**Modificirano prema Murdaca G et al. *Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases.*

Atherosclerosis. 2012 Oct;224(2):309-17

i ranoj dijagnostici AIB-a, kao i nove metode liječenja, doveli su do značajnoga smanjenja smrtnosti te produženoga životnog vijeka. Međutim, iako je životni vijek oboljelih produžen, opservacijske epidemiološke studije govore o povećanoj učestalosti kardiovaskularnih bolesti (KVB) u toj skupini bolesnika (4-6). Čimbenici rizika za KVB u oboljelih od AIB-a dijele se na ove: 1) tradicionalne čimbenike rizika, 2) čimbenike rizika povezane s liječenjem, 3) čimbenike rizika povezane s bolesti (Tablica 1.) (5). Iste su studije pokazale da tzv. „tradicionalni rizični čimbenici“ za KVB i dugotrajna kortikosteroidna (KS) terapija ne mogu u potpunosti objasniti povećanu učestalost uznapredovale ateroskleroze i štetnih kardiovaskularnih događaja (7-9). Stoga

TABLE 1

Risk Factors for Development of Atherosclerosis*

1. Traditional

Unchangeable

Age

Gender

Heredity

Changeable**

Smoking

Hypertension

Dyslipidemia

Diabetes

Obesity

Sedentary life style

2. Connected to medications

Corticosteroids

Immunosuppressants

Biological medications

3. Related to primary disease

Duration of the disease

Smoking

Presence of auto-antibodies

↑↑ C-reactive protein

↑↑ Fibrinogens

↑↑ Cytokines, ↑↑ chemokines, ↑↑ adipokines

↑↑ Adhesion molecules

↑↑ Proteases

↑↑ Homocystein

↓↓ Vitamin B12, ↓↓Folic acid

↑↑ Prolactin

↑↑ - increased level; ↓↓ - decreased level;

*Which can be influenced by treatment or change of life style

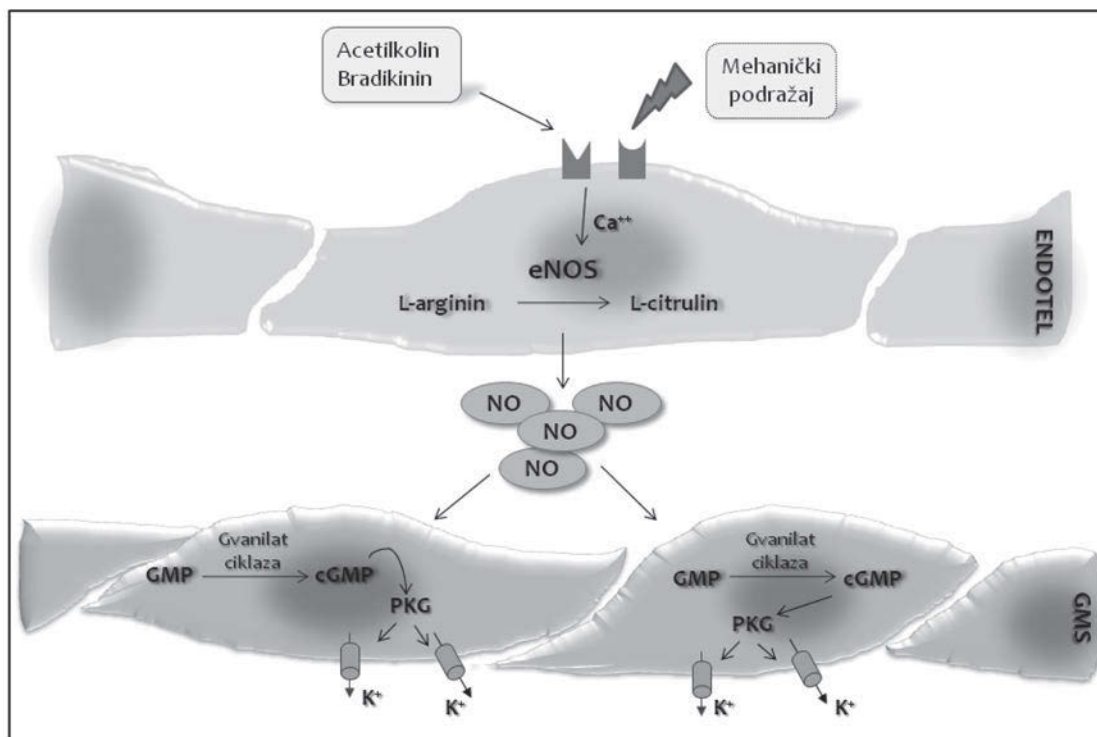
**Adapted from Murdaca G et al. *Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases.*

Atherosclerosis. 2012 Oct;224(2):309-17

se može zaključiti kako prolongirana sustavna upalna reakcija i prisutnost proupalnih citokina, kao posljedice osnovne bolesti, dovode do disfunkcije vaskularnoga endotela (4). Endotelna disfunkcija je u AIB-u prisutna prije vidljivih morfološki aterosklerotskih promjena na krvnim žilama i predstavlja početni događaj u razvoju ateroskleroze.

1. Endotelna (dis)funkcija

Endotelne stanice oblažu unutrašnjost krvožilnoga sustava i imaju ključnu ulogu u regulaciji vaskularnoga tonusa. Osim toga, endotelne stanice reagiraju na fizičke i kemijske podražaje u cirkulaciji i reguliraju homeostazu



SLIKA 1.

Mehanizam sinteze i djelovanja dušičnoga monoksida (NO) na vaskularni tonus

Dušični monoksid (NO) sintetizira se konverzijom aminokiseline L-arginin u L-citrulin uz pomoć enzima endotelne NO-sintetaze (eNOS). Susljedno, NO difundira u glatke mišićne stanice te dovodi do sinteze cGMP, aktivacije protein kinaze G (PKG), te posljedične aktivacije o kalciju ovisnih kalijevih kanala što vodi hiperpolarizaciji i relaksaciji. Sintezu NO-a moduliraju razne vazoaktivne tvari, uključujući acetilkolin, serotonin, bradikinin, promjene protoka itd. GMS – glatka mišićna stanica.

FIGURE 1

The mechanism of the synthesis and effects of nitric oxide (NO) in vascular tone

tekućina, sustav zgrušavanja (hemostazu), recirkulaciju stanica, te imunološke i upalne odgovore (10). Ozljeđa endotela, njegova aktivacija ili disfunkcija jesu ključni događaji u mnogim patološkim stanjima, uključujući aterosklerozu, gubitak funkcije polupropusne membrane i tromboemboliju (11).

Endotelne stanice reagiraju na mehanički podražaj uzrokovan promjenama tlaka i protoka te na brojne vazoaktivne tvari poput acetilkolina, serotonina i bradikina, koji dovode do stvaranja dušikovoga monoksida (NO) i posljedične vazodilatacije (Slika 1.). NO se sintetizira konverzijom aminokiseline L-arginina u L-citrulin uz pomoć enzima endotelne NO-sintetaze (eNOS) koja je konstitucijski prisutna u endotelu (10). Susljedno, NO difundira u glatke mišićne stanice te dovodi do sinteze cGMP-a, aktivacije protein kinaze K, te posljedične aktivacije o kalciju ovisnih kalijevih kanala što vodi hiperpolarizaciji i relaksaciji. Osim vrlo bitne uloge u regulaciji vaskularnoga tonusa, NO ima i druge važne učinke

poput proliferacije glatkih mišićnih stanica, regulacije upalnoga odgovora, aktivacije trombocita, itd. (12-14). Aktivirane endotelne stanice mogu sintetizirati proupalne citokine i izražavati stanične adhezivne molekule koje privlače upalne stanice (monocite i T limfocite) što je jedan od bitnih događaja u razvoju ateroskleroze.

Endotelna disfunkcija nastaje kao posljedica oštećenja endotela te rezultira patološkim odgovorom na podražaj acetilkolinom, prostaciklinom (PGI_2), endotelinom (ET-1), itd. Postoje dokazi kako endotelna disfunkcija prethodi kliničkoj pojavi ateroskleroze, stoga se danas testiranje endotelnoga odgovora na acetilkolin (FBF – eng. *Forearm blood flow* nakon i. a. aplikacije acetilkolina) ili promjenu protoka (FMD – eng. *Flow mediated dilatation*) koristi kao bitan prediktor kardiovaskularnoga rizika (10).

2. Medijatori oštećenja endotela

Najvažniji su čimbenici koji uzrokuju endotelnu disfunkciju: oksidirani lipoproteini (ox-LDL), lipopolisaharidi, interleukin 1 (IL-1), tumorski faktor nekroze α (TNF α), C reaktivni protein (CRP), slobodni kisikovi i dušikovi radikali, nikotin i drugi spojevi iz dima cigareta te povišene koncentracije plazmatskoga homocisteina (15, 16).

Endotelne stanice sadrže brojne mehanoreceptore čiji podražaj dovodi do različitih strukturnih i funkcionalnih promjena stanice (17). Mehano-senzitivne putove reguliraju transkripcijski faktori koji posljedično dovode do ekspresije približno 2000 gena te modulacije staničnoga odgovora (1). Jedan od najznačajnijih transkripcijskih faktora jest nuklearni faktor kappa B (NF κ B). Aktivacija navedenih receptora također mijenja ekspresiju integrina i adhezijskih molekula na površini stanice, a dovodi i do promjena u sastavu izvanstaničnoga matriksa (18).

Dokazano je kako oksidirani lipoproteini oštećuju endotelne stanice, imaju proupalni učinak, potiču lučenje citokina te sintezu adhezijskih molekula što za posljedicu ima migraciju i proliferaciju monocita i T limfocita, apoptozu i nekrozu endotelnih stanica krvnih žila i glatkih mišićnih stanica (19).

Reaktivni kisikovi radikali imaju jednu od ključnih uloga u nastanku ED-a (20), a najveći izvor kisikovih radikala jesu nikotinamid dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaza, ksantin oksidaza, mitohondriji i u nekim slučajevima eNOS (16, 21, 22). U fiziološkim uvjetima slobodni radikali nastaju kao nusprodukti različitih metaboličkih procesa, ali se pomoću antioksidativnih sustava uspješno uklanjaju iz organizma (superoksid dismutaza (SOD), glutation, vitamin E, vitamin C, katalaza, peroksidaze) (23). Stimulacija endotelnih stanica angiotenzinom II, slobodnim masnim kiselinama, protein kinazom C, oksidiranim lipoproteinima i povišenom razinom glukoze dovodi do stvaranja visoke količine reaktivnih kisikovih radikala koji remete ravnotežu produkcije/razgradnje kisikovih radikala i dovode do ED-a (24).

3. Mehanizmi nastanka i razvoja ateroskleroze

Ateroskleroza je kompleksna bolest koja nastaje kao rezultat međudjelovanja različitih okolišnih faktora (prehrana, pušenje, stres, nedostatak tjelovježbe...) uz genetsku podlogu. Identificirani su mnogi geni čija međusobna interakcija ima značajnu ulogu u njezinoj patogenezi. Rane lezije ateroskleroze sastoje se od subendotelnih nakupina makrofaga punih kolesterola, pod nazivom 'pjenaste stanice' (25). Kod ljudi, takve 'masne' lezije obično možemo pronaći u aorti u prvome desetljeću života,

koronarnim arterijama u drugom desetljeću i u cerebralnim arterijama u trećemu ili četvrtomu desetljeću (26). Zbog razlike u dinamici protoka krvi, postoje mjesta na kojima češće dolazi do stvaranja lezija u arterijama (27). Masne nakupine koje se javljaju kao začetak lezije nisu klinički značajne, ali to postaju kada dođe do izrazito velikoga nakupljanja lipida koji stvaraju nekrotični debrisi epitelnih i glatkih mišićnih stanica i makrofaga (28, 29). Nakupljaju se makrofagi, limfociti (25), dolazi do lučenja citokina (30-32), matriks metaloproteinaza, stvaranja 'vlaknastih lezija' koje obično imaju "vlaknastu kapu" sastavljenu od glatkih mišićnih stanica i dodatno stvorenoga izvanstaničnoga matriksa koji zatvara 'nekrotičnu jezgru'. Stalna prisutnost kisikovih radikala dodatno pospješuje oštećenje endotela (20) i glatkih mišićnih stanica i povećava površinu plaka. Plak u konačnici postaje nestabilan i lako puca, što može dovesti do stvaranja ugrušaka (33).

Ateroskleroza je pokazatelj preranoga biološkog starenja (34). Prije razvoja suvremene imunologije i molekularne biologije, ateroskleroza je jednodimenzionalno opisivana kao poremećaj uzrokovan isključivo nakupljanjem povećanih količina kolesterola u krvnim žilama. Danas se zna kako su patofiziološki mehanizmi nastanka ateroskleroze mnogostruki i ona se smatra upalnom bolešću. Proupalni citokini i drugi stanični medijatori sudjeluju u njezinome nastanku i progresiji (35).

Stanice nespecifične imunosti stimulirane endogenim faktorima prolaze transformaciju, izazivaju oksidativni stres i proces neenzimatske glikozilacije te aktiviraju stanice adaptivne imunosti na granici ateroma. Takav mikrookoliš pogoduje stvaranju aterosklerotskih plakova. Aterosklerotski plak građen je od velikoga broja aktiviranih upalnih stanica, a najbrojniji su makrofazi i leukociti (36). Aktivnost izlučivanja navedenih stanica u plaku je velika, a najčešće luče proupalne citokine i proteaze koji razgrađuju izvanstanični matriks. Nove lezije stvaraju se zbog promjena u endotelu izazvanih oksidacijom lipida. Lezije se najčešće stvaraju na račvanju arterije, gdje je oblik endotelnih stanica nepravilan i stres uzrokovan napetošću najveći (eng. *shear stress*) (27). Endotelne promjene dovode do pojačane ekspresije adhezijskih proteina i izlučivanja kemokina, što rezultira nakupljanjem monocita i limfocita u subendotelnome prostoru. Kako lezija napreduje, nakuplja se nekrotično tkivo i pojačava se oksidacija lipida. Tako oksidirane lipide preuzimaju makrofagi i na taj način nastaju pjenaste stanice. U ranome stadiju aterosklerotske lezije, pjenaste stanice su najbrojnije i čini se najaktivnije (37). Pretvorba makrofaga u pjenaste stanice također je praćena visokom produkcijom reaktivnih kisikovih radikala, kako od makrofaga, tako i od epitelnih stani-

ca. U cijelom procesu stvaranja aterosklerotskih plakova sudjeluju mijeloperoksidaze, sfingomijelaze i sekretorne fosfolipaze. Mijeloperoksidaze pri tome stvaraju hipoklornu kiselinu i tirozilne radikale, a LDL, modificiran mijeloperoksidazama, hvata se za makrofage (38). Sfinjomijelaze potiču agregaciju lipoproteina, što rezultira dužim zadržavanjem i pojačanim unosom lipoproteina od samih makrofaga (39). Na kraju sekretorna fosfolipaza potiče oksidaciju LDL-a što kod transgeničnih miševa s povećanom ekspresijom sekretorne fosfolipaze dovodi do nastanka bolesti (40). Makrofagi uzimaju oksidirani LDL pomoću SR-A i CD36 receptora (41, 42), a njihova je ekspresija regulirana peroksisom aktiviranim proliferirajućim receptorom- γ , transkripcijskim faktorom čiji su ligand oksidirane masne kiseline i citokini, kao što su tumorski faktor nekroze- α (TNF- α) i interferon- γ (INF- γ) (31).

U aterosklerotskoj leziji postoje dvije skupine makrofaga M1 i M2 (43). M1 makrofazi potiču upalu, lako se aktiviraju lipopolisaharidom u prisutnosti INF- γ i luče velike koncentracije IL-2, IL-23, IL-6, IL-1 i TNF- α . M2 makrofagi u prisutnosti IL-4, IL-13, IL-1 i vitamina D3 luče velike količine IL-10 i ekspimiraju receptore za manozu, arginazu i SR-A i CD36 receptore (32). Smatra se kako neravnoteža između te dvije subpopulacije može dovesti do nastanka bolesti. U aterosklerotskim plakovima dolazi do velikog lučenja proupalnih citokina. Jedan od važnijih u samoj patogenezi je tumorski faktor nekroze- α (TNF- α). TNF- α regulira staničnu proliferaciju, preživljenje, diferencijaciju i staničnu apoptozu, a time regulira i daljnji slijed reakcija u nastanku bolesti. Makrofagi luče TNF- α na podražaj *Toll like* receptora (TLR). TNF- α se smatra glavnim regulatorom produkcije proupalnih citokina. Smanjenjem lučenja TNF- α dolazi do smanjenja formacije lezija (44).

Stimulacija interleukinom 1 (IL-1) pojačava adheziju limfocita za epitelne stanice, migraciju makrofaga i potiče sporu progresiju upalnih procesa u aterosklerozi (32). Interleukin 12 proizvode makrofagi plaka, a on potiče diferencijaciju i proliferaciju NK stanica i limfocita T. Zapaženo je da IL-12 u plaku aorte dovodi do povećanja aterosklerotskih lezija. IL-18 potiče lučenje INF- γ koji ubrzava razvoj ateroskleroze.

Osim proupalnih citokina, na mjestu plaka također dolazi i do lučenja antiupalnih citokina IL-10 i transformirajućega faktora rasta β (TGF- β) koji imaju protektivnu ulogu i mogući su potencijalni lijek koji bi usporio progresiju ateroskleroze.

Nakon stvaranja pjenastih stanica i intenzivnoga lučenja citokina dolazi do povećanja mase izvanstaničnoga ma-

triksa te se oblikuje vlaknasta kapa, ili takozvani plak, koji zatvara nekrotičnu koru (45). Glatke mišićne stanice također povećavaju svoju masu uzimanjem izvanstaničnih lipida (najčešće kolesterola i estera). Citokini i faktori rasta koje luče makrofagi i limfociti T djeluju na povećanu proliferaciju i migraciju glatkih mišićnih stanica, ali i povećanje proizvodnje izvanstaničnoga matriksa.

Postoji nekoliko rizičnih faktora koji pospješuju nastanak aterosklerotskih plakova, a to su povećana razina homocisteina, hipertenzija i povećana razina hormona u krvi (46). Povećani krvni tlak diže razinu angiotenzina II, koji direktno potiče proizvodnju izvanstaničnoga matriksa, ali visoki krvni tlak također povećava razinu faktora rasta trombocita koji povećavaju proliferaciju glatkih mišićnih stanica (47). Dokazano je kako estrogen ima zaštitnu ulogu u nastanku ateroskleroze (48).

Unutar aterosklerotskoga plaka odvija se apoptoza i nekroza stanica. Mehanizam rane apoptoze makrofaga nije još sasvim razjašnjen. Teško je detektirati makrofage u apoptozi zbog brzoga fagocitiranja apoptotičnih stanica od susjednih makrofaga. Nedostatak fosfolipaze C γ 3 rezultira povećanim stupnjem apoptoze makrofaga izazvanim oksidiranim LDL-om što rezultira smanjenjem lezija (49). Stoga stimulacija fosfolipaze C γ 3 ima potencijal u liječenju ateroskleroze.

U ranoj fazi apoptoze SR-A ima protektivnu ulogu, dok u kasnijoj fazi dolazi do aktiviranja apoptoze u mnogim makrofagima i endotelnim stanicama, ali osim apoptoze prisutna je i nekroza koja dovodi do destabilizacije plaka (33). Makrofagi aktivirani SR-A-om čiste plak od mrtvih stanica i smiruju upalu. Pridonose napretku bolesti, smanjuju fibroznu kapu i nekrozu koru, što vodi pojačanome upalnom odgovoru i aktivira apoptozu glatkih mišićnih stanica, endotelnih stanica i leukocita unutar plaka aktivirajući Fas ligand (50). Takav aktivirani plak lako puca i inducira trombozu (33). Makrofagi smanjuju razinu sinteze kolagena intime izlučivanjem matriks metaloproteinaza (MMP) (51).

U hiperkolesterolemiji, metabolizam modificiranih lipoproteina u makrofagima je preopterećen i dolazi do nakupljanja slobodnoga kolesterola koji u velikoj koncentraciji postaje toksičan i dovodi do stresa endoplazmatskoga retikuluma. SR-A pri tome sudjeluje u prijenosu signala potičući smrt makrofaga i stvaranje nekrotične kore u aterosklerotskome plaku (52).

Plak na kraju postaje izrazito složen, kalcificiran, s ulceracijama na luminalnoj strani, i krvarenjem (53). Napredne lezije mogu narasti toliko da blokiraju protok

krvi, ali najvažnija klinička komplikacija jest nastanak akutne okluzije zbog stvaranja tromba, što može rezultirati infarktom miokarda.

4. Podloga i manifestacije endotelne disfunkcije u AIB-u

Klinički tijek AIB-a karakterizira ubrzana i preuranjena ateroskleroza te različite vaskulopatije (54-56). Endotelna disfunkcija je poveznica između dvije, na prvi pogled, različite grupe bolesti. Disfunkcija endotela se javlja rano u obje skupine bolesnika, prije zglobnih i općih simptoma u oboljelih od AIB-a, te prije aterosklerotskih posljedica na ciljnim organima kod KVB-a. Poznato je kako medijatori upale pokreću mehanizme razvoja endotelne disfunkcije u navedenim bolestima. Pod utjecajem upalnih medijatora poput čimbenika nekroze tumora α (TNF α), interleukina 1 (IL-1), C reaktivnoga proteina (CPR-a) te CD40/CD40L interakcije, dolazi do aktivacije endotelne stanice koje na svojoj površini izražavaju stanične adhezijske molekule (ICAM-1 – *Intracellular Adhesion Molecule 1*, VCAM-1 – *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*, *E-selectin*) koje zatim potiču adheziju i infiltraciju monocita te progresiju ateroskleroze (57).

Autoimunost ima značajnu ulogu u razvoju i napredovanju ateroskleroze. Smatra se da su tipične AIB, kao reumatoidni artritis (RA) i sistemski eritematozni lupus (SLE), koje se još nazivaju i „prototipovi autoimunih bolesti“, ekvivalentne koronarnoj bolesti (kao npr. dijabetes melitus) (58). Razlozi tome su višestruki, a neki će od njih biti navedeni u daljnjem tekstu.

Posljedično kroničnoj upali, oboljeli od RA-a imaju povišene vrijednosti LDL-a i snižene vrijednosti HDL-a, te povišene vrijednosti reaktanata akutne faze upale kao što je CRP u serumu prije pojave zglobnih simptoma (59, 60). Uz poremećeni metabolizam lipoproteina u RA-u, često se rano javljaju i inzulinska rezistencija, metabolički sindrom te povećana sinteza adiponektina (proaterogenoga hormona), koji pridonose oštećenju vaskularnoga endotela i posljedično ubrzanoj aterosklerozi (61, 62). Pušenje, jedan od tradicionalnih čimbenika rizika za aterosklerozu, također je i jedan od neovisnih čimbenika rizika za RA te pogoršanje RA u bolesnika s pozitivnim anticitrulinskim antitijelima (63). Akumulacija T i B limfocita te makrofaga, kao i izlučivanje proupalnih citokina TNF- α , IL-1, interleukina 6 (IL-6), interferona γ (IFN γ), kemokina i adhezijskih molekula sudjeluju u razvoju sinovitisa prisutnoga kod RA, kao i u stvaranju aterosklerotskoga plaka (64). Klonalna proliferacija CD4⁺CD28^{null} T limfocita prisutna je i u razvoju RA, kao i u razvoju ateroskleroze (65). U bolesnika s

akutnim koronarnim sindromom (AKS) T stanice pojačano luče IFN- α koji je i sam snažan aktivator monocita. Klonalne T stanice u bolesnika s AKS-om prodiru i infiltriraju nestabilni aterosklerotski plak, pridonose smanjenoj sintezi kolagena unutar plaka te tako dodatno slabe fibrinsku kapu plaka (66). Zbog *in vitro* dokazane citotoksičnosti prema endotelnim stanicama, moguće je da klonalne T stanice pridonose endotelnoj disfunkciji u samome plaku (66). Slično ovome, u RA-u postoji stabilna klonalna proliferacija CD4⁺CD28⁻ T stanica koje predominantno luče Th1 citokine, a oni mogu pridonijeti vaskularnoj endotelnoj disfunkciji. CD4⁺CD28⁻ T stanice mogu se detektirati u perifernoj krvi ili sinovijalnoj tekućini bolesnika s RA-om (67, 68). Aktivirani makrofagi u bolesnika s RA-om i u aterosklerotskoj bolesti luče metaloproteinaze; enzime koji cijepaju kolagen (69). Prethodno opisani imunološki mehanizmi dovode do destrukcije zgloba u bolesnika s RA-om te do rupture nestabilnoga aterosklerotskog plaka.

Endotelna disfunkcija zajednička je objema bolestima (RA-u i aterosklerozi) čime se i pokušava objasniti povećana pojavnost kardiovaskularnih bolesti u oboljelih od AIB-a. Ubrzana ateroskleroza kod oboljelih od RA korelira s dužinom trajanja bolesti, aktivnošću bolesti i dugotrajnim kortikosteroidnim liječenjem (70). Oboljeli od RA imaju udvostručen rizik od KVB-a neovisno o tradicionalnim čimbenicima rizika, a kardiovaskularne bolesti se često javljaju kod mlađih bolesnika i obično su asimptomatske (8,71). Prisutnost aterosklerotskoga plaka u karotidnim arterijama te kalcifikati koronarnih arterija češći su u oboljelih od RA u odnosu na opću populaciju (72, 73). Reumatoidni artritis nosi povećan rizik za kongestivno srčano zatajenje. Podatci iz Mayo klinike govore kako srčano zatajenje češće razvijaju bolesnici s pozitivnim reuma faktorom (RF), neovisno o prisutnosti drugih čimbenika rizika (74). Primjena upalomodificirajućih lijekova (DMARD) i bioloških lijekova u bolesnika s RA-om smanjuje učestalost KVB-a što potvrđuje hipotezu kako kronična upala dovodi do ubrzane ateroskleroze (75, 76, 77). Zbog spoznaje da RA dovodi do ubrzane ateroskleroze, smanjene arterijske popustljivosti i koronarne bolesti srca, mnogi autori preporučuju primarnu prevenciju ateroskleroze u bolesnika s RA-om. Zbog činjenice da je prevalencija ateroskleroze karotidnih arterija u bolesnika s RA-om barem jednaka onoj u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, u budućnosti treba razmisliti i o sekundarnoj prevenciji ateroskleroze (liječenje statinima i acetilsalicilnom kiselinom, stroga regulacija krvnoga tlaka), s ciljem smanjivanja učestalosti kardiovaskularnih incidenata, a time i smrtnosti tih bolesnika (62, 78).

Od SLE-a uglavnom obolijevaju žene generativne dobi

kod kojih nije prisutna generalizirana ateroskleroza. Infarkt miokarda (IM) javlja se kod 6-20% bolesnika sa SLE-om u perimenopausalnoj dobi. Tako visoka incidencija IM-a ne može se objasniti tradicionalnim faktorima rizika (62). Rizični faktori koji pridonose razvoju ateroskleroze i time koronarnoj bolesti jesu starija životna dob prilikom postavljanja dijagnoze, duljina trajanja bolesti, aktivnost bolesti, dužina liječenja KS-a, povišene vrijednosti LDL-a i homocisteina (79). Uz kroničnu upalu koja dovodi do endotelne disfunkcije mehanizmima djelovanja koji su prethodno opisani uz RA, u bolesnika s lupusom nastanku endotelne disfunkcije još pridonose imunokompleksi, lokalna aktivacija komplementa i autoantitijela protiv endotelnih stanica (80, 81). Autoantitijela protiv endotelnih stanica u serumu bolesnika sa SLE-om koreliraju s aktivnosti bolesti, odnosno s kronicitetom, što je indirektan dokaz da kronična upala dovodi do endotelne disfunkcije, a posljedično tome i ateroskleroze (81). Osim povećane incidencije IM-a kod oboljelih od SLE-a, progresivna ateroskleroza se u oboljelih ispoljava i smanjenom arterijskom popustljivošću i hipertrofijom lijevoga ventrikula (82).

Kod oboljelih od antifosfolipidnoga sindroma (APA) antitijela protiv $\beta 2$ glikoproteina (anti- $\beta 2$ -GPI) imaju vodeću ulogu u razvoju endotelne disfunkcije i ubrzane ateroskleroze (83). Navedena protutijela se odlažu u subendotelnu regiju aterosklerotskoga plaka gdje pokreću imunološke procese (60).

Ishemija, oksidativni stres, LDL i anti-endotelna autoantitijela pridonose oštećenju i disfunkciji endotela u pacijenata s progresivnom sistemskom sklerozom (PSS) (62). Navedene promjene prvo zahvaćaju male krvne žile i klinički se ispoljavaju Raynaudovim fenomenom, posebno pri izlaganju hladnoći. Napredovanje bolesti dovodi do sustavne obliterirajuće vaskulopatije bez vaskulitisa. Mikrotromboze i pojačano odlaganje fibrina u stijenke krvnih žila pridonose obliterirajućoj vaskulopatiji, a suženje lumena krvnih žila dalje pogoršava hipoksiju endotelnih stanica. U hipoksičnim uvjetima endotelne stanice pojačano luče trombospondin koji blokira proliferaciju, a potiče apoptozu endotelnih stanica (60). Kliničke posljedice vaskulopatije jesu plućna hipertenzija, sklerodermijska renalna kriza i ishemijske digitalne ulceracije koje značajno pridonose ukupnom mortalitetu i morbiditetu u sklopu PSS-a (84).

5. Zaključak

Povećana učestalost KVB-a u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti ne može se objasniti tradicionalnim čimbenicima rizika razvoja ateroskleroze te dugotraj-

nom terapijom kortikosteroidima. Stoga se vjeruje kako kronična upala prisutna kod oboljelih od RA i SLE pridonosi, uz ostale tradicionalne čimbenike rizika, ranome nastanku i brzom napredovanju ateroskleroze te njenim komplikacijama. Disfunkcija vaskularnoga endotela javlja se vrlo rano u AIB-u, čak i prije pojave specifičnih simptoma pojedinih autoimunih bolesti, te prije morfoloških aterosklerotskih promjena na krvnim žilama. Za sada ne postoji visoko osjetljiv i specifičan biomarker za praćenje endotelne disfunkcije u toj skupini bolesnika, kao što je visoko osjetljivi CRP pouzdani biomarker za procjenu budućih kardiovaskularnih događaja u općoj populaciji.

Liječenje autoimunih bolesti, zbog svega navedenog, treba usmjeriti ne samo na liječenje osnovne bolesti, već i na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Razina prioriteta je identična onoj kod bolesnika s dijabetes melitusom.

ZAHVALA

Rad je izrađen u okviru projekta "Health Impulse" IPA prekogranične suradnje Mađarska – Hrvatska.

LITERATURA

1. NIH: Autoimmune Diseases Research Plan. Dostupno na URL: http://www.niaid.nih.gov/dait/pdf/ADCC_Report.pdf/.
2. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 2009;33:197-207.
3. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29:1-9.
4. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation.* 2007;116:2346-55.
5. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012;224:309-17.
6. Dimitroulas T, Sandoo A, Kitas GD. Asymmetric dimethylarginine as a surrogate marker of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in patients with systemic rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2012;13:12315-35.
7. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, i sur. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006;144:249-56.
8. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, i sur. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2331-7.
9. de Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:675-82.
10. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002;90:40L-48L.

11. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
12. Cockrell A, Laroux FS, Jourde'heuil D, Kawachi S, Gray L, Van der Heyde H, i sur. Role of inducible nitric oxide synthase in leukocyte extravasation in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:684-6.
13. Cornwell TL, Arnold E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibition of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol*. 1994;267(5 Pt 1):C1405-13.
14. de Graaf JC, Banga JD, Moncada S, Palmer RM, de Groot PG, Sixma JJ. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*. 1992;85:2284-90.
15. Bakić M. Uloga endotela u inflamaciji. *Acta medica Medianae*. 2006;45:32-6.
16. Bishop E, Theophilus EH, Fearon IM. In vitro and clinical studies examining the expression of osteopontin in cigarette smoke-exposed endothelial cells and cigarette smokers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:75.
17. Lehoux S, Tedgui A. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels. *J Biomech*. 2003;36:631-43.
18. Goldmann WH. Mechanotransduction in cells. *Cell Biol Int*. 2012;36:567-70.
19. Sata M, Walsh K. Endothelial cell apoptosis induced by oxidized LDL is associated with the down-regulation of the cellular caspase inhibitor FLIP. *J Biol Chem*. 1998; 273:33103-6.
20. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniadis C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem*. 2012;19: 2504-20.
21. Wu TC, Chao CY, Lin SJ, Chen JW. Low-dose dexamethasone, a NADPH oxidase inhibitor, reduces blood pressure and enhances vascular protection in experimental hypertension. *PLoS One*. 2012;7(9):e46067. doi: 10.1371/journal.pone.0046067.
22. Le NT, Corsetti JP, Dehoff-Sparks JL, Sparks CE, Fujiwara K, Abe J. Reactive Oxygen Species, SUMOylation, and Endothelial Inflammation. *Int J Inflam*. 2012;2012:678190.
23. Augustyniak A, Skrzydlewska E. Antioxidative abilities during aging. *Postepy Hig Med Dosw*. 2004;58:194-201.
24. Di Lisa F, Kaludercic N, Carpi A, Menabò R, Giorgio M. Mitochondria and vascular pathology. *Pharmacol Rep*. 2009; 61: 123-30.
25. Xu QB, Oberhuber G, Gruschwitz M, Wick G. Immunology of atherosclerosis: cellular composition and major histocompatibility complex class II antigen expression in aortic intima, fatty streaks, and atherosclerotic plaques in young and aged human specimens. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;56:344-359.
26. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, i sur. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1512-31.
27. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol*. 1999;155:1-5.
28. Seimon T, Tabas I. Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;50(Suppl):S382-7.
29. Kockx MM, De Meyer GRY, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1998;97:2307-15.
30. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. 1998;93:241-52.
31. Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity*. 2005;23:344-6.
32. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011;41:1203-17.
33. van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture--pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res*. 1999;41:334-44.
34. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012;111:245-59.
35. Businaro R, Tagliani A, Buttari B, Profumo E, Ippoliti F, Di Cristofano C, i sur. Cellular and molecular players in the atherosclerotic plaque progression. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1262:134-41.
36. Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Schwartz CJ. Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in pre-lesion stages. *Am J Pathol*. 1979;95:775-92.
37. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*. 1983;52:223-61.
38. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, i sur. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest*. 2000;105:1095-108.
39. Marathe S, Kuriakose G, Williams KJ, Tabas I. Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherogenesis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2648-58.
40. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP, Qiao JH, Mehrabian M, Navab M, i sur. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1284-90.
41. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, i sur. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*. 1997;386:292-6.
42. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, i sur. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*. 2000;105:1049-56.
43. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease: heterogeneity of leukocyte subsets participating in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ J*. 2009;73:994-1001.
44. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, i sur. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005;180:11-7.
45. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
46. Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:1927-43.
47. Negoro N, Kanayama Y, Haraguchi M, Umetani N, Nishimura M, Konishi Y, i sur. Blood pressure regulates platelet-derived growth factor A-chain gene expression in vascular smooth muscle cells in vivo. An autocrine mechanism promoting hypertensive vascular hypertrophy. *J Clin Invest*. 1995;95:1140-50.
48. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997;37:477-515.
49. Wang Z, Liu B, Wang P, Dong X, Fernandez-Hernando C, Li Z, i sur. Phospholipase C β 3 deficiency leads to macrophage hypersensitivity to apoptotic induction and reduction of atherosclerosis in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:195-204.
50. Tabas I. Macrophage apoptosis in atherosclerosis: consequences

- on plaque progression and the role of endoplasmic reticulum stress. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:2333-9.
51. Fic P, Zakrocka I, Kurzepa J, Stepulak A. Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2011;65:16-27.
 52. Devries-Seimon T, Li Y, Yao PM, Stone E, Wang Y, Davis RJ, i sur. Cholesterol-induced macrophage apoptosis requires ER stress pathways and engagement of the type A scavenger receptor. *J Cell Biol*. 2005;171:61-73.
 53. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983;172:173-7.
 54. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2002;1:338-47.
 55. Rhew EY, Ramsey-Goldman R. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus--role of inflammatory mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2006;5:101-5.
 56. Tanasescu C, Jurcut C, Jurcut R, Ghingina C. Vascular disease in rheumatoid arthritis: from subclinical lesions to cardiovascular risk. *Eur J Intern Med*. 2009;20:348-54.
 57. Bacon PA. Endothelial cell dysfunction in systemic vasculitis: new developments and therapeutic prospects. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:49-55.
 58. Nurmohamed MT, Kitas G. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start?. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:881-3.
 59. van Halm JP, Nielen MM, Nurmohamed MT, van Schaardenburg D, Reesink HW, Voskuyl AE, i sur. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:184-8.
 60. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, i sur. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:535-7.
 61. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, De Matias JM, Martin J, i sur. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:596-603.
 62. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, i sur. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev*. 2011;10:416-25.
 63. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, i sur. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010;9:140-3.
 64. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121(10 Suppl 1):S21-31.
 65. Graziani F, Cialdella P, Liuzzo G, Basile E, Brugaletta S, Pedicino D, i sur. Cardiovascular risk in obesity: different activation of inflammation and immune system between obese and morbidly obese subjects. *Eur J Intern Med*. 2011;22:418-23.
 66. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, O'Fallon WM, Maseri A, Goronzy JJ, i sur. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation*. 1999; 100:2135-9.
 67. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest*. 1996; 97:2027-37.
 68. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G, i sur. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation*. 2004;109:2744-8.
 69. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100:2124-6.
 70. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2: 99-106.
 71. Banks M, Flint J, Bacon PA, Kitas GD. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischaemic heart disease [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl 9):S385.
 72. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008;121(10 Suppl 1):S3-8.
 73. Giles JT, Szklo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G, i sur. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R36.
 74. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, Jacobsen SJ, Crowson CS, Ballman KV, i sur. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:412-20.
 75. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2004;110:1774-9.
 76. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1173-7.
 77. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, i sur. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1213-8.
 78. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
 79. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93:513-9.
 80. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F Jr, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:292-7.
 81. Constans J, Dupuy R, Blann AD, Resplandy F, Seigneur M, Renard M, i sur. Anti-endothelial cell autoantibodies and soluble markers of endothelial cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30:1963-6.
 82. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, Lockshin MD, Crow MK, Paget SA, i sur. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation*. 2007;116:419-26.
 83. Matsuura E, Kobayashi K, Yasuda T, Koike T. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Lupus*. 1998;7(Suppl 2):S135-9.
 84. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite AE. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Inflamm Res*. 2011;4: 105-25.

BASIC MECHANISMS AND MANIFESTATIONS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN AUTOIMMUNE DISEASES

Roberta Višević^{1*}, Martina Mihalj^{2*}, Sanja Novak², Anita Ćosić², Marinko Žulj²,
Sanela Unfirer², Ines Drenjančević²

¹Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, University Clinic for Internal Medicine, University Hospital Centre in Osijek

²Faculty Department of Physiology and Immunology, J. J. Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine

*Equal contribution

Corresponding autor

Prof Ines Drenjančević, MD, PhD
Medicinski fakultet Osijek
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Croatia
Email: ines.drenjancevic@mefos.hr

Review article

SUMMARY

Autoimmune diseases (AID) are growing health problem with expected cumulative prevalence of 7.6–9.4%. Improved prevention, early diagnosis and treatment have led to significantly decreased mortality and prolonged life span of AID patients. As a result, increased incidence of cardiovascular diseases is becoming leading cause of early death in AID. Previous studies failed to fully associate progressive atherosclerosis found in AID to the traditional risk factors and treatment related risk factors, suggesting that prolonged inflammation and presence of pro-inflammatory mediators can lead to vascular endothelial dysfunction that precedes the development of atherosclerosis.

Because of high risk of fatal cardiovascular diseases AID treatment should be accompanied by primary and secondary prevention of cardiovascular diseases before the occurrence of clinical signs. The level of priority matches the one in patients suffering of diabetes mellitus.

Key words: Endothelium, vascular – physiology, physiopathology; Atherosclerosis – etiology, genetics, physiopathology; Autoimmune diseases – physiopathology, therapy, prevention and control