

Dyslipidémia u pacientov so SLE a s lupusovou nefritídou: korelácia s cytokínmi

Blažíčková Stanislava a kol.

Systemový lupus erythematosus (SLE)

- autoimunitné ochorenie,
- etiológia predmetom rôznych hypotéz
- Kľúčovým procesom je reakcia imunitného systému na určitý antigen a u vnímavého jedinca spúšťa celú kaskádu autoagresívnych reakcií
- **Incidencia** SLE sa v zahraničných publikáciách odhaduje na **2 – 5** na **100 000 obyvateľov**.¹
Slovensko 3,27 / 100 000 obyvateľov
- **Prevalencia** SLE odhaduje na 30 – 50 prípadov na 100 000 obyvateľov.²
Slovensko 26,18 / 100 000 obyvateľov
- Úmrtnosť pacientov je teraz iba 10% do 10 rokov v porovnaní s 50% úmrtnosťou do 3 rokov v 60-tych rokoch minulého storočia ³

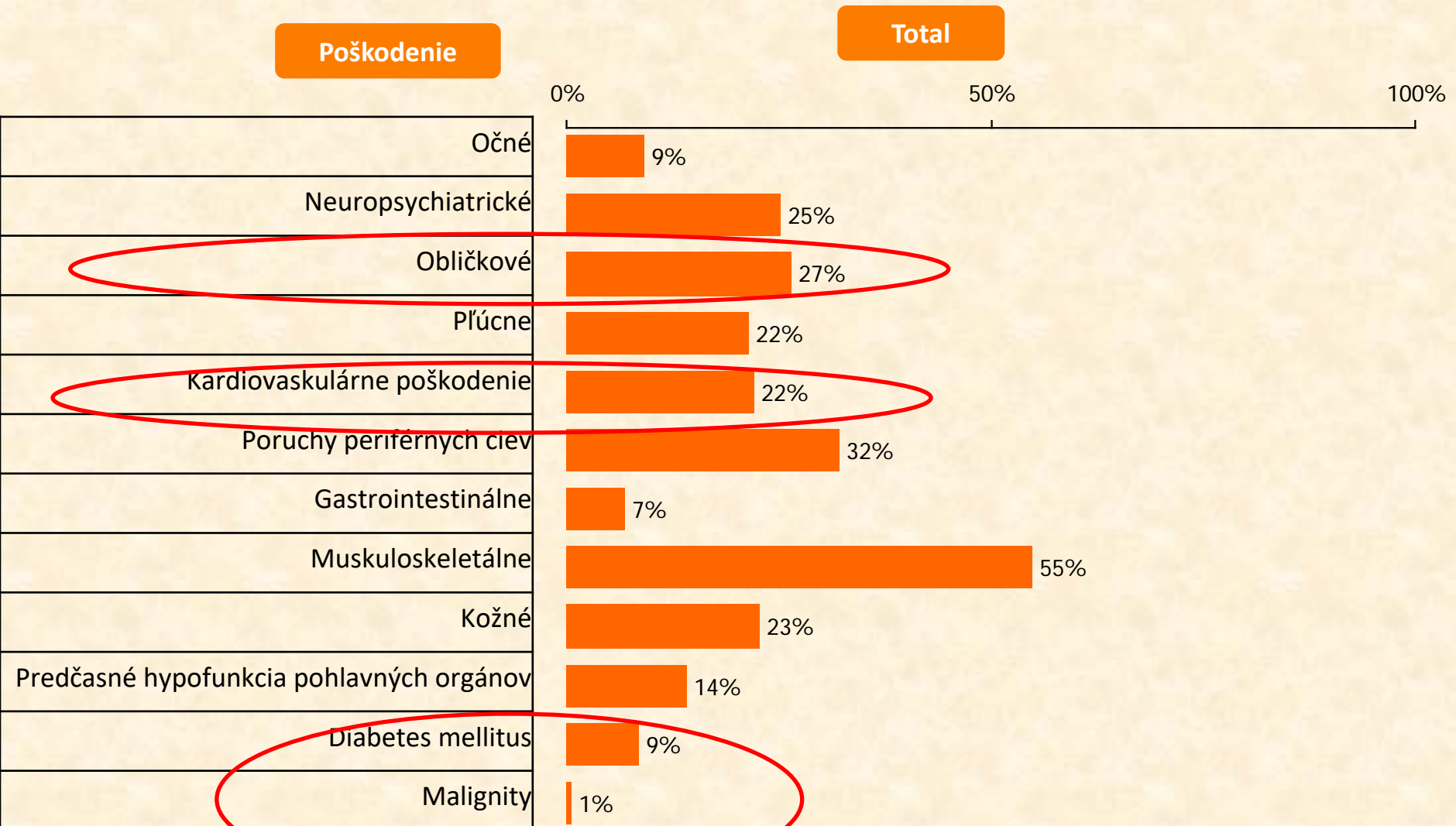
1 Lukáč J et al. Systemový lupus erythematosus. Vnitř Lék 2006;52:7-8

2. Danchenko N et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 2006;15:308–318.

3. Tselios K et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Long term Prospective Study, The Journal of Rheumatology December 2017, 44 (12) 1841-1849;

Trvalé poškodenie v dôsledku SLE

- Podľa postihnutých orgánových systémov

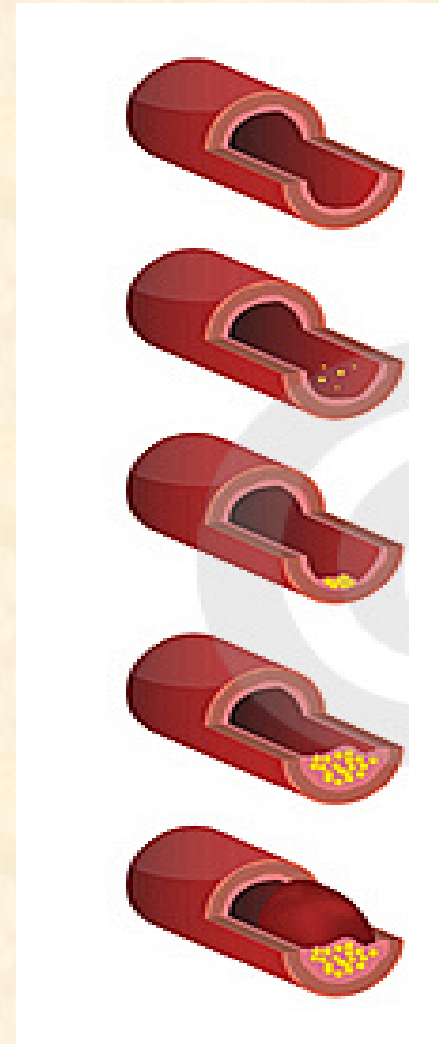


Kardiovaskulárne komorbidity pri SLE

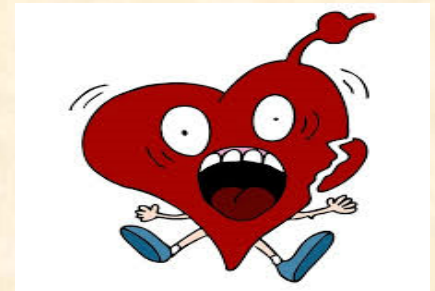
- ✓ subklinická ateroskleróza – 30-40 % (9-16% kontroly)
- ✓ dvojnásobne vyššie riziko IM, kongestívneho SZ, cerebrovaskulárnych chorôb
- ✓ incidencia koronárnej choroby srdca žien so SLE je 5-9-násobne vyššia
- ✓ 35-44 roční pacienti 9-násobne vyššie riziko IM a 1,75x zvýšené riziko CMP

Ateroskleróza

- multifaktorové chronické zápalové ochorenie
- aktivácia imunitného systému
- endotelová dysfunkcia
- hromadenie tukových buniek, lymfocytov, autoprotílátok, autoantigénov, zvýšená tvorba prozápalových cytokínov
anti-oxLDL, anti- β 2-GPI
- zhrubnutie intímy, zužovanie lúmenu, zníženie prietoku, instabilita plaku → **KV príhoda**
- Pacienti SLE vykazujú viac ako 6-krát vyššie riziko vzniku aterosklerotických lézií v porovnaní s celkovou populáciou.



Vplyv liečby na KV komorbidity



Glukokortikoidy

porucha metabolizmu lipidov, sacharidov

hypertenzia

progresia AS plakov

↑ KV riziko (RR 1,47)

↑ riziko SZ

Dávka 10-19 mg denne (RR 2,4)

Dávka \geq 20 mg denne (RR 5,1)

Lim DT, Curr Rheum Rep, 2014, 16:459

Roubille C, Ann Rheum Dis, 2015, 74, 480-489

Magder SM, Am J Epidemiol, 2012, 176, 703-709

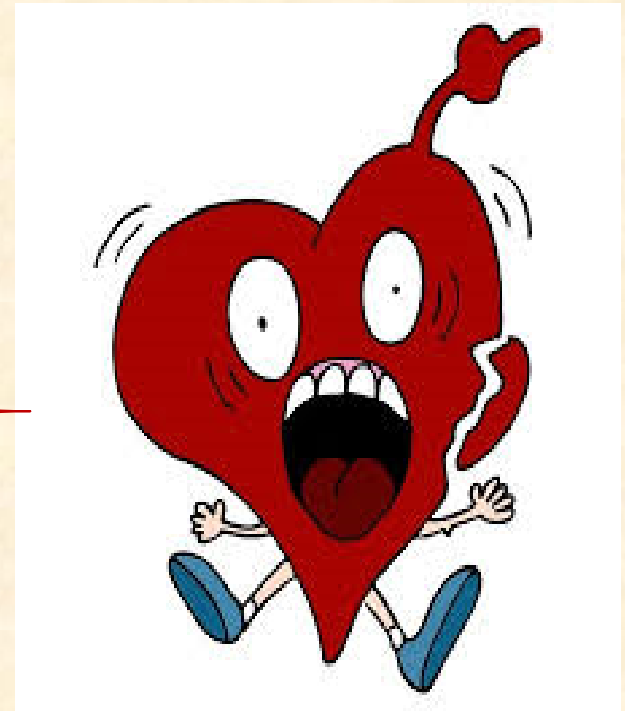
Netradičné rizikové faktory

- aktivita ochorenia
- trvanie ochorenia
- deficit vitamínu D
- lupusová nefritída
- extraartikulárne prejavy RA
- liečba
- antifosfolipidové protilátky
- autoprotiľátky
 - RF, anti-CCP, anti-dsDNA
- prozápalové cytokíny
 - TNF α , IL6, IL10
 - VCAM-1
- homocysteín
- zápalové reaktanty
 - CRP, hsCRP, fbg



Tradičné rizikové faktory

- vek
- pohlavie
- fajčenie
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- **hyperlipoproteinémi**a
- obezita
- znížená pohybová aktivita
- rodinná anamnéza KVO



Dyslipidémie

= poruchy metabolizmu lipidov

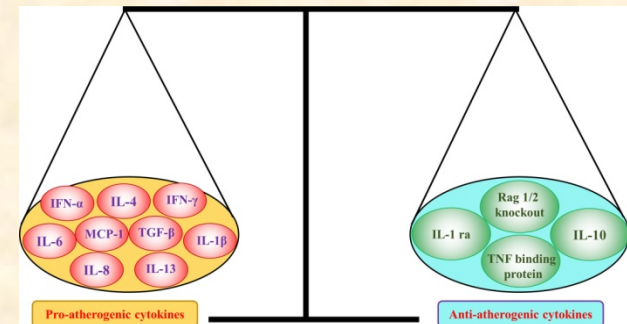
- spôsobené rôznymi spôsobmi, čo vedie k zmenám vo funkcii a/alebo hladinách lipoproteínov v plazme a k rôznym klasifikáciám
 - podľa príčiny: primárne a sekundárne
 - podľa Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (1992) na základe koncentrácie cholesterolu a triacylglycerolov v sére
 - podľa Fredricksona – najstaršia- na základe koncentrácie cholesterolu a triacylglycerolov v séru a elektroforetického vyšetrenia lipoproteínov boli dyslipidémie rozdelené do 5 lipoproteínových typov – fenotypov

Príčiny sekundárnych dyslipidémii

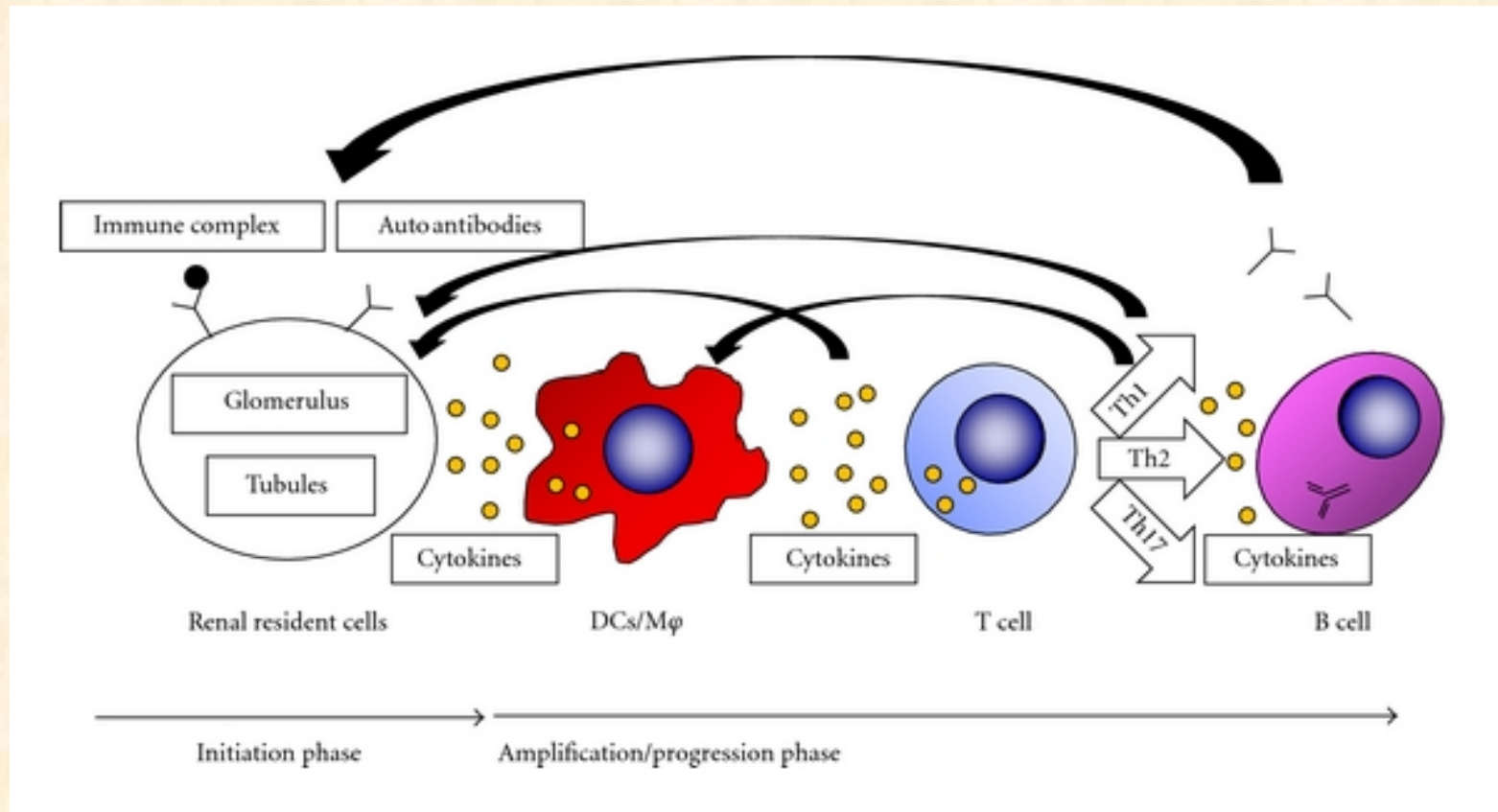
Endokrinopatie	Tyreopatie, ochorenia hypofýzy, tehotenstvo
Diabetes mellitus	
Ochorenia pečene	Cholestáza, hepatocelulárne ochorenia,
Nadprodukcia imunoglobulínov	mnohopočetný myelóm, makroglobulinémia, SLE
Ochorenia obličiek	nefrotický syndróm, chronická renálna insuficiencia
poliekové	
nutričné	Obezita, abúzus alkoholu a nikotínu, mentálna anorexia, hyperurikémia

Čo majú spoločné ateroskleróza a SLE a LN?

- Úloha imunitného systému
- Infiltrácia imunitných buniek v aterosklerotických plakoch, ako aj ich aktivácia napr. mikrobiálnymi antigénmi
- Vytváranie autoprotílátok
- Prítomnosť prozápalových a proaterogénnych cytokínov



Účasť cytokínov na patogenéze lupusovej nefritídy



- od počiatkovej fázy po fázu amplifikácie / progresie
- imunitné depozity a / alebo autoprotiľátky indukujú sekréciu cytokínov v obličkových bunkách, čo podporuje infiltráciu a aktiváciu leukocytov v počiatkovej fáze ochorenia.
- aktivované leukocyty tiež produkujú cytokíny, čo vedie k ďalšej imunitnej reakcii vo fáze amplifikácie / progresie ochorenia.

Ciele projektu

Zistiť

- prevalenciu dyslipidémie u slovenských pacientov so SLE v porovnaní so zdravou skupinou
- Zistiť hladinu pro/proti zápalových cytokínov v jednotlivých skupinách SLE pacientov s /bez LN a zistiť vzťah medzi cytokínmi a zložkami lipidového metabolizmu

Súbor pacientov a metódy práce

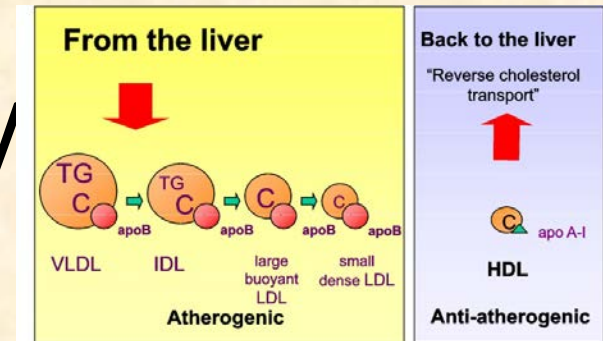
- 196 pacientov s diagnózou SLE podľa ACR kritérií, z toho 24 mužov a 172 žien. Priemerný vek $42,3 \pm 11,5$ roku.

Do súboru bol zaradený každý pacient so SLE, ktorý v sledovanom období (1.1.2018.- 31.12.2019) bol ambulantne vyšetrený alebo hospitalizovaný v NURCH Piešťany

Z toho :

- s LN – 29 pacientov
 - bez LN - 49 pacientov
-
- Kontrolný súbor tvorilo 136 jedincov (19 mužov a 117 žien) s priemerným vekom $43,6 \pm 10,4$ roku.

Sledovali sa sérové hladiny



- celkového cholesterolu (CHOL),
- vysoko denzného lipoproteínu (HDL),
- nízko denzného lipoproteínu (LDL),
- triglyceridov (TAG).

Z nameraných hodnôt sme vypočítavali:

$$\text{non-HDL} = \text{CHOL} - \text{HDL}$$

$$\text{aterogénny index (ATI)} = (\text{CHOL} - \text{HDL}) / \text{HDL}$$

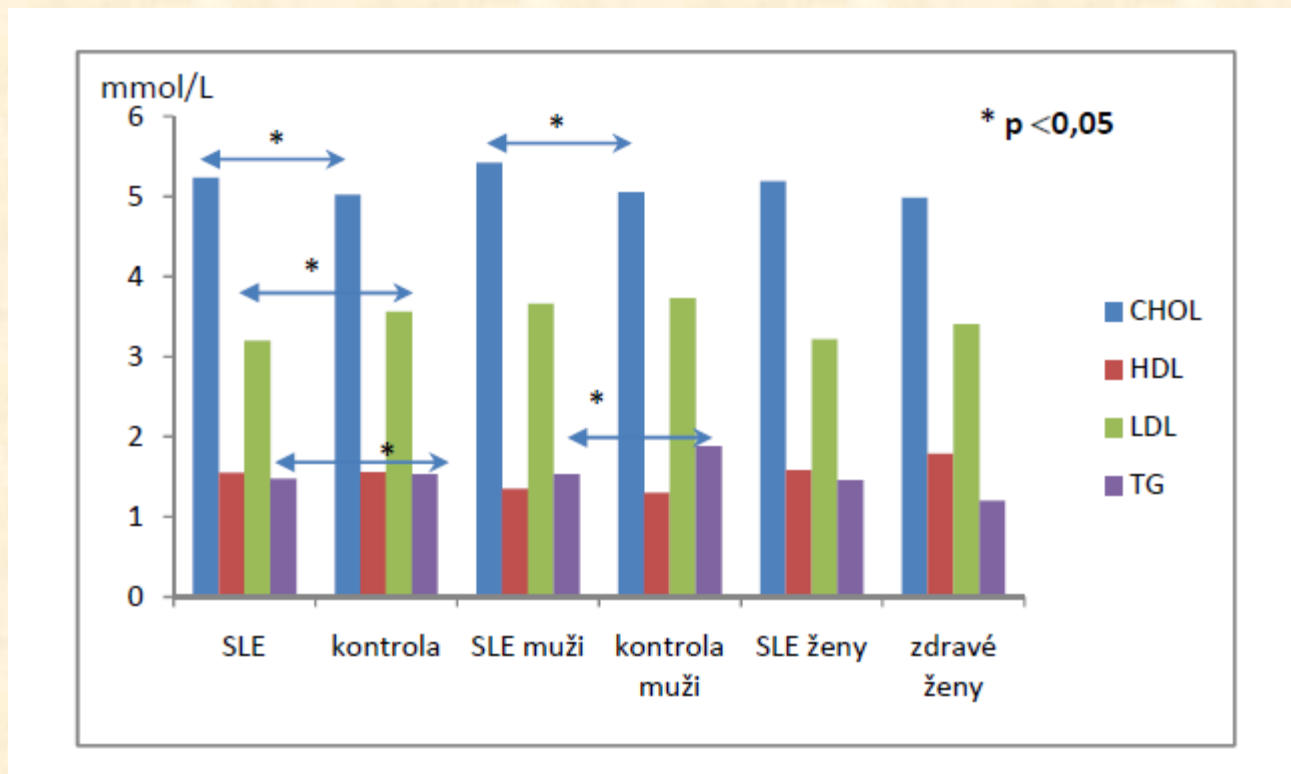
IL- 1 β , 2, 4, 6, 8, 10; TNF, IFN- γ

cystatín, adiponektín, CRP

Riziko vzniku KVCH

- SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)- riziko fatálnej kardiovaskulárnej príhody v nasledujúcom 10-ročnom období života hodnotenej osoby
- pohlavie, vek, fajčenie, systolický TK a hladina celkového cholesterolu
- Štatistická analýza bola uskutočnená pomocou štatistického programu R-project. Na analýzu dát bola využitá korelácia.
- Kolmogorovov-Smirnovov test, Wilcoxonov test, Kruskal-Wallisov test. Ako hladina štatistickej významnosti bola stanovená hodnota $p < 0,05$

Porovnanie hodnôt lipidového metabolizmu u pacientov s SLE so zdravými kontrolami



*p<0,05 štatistická významnosť medzi mužmi v skupine pacientov a zdravými v hladinách CHOL, LDL a TAG

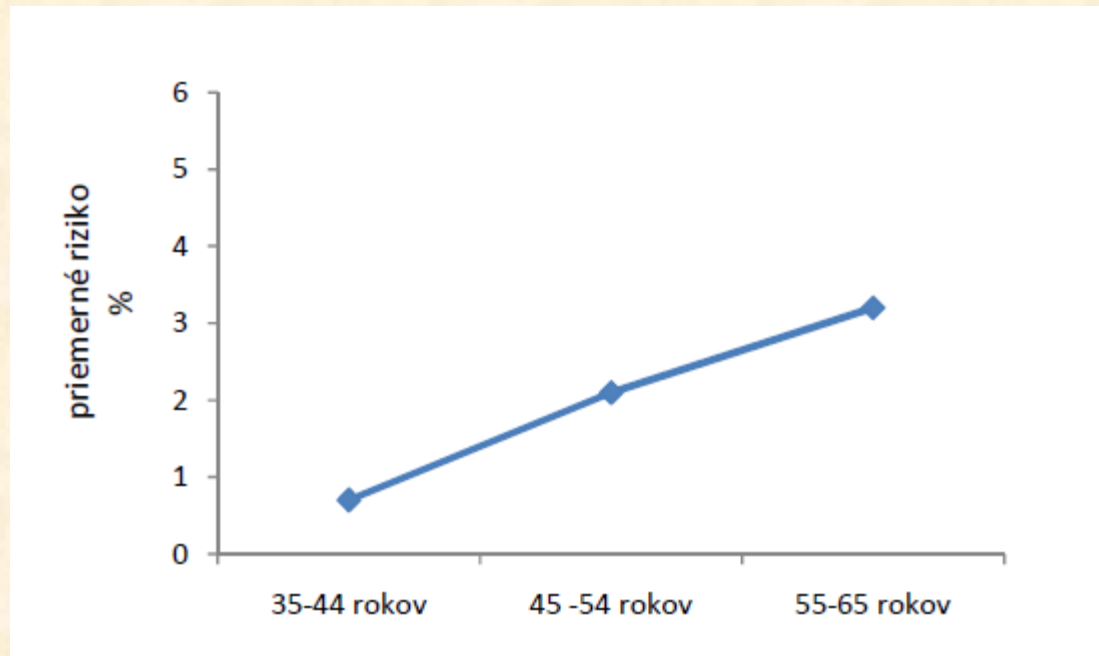
Priemerné namerané hodnoty parametrov lipidového metabolizmu pacientov so SLE

Parameter Ref. hodnota	N=196 (min-max)	Ženy n= 172 (min-max)	Muži n=24 (min-max)
CHOL (mmol/L) < 5,2	5,23 (2,44-9,23)	5,19 (2,44- 9,23)	5,48 (3,24-7,81)
HDL (mmol/L) <1,0	1,55 (0,67-3,53)	1,58 (0,67-3,53)	1,35 (0,76-2,44)
Non-HDL (mmol/L) 1,5-3,8	3,68 (1,4-8,6)	3,61 (1,4-8,6)	4,07 (2,05 -6,67)
LDL (mmol/L) < 2,34	3,28 (1,24-6,22)	3,22 (1,24-6,22)	3,66 (2,02 -5,51)
IA < 5	2,61 (0,70-7,44)	2,51 (0,7-7,44)	3,34 (1,65 -7,0)
TAG (mmol/L) < 2,3	1,47 (0,42-5,39)	1,46 (0,42-5,39)	1,53 (0,47-3,12)

Percentuálne vyjadrenie pacientov so zvýšenými hodnotami pre vybrané parametre

Parameter	Súbor n=196	Ženy n= 172	Muži n= 24
↑TC	48,97%	47,09%	62,5%
↑HDL	42,86%	44,19%	33,3%
↓HDL	14,80%	16,27%	12,5%
↑Non-HDL	44,39%	40,12%	75%
↑LDL	64,29%	61,05%	87,5%
↑TAG	29,08%	28,49%	33,3%

Priemerné hodnoty 10-ročného rizika vzniku fatálnej kardiovaskulárnej príhody pacientov so SLE podľa modelu SCORE (n = 181)



Faktory:

- fajčenie
- zvýšenú hladinu celkového cholesterolu > 5,2 mmol/L
- zvýšený systolický tlak > 140 mmHg.
- Vysoké riziko >5%

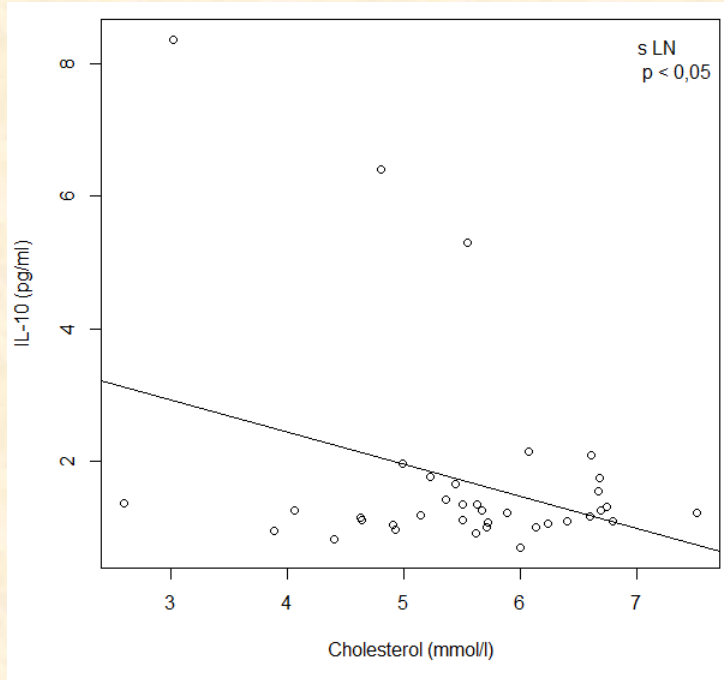
- Veľká variabilita: 0-21,4 %, priemerná hodnota 2,89%
- ani jeden rizikový faktor- 10,7 % (8,1 % mužov a 11,08 % žien)

Rozdiely v jednotlivých zložkách lipidov neboli pozorované
 Rozdiely v hladinách cytokínov u pacientov s LN neboli zistené, okrem IL-2, vyššie v skupine s LN

		Median ±SD (pg/ml)
IL2	s LN	6,11±18,87*
	bez LN	2,67±0,78
IL4	s LN	2,42±0,57
	bez LN	2,24±0,73
IL6	s LN	2,20±1,36
	bez LN	3,30±0,08
IL8	s LN	8,47±4,75
	bez LN	12,32±11,93
IL10	s LN	1,71±1,58
	bez LN	1,79±2,07
IFN γ	s LN	0,87±0,66
	bez LN	1,54±3,54
TNF α	s LN	2,49±1,01
	bez LN	2,53±1,16
IL1 α	s LN	0,37±0,11
	bez LN	0,39±0,15
IL1 β	s LN	1,66±0,27
	bez LN	1,55±0,44
ADPN	s LN	68,89±52,34
	bez LN	72,47±51,88
CYSC	s LN	12,05±7,42
	bez LN	14,27±7,01
CRP	s LN	43,42±62,02
	bez LN	54,64±75,82

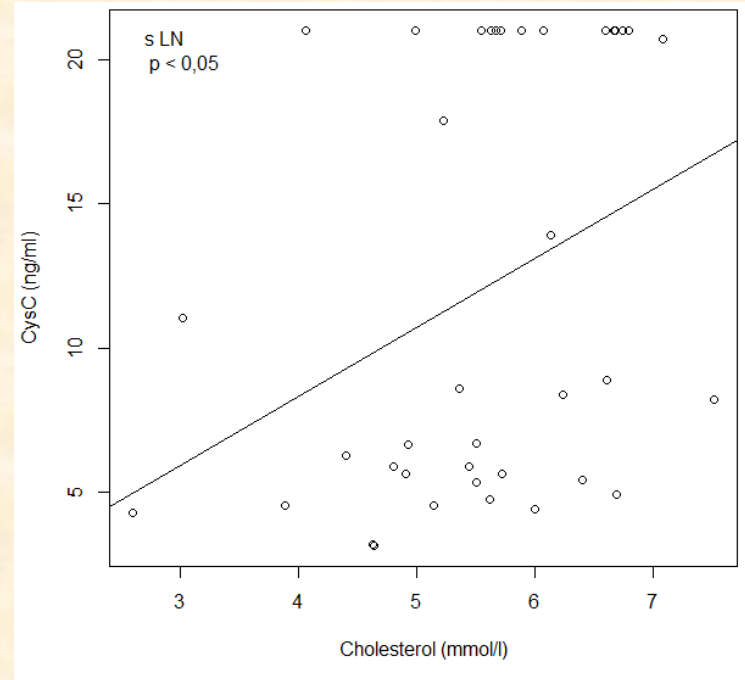
LN - Cholesterol

IL-10



- negatívna veľmi slabá korelácia, $R = -0,012$ ($p < 0,05$)
- regresia - ak sa v skupine pacientov s LN zvýši hladina cholesterolu o 1 mmol/l, hodnota IL10 sa zníži o 0,48 pg/ml. Tento vzťah je štatisticky významný ($p < 0,05$).
- 10% zmien v hodnotách IL10 je spôsobených zmenou hodnoty cholesterolu (mierna tesnosť) (95% CI od -0,968 do 0,002)

CysC

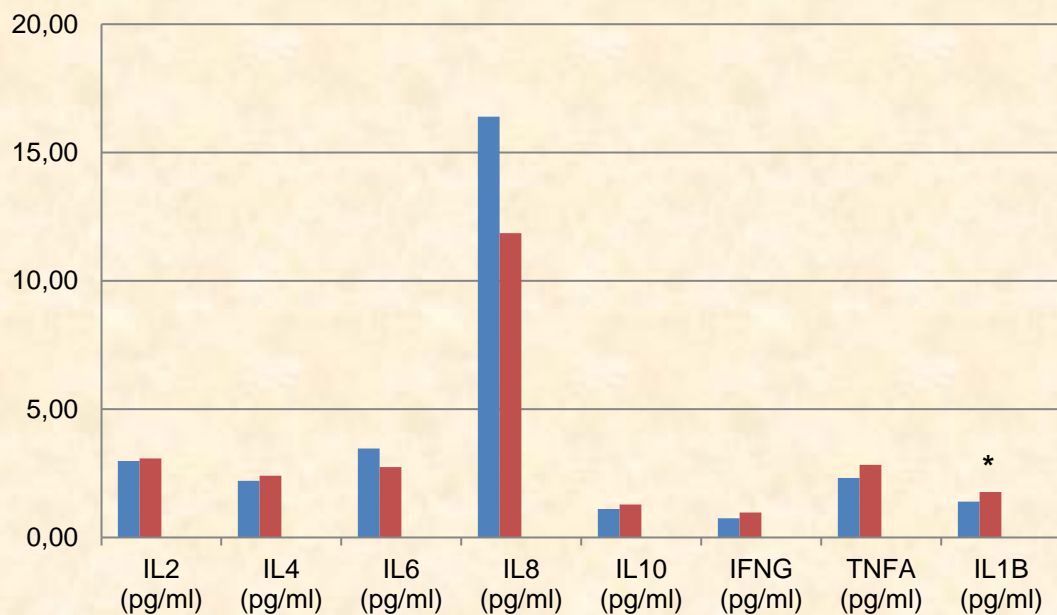


- pozitívna stredne silná korelácia, $R = 0,41$ ($p < 0,05$)
- regresia: očakávame, ak sa v skupine pacientov s LN zvýši hladina cholesterolu o 1 mmol/l, hodnota CYSC sa zvýši o 2,39 ng/ml. Tento vzťah je štatisticky významný ($p < 0,05$).
- 12% zmien v hodnotách CYSC je spôsobených zmenou hodnoty cholesterolu (mierna tesnosť) (95% CI od 0,198 do 4,586).

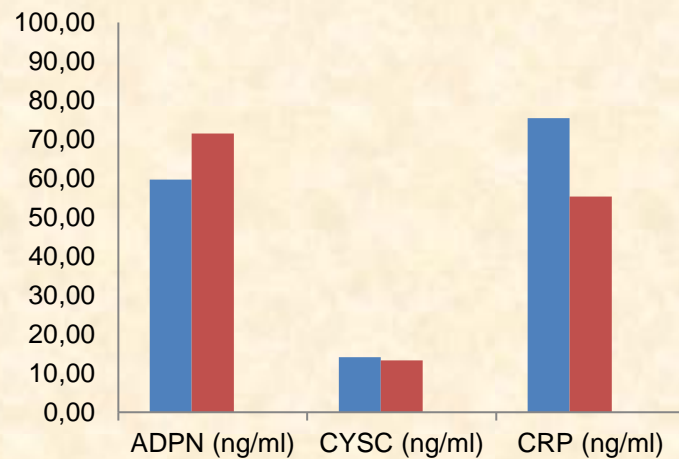
Korelácie lipidových parametrov so zápalovými faktormi a cytokínmi pri pacientoch s LN

- hladiny CHOL, HDL, LDL korelovali s **IL-8**
- stredne silná negatívna korelácia bola medzi HDL a CRP
- pozitívna stredne silná pozitívna korelácia medzi CRP a TG, VLDL a IA
- pozitívna koreláciu medzi **IL-10** a adiponektínom
- nepotvrdili sme koreláciu medzi dyslipidémiou a **IL-6**
- Adiponektínu je jedným z významných adipocytokínov, o ktorom sa predpokladá, že môže priaznivo ovplyvniť kardiovaskulárnu komplikácie a jeho namerané koncentrácie sú zvýšené v štúdiách pacientov s chronických ochorením obličiek

Hladiny cytokínov u pacientov s KVCH



* $p < 0,05$



- Aj keď práca má niekoľko limitácií (rôznorodosť liečby, nezohľadnené štádia ochorenia, prítomnosť autoprotilátok....) na základe kritérií dyslipidémie (zvýšený celkový cholesterol, lipoproteín s nízkou hustotou cholesterolu, triglyceridy a zníženie koncentrácie HDL v krvi) bola v našej štúdii pozorovaná **dyslipidémia** až u **58,16% pacientov** .
- 49% malo hypercholesterolémiu a 29% s hypertriglyceridémiou.
- Výrazne vyššie riziko vzniku KVCH majú muži oproti ženám a stúpa s vekom
- Riziko vzniku KVCH spolu s dyslipidémiou zvyšuje u pacientov s LN hladina **cystatínu C** – korelácia s cholesterolom a triglyceridmi
- S vyššou hladinou IL-6 boli spojené nižšie koncentrácie HDL
- Hladina **ADPN** u pacientov s LN a prítomným KVCH bola signifikantne zvýšená oproti pacientov s LN bez KVCH a pacientov bez LN

Ďakujem za pozornosť

