

# Sjoegrenov sindrom i aterogeneza

---

Miletić, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:327544>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Miletić**

**Sjoegrenov sindrom i aterogeneza**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj je diplomski rad izrađen u Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Jasenke Markeljević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Rad je izrađen u okviru znanstvenog projekta “Sjögrenov sindrom - neurohumoralna regulacija autoimunosti i aterogeneza“ (šifra projekta:108-1081874-2416), čiji je voditelj prof.dr.sc. Jasenka Markeljević.

## POPIS POKRATA

<b>ANA</b>	antinuklearna antitijela
<b>aPL</b>	antifosfolipidno antitijelo (engl. <i>Antiphospholipid Antibody</i> )
<b>APS</b>	antifosfolipidni sindrom (engl. <i>Antiphospholipid Syndrome</i> )
<b>β2GPI</b>	β2-glikoprotein 1
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein
<b>ESSDAI</b>	indeks aktivnosti bolesti za Sjogrenov sindrom (engl. <i>European League Against Rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index</i> )
<b>ESSPRI</b>	indeks subjektivnih bolesnikovih tegoba (engl. <i>European League Against Rheumatism Sjögren's syndrome patient report index</i> )
<b>FGF</b>	fibroblastni čimbenik rasata (engl. <i>Fibroblast Growth Factor</i> )
<b>HDL</b>	lipoprotein velike gustoće (engl. <i>High-Density Lipoprotein</i> )
<b>HLA</b>	ljudski leukocitni antigen (engl. <i>Human Leukocyte Antigen</i> )
<b>HSP</b>	protein toplinskog šoka (engl. <i>Heat Shock Protein</i> )
<b>ICAM</b>	međustanična adhezijska molekula (engl. <i>Intercellular Adhesion Molecule</i> )
<b>Ig</b>	imunoglobulin
<b>IL</b>	interleukin (engl. <i>Interleukine</i> )
<b>IMT</b>	intima-media debljina (engl. <i>Intima-Media Thickness</i> )
<b>INF-γ</b>	interferon γ (engl. <i>Interferone γ</i> )
<b>LDL</b>	lipoprotein male gustoće (engl. <i>Low-Density Lipoprotein</i> )
<b>NK</b>	stanice ubojice (engl. <i>Natural Killer</i> )
<b>NSARD</b>	nesteroidni antireumatici (engl. <i>Non-Steroid Antirheumatic Drugs</i> )

<b>oxLDL</b>	oksidirani LDL (engl. <i>Oxidized LDL</i> )
<b>PAI-1</b>	inhibitor aktivacije plazminogena 1 (engl. <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> )
<b>PAN</b>	nodozni poliarteritis (engl. <i>Polyarteritis Nodosa</i> )
<b>PBC</b>	primarna bilijarna ciroza
<b>PDGF</b>	trombocitni čimbenik rasta (engl. <i>Platelet-Derived Growth Factor</i> )
<b>PM</b>	poliomiozitis
<b>PON 1</b>	humana paraoksonaza 1 (engl. <i>Human Paraoxonase 1</i> )
<b>pSS</b>	primarni Sjogrenov sindrom
<b>RA</b>	reumatoidni artritis
<b>RF</b>	reumatoidni faktor
<b>SLE</b>	sustavni eritemski lupus (engl. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i> )
<b>SS</b>	Sjogrenov sindrom (Sjögrenov sindrom)
<b>SScl</b>	sistemska skleroza (engl. <i>Systemic Sclerosis</i> )
<b>sSS</b>	sekundarni Sjogrenov sindrom
<b>TGF-β</b>	transformirajući čimbenik rasta β (engl. <i>Transforming Growth Factor β</i> )
<b>TNF-α</b>	čimbenik tumorske nekroze α (engl. <i>Tumor Necrosis Factor α</i> )
<b>VAS</b>	vizualna analogna ljestvica (engl. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>VCAM</b>	molekula vaskularne stanične adhezije (engl. <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i> )

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>4. SJOEGRENOV SINDROM.....</b>	<b>2</b>
4.1. DEFINICIJA .....	2
4.2. POVIJEST.....	3
4.3. ETIOPATOGENEZA PSS-a .....	3
4.4. KLINIČKA SLIKA U PSS-u.....	6
4.4.1. Žljezdana očitovanja bolesti .....	6
4.4.2. Izvanžljezdana očitovanja bolesti.....	7
4.5. DIJAGNOSTIKA PSS-a .....	9
4.6. LIJEČENJE PSS-a .....	10
<b>5. ATEROGENEZA.....</b>	<b>11</b>
5.1. DEFINICIJA .....	11
5.2. POREMEĆAJ ENDOTELNE HEMOSTAZE .....	12
5.3. IMUNOLOŠKI MEHANIZMI ATEROGENEZE.....	13
5.3.1. Prirođena imunost.....	13
5.3.2. Stečena imunost.....	14
5.3.3. Uloga imunoloških stanica u razvoju ateroskleroze.....	15
5.4. AUTOIMUNOSNE BOLESTI I ATEROGENEZA.....	19
5.4.1. Sjoegrenov sindrom i aterogeneza.....	21
5.4.2. Protuupalni lijekovi i aterogeneza.....	25
5.3.2. Regulacija imunološkog odgovora kao oblik liječenja ateroskleroze.....	26
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>28</b>
<b>7. ZAHVALE .....</b>	<b>29</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>30</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>42</b>

# 1. SAŽETAK

## SJOEGRENOV SINDROM I ATEROGENEZA

Marija Miletić

Brojni dokazi potvrđuju autoimunosnu hipotezu aterogeneze, prema kojoj je upala, koja zahvaća intimu aterosklerotski promijenjenih arterija, autoimunog porijekla. Sustavne autoimunosne bolesti i ateroskleroza dijele brojne patogenetske sličnosti, a kronična upala i endotelna disfunkcija čine poveznicu između dvije, na prvi pogled, različite grupe bolesti. U posljednjem desetljeću postalo je očito da bolesnici sa sustavnim autoimunim bolestima (sustavni eritemski lupus, reumatoidni artritis i antifosfolipidni sindrom) razvijaju rane i ozbiljne krvožilne aterosklerotske promjene, a vodeći uzrok smrtnosti, u ovoj grupi bolesnika, su akutne kardiovaskularne bolesti. Dosadašnje studije su pokazale da kombinacija tzv. „tradicionalni“ i „netradicionalnih“ čimbenika rizika ima važnu ulogu u patogenezi ubrzane ateroskleroze. Sjogrenov sindrom (SS) je jedna od najučestalijih sustavnih autoimunskih bolesti koja primarno zahvaća egzokrine žlijezde. Iako SS dijeli brojna klinička i serološka obilježja sa tzv. „klasičnim“ autoimunim bolestima, jedna od karakteristika SS-a je kronični, srednje jaki stupanj upalne reakcije. Za razliku od drugih autoimunskih bolesti, podatci o povezanosti ateroskleroze i SS-a su manjkavi, a rezultati istraživanja oprečni. Čini se da i mehanizam oštećenja arterijske stijenke, različit između pojedinih autoimunskih bolesti, određuje brzinu razvoja aterosklerotskih lezija. Prema nekim se studijama znakovi ubrzane i generalizirane ateroskleroze, u bolesnika sa SS-om, povezuju s metaboličkim abnormalnostima, dislipidemijom, hiperuricemijom i šećernom bolešću, dok drugi negiraju prethodno spomenutu povezanost. Potrebne su daljnje epidemiološke studije, s duljim vremenskim periodom praćenja, koje bi razjasnile mehanizam povezanosti između te dvije bolesti. Iako mišljenja nisu usuglašena jedno je sigurno, osim liječenja osnovne bolesti, liječenje bolesnika sa SS-om treba usmjeriti i prema primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Ključne riječi: autoimune bolesti, aterogeneza, Sjogrenov sindrom

## 2. SUMMARY

### SJÖGREN'S SYNDROME AND ATHEROGENESIS

Marija Miletić

There is considerable evidence to support the autoimmune hypothesis of atherogenesis by which the inflammation that affects the tunica intima of atherosclerotic altered arteries has an autoimmune origin. Systemic autoimmune diseases and atherosclerosis share a number of similarities in pathology. Although they seem like two different diseases, chronic inflammation and endothelial dysfunction make a link between the two, at first sight, different groups of diseases. Over the last decade, it has become obvious that patients with systemic autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and antiphospholipid syndrome) develop early and severe atherosclerotic vascular changes, and that the leading cause of mortality, in this group of patients, are acute cardiovascular diseases. Previous studies have shown that a combination of the so-called "traditional" and "nontraditional" risk factors play an important role in the pathogenesis of accelerated atherosclerosis. Sjögren's syndrome (SS) is one of the most common systemic autoimmune disease that primarily affects the exocrine glands. Although SS shares many clinical and serological characteristics of the so-called "classical" autoimmune diseases, one of the characteristics of the SS is a chronic, medium high inflammatory response. Unlike other autoimmune diseases, linkage between atherosclerosis and SS is deficient and research results are contradictory. It seems that the mechanism of damage to the arterial wall determines the speed of development of atherosclerotic lesions that differs between certain autoimmune diseases. According to some studies, signs of accelerated and generalized atherosclerosis in patients with SS are associated with metabolic abnormalities, dyslipidemia, hyperuricemia and diabetes, while others deny the previously mentioned relationship. There is a need for further epidemiological studies with long-term follow-up, in order to clarify the mechanism of the association between these two diseases. Although opinions are not harmonized, it is certain, that except treating the primary disease, the treatment of patients with SS should be directed toward primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

Keywords: autoimmune diseases, atherogenesis, Sjögren's syndrome



### 3. UVOD

Ateroskleroza i bolesti koje nastaju kao njezina posljedica vodeći su uzrok smrtnosti i veliki javnozdravstveni problem kako u Hrvatskoj tako i u većini razvijenih zemalja (Hansson i Hermansson 2011). Ključni element u patogenezi ateroskleroze čini bilateralni odnos urođene i stanične imunosti. Nova istraživanja pokazuju da upalni proces u krvnim žilama ima važnu ulogu u svim razvojnim fazama aterosklerotskog procesa, počevši od stvaranja aterosklerotskog plaka, preko njegove progresije, do konačne rupture plaka (Libby i sur. 2010).

Autoimunosne bolesti predstavljaju rastući zdravstveni problem u razvijenim zemljama kao i zemljama u razvoju. Kronična sustavna upalna reakcija, kao posljedica autoimunskih bolesti, dovodi do disfunkcije vaskularnog endotela i dodatno povećava rizik ateroskleroze u tih bolesnika. Patogeneza ateroskleroze u autoimunskim bolestima kompleksan je proces, pri čemu značajnu ulogu, uz „tradicionalne“ kardiovaskularne rizične čimbenike, imaju i „netradicionalni“ rizični čimbenici, povezani s autoimunim bolestima i upalom (Sherer i sur. 2010). Nedovoljno je objašnjena uloga imunološkog sustava u patogenezi ateroskleroze, a bolesnici s autoimunim bolestima nisu prepoznati kao ciljna skupina za prevenciju vaskularnih događaja.

Za razliku od većine drugih autoimunskih bolesti, podatci o povezanosti krvožilnih aterosklerotskih promijena i Sjogrenova sindroma (SS) su manjkavi (Leuven i sur. 2008, López-Pedrerera i sur. 2012). Jedna od glavnih karakteristika SS-a je kronični, srednje jaki stupanj upalne aktivnosti te bolesnici često ne zahtijevaju imunosupresivno liječenje za vrijeme trajanja bolesti. Upravo to ih čini najpogodnijim slučajevima u analitičkim i eksperimentalnim istraživanjima koja prate poveznicu između autoimunskih bolesti i aterogeneze (Szántó i sur. 2010).

U ovom preglednom radu prikazat ćemo sadašnji stupanj razumijevanja imunoloških i upalnih mehanizama koji pokreću aterogenezu, njihovu povezanost s autoimunim bolestima, s posebnim naglaskom na SS, kao i potencijalne mogućnosti profilakse i liječenja ateroskleroze koje iz toga proistječu.

## 4. SJOEGRENOV SINDROM

### 4.1. DEFINICIJA

Sjogrenov sindrom (SS) je kronična sustavna autoimunosna bolest koja primarno zahvaća egzokrine žlijezde (autoimunosna egzokrinopatija) (Margaix-Munoz i sur. 2009). Promjene su najizraženije u suznim žlijezdama i žlijezdama slinovnicama pa su suhoća očiju (kseroftalmija) i usta (kserostomija) temeljna klinička očitovanja, ali mogu biti zahvaćene i druge egzokrine žlijezde (respiratorne, gastrointestinalne, genitourinarne i kožne) (Markeljević 2008, Tzioufas i sur. 2012). Iako u kliničkoj slici prevladavaju žljezdana očitovanja, u nekih su bolesnika prisutna i izvanžljezdana očitovanja, a najčešće su zahvaćeni koštano-mišićni sustav, koža, pluća, bubrezi, jetra, limfopoetski sustav, periferni i središnji živčani sustav. Sjogrenov sindrom privlači posebnu pažnju kliničara jer je u oboljelih od SS-a rizik nastanka Hodgkinova B-staničnog limfoma oko 40 puta veći u odnosu na kontrolnu skupinu (Theander i sur. 2006). Budući da nedostaje univerzalna klasifikacija bolesti, učestalost SS-a pokazuje različite vrijednosti i širok raspon (0,2- 3,4%), ovisno o području gdje se provodilo istraživanje (Haugen i sur. 2008). Bolest se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi; primarno zahvaća žene u 5. i 6. desetljeću života, a učestalost pojavljivanja povećava se s dobi. Odnos zastupljenosti bolesti između žena i muškaraca iznosi 9:1. U zapadnim zemljama SS je nakon reumatoidnog artritisa (RA) najčešća upalna reumatska bolest, dok podatci o učestalosti bolesti izvan Europe i Sjeverne Amerike nisu dostupni.

Histološkom slikom prevladava infiltrat limfocita i plazma-stanica oko žljezdanih kanalića i vaskularnih prostora, koji mjestimice stvaraju folikule s germinativnim centrima (Dawson i sur. 2006). Progresijom bolesti žljezdani acinusi atrofiraju i bivaju nadomješteni vezivnim tkivom. Za razliku od većine upalnih reumatskih bolesti, SS obilježuje srednje jaki stupanj upalne reakcije. Iako SS spada u jednu od tri najučestalije autoimunosne bolesti i jednostavan pristup biopsiji zahvaćenih žlijezda omogućuje proučavanje molekularnog mehanizma, ne nalazimo puno istraživačkih radova i terapijskih novosti u odnosu na druge autoimunosne bolesti. Sjogrenov sindrom se može očitovati samostalno; tada ga definiramo kao primarni Sjogrenov sindrom (pSS), a ako se u bolesnika s karakterističnom kliničkom slikom dokažu znakovi pridružene autoimunosne bolesti (najčešće reumatoidnog artritisa-RA, sustavnog eritemskog lupusa-SLE, sustavne skleroze-SScl; rjeđe poliomyozitisa-PM, nodoznog

poliarteritisa-PAN, primarne bilijarne ciroze-PBC, Hashimotova tireoiditisa ili mješovite bolesti vezivnog tkiva), riječ je o sekundarnom obliku Sjogrenova sindroma (sSS) (Markeljević, u tisku).

## 4.2. POVIJEST

Godine 1892. Johan van Mikulicz Radecki opisao je slučaj 42-godišnjega pruskoga poljoprivrednika s obostrano uvećanim žlijezdama slinovnicama i suznim žlijezdama pa je bolest po njemu nazvana Mikulitzeva bolest. Mikulitzev sindrom je obuhvaćao različite kliničke entitete, uključujući i tuberkulozu, sarkoidozu, limfom i mnoge druge infektivne bolesti no ubrzo nakon toga, zbog nepraktičnosti, naziv Mikulitzeve bolesti prestao se rabiti (Daniels i Fox 1992). Danas se Mikulitzeva bolest, na osnovi histopatoloških sličnosti, klasificira kao podtip SS-a. Godine 1933. švedski oftalmolog Henrik Sjögren opisao je klinički i histološki nalaz 19 žena, od kojih je njih 13 istodobno bolovalo od RA-a, disfunkcije suznih žlijezda i suhoće usta (Sjögren 1933). Te iste godine u svojoj doktorskoj disertaciji „O poznavanju *keratokonjunktivitisa sicca*“ (izvorno njem. *Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca*) opisao je sindrom koji danas poznajemo kao Sjogrenov sindrom. Tek 1951. godine, nakon serije radova u kojima opisuje slučajeve 80 bolesnika sa sindromom i artritism, Sjogrenov sindrom je priznat u literaturi. Pet godina poslije Bloch i suradnici su odredili klinička obilježja bolesti kakvu danas poznajemo (Bloch i sur. 1965).

## 4.3. ETIOPATOGENEZA pSS-a

Iako zanimanje za bolest potječe još od davne 1888. godine, specifična etiologija pSS-a i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Humoralna imunost, hiperaktivnost limfocita B i produkcija antitijela ključni su u patogenezi pSS-a (Dawson i sur. 2006). Ne zna se je li poremećaj autoimunskog sustava primarni događaj ili nastaje kao posljedica nekog provocirajućeg čimbenika (npr. infekcija). Aktivacija imunološkog sustava rezultira nastankom različitih autoantitijela, cirkulirajućih imunokompleksa i poremećaja odnosa Th1/Th2 limfocita (Markeljević 2008). Uz imunološke navedeni su i neimunološki mehanizmi koji također mogu sudjelovati u patogenezi pSS-a: poremećena neuroendokrina regulacija, disfunkcija autonomnog živčanog sustava i manjak androgena (Nikolov i Gabor 2009). Novije spoznaje upućuju na značajnu ulogu serotonina u neurohumoralnoj regulaciji autoimunih poremećaja (Markeljević i sur. 2012, Šarac i sur. 2013).

Najčešća populacija antitijela koju povezujemo sa pSS-om su antinuklearna antitijela (ANA) na stanične ribosome, anti-Ro (SS-A) i anti-La (SS-B) (Peri i sur. 2012). Antinuklearna antitijela SS-A nisu specifična za pSS. Prisutna su u 30-60% bolesnika sa pSS-om, ali i u 30% bolesnika sa SLE-om. Smatra se da je nalaz antitijela SS-B specifičan za pSS iako je pozitivan u samo 5-50% bolesnika sa pSS-om. Uloga antitijela nije poznata, ali bolesnici s pozitivnim nalazom ANA mogu razviti jaču hipergamaglobulinemiju i krioglobulinemiju i imaju veći rizik za razvoj B-staničnog limfoma (Hernández-Molina i sur. 2011). Osim prethodno navedenih antitijela, u oko 60% bolesnika nalazimo reumatoidni faktor (RF), a u dijela bolesnika i anticentromerna antitijela (anti-Ki/SL, anti-Ku i anti-p80). Posebnu dijagnostičku vrijednost imaju antitijela alfa-fodrina (Zandbelt i sur. 2004) koja često prethode pojavi ANA i korisna su u ranoj dijagnozi bolesti. Pozitivna alfa-fodrin antitijela su udružena s neurološkim manifestacijama i označavaju sistemnu zahvaćenost u pSS-u (Vitali i sur. 2002).

Dodatnu zbrku u razumijevanju patofiziologije bolesti stvara neravnoteža citokina. Obilježje pSS-a je da oba tipa imunološkog odgovora, Th1 i Th2, sa specifičnim citokinima sudjeluju u patogenezi bolesti. Th1 imunološki odgovor aktivira T-limfocite i potiče lučenje Th1-citokina (IFN $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, TNF $\alpha$  i dr.). Proupalni Th1-citokini uništavaju unutarstanične patogene kao što su virusi, bakterije, paraziti i toksini. Glavni proupalni Th1-citokin je IFN- $\gamma$ . Dokazana je hiperekspresija IFN $\gamma$  mRNA u slinovnicama bolesnika koja stvara proupalni okoliš te se smatra odgovornom za disfunkciju slinovnica. Da bi se organizam zaštitio od prekomjernog oštećenja tkiva, aktivira se Th2 imunološki odgovor koji oslobađa protuupalne citokine (IL-10). Oni potiču diferencijaciju limfocita B i produkciju neutralizirajućih ne-citotoksičnih antitijela. Limfociti B imaju CD20+ i CD19+ molekule, a povišenu razinu dvostruko pozitivnih limfocita B sa CD5+ molekulom nalazimo u pSS-u i RA-u (Markeljević i sur. 1994).

Jedna od hipoteza smatra da je **virusna infekcija** inicijalni događaj koji interferira s imunološkim mehanizmima i uzrokuje poremećaj hemostaze imunskog sustava (Igoe i Scofield 2013), dok drugi pretpostavljaju da se radi o poremećaju imunoregulacije usmjerene protiv vlastitih molekula (Delaleu i sur. 2008). Brojne studije su potvrdile snažnu, ali ne i dovoljnu ulogu genetičkih čimbenika u patogenezi pSS-a (Voulgarelis i Tzioufas 2010). Naime, uz snažnu genetičku komponentu, neizostavnu i ključnu ulogu ima interakcija

okolišnog i hormonalnog sustava (Tzioufas i sur. 2008). Dokaz da i vanjski čimbenici sudjeluju u etiologiji pSS-a upućuje nalaz inkluzija DNK Epstein-Barrova virusa (EBV) u stanicama žljezdanih kanalića (Iwakiri i sur. 2009) te razvoj sličnih simptoma pSS-a na životinjskim modelima inficiranim citomegalovirusom (CMV). Od ostalih virusa potencijalno uključenih u etiologiju pSS-a ubrajaju se virus hepatitisa C (HCV) i humani T-limfotropni virus (HTLV) (Al-Hashimi 2005, Delaleu i sur. 2008). U nekih se bolesnika virus humane imunodeficijencije (HIV, engl. *Human Immunodeficiency Virus*) povezuje s upalom i oštećenjem žlijezda slinovnica, što uzrokuje slične simptome pSS-u (Al-Hashimi 2001). Jednu od najvažnijih uloga imunoaktivatora i medijatora u borbi protiv virusne infekcije ima interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). Porast koncentracije IFN $\gamma$  u supkliničkoj fazi pSS-a još je jedan dokaz značajne uloge virusne infekcije u patogenezi pSS-a (Gonzalez-Navajas i sur. 2012). Virus, potičući lučenje IFN $\gamma$ , uzrokuje autoimunosnu reakciju na promijenjene antigene epitela žlijezda slinovnica i suznih žlijezda.

Među oboljelima je veći udio žena, što usmjerava pozornost na **spolne hormone** i njihovu ulogu u regulaciji imunskog sustava (Kontinen i sur. 2012). Estrogen je imunoregulator koji ima ulogu u: prezentaciji antigena; proliferaciji, sazrijevanju i diferencijaciji limfocita; apoptozi stanica te produkciji citokina i antitijela (Taiym i sur. 2004). Pretpostavlja se kako žene oboljele od pSS-a imaju nedostatak androgena (Laine i sur. 2007) budući da estrogen uzrokuje hiperaktivaciju urođene imunosti. Prolaktin je proupalni hormon koji potiče estrogenu aktivnost, dok u visokim dozama zaustavlja produkciju estrogena, potiče proliferaciju limfocita T, izražaj interleukin-2 (IL-2) receptora te zajedno s IFN $\gamma$  stimulira stvaranje antitijela (Talal 2000). Prolaktin ubrzava tijek bolesti, a estrogen sam (u odsutnosti prolaktina) pokazao se kao imunosupresiv zaustavljajući produkciju IL-2, dok se niske vrijednosti estrogena povezuju s većom koncentracijom ANA (SS-A i SS-B) i antifosfolipidnih antitijela (aPL) (Ishimaru i sur. 2008). Brojne su studije pokazale da odnos prolaktina i estrogena ima važnu ulogu u razvoju SS-a.

Genetička je predispozicija povezana s nalazom antigena glavnoga kompleksa histokompatibilnosti (HLA-antigena) klase II, HLA-DR (2 i 3) i HLA-DQ (Routsias i Tzioufas 2010) te antinuklearnim antitijelima SS-A i SS-B. Prisutnost HLA-antigena u pSS-u razlikuje se ovisno o etničkoj pripadnosti pojedinca. Većina se znanstvenika priklonila

hipotezi da pSS nastaje zbog poremećene neuro-endokrino-humoralne regulacije imunosti u genetički predisponiranih osoba izloženih provokativnim čimbenicima (Markeljević 2008).

## **4.4. KLINIČKA SLIKA U pSS-u**

### **4.4.1. Žljezdana očitovanja bolesti**

U gotovo svih bolesnika dominira trajna suhoća sluznica (*sicca* sindrom), a najčešće su zahvaćene sluznice očiju (*xerophthalmia*, *keratoconjunctivitis sicca*) i usne šupljine (*xerostomia*) (Delaleu i sur. 2008).

Smanjena proizvodnja suza uzrokuje osjećaj „pijeska i stranog tijela“ u očima, učestale perikornealne infekcije te erozije rožnice s fotofobijom, mogućom nekrozom i perforacijom (Markeljević 2008). Dijagnostički testovi kojima možemo objektivizirati *keratoconjunctivitis sicca* su osjetljivi ali ne i specifični za pSS. Produkciju suza možemo ispitati Schimerovim testovima I i II. Kod Schimerova testa I u područje donje vjeđe stavlja se filter-papir i kroz 5 minuta prati se vlaženje površine papira, a test mjeri ukupnu sekreciju suza (temeljnu i refleksnu), dok se Schimerovim testom II mjeri samo temeljna sekrecija, jer se izvodi ukapavanjem lokalnog anestetika u spojničnu vrećicu (Stiglmayer 2012).

Nedostatak sline, drugi od dva vodeća simptoma bolesti, uzrokuje teškoće pri gutanju suhe hrane, probleme pri dugotrajnom govoru, osjećaj pečenja u ustima, pojačan razvoj karijesa i pogoduje razvoju oralne kandidoze. Postoje velike razlike u količini izlučene sline među pojedinim bolesnicima i ne postoji točno definirana vrijednost koja bi upućivala na pSS. Naime, količina sline ovisi o mnogobrojnim čimbenicima, uključujući dob i spol bolesnika, lijekove koje uzima, doba dana itd. Xerostomija se može objektivizirati sijalografijom koja pokazuje povećanu incidenciju sijalektazija u oboljelih od pSS-a. U literaturi se opisuje tipičan izgled sijalograma oboljelih od pSS-a poput izgleda „božićnog drvca“, pri čemu se vide proširenja izvodnih kanala u samoj žlijezdi (Kalk i sur. 2002). Scintigrafija žlijezda slinovnica omogućuje funkcijsko određivanje stanja slinovnica, inicirajući tehnecijev pertehnetat u žlijezdu te potom prateći njegovo pojavljivanje u usnoj šupljini (Dugonjić i sur. 2008). U oboljelih od SS-a, unos tehnecijeva pertehentata i lučenje označene sline kasni ili ga uopće nema.

Zahvaćenost žlijezda u respiratornom traktu može uzrokovati promuklost, recidivirajuće bronhitise i upale pluća, a ako su bolešću zahvaćene žlijezde probavnoga i spolno-mokraćnoga sustava, može se pojaviti: gubitak funkcije gušterače s hipokloridijom, atrofični gastritis; svrbež i suhoća kože te gubitak vaginalnoga sekreta, dispareunija te učestale infekcije mokraćnoga sustava (Vitali i sur. 2002). Izvođenje dijagnostičkih testova za objektivizaciju *sicca* sindroma sve više se dovodi u pitanje jer je uočena slaba povezanost između subjektivnih simptoma suhoće i objektivnih mjerenja lakrimalne i salivacijske funkcije (Hay i sur. 1998). Zacijelo najjednostavniji, a možda i najispravniji način mjerenja *sicca* sindroma je pomoću samoocjenjske 0-10 vizualno-analogne skale (VAS, engl. *Visual Analogue Scale*), kojom bolesnik ocjenjuje subjektivni osjećaj umora od 0 do maksimalno 10 (viša ocjena - teži simptom).

#### **4.4.2. Izvanžljezdana očitovanja bolesti**

Od izvanžljezdanih, općih simptoma najčešći su: intermitentno povišene vrijednosti tjelesne temperature, gubitak apetita, nepodnošenje napora, opća slabost, bolovi i otok u zglobovima (artralgije) te bolovi u mišićima (mialgije) (Markeljević 2008). Zahvaćenost perifernog živčanog sustava česta je komplikacija u bolesnika sa pSS-om, dok su manifestacije oštećenja središnjega živčanog sustava puno rjeđe. Razne studije opisuju više kliničkih očitovanja periferne neuropatije od kojih su najčešće: senzorna ataksijska neuronopatija, trigeminalna neuropatija, bolna senzorna neuropatija bez senzorne ataksije, multipla mononeuropatija, multipla kranijaska neuropatija, autonomna neuropatija i radikuloneuropatija (Mori i sur. 2005). Vaskulitis se može naći u oko 5% bolesnika sa pSS-om. Zahvaća male i srednje velike žile i najčešće se manifestira kao: purpura, mononeuritis multiplex, opetovana urtikarija i ulceracije kože, a opisani su slučajevi i sistemskog vaskulitisa s zahvaćenošću više organa (Jonsson i sur. 2011). Klinički manifestne bubrežne bolesti mogu se naći u oko 10% oboljelih od pSS-a, dok oko 35% ima abnormalne testove kiselosti urina. Kao rezultat intersticijskoga nefritisa, praćenoga hipokalijemijom i hipokloremijskom acidozom distalnih bubrežnih tubula, dio bolesnika ima recidivirajuće bubrežne kolike i hipokalemijom slabost mišića (Bossini i sur. 2001). Uz disfagiju najčešći gastrointestinalni poremećaj je atrofični gastritis te akutni i kronični pankreatitis. Dobro je poznata i povezanost pSS-a s kroničnim hepatitisom te visoka učestalost sSS-a u bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom (Ebert 2012). Raynaudov fenomen je najčešće kožno

očitovanje, a pojavljuje se u oko 30% bolesnika i obično prethodi nastanku *sicca* sindroma. Od ostalih kožnih očitovanja važno je spomenuti i purpuru koja nastaje kao posljedica očitovanja kožnog vaskulitisa i povezuje se s prisutnošću SS-A i SS-B autoantitijela te hipergamaglobulinemijom (Kittridge i sur. 2011).

Klinička slika pSS-a je vrlo heterogena te se upravo zbog toga i zbog odsutnosti jedinstvenoga pokazatelja aktivnost bolesti od 2010. godine koristi indeks aktivnosti bolesti koji je rezultat objektivnih sistemskih kartakteristika bolesti-ESSDAI (engl. *European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) (Seror i sur. 2010). Novi indeks aktivnosti bolesti izrađen je na osnovi fizikalnog statusa i primjenjuje se samo u bolesnika sa sistemskim komplikacijama pSS-a (Seror i sur. 2010). Od 2011. godine, u kliničkom radu i studijama, u uporabi je i samoocjenska ljestvica subjektivnih bolesnikovih tegoba ESSPRI (engl. *European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient Report Index*).



## 4.5. DIJAGNOSTIKA pSS-a

Primarni SS, kao i većina ostalih autoimunskih bolesti, nema jedno, karakteristično obilježje niti jedan dovoljno specifičan dijagnostički test te se zbog toga dijagnostika temelji na kombinaciji kliničkih i laboratorijskih nalaza (Voulgarelis i Tzioufas 2010). Dijagnoza se temelji na objektivizaciji *sicca* sindroma uz laboratorijske nalaze koji upućuju na autoimunosni proces: leukopenija, trombocitoza, ubrzana sedimentacija eritrocita i pozitivan nalaz autoantitijela (Vitali i sur. 2002), te na nalazu sijalografije i scintigrafije parotidnih žlijezda, ultrazvučne puncije i biopsije žlijezda slinovnica (Fabijanić i sur. 2006).

Pojednostavljeni dijagnostički kriteriji prikazani su u tablici 1 (Markeljević 2008).

**Tablica 1.** Pojednostavljeni dijagnostički kriteriji za Sjogrenov sindrom (preuzeto od Markeljević 2008, uz dopuštenje)

Dijagnostički kriteriji za Sjogrenov sindrom
1. Okularni simptomi (suhoća sluznica >3 mjeseca ili osjećaj „pijeska u očima“ ili primjena umjetnih suza)
2. Oralni simptomi (osjećaj suhoće u ustima >3 mjeseca ili stalne ili povremene otekline slinovnica ili učestalo pijenje tijekom obroka)
3. Okularni znaci (pozitivan nalaz Shirmerovog testa ili Rose bengalnoga testa)
4. Znaci zahvaćenosti slinovnica (scintigrafija slinovnica ili parotida, sijalografija ili dokaz smanjene sekrecije sline na testu salivacije)
5. Patohistološki nalaz (limfocitna infiltracija slinovnica, limfocitni fokusi)
6. Autoantitijela; anti-Ro/SS-A ili anti-La/SS-B

Prema aktualnim kriterijima koje je donijela Američko-europska konsenzusna grupa (engl. *American European Consensus Group*) za dijagnozu pSS-a potreban je pozitivan histološki nalaz slinovnica i/ili pozitivan nalaz antitijela (SS-A i SS-B) uz prisutnost još minimalno jednog od objektivnih kriterija (3 ili 4) ili još bilo koja dva od preostala četiri kriterija. Za dijagnozu sSS-a uz prisutnost jednog od prvih dva kriterija dovoljna su još dva kriterija (3, 4 ili 5) (Vitali i sur. 2002). Istodobna prisutnost više autoimunskih manifestacija u jednog bolesnika potvrđuje pretpostavku da se vjerojatno radi o kombinaciji genske, hormonalne i infektivne etiologije prisutnih bolesti.

## 4.6. LIJEČENJE pSS-a

Liječenje bolesnika sa pSS-om je multidisciplinirano i individualizirano. Liječenje je simptomatsko, usmjereno na organe koji su zahvaćeni bolešću s primarnim ciljem zaštite mukoznih membrana i prevencije mogućih komplikacija (npr. infekcija). Primjena umjetnih suza i slina, nošenje zaštitnih naočala i mekih leća te poticanje sekrecije slina žvakaćom gumom bez šećera pokazala se korisnom u liječenju *sicca* sindroma (Furness i sur. 2011). Od farmakoloških mogućnosti za liječenje *sicca* sindroma u uporabi su kortikosteroidne kapi i muskarinski agonisti (pilocarpin u dozi od 5 mg 4 puta dnevno i cevimelin). Ako se očni simptomi ne poboljšavaju primjenom simptomatskog, konzervativnog liječenja, na raspolaganju su oftalmološki kirurški zahvati na suznom sustavu oka. Lijekove koji uzrokuju smanjenu produkciju suza ( $\beta$ -blokatori, antihistaminici, diuretici, triciklički antidepresivi i dr.), kao jednu od nuspojava preporučljivo je izbjegavati ili koristiti u najmanjoj mogućoj dozi (Akpek i sur. 2011).

Ako dođe do očitovanja ekstraglandularnih simptoma bolesti ili razvoja sSS-a potrebno je liječenje prilagoditi ovisno o stupnju aktivnosti bolesti i zahvaćenosti vitalnih organskih sustava (Ramos-Casals i sur. 2012). U primjeni su visoke doze kortikosteroida, odnosno immunosupresivnih lijekova te novi imunomodulatorni lijekovi (biološki lijekovi). Puno je napora uloženo u pronalazak novih mogućnosti liječenja, ne samo zbog liječenje komplikacija pSS-a nego i zbog mogućnosti primarne i sekundarne prevencije bolesti. Iako je primjena anti TNF- $\alpha$  lijekova (infliximab, etanercept, adalimumab) u liječenju RA-a značajno poboljšala ishod liječenja bolesti, u liječenju pSS-a se nije pokazala korisnom i preporučljivo ju je izbjegavati (Tzioufas i sur. 2012). Za sada se najohrabrujućom pokazala primjena anti-CD20 monoklonalnih antitijela (rituximab). Rituximab uzrokuje supresiju limfocita B i smanjenje simptoma pSS-a (Meijer i sur. 2010). Uz anti-CD20 (rituximab) i anti-CD22 monoklono antitijelo (epratuzumab) je pokazao obećavajuće rezultate u liječenju pSS-a (Steinfeld i sur. 2006). Epratuzumab smanjuje izražaj receptora za molekulu CD22 koja je pojačano izražena na perifernim limfocitima B u oboljelih od pSS-a.

## 5. ATEROGENEZA

### 5.1. DEFINICIJA

Ateroskleroza je kronična, upalna bolest koja je glavna komplikacija aterogenetskog procesa u stijenkama krvnih žila. Aterom ili plak (od franc. *plaque* - ploča) je zadebljanje u stijenci krvne žile koje se sastoji od meke, kašaste jezgre građene od lipida, poglavito kolesterola, raspadnutih stanica i upalnih stanica, a prekriva ga „kapa“ sastavljena od izmijenjenih glatkih mišićnih stanica i veziva (Reiner 2012). Stijenka arterije prolazi kroz niz visokospecifičnih molekularnih i staničnih događanja, a među najznačajnija klinička očitovanja ateroskleroze ubrajamo: infarkt miokarda, ishemijsku bolest srca, tranzitorne ishemijske atake, moždani udar, intermitentne klaudikacije i gangrenu kao posljedicu aterosklerotičnih promjena perifernih arterija nogu (Reiner 2012). Promjene na stijenkama krvnih žila pojavljuju se već u djetinjstvu, bolest podmuklo i sporo napreduje, a postaje klinički manifestna u srednjoj ili kasnijoj životnoj dobi (Koungias i sur. 2005). Bolesti srca i krvnih žila, koje nastaju kao posljedica ateroskleroze, vodeći su uzrok smrtnosti i veliki javnozdravstveni problem kako u Hrvatskoj tako i u većini razvijenih zemalja (Hansson i Hermansson 2011). Prema posljednjim podacima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa iz 2012. godine među deset vodećih uzroka smrtnosti u Hrvatskoj na prvom je mjestu bila ishemijska bolest srca (22,17% smrti od deset najčešćih uzroka smrti), a na drugom cerebrovaskularne bolesti (bolesti moždanih žila koje uzrokuju moždani udar) (14,10%) (Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis 2012).

Zanimanje za ovu specifičnu patologiju krvnih žila datira još od 1833. godine kada je Lobstein uveo termin arterioskleroza. Ateroskleroza je multifaktorska i poligenska bolest koja nastaje zbog interakcije brojnih rizičnih čimbenika, ali ipak niti jedan od poznatih čimbenika, bilo pojedinačno ili u kombinaciji s drugima, ne može u potpunosti objasniti nastanak i progresiju bolesti (Stehbens 2000). Sa stajališta prevencije čimbenike rizika dijelimo u „promjenjive“ (hipertenzija, pušenje, hiperlipoproteinemija, šećerna bolest i homocisteinemija) i „nepromjenjive“ (dob, genetička predispozicija, spol). Posljednjih godina uloženi su dodatni napor u identifikaciji novih rizičnih čimbenika te se ustraje u pokušaju identifikacije najranijih aterosklerotskih lezija. Od „netradicionalnih“ rizičnih čimbenika posebnu pozornost privlače: produkti oksidativnog stresa, disfunkcija endotela i upala.

Autoimunosni proces ima jednu od ključnih uloga u razvojnom procesu bolesti te mnogi smatraju da bi se trebao uvrstiti među prethodno nabrojane „netradicionalne“ čimbenike rizika (Missala i sur. 2012). U sustavnim autoimunskim bolestima svi elementi upalne reakcije (cirkulirajući imunokompleksi, aktivacija komplementa, antitijela na endotel krvnih žila, citokini i dr.) narušavaju funkciju endotela i predstavljaju poveznicu između svih stadija ateroskleroze. Zahvaljujući izrazitom napretku molekularne biologije, ponajprije novim molekularnim slikovnim metodama, prikaz subkliničkih promjena na krvnim žilama postao je dostupniji (Šarac i Markeljević 2013). Razumijevanje staničnog i molekularnog mehanizma proučavano je desetljećima, razvijeni su mnogobrojni eksperimentalni modeli, a sam proces aterogeneze (tj. rane lezije u razvojnom procesu) induciran je na raznim životinjskim vrstama. Ipak, zbog kompleksnosti etiologije i patogeneze ateroskleroze, patofiziološki mehanizam razvoja nije u potpunosti razjašnjen.

Patofiziološki proces nastanka pokušava se razumjeti kombiniranjem i nadopunjavanjem povijesne teorije odgovora na ozljedu endotela, teorije poremećene endotelne hemostaze i kronične upalne reakcije. U razvoj bolesti uključeno je više staničnih elemenata: endotelne stanice, glatke mišićne stanice, trombociti i leukociti. Njihovom interakcijom razvija se aterom i klinička očitovanja ateroskleroze.

## **5.2. POREMEĆAJ ENDOTELNE HEMOSTAZE**

Kada govorimo o aterogenezi bitno je naglasiti višestruku funkciju endotela koji: čini barijeru u izmjeni čestica i tekućine, mijenja funkcije u odgovoru na stres i ozljedu krvne žile, regulira hemostazu i tonus krvnih žila te sudjeluje u angiogenezi (Lovričević 2007). Smatra se da je početni događaj u razvoju aterogeneze poremećena endotelna hemostaza (disfunkcija ili aktivacija), koja nastaje kao rezultat oštećenja endotela, a ono može biti uzrokovano različitim oblicima oštećenja (biomehaničkim, biokemijskim, metaboličkim, imunološkim, infektivnim) (Reiner 1990). Među najvažnija oštećenja ubrajamo: arterijsku hipertenziju, slobodne radikale kisika iz dima, lipoproteine male gustoće (LDL, engl. *Low-Density Lipoprotein*), oksidirane LDL (oxLDL, engl. *oxidized LDL*), hiperglikemiju, povišenu razinu homocisteina, genske promjene, razne infektivne uzročnike i brojne druge (Libby i sur. 2010).

Poremećena endotelna hemostaza je sindrom obilježen: poremećajem permeabilnosti endotela i vazodilatacijske sposobnosti ovisne o endotelu, promjenom antikoagulacijskih,

protuupalnih i remodelacijskih svojstava arterijskih struktura te potičući imunološki i upalni odgovor, prema teoriji odgovora na oštećenje, započinje razvoj aterogeneze (Vrsalović 2009). Aktivirane endotelne stanice izražavaju adhezijske molekule: intracelularnu adhezijsku molekula tipa 1 (ICAM 1, engl. *Intercellular Adhesion Molecule 1*); vaskularno- staničnu adhezijsku molekulu tipa 1 (VCAM 1, engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*); E-selektin i P-selektin, koje svojom receptorskom aktivnošću privlače monocite/makrofage, trombocite i leukocite te oni potom migriraju u subendotelni prostor (Reiner 2012). Važnost adhezijskih molekula opravdana je činjenicom da miševi s izmjerenim nižim vrijednostima aterogenog apoE proteina i E-selektina razvijaju manje ateromatoznih lezija (Collins i sur. 2000).

### **5.3. IMUNOLOŠKI MEHANIZMI ATEROGENEZE**

Ključni element u patogenezi čini upala, a upalne stanice čine poveznicu između svih razvojnih stadija aterogeneze, aktivno sudjelujući prvenstveno u pokretanju, a zatim i u napredovanju i komplikacijama same bolesti (Ross 1999). Teorije o pokretanju upale su kompleksne i brojne. Činjenica da stresni podražaj endotelnih stanica uzrokuje specifične stanične i molekularne odgovore tipične za upalne procese ide u prilog teoriji o imunološki posredovanoj etiologiji upalnog procesa (Andersson i sur. 2010). Ateroskleroza je posljedica kompleksne neravnoteže između imunskih stanica i njihovih proizvoda, limfocita T i B te proupalnih i protuupalnih citokina.

#### **5.3.1. Prirođena imunost**

Stresni podražaj primarno aktivira prirodenu imunost te joj time daje temeljnu ulogu u pokretanju i napredovanju ateroskleroze. Aktivacija prirodene imunosti se očituje aktivacijom fagocita, sustava komplementa i proinflammatoryh citokina. Pronalazak antigena na koje se pojavljuje urođeni imunološki odgovor središnji je problem za razumijevanje imunosti u razvoju aterogeneze (tablica 2).

**Tablica 2.** Antigeni uključeni u aterogenezu

autoantigeni	infektivni uzročnici
oksidirani lipoprotein male gustoće (oxLDL)	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
$\beta$ 2-glikoproteina 1 ( $\beta$ 2GP1)	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
lipoprotein a (Lpa)	<i>Streptococcus mutans</i>
lipoprotein lipaza (LPL)	<i>Helicobacter pylori</i>
protein toplinskog šoka 60 (HSP 60)	<i>Echerichia coli</i>
kolagen	Enterovirusi
fibrinogen	Cytomegalovirus

Mali broj dokaza podržava teoriju da infektivni agensi, HSP i brojni drugi proteini nastali oštećenjem endotelnih stanica imaju primarnu ulogu u pokretanju imunološkog odgovora, ali njihov doprinos napredovanju kronične upale je nedvojbena (Lichtman i sur. 2013). Urođeni imunološki odgovor je praćen sekrecijom kemokina i citokina koji aktiviraju limfocite te oni prezentirajući antigene započinju proces razvoja kronične, stečene imunoreakcije. Osim već spomenutih antigena bitno je izdvojiti i: molekule modificirane oksidativnim procesima, dijelove stanica i same stanice koji predstavljaju glavne „mete“ stanica urođene imunosti (Miller i sur. 2011). Do preoblikovanja raznih molekula ponajprije dolazi prilikom nastanka oxLDL-a i apoptoze stanica. Na taj je način otvoren pristup stanicama urođene imunosti, a spoznaja da su bolest-specifični antigeni pokretači stečenog imunološkog odgovora postaje jasniji.

### 5.3.2. Stečena imunost

Za razliku od prirodene imunosti, stečena je imunost posredovana T-limfocitima i antitijelima te snažno utječe na stvaranje ateroma u kasnim fazama razvojnog procesa (Galkina i Ley 2009). Stečeni imunološki odgovor ispoljava raznolike učinke na aterosklerotske lezije. Visoki titar anti-oxLDL antitijela i imunokompleksi oxLDL-a u aterosklerotskim lezijama su zabilježeni prije više od dvadeset godina (Palinski i sur. 1989, Ylä-Herttua i sur. 1994), dok povišena razina anti-HSP60 antitijela korelira s razvojem kardiovaskularnih bolesti (Wick i sur. 2004). Autoreaktivni, unutarlezijski limfociti T, ovisno o stadiju bolesti, pokazuju drugačiji proliferativni odgovor na epitope HSP60 proteina

(Almanzar i sur. 2012). Rezultati pokazuju vrlo specifičan odgovor limfocita T u najranijim lezijama, dok je u kasnijim stadijima bolesti imunološki odgovor na epitope HSP60 proteina ograničen (Almanzar i sur. 2012). Razina cirkulirajućih HSP60 proteina je gotovo dvostruko veća u plazmi bolesnika u uznapredovaloj razvojnoj fazi bolesti u usporedbi sa zdravim kontrolama, međutim, nisu nađene značajne razlike između kontrolne skupine i bolesnika u ranoj razvojnoj fazi ateroskleroze (Almanzar i sur. 2012).

Intenzitet imunološke upale uvjetuje pretvorbu stabilnog plaka u nestabilni, a samim time i kliničko očitovanje vaskularne bolesti. U nestabilnom plaku nalazi se veći broj aktiviranih makrofaga i limfocita T koji luče inhibitore sinteze kolagena te na taj način pridonose stanjenju i slabljenju fibrozne kape (Amir i Binder 2009). Istraživanja su pokazala proporcionalnu povezanost između akutnog koronarnog sindroma, podskupine limfocita T i titra IgG anti-oxLDL antitijela (Tsimikas i sur. 2001). Ovi podatci ukazuju na mogućnost da bi pasivna ili aktivna imunizacija antitijelima oxLDL-a mogla biti korisna.

### 5.3.3. Uloga imunoloških stanica u razvoju ateroskleroze

- **Monociti/makrofazi i endotelne stanice**

**Makrofazi** imaju jednu od ključnih uloga u razvoju ateroskleroze. Diferencijacija monocita u makrofage i oksidacija LDL-a ključna je u ranom stadiju aterogeneze. Ingestijom oxLDL-a dolazi do formiranja „pjenastih stanica“ (engl. *foam cells*) koje u nakupinama tvore „masne pruge“ (Reiner 2012). Makrofazi reguliraju izražavanje receptora prirodene imunosti, spasilačkih receptora, tzv. receptora čistača i toll-like receptora (Michelsen i Arditi 2006). Spasilački receptori sudjeluju u endocitozi čestica kao što je oxLDL te potiču nastanak pjenušavih stanica, dok toll-like receptori pokreću kaskadu makrofagne aktivacije i otpuštanje vazoaktivnih molekula, poput dušičnog oksida (NO, engl. *Nitric Oxide*), koji inducira oksidaciju lipoproteina, endotelina, eikozanoida i proteolitičkih enzima, a to u konačnici vodi destabilizaciji plaka i povećanoj vjerojatnosti njegove rupture (O'Neill i sur. 2013).

Aktivirane **endotelne stanice** i makrofazi potiču migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica u arterijskoj stijenci (Lee i sur. 2008). Nekoliko čimbenika je uključeno u proliferaciju glatkomišićnih stanica: trombocitni čimbenik rasta (PDGF, engl. *Platelet-Derived Growth Factor*), kojega oslobađaju makrofazi i trombociti adherirani na mjesto endotelnog oštećenja;

fibroblastni čimbenik rasata 2 (FGF2, engl. *Fibroblast Growth factor 2*) i transformirajući čimbenik rasta  $\beta$  (TGF $\beta$ , engl. *Transforming Growth Factor  $\beta$* ) (Boyle i sur. 1997). Podlogu kroničnoj upali čini interakcija između makrofaga i limfocita T, a uz to igra i veliku ulogu u završnom procesu razgradnje vezivnoga tkiva i pucanju kape ateroma budući da makrofazi, pod utjecajem limfocita T, luče brojne proteolitičke enzime.

- **Limfociti T**

Već 1990. godine dokazana je prisutnost limfocita T u ateromima te njihova proupalna i proaterogena uloga. Proupalni T-stanični odgovor po svojoj se prirodi smatra sustavni. Brojni su antigeni kandidati koji započinju imunološku reakciju. Najistraženiji od prethodno spomenutih antigen kandidata su: oxLDL, nativni LDL, dio glavnog proteina LDL molekule-apoB-100, protein toplinskog šoka (HSP, engl. *Heat Shock Protein*) te  $\beta$ 2-glikoproteina 1 ( $\beta$ 2GP1). Jedan od razloga gubitka imunotolerancije vlastitih antigena (autoantigena) je jaki urođeni imunološki odgovor.

U aterosklerotskom plaku prevladava subpopulacija pomoćničkih (engl. *helper*) limfocita T (CD4+) sa Th1 (stanični) odgovorom i proupalnim citokinima (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12, IL-18) (Davenport i Tipping 2003, Whitman i sur. 2002) nad Th2 (humoralni) odgovorom i protuupalnim medijatorima (IL4, IL5, IL10 i IL13). Najznačajniji proaterogeni Th1- citokin koji potiče aktivaciju makrofaga i endotelnih stanica krvnih žila je IFN- $\gamma$  (Ait-Oufella i sur. 2011). Na životinjskim modelima je dokazano da egzogena primjena IFN- $\gamma$  potiče razvoj ateroskleroze, dok je u životinja kojima su genskom modifikacijom uklonjeni receptori za IFN- $\gamma$  došlo do smanjenja aterosklerotskih lezija (Buono i sur. 2005). Čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ , engl. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) uz to što je proupalni citokin ima i citotoksično djelovanje inhibirajući metaboličke enzime, uključujući i lipoprotein lipazu. U uznapredovalim lezijama uz pomoćničke nalaze se i citotoksični limfociti T (CD8+) koji čine udio od oko 50% ukupnih limfocita T (Markeljević i sur. 1991, Almanzar i sur. 2012). Iako ne pridonose ranom razvoju lezije, aktiviraju se tijekom hiperkolesterolemije, u lezijama potiču upalu i nestabilnost plaka (Kolbus i sur. 2012).

Osim Th1 i Th2 imunološkog odgovora istraživanja na životinjama i ljudima su opisala ulogu Th17-stanica s dva vodeća citokina, IL-17 i IL-22 (Wilke i sur. 2011). Podatci o ulozi Th17-stanica u procesu aterogeneze su oprečni, dok jedni podupiru proupalnu/proaterogenu



ulogu Th17-stanica, drugi izvještavaju o ateroprotektivnom učinku Th17-stanica (Wilke i sur. 2011, Eid i sur. 2009). Nedosljednost podataka može se objasniti činjenicom da uz IL-17 Th17-stanice produciraju i IFN- $\gamma$  ili pak zbog njihove plastičnosti i mogućnosti rediferenciranja u Th1-stanice (Lee i sur. 2009).

- **NK stanice, limfociti B i trombociti**

**Stanice ubojice** (NK, engl. *Natural Killer*) se pojavljuju u ranim aterosklerotskim lezijama (Getz i sur. 2011). U bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pronađeni su limfociti T koji posjeduju molekulu CD4, a manjka im CD28 molekula (CD4+28-). CD4+28- limfociti T pojačano luče moćni aktivator monocita, IFN- alfa, koji uzrokuje slabljenje fibrozne kape ateroma (Betjes i sur. 2012, Olofsson 2012). Informacije o njihovoj točnoj ulozi su manjkave, snižena je NK aktivnost u pSS-u (Markeljević i sur. 1991).

Smatra se da B1a subpopulacija **limfocita B** posjeduje ateroprotektivnu ulogu budući da bez prethodne imunizacije na antigen dolazi do spontanog lučenja IgM antitijela koja olakšavaju uklanjanje oštećenih antitijela i lipoproteina (Kyaw i sur. 2011). Zapažanje da imunizacija fosforilkolinom, stvarajući IgM antitijela, smanjuje aterosklerozu svrstava IgM antitijela među zanimljive terapijske ciljeve (Caligiuri i sur. 2007). Nositelji humoralne (stečene) imunosti, limfociti B2, reagiraju s limfocitima T i proizvode IgG antitijela. Uloga limfocita B2 u aterosklerozi je jako složena, a problemi nastaju zbog preklapanja samostalnih učinaka limfocita B2 i uloge koju imaju IgG antitijela koje oni luče (Nilsson i Kovanen 2004). Lijekovi koji uništavaju limfocite B2 i štede limfocite B1, anti-CD20 lijekovi (Rituximab), sprječavaju nastanak i usporavaju napredovanje ateroskleroze (Kyaw i sur. 2010). Spomenuti se lijekovi koriste u liječenju sustavnih autoimunskih bolesti te bi njihov utjecaj na nedavno opisane limfocite B1 trebao razjasniti u daljnjim studijama (Griffin i Rothstein 2012).

Na mjestu oštećenog endotela nakupljaju se pojačano i **trombociti**, koji ne samo da imaju važnu ulogu u hemostazi i trombozi nego se smatraju jednim od glavnih poticatelja upale, sudjelujući u svim fazama ateroskleroze. Sekrecija iz trombocita događa se nakon aktivacije specifičnim ligandima (npr. imunski kompleksi, trombocitna antitijela, prostaglandin, norepinefrin, kolagen, tromboksan, trombin, ADP, A2, endoperoksidi) koji potiču agregaciju trombocita i potom sekreciju sadržaja iz njihovih granula (npr. serotonin, faktori permeabilnosti, faktori rasta,  $\beta$ -tromboglobulin i lizosomski enzimi). Trombociti su važan

intravaskularni izvor proupalnih medijatora. Izražaj staničnih površinskih proteina CD40/CD40L (ligand) na limfocitima T, makrofazima, glatkim mišićnim stanicama, endotelnim stanicama te posebno na trombocitima potiče trombocitima posredovanu aktivaciju endotela, pojačavajući prokoagulacijsku aktivnost, ali i izravno djelujući na endotel u najranijim stadijima ateroskleroze (André i sur. 2002). Hiperlipidemija također pogoduje adheziji i nakupljanju trombocita na mjestu lezije budući da potiče sintezu inhibitora aktivacije plazminogena ( PAI-1, engl. *Plasminogen Activator Inhibitor-1*) u endotelnim stanicama, a on potiče trombogenezu i smanjuje fibrinolitičku aktivnost (Rainer 2012).

## 5.4. AUTOIMUNOSNE BOLESTI I ATEROGENEZA

Glavno obilježje autoimunskih bolesti je autoimunost i kronična sustavna upala. Veza između aterogeneze i autoimunskih bolesti je kompleksna i nedovoljno razjašnjena. Primijećen je ubrzan razvoj ateroskleroze nakon transplantacije organa te u bolesnika sa sustavnim autoimunskim bolestima, kao što su: RA, sustavni eritemski lupus (SLE, engl. *Systemic Lupus Erythematosus*) te antifosfolipidni sindrom (APS, engl. *Antiphospholipid Syndrome*) (Wade i Major 2011, Kitas i Gabriel 2011, Patel i sur. 2011). Većina studija je pokazala da značajnu ulogu u patogenezi ubrzane ateroskleroze ima kombinacija „tradicionalnih“ i „netradicionalnih“ čimbenika rizika povezanih s kroničnom upalom koja je glavno obilježje autoimunskih bolesti (tablica 3). Teško je u potpunosti razjasniti u kolikoj mjeri pojedini čimbenik pridonosi ubrzanom razvoju ateroskleroze u navedenim bolestima s obzirom na mnogobrojne zbunjujuće čimbenike kao što su: vrijeme pojave i duljina trajanja bolesti te primjena imunomodulatornih lijekova.

**Tablica 3.** Rizični čimbenici razvoja ateroskleroze u autoimunim bolestima

<b>Tradicionalni</b>	<b>Netradicionalni</b>
arterijska hipertenzija	sistemska upala
dislipidemija	disfunkcija endotela
pušenje	poremećena vaskulogeneza
dijabetes/pretilost	lijekovi (NSAR, metotreksat, kortikosteroidi, TNF- alfa inhibitori)
dob	povišena razina homocisteina

Upravo su kardiovaskularne bolesti, kao posljedice ateroskleroze, jedan od značajnijih uzroka mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s autoimunskim bolestima (Meune i sur. 2009). Posebno je zanimljiva činjenica da se već u ranoj fazi nekih autoimunskih bolesti, u mlađih bolesnika, bez prisutnih ostalih kardiovaskularnih čimbenika rizika, može zabilježiti poremećena funkcija endotela (Huang i sur. 2009). Relativni rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti razlikuje se između pojedinih sustavnih autoimunskih bolesti. Visok rizik pokazuju SLE, RA, APS i SScI, dok SS i sustavni vaskulitisi imaju slabiji utjecaj na ubrzan razvoj ateroskleroze (Missala i sur. 2012).

**Sustavni eritemski lupus (SLE)** je klasična sustavna autoimunosna bolest koju osim kroničnog upalnog procesa i vaskulitisa obilježava ubrzana i generalizirana ateroskleroza (Roman i sur. 2003, Zoller i sur. 2012). Kardiovaskularne bolesti povezane sa SLE-om predstavljaju opći fenomen. Iako ubrzana aterogeneza u SLE-u može biti povezana s „tradicionalnim“ rizičnim čimbenicima, SLE se izdvaja kao samostalan rizični čimbenik, neovisan o prisutnosti „tradicionalnih“ Framinghamskih čimbenika rizika (Esdaile i sur. 2001). Leukopenija/limfopenija u SLE-u može se rabiti kao pokazatelj aktivnosti bolesti (Vila i sur. 2006). Iako razina leukopenije/limfopenije varira, ovisno o aktivnosti bolesti, smatra se stalnim, konstantnim nalazom u SLE-u te su Huang i suradnici ustanovili da je najznačajniji izdvojeni čimbenik rizika za razvoj ateroskleroze (Huang i sur. 2009). Od ostalih „netradicionalnih“ čimbenika rizika važnu ulogu imaju: hiperhomocisteinemija, primjena glukokortikoida s negativnim metaboličkim djelovanjem, antitijela na oxLDL, HSP60/65, aPL, povišena razina C-reaktivnog proteina (CRP), narušena sposobnost aktivacije TGFβ-1 te brojni drugi (Sherer i sur. 2010). Rizik za razvoj koronarne bolesti srca procjenjuje se PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*) skorom, alternativom Framinghamskog skora, koji je zamišljen kao modificirana alternativa za mlađe osobe. Uporabom tog skora demantirana su mišljenja da je pojava „tradicionalnih“ rizičnih čimbenika češća u bolesnika sa SLE-om u usporedbi s kontrolnim skupinama (Colombo i sur. 2009).

Tim eksperata okupljenih u organizaciju EULAR (*European League Against Rheumatism*) procijenio je da od svih autoimunosnih reumatoloških bolesti (RA, ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis i dr.) najveći kardiovaskularni rizik imaju bolesnici s **RA-om** (Peters i sur. 2010). Ubrzani razvoj ateroskleroze nastaje kao posljedica kronične upale i promijenjenoga perivaskularnoga metabolizma, a uloga autoantitijela (aPL i anti-oxLDL) nije jasna (Pereira i sur. 2008). Kerekas i suradnici su otkrili pozitivnu korelaciju između „intima-media debljine“ (IMT, engl. *Intima-Media Thickness*) u bolesnika s RA-om i razine lipoproteina (Kerekas i sur. 2008). Kao korisno dijagnostičko sredstvo pri pronalasku bolesnika s RA-om pod povišenim kardiovaskularnim rizikom predložili su mjerenje IMT-a (Kerekas i sur. 2008). Za vrijeme aktivne faze RA-a nastaju složene formacije β2GP1 i lipoproteina, a mjerenje njihove koncentracije može biti korisno u procjeni stupnja aterosklerotske lezije (Zhang i sur. 2011). Zbog saznanja da RA dovodi do ubrzane ateroskleroze mnogi autori preporučuju uz primarnu provoditi i sekundarnu prevenciju ateroskleroze.

Jedna od prvih manifestacija **APS-a** nerijetko može biti preuranjena ateroskleroza. Kod oboljelih od APS-a antitijela protiv  $\beta$ 2GP1 imaju vodeću ulogu u razvoju endotelne disfunkcije i ubrzane aterogeneze, odlažu se u subendotelni prostor aterosklerotskoga plaka gdje pokreću imunološke procese.

Kao najjednostavniji primjer može poslužiti **sistemska skleroza** (SScl, engl. *Systemic sclerosis*) budući da je vaskularna bolest prisutna u gotovo svakog bolesnika. Točna etiopatogeneza SScl-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali kao glavne odrednice bolesti smatraju se autoimunost i upala koje se očituju kroz vaskulopatiju raznih krvnih žila (Au i sur. 2011). Još nije u potpunosti definirano čime je potaknuta endotelna stanična ozljeda, a među moguće provocirajuće čimbenike ubrajamo: endotelna autoantitijela, viruse, upalne citokine i mnogobrojne enzime (Shabanova i sur. 2006). Ozljeda vodi prema preoblikovanju krvne žile, progresivnu suženju i začepljenju koji u kombinaciji s apoptozom endotelnih stanica dovodi do propadanja krvnih žila. Za razliku od većine drugih autoimunskih bolesti, bolesnici sa SScl-om još su po nečemu posebni. Naime, u njih je zabilježeno značajno manje „klasičnih“ čimbenika rizika za razvoj ateroskleroze (Au i sur. 2011).

#### **5.4.1. Sjogrenov sindrom i aterogeneza**

Prema nekim studijama znakovi ubrzane i generalizirane ateroskleroze su zabilježeni i u bolesnika sa pSS-om (Leuven i sur. 2008, López-Pedrera i sur. 2012), ali za razliku od drugih autoimunskih bolesti, podatci o povezanosti ateroskleroze i pSS-a su manjkavi, a rezultati istraživanja oprečni. Budući da pSS svrstavamo u jednu od najčešćih sustavnih autoimunskih bolesti, potreba za daljnjim istraživanjima je nedvojbeno. Jedna od karakteristika pSS-a je prisutnost kroničnog, srednje jakog stupnja upalne aktivnosti te zbog toga bolesnici često ne zahtijevaju imunosupresivno liječenje za vrijeme trajanja bolesti. Upravo to ih čini najpogodnijim slučajevima u analitičkim i eksperimentalnim istraživanjima budući da se utjecaj primarne bolesti na razvoj ateroskleroze može promatrati bez zbunjujućeg učinka nuspojava kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lijekova (Szántó i sur. 2010). Bolesnici sa pSS-om dijele slična klinička obilježja (umor, crvenilo kože, vaskulitis, artritis, mialgije) i serološke abnormalnosti (RF, SS-A, SS-B, hipergamaglobulinemija, leukopenija/limfopenija) s drugim autoimunskim bolestima, ponajprije sa SLE-om (Perl 2009), a zatim i sa RA-om

(Mattey i sur. 2000). Osim „tradicionalnih“ rizičnih čimbenika, predominantno dislipidemije, moraju biti prisutni i drugi rizični čimbenici i imaju neizostavnu ulogu u razvoju ateroskleroze u SS-u. Iako pokazuje sličnost s dislipidemijom zabilježenom u SLE-u i RA-u, istraživanja nisu dokazala njezinu dominantnu ulogu u ubrzanom razvoju ateroskleroze u SS-u (Gerli i sur. 2006).

U praćenju bolesnika važna je redovita evaluacija parametara relevantnih za klinička očitovanja pSS-a; genetskih i humoralnih obilježja na sistemskoj i lokalnoj razini; genotipizacija DNA, neurotransmitera-serotoninergički sustava, citokina- Th1/2, aterogeneze - interakcije genskih biljega MTHFR (Ala222Val) i PPARG (Pro12Ala)- transkripcijskog faktor koji je uključen u regulaciju brojnih gena; na periferiji, razina Th1/Th2 citokina, toll-like receptora, protonkoga i tumor supresor gena (Markeljević 2014).

**Serumska humana paraoksonaza 1** (PON1, engl. *Human Paraoxonase 1*) je kalcij-ovisna ester hidrolaza koja sudjeluje u neutralizaciji okolišnih čimbenika, blokirajući acetilkolinesterazu i u metabolizmu lijekova (Costa i sur. 2011). Njezina katalitička aktivnost promijenjena je u bolestima različitih organskih sustava, posebice kardiovaskularnoga, te su današnja istraživanja usmjerena prema određivanju njezine preventivne i dijagnostičke važnosti (Sorani i sur. 2009). Primarni serumski nosači PON1 hidrolaze su lipoproteinske čestice na lipoproteinu velike gustoće (HDL, engl. *High Density Lipoprotein*), koje potiču sekreciju i aktivnost PON1 hidrolaze te omogućuju njezinu stabilnost. Brojni čimbenici mogu utjecati na aktivnost PON1 hidrolaze. Do sada je istraživani utjecaj genskih polimorfizama, spola, dobi, prehrane, lijekova, različitih životnih navika, patoloških stanja i drugih čimbenika na katalitičku aktivnost PON1 hidrolaze (Moren i sur. 2008). Genski polimorfizam PON1 hidrolaze je odgovoran za postojanje izoenzima PON1 koji mogu imati različitu katalitičku aktivnost (Costa i sur. 2011). Snižena aktivnost PON1 hidrolaze može biti uzrok smanjena antioksidativnog kapaciteta HDL kolesterola i time utjecati na povećani rizik razvoja ateroskleroze (Efrat i Aviram 2008). Pretpostavlja se da bi PON1 hidrolaza mogla utjecati na aterogenezu svojim izravnim antioksidacijskim i neizravnim protuupalnim djelovanjem (Sorani i sur. 2009). Na važnost PON1 hidrolaze u prevenciji ateroskleroze upućuju i rezultati istraživanja provedena u miševa s genskim nedostatkom PON1 hidrolaze. Mackness i suradnici su uočili da primjena ljudske PON1 u miševa s metaboličkim sindromom značajno umanjuje nastanak ateroskleroze (Mackness i sur. 2006). Uz to PON1 hidrolaza u plazmi ljudi

sprječava štetno djelovanje povećane koncentracije homocisteina (Perla-Kajan i sur. 2010). Snižena katalitička aktivnost PON1 hidrolaze je izmjerene u bolesnika s aterosklerozom, hiperlipoproteinemijom, šećernom bolešću (Efrat i Aviram 2008) te u nekoliko sustavnih autoimunskih bolesti, uključujući i pSS (Szántó i sur. 2010).

Szántó i suradnici su zabilježili, u bolesnika sa pSS-om, smanjenu aktivnost PON1 hidrolaze i apoA1 proteina u usporedbi s kontrolnim skupinama te neznajno povećanu koncentraciju LDL kolesterola i triglicerida, što je navelo na zaključak da je smanjenje antiaterogenih procesa u usporedbi s proaterogenim odlučujuće u razvoju ateroskleroze u bolesnika sa pSS-om (Szántó i sur. 2010). Koncentracija HDL kolesterola se nije značajno razlikovala između skupina, ali Hahn i suradnici su opisali transformaciju protuupalnog HDL kolesterola u proupalni oblik u bolesnika sa SLE-om i RA-om (Hahn i sur. 2008). Naime, tijekom kronične upale dolazi do smanjenja određenih plazma proteina koji se nalaze u sastavu HDL-a, uključujući i PON1 hidrolazu. Lipoprotein velike gustoće (HDL) postaje obogaćen slobodnim kolesterolom, trigliceridima i slobodnim masnim kiselinam koje mu ne dopuštaju sudjelovanje u reverzibilnom prijenosu masti iz krvnih žila u jetru. Tako promijenjen i mastima obogaćen HDL je dobio naziv proinflamatorni HDL. Budući da je kronična upala srednjeg inteziteta glavno obilježje pSS-a, ovaj fenomen bi mogao objasniti neznajnu razliku u koncentraciji HDL kolesterola između bolesnika sa pSS-om i kontrolnim skupinama (Szántó i sur. 2010).

Postoje jasni dokazi da je ubrzana ateroskleroza u SLE-u i RA-u povezana s funkcionalnom endotelnom disfunkcijom koja narušava mogućnost arterijske vazodilatacije, smanjujući biorasploživost NO (Forstermann 2008). Gerli i suradnici nisu ustanovili prethodno opisani patofiziološki mehanizam ubrzane ateroskleroze u bolesnika sa pSS-om u usporedbi s kontrolnim skupinama (Gerli i sur. 2010). Poznato je da u pSS-u upalno stanje često nije u korelaciji sa serumskom razinom upalnih parametara, prije svega CRP-om. Upala i oksidativni stres nisu značajno uključeni u poticanje vaskularnog oštećenja u pSS-u, za razliku od RA-a i SLE-a. Naime, o endotelu ovisna i s egzogenim NO-om posredovana vazodilatacija dva su različita, ali jednako vrijedna mehanizma vaskularnog oštećenja, jer i samostalno oštećenje glatkih mišićnih stanica krvnih žila pokazuje smanjenu sposobnost vazodilatacije i uzrokuje ubrzan razvoj ateroskleroze (Raitakari i sur. 2001). Gerli i suradnici smatraju da je ubrzan razvoj ateroskleroze u bolesnika sa pSS-om uvjetovan strukturalnim oštećenjem glatkih mišićnih stanica u srednjoj ovojnici (tunica media) krvnih žila (Gerli i sur.

2010). Nekoliko mehanizama može biti odgovorno za oštećenje glatkih mišićnih stanica, uključujući i staničnu infiltraciju, fibrozu i atrofiju krvnih žila. Adhezijska molekula, VCAM-1, nije specifična samo za endotelne stanice, nalazi se i na folikularnim dendritičkim i glatkim mišićnim stanicama (Lee i sur. 2008). Koncentracija topive VCAM-1 molekule je povišena u pSS-u te na taj način kontinuirano potiče monoklonalnu infiltraciju i subendotelni rast krvnih žila (Munzel i sur. 2008). Smanjen broj cirkulirajućih leukocita i prisutnost antiSS-A/SS-B antitijela, evidentiranih u pSS-u, povezani su s većom staničnom infiltracijom egzokrinih žlijezda, ali i glatkih mišićnih stanica krvnih žila (Vaudo i sur. 2005). Ova zapažanja navode na zaključak da u ranim stadijima bolesti prevladava funkcionalno endotelno oštećenje uzrokovano upalom, dok u kasnijim stadijima prevladava strukturalno oštećenje stijenske krvnih žila (Gerli i sur. 2010).

Upala pridonosi razvoju ateroskleroze ne samo potičući oksidativni stres i inducirajući matriks metaloproteinaze, koje potiču vulnerabilnost plaka, nego i putem autoantitijela, depozita imunokompleksa te dominantno proaterogenih procesa (López-Pedrera i sur. 2012). Pravodobna i primjerena kontrola bolesti imunomodulatornim lijekovima ključna je u prevenciji kardiovaskularnih događaja u pSS-u.



## 5.4.2. Protuupalni lijekovi i aterogeneza

Činjenica da je ateroskleroza upalna bolest i da su markeri upale, poput CRP-a i fibrinogena, prediktori kardiovaskularnog događaja, nameće logičnim uporabu protuupalnih lijekova u prevenciji i liječenju ateroskleroze (Libbly i sur. 2010). Protuupalni lijekovi značajno utječu na „klasične“ rizične čimbenike te na kardiovaskularni sustav, a s druge strane imaju i povaljan terapijski učinak, smanjujući intezitet upale (Hsu 2009). Brojni imunomodulatorni lijekovi: nesteroidni antireumatici (NSARD, engl. *Non-Steroid Antirheumatic Drugs*), kortikosteroidi, metotreksat, ciklofosfamid i brojni drugih imaju specifično djelovanje na kardiovaskularni sustav i intezitet upale. Jedni od najčešće korištenih protuupalnih lijekova, NSARD, pokazuju kardioprotektivni učinak inhibirajući agregaciju trombocita i smanjujući proizvodnju tromboksana. Ipak, liječenje neselektivnim NSARD-om može dovesti do pojave hipertenzije i povišene koncentracije kreatinina (McGettigan i Henry 2011). Potrebna su daljnja istraživanja da se utvrdi povezanost između liječenja selektivnim COX-2 inhibitorima i razvoja kardiovaskularne bolesti. Kortikosteroidi pokazuju proaterogeni ali i protuaterogeni učinak, uzrokuju dislipidemiju, hipertenziju i povećavaju aktivnost lipoprotein-lipaze (Wade i Major 2011). Opisan je učinak kortikosteroida na metabolizam glukoze i pojavu metaboličkog sindroma, ali i značajan protuupalni učinak. Mišljenja o učinku metotreksata su također podijeljena, dok jedni smatraju da uzrokuje hiperhomocisteinemiju, drugi opisuju povoljan učinak na razne kardiovaskularne rizične čimbenike (Ridker 2009). Uvedeni su i neki novi imunomodulatorni lijekovi poput antiTNF- $\alpha$  lijekova. Upalni citokini, ponajprije TNF- $\alpha$ , koji se oslobađaju za vrijeme aktivnosti bolesti, ne samo da imaju ulogu u samoj patogenezi bolesti nego sudjeluju i u promjeni lipidnog profila i inzulinske rezistencije (Müller-Ladner i sur. 2010). Njihovim uvođenjem značajno se poboljšao ishod liječenja. Bitno je ne zanemariti činjenicu da su protuupalni, imunomodulatorni lijekovi glavno terapijsko sredstvo za liječenje sustavnih autoimunskih bolesti. U brojnim su studijama upravo imunomodulatorni lijekovi bili glavni zbunjujući čimbenik te se nije mogla dokazati i uzročno-posljedična povezanost autoimunosti i aterogeneze.

### 5.3.2. Regulacija imunološkog odgovora kao oblik liječenja ateroskleroze

Zasigurno ateroskleroza ne predstavlja autoimunosnu bolest u klasičnom smislu nego je odraz lokalne imunološke disfunkcije koja nastaje zbog gubitka urođene imunotolerancije prema antigenima plaka (Björkbacka i sur. 2012). Razlog lokalnoj imunološkoj disfunkciji i prejake imunološke reakcije na određene antigene i autoantigena je nejasan. Dosadašnji su ciljevi liječenja bili usmjereni prema smanjenju rizičnih čimbenika u svrhu smanjenja rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja. Djelujući samo na rizične čimbenike ostavljamo bolesnike bez dostatne zaštite i upravo to naglašava potrebu za novim terapijskim mogućnostima koje su usmjerene prema aterosklerotskom procesu u samom plaku (Björkbacka i sur. 2012). Istraživanja pokazuju da se inhibicijom upalnih medijatora i pokretanjem specifičnog upalnog odgovora može smanjiti napredovanje ateroskleroze (Hansson i sur. 2011). Zabilježen protuupalni učinak statina na smanjenje aterosklerotskih lezija potvrđuje prethodna zapažanja (Vaughan i sur. 1996).

Regulacijski limfociti T (Treg) (CD4+CD25+FoxP3+) su bitni za održavanje imunotolerancije. Nekad su bili poznati kao supresijski limfociti T jer zaustavljaju limfocitima T posredovan imunološki odgovor i stišavaju autoreaktivne limfocite T koji su izbjegli proces negativne selekcije u timusu (Ng i sur. 2011, Engel i sur. 2011). Rastući broj Treg-limfocita u bolesnika nakon terapije statinima pridonosi razumijevanju protuupalnog učinka lijekova i važno je područje za daljnja istraživanja (Bu i sur. 2011). Zaštita od ateroskleroze postignuta imunizacijom apoB-peptidima pripisana je učinku Treg-limfocita (Wigren i sur. 2011). Na sličan način je povezana peroralna primjena oxLDL-a i HSP60 proteina s rastućim brojem Treg-limfocita i smanjenjem ateroskleroze (Wigren i sur. 2009, van Puijvelde i sur. 2007)

Poticanje periferne tolerancije pokazalo se korisnim u prevenciji i liječenju ateroskleroze u bolesnika sa sustavnim autoimunim bolestima i nakon presađivanja organa. Drugi terapijski pristup predstavlja dostava antigena putem dendritičkih stanica koje su samo zadržale sposobnost prezentacije antigena. Hiperkolesterolemičnim transgeničnim miševima je intravenski injicirana kombinacija ljudskog apoB-100 i imunosupresivnog citokina IL-10, što je rezultiralo smanjenjem ateroskleroze aktivirajući Treg-limfocite (Hermansson i sur. 2011). Najveći izazov predstavlja pronalazak svih antigena i autoantigena koji provociraju imunološki odgovor, a zatim i razvoj učinkovite imunomodulacijske terapije. Većina

dostupnih spoznaja o ulozi imunosti u aterosklerozi zasniva se na istraživanjima izvođenima na pokusnim životinjama, a razumijevanje mehanizma bolesti u ljudi je ograničeno.

Uloga imunskog sustava u razvoju bolesti pridonijela je razumijevanju patogeneze bolesti i otkrila korisne biomarkere za praćenje razvoja. Saznanjem da su i urođeni i stečeni imunološki odgovor uključeni u razvoj ateroskleroze, otkriveni su potencijalno novi terapijski ciljevi. U pretkliničkim istraživanjima korisnom se pokazala vakcinacija, terapijska primjena identificiranih antigena, ali i inhibicija stečenog imunološkog odgovora kojoj bi se trebalo pristupiti s izrazitom pažnjom (Wigren i sur. 2011).

## 6. ZAKLJUČAK

Sjogrenov sindrom kao model sistemske i lokalne autoimunosti, s raznolikim glandularnim i ektraglandularnim obilježjima, potencijalom razvoja rane aterogeneze, evolucijom u druge autoimune bolesti, te malignom alteracijom, zahtijeva multidisciplinarni pristup u evaluaciji laboratorijskih i kliničkih očitovanja bolesti. Aterogeneza je preduvjet za razvoj ateroskleroze, jednog od vodećih uzroka pobolijevanja i mortaliteta u današnjoj civilizaciji. Stoga je važno pravodobno integrirati nove spoznaja u svakodnevnu kliničku praksu koje će omogućiti racionalnije, manje invazivne dijagnostičke postupke, pridonijeti preciznijoj dijagnostici i praćenju tijeka bolesti te selekciji bolesnika i individualizaciji terapije primarnoga Sjogrenova sindroma, uvažavajući pojavu rane aterogeneze u svakodnevnoj kliničkog praksi.

## **7. ZAHVALE**

Svoje zahvale upućujem prije svega mentorici, prof. dr. sc. Jasenki Markeljević na predloženoj temi, stručnoj pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se i ostalim članovima povjerenstva, doc. dr. sc. Mislavu Vrsaloviću i doc. dr. sc. Marku Jakopoviću na ukazanom povjerenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, tati Gojku i mami Zlati, sestri Ani i bratu Stipi na neumornoj podršci, ljubavi, razumijevanju i strpljenju koje su mi pružali tijekom školovanja.

## 8. LITERATURA

1. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A (2011) Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(5):969-979.
2. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ (2011) Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology* 118:1242–1252.
3. Al-Hashimi I (2001) The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *J Am Dent Assoc* 132:1409–1417.
4. Al-Hashimi I (2005) Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging* 22:887– 899.
5. Almanzar G, Öllinger R, Leuenberger J, Onestingel E, Rantner B, Zehm S, Cardini B, van der Zee R, Grundtman C, Wick G (2012) Autoreactive HSP60 epitope-specific T-cells in early human atherosclerotic lesions. *J Autoimmun* 39(4): 441–450.
6. Amir S, Binder CJ (2010) Experimental immunotherapeutic approaches for atherosclerosis. *Clin Immunol* 134(1):66-79.
7. Andersson J, Libby P, Hansson GK (2010) Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 134:33-46.
8. André P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips D (2002) Platelet-Derived CD40L. The Switch-Hitting Player of Cardiovascular Disease. *Circulation* 106:896-899.
9. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, Spiegel B, McMahon M, Hahn B, Khanna D (2011) Atherosclerosis in Systemic Sclerosis. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 63:2078–2090.
10. Betjes MG, Meijers RW, de Wit LE, Litjens NH (2012) A killer on the road: circulating CD4(+)CD28null T cells as cardiovascular risk factor in ESRD patients. *J Nephrol* 25(2):183–191.
11. Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J (2012) Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis. *Elsevier* 227:9-17.
12. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ (1965) Sjögren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)* 44:187-228.
13. Boyle EM, Lille ST, Allaire E, Clowes AW, Verrier ED (1997) Endothelial cell injury in cardiovascular surgery:Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 63:885-894.
14. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzucchelli C, Cattaneo R, Scolari F, Maiorca R (2001) Clinical and

- morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2328–2336.
15. Bu DX, Griffin G, Lichtman AH (2011) Mechanisms for the anti-inflammatory effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 22(3):165–170.
  16. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH (2005) T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(5):1596–1601.
  17. Caligiuri G, Khallou-Laschet J, Vandaele M, Gaston AT, Delignat S, Mandet C, Kohler HV, Kaveri SV, Nicoletti A (2007) Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 50(6):540-546.
  18. Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL (2000) P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med* 191(1):189-94.
  19. Colombo BM, Cacciapaglia F, Puntoni M, Murdaca G, Rossi E, Rodriguez G, Nobili F, Pisciotta L, Bertolini S, Moccetti T, Dentali F, Steidl L, Ciprandi G, Afeltra A, Indiveri F, Puppo F (2009) Traditional and non traditional risk factors in accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Role of vascular endothelial growth factor (VEGATS Study). *Autoimmun Rev* 8:309-315.
  20. Costa LG, Giordano G, Furlong CE (2011) Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: The hunt goes on. *Biochem Pharmacol* 81:337-344.
  21. Daniels TE, Fox PC (1992) Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 18:571–89.
  22. Davenport P, Tipping PG (2003) The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol* 163(3):1117–1125.
  23. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM (2006) Sjögren's syndrome-the non-apoptotic model of glandular hypofunctin. *Rheumatology (Oxford)* 45:792-798.
  24. Delaleu N, Jonsson MV, Appel S, Jonsson R (2008) New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 34:833–845.
  25. Dugonjić S, Ajdinović B, Stefanović D, Jauković L (2008) Diagnostic validity of dynamic salivary gland scintigraphy with ascorbic acid stimulation in patients with Sjögren's syndrome: comparison with unstimulated whole sialometry. *Vojnosanit Pregl* 65:41–46.
  26. Ebert EC (2012) Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 46:25–30.
  27. Eid RE, Rao DA, Zhou J, Lo SF, Ranjbaran H, Gallo A, Sokol SI, Pfau S, Pober JS, Tellides G (2009) Interleukin-17 and interferon- $\gamma$  are produced concomitantly by

- human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation* 119(10):1424–1432.
28. Efrat M, Aviram M (2008) Macrophage paraoxonase 1 (PON) binding sites. *Biochem Biophys Res Commun* 376:105-110.
  29. Engel D, Beckers L, Wijnands E, Seijkens T, Lievens D, Drechsler M, Gerdes N, Soehnlein O, Daemen MJ, Stan RV, Biessen EA, Lutgens E (2011) Caveolin-1 deficiency decreases atherosclerosis by hampering leukocyte influx into the arterial wall and generating a regulatory T-cell response. *FASEB J* 25(11):3838–3848.
  30. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger R, Côte R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senécal JL (2001) Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44:2331–2337.
  31. Fabijanic I, Markeljević J, Markov-Glavaš D (2006) Fine-needle aspiration cytology, salivary gland ultrasonography, and sialography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 35(1):77-78.
  32. Forstermann U (2008) Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:338–49.
  33. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R (2011) Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD008934.
  34. Galkina E, Ley K (2009) Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis. *Ann Rev Immunol* 27: 165-197.
  35. Gerli R, Bocci EB, Vaudo G, Marchesi S, Vitali C, Shoenfeld Y (2006) Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: role of dyslipidaemia [letter]. *Rheumatology (Oxford)* 45:1580–1581.
  36. Gerli R, Vaudo G, Bartolini-Bocci E, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, Hijazi R, Mannarino E, Shoenfeld Y (2010) Functional Impairment of the Arterial Wall in Primary Sjögren's Syndrome: Combined Action of Immunologic and Inflammatory Factors. *Arthritis Care & Research* 62: 712–718.
  37. Getz GS, Vanderlaan PA, Reardon CA (2011) Natural killer T cells in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Thromb Haemost* 106(5):814–819.
  38. Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E (2012) Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 12:125–35.
  39. Griffin DO, Rothstein TL (2012) Human “orchestrator” CD11b(+) B1 cells spontaneously secrete IL-10 and regulate T cell activity. *Mol Med* 18(9):1003–1008.
  40. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M (2008) Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and



- accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10:213.
41. Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ (1998) Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 57:20–4.
  42. Hansson GK, Hermansson A (2011) The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 12(3):204-212.
  43. Haugen AJ, Peen E, Hulten B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, Haga HJ (2008) Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol* 37:30-34.
  44. Hermansson A, Johansson DK, Ketelhuth DF, Andersson J, Zhou X, Hansson GK (2011) Immunotherapy with tolerogenic apolipoprotein B-100-loaded dendritic cells attenuates atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circulation* 123(10):1083-1091.
  45. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M (2011) The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 10:123–125.
  46. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2013:40-41.
  47. Hsu DC (2009) Long-term management of patients taking immunosuppressive drugs. *Aust Prescr* 32:68-71.
  48. Huang YL, Chung HT, Huang JL (2010) Association of subclinical atherosclerosis and leukopenia in systemic autoimmune diseases: comment on the article by Huang et al. *Arthritis and rheumatism* 62:2823-2830
  49. Huang YL, Chung HT, Chang CJ, Yeh KW, Chen LC, Huang JL (2009) Lymphopenia is a risk factor in the progression of carotid intima-media thickness in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 60:3766-75.
  50. Igoe A, Scofield RH (2013) Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 25:480–7.
  51. Ishimaru N, Arakaki R, Yoshida S, Yamada A, Noji S, Hayashi Y (2008) Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med* 205:2915-2927.
  52. Iwakiri D, Zhou L, Samanta M (2009) Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3. *J Exp Med* 206:2091-2099.
  53. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S (2011) The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* 141(1):1–9.

54. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Roodenburg JL (2002) Parotid sialography for diagnosing Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94:131–7.
55. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sándor Z, Lakos G, Muszbek L, Csipö I, Sipka S, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Szomják E, Veres K, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P (2008) Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *Journal of Rheumatology* 35:398–406.
56. Kitas GD, Gabriel SE (2011) Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 70(1):8–14.
57. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ (2011) Dermatologic manifestations of Sjögren's syndrome. *J Cutan Med Surg* 15:8–14.
58. Kolbus D, Ljungcrantz I, Söderberg I, Alm R, Björkbacka H, Nilsson J, Fredrikson GN (2012) TAP1-deficiency does not alter atherosclerosis development in Apoe<sup>-/-</sup> mice. *PLoS One* 7(3):e33932.
59. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, Falk SS, Liu Y, Szodoray P, Takakubo Y (2012) Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 39:49–56.
60. Kougiyas P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C (2005) Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication on vascular disease. *J Surg Res* 126:121-129.
61. Krušlin B, Nola M (2011) Bolesti krvnih žila. U: Damjanov I, Jukić T, Nola M. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 295-318.
62. Kyaw T, Tay C, Khan A, Dumouchel V, Cao A, To K, Kehry M, Dunn R, Agrotis A, Tipping P, Bobik A, Toh BH (2010) Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. *J Immunol* 185(7):4410-9.
63. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, Kanellakis P, Agrotis A, Tipping P, Bobik A, Toh BH (2011) B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ Res* 109(8):830-840.
64. Laine M, Porola P, Udby L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, Hietanen J, Ståhle M, Pihakari A, Konttinen YT (2007) Low salivary dehydroepiandrosterone and androgenregulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 56(8):257-259.
65. Lee HM, Kim HJ, Won KJ, Choi WS, Park SH, Song H (2008) Soluble form of vascular cell adhesion molecule-1 induces migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 45:259–68.

66. Lee YK, Turner H, Maynard LC, Oliver JR, Chen D, Elson CO, Weaver CT (2009) Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity* 30(1):92–107.
67. Leuven SI, Franssen R, Kastelein J, Levi M, Stroes ES, Tak PP (2008) Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 47:3–7.
68. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E (2010) Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice. Review. *Circ J* 74(2): 213-20.
69. Lichtman AH, Binder JC, Tsimikas S, Joseph L (2013) Witztum. Adaptive immunity in atherogenesis: new insights and therapeutic approaches. *J Clin Invest* 123(1): 27–36.
70. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR (2006) Serum lipids levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 45:481-484.
71. López-Pedreira C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, José Cuadrado M (2012) Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions*.
72. Lovričević I (2007) Hemodinamika. U: Šoša T (Ur.), Sutlić T, Stanec Z, Tonkovic I. *Kirurgija*. Zagreb: Medicinska biblioteka, str. 677-678.
73. Mackness B, Quarck R, Verreth W, Mackness M, Holvoet P (2006) Human paraoxonase-1 overexpression inhibits atherosclerosis in a mouse model of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1545-1550.
74. Margaix-Munoz M, Bagan JV, Poveda R, Jimenez Y, Sarrion G (2009) Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14(7):E325–30.
75. Markeljević J, Marušić M, Užarević B, Petrovečki M, Čikeš N, Babić-Naglić D, Horvat Z (1991) Natural killer cell number and activity in remission phase of systemic connective tissue diseases. *J Clin Lab Immunology* 35(3):133-8.
76. Markeljević J, Marušić M, Užarević B, Petrovečki M, Trutin-Ostović K, Čikeš N, Batinić D, Babić-Naglić D, Horvat Z (1991) T cell subset composition in remission phase of systemic connective tissue diseases. *J Clin Lab Immunology* 35(1):33-39.
77. Markeljević J, Batinić D, Užarević B, Božikov J, Čikeš N, Babić-Naglić D, Horvat Z, Marušić M (1994) Peripheral blood CD5+ B-cell subset in the remission phase of systemic connective tissue diseases. *J Rheumatology* 21(12):2225-2230.
78. Markeljević J (2008) Sjögrenov sindrom. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska biblioteka, str. 1392-3.
79. Markeljević J (2014) Sjögrenov sindrom. U: Sertić J. *Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi*. 2. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada, u tisku.

80. Matthey DL, Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Thomson W, Garcia-Porrúa C, Ollier WE (2000) Association between HLA-DRB1\* 15 and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 27:2611-6.
81. McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 8(9):100-109.
82. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H (2010) Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 62:960–968.
83. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y (2009) Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 48:1309–13.
84. Michelsen KS, Arditi M (2006) Toll-like receptor signaling and atherosclerosis. *Current Opinion in Hematology* 13:163–168.
85. Miller YI, Choi SH, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K, Boullier A, Gonen A, Diehl CJ, Que X, Montano E, Shaw PX, Tsimikas S, Binder CJ, Witztum JL (2011) Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* 108(2):235–248.
86. Missala I, Kassner U et Steinhagen-Thiessen E (2012) A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *International Journal of Rheumatology* 10 pages
87. Moren X, Deakin S, Liu ML, Taskinen MR, James RW (2008) HDL subfraction distribution of paraoxonase-1 and its relevance to enzyme activity and resistance to oxidative stress. *J Lipid Res* 49:1246-1253.
88. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G (2005) The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 128:2518-2534.
89. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E (2008) Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 40:180–96.
90. Müller-Ladner U, Tarner IH, Hamm C, Lange U (2010) Cardiovascular risk management in patients with inflammatory arthritis: what is good for joint is good for the heart and vice versa. *F1000 Med Rep* 2:2-27.
91. Ng HP, Burris RL, Nagarajan S (2011) Attenuated atherosclerotic lesions in apoE-Fcγ-chain-deficient hyperlipidemic mouse model is associated with inhibition of Th17 cells and promotion of regulatory T cells. *J Immunol* 187(11):6082–6093.

92. Nikolov NP, Gabor GI (2009) Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 21:465-470.
93. Nilsson J, Kovanen PT (2004) Will autoantibodies help to determine severity and progression of atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 15(5):499-503.
94. Olofsson PS (2012) Targeting T cell costimulation to prevent atherothrombosis. *Circ Res* 110(6):800–801.
95. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG (2013) The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity. *NatRev Immunol* 13(6):453–60.
96. Palinski W, Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL (1989) Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(4):1372–1376.
97. Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS (2011) Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 26(9):1036–1049.
98. Pereira I, Laurindo I, Burlingame R, Anjos L, Viana V, Leon E, Vendramini M, Borba E (2008) Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine* 75:416-421.
99. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y (2012) Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 26:105–117.
100. Perl A (2009) Emerging new pathways of pathogenesis and targets for treatment in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 21:443–7.
101. Perła-Kajan J, Jakubowski H (2010) Paraoxonase 1 protects against protein N-homocysteinylolation in humans. *FASEB J* 24:931-936.
102. Peters MJ, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos A, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69(2):325-31.
103. Raitakari OT, Seale JP, Celermajer DS (2001) Impaired vascular responses to nitroglycerin in subjects with coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 87:217–9.
104. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG (2012) Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 8:399–411.
105. Reiner Ž (1990) Lipidi i kardiovaskularne bolesti. *Liječnički vjesnik* 112:243-249.

106. Reiner Ž (2012) Ateroskleroza – bolest od koje umire svaki drugi Hrvat. Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi 1:169-174.
107. Ridker PM (2009) Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 7:332-9.
108. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, Salmon JE (2003) Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349:2399-2406.
109. Ross R (1999) Mechanisms of disease: atherosclerosis- an inflammatory disease, *The New England Journal of Medicine* 340:115-126.
110. Routsias JG, Tzioufas AG (2010) Autoimmune response and target autoantigens in Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Invest* 40:1026-1036.
111. Seror R, Ravaud P, Bowman S, Baron G, Tzioufas A, Theander E, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, Gottenberg JE, Bootsma H, Mariette X, Vitali C (2010) EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): development of a consensus systemic disease activity index in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 69:1103-1109.
112. Shabanova SS, Ananjeva LP, Popkova TV, Mach ES, Novikova DS, Starovoytova MN (2006) Traditional cardiovascular risk factors and carotid intima-media wall thickness in patients with systemic sclerosis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 65:522.
113. Sherer Y, Zinger H, Shoenfeld Y (2010) Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 43(1):98-102.
114. Sjögren H (1933) On knowledge of kerataconjunctivitis sicca. Keratitis filiformis due to lacrimal gland hypofunction. *Acta Ophthalmol Suppl* 2:1-151.
115. Soran H, Younis NN, Charlton-Menys V, Durrington P (2009) Variation in paraoxonase-1 activity and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 20:265-274.
116. Stehbens WE (2000) Epidemiological risk factors of coronary heart disease are not causal in atherosclerosis. *Clin Exp Hypertens* 22:445-453.
117. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, Pradier O (2006) Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 8:129.
118. Stiglmayer N (2012) Suzni sustav. U: Cerovski B (Ur.), Jukić T, Juratovac Z, Juri J, Kalauz M, Katušić D, Kordić R, Petriček I, Pokupec R, Popović Suić S, Stiglmayer N, Vidović T, Vukojević N. *Oftalmologija*. Zagreb: Stega tisak, str. 79-85.
119. Szántó A, Harangi M, Seres I, Paragh I, Zeher M (2010) Decreased human paraoxonase-1 activity in patients with Sjögren's syndrome. *Int Immunol* 22(7):605-609.

120. Šarac H (2013) Koncentracija serotonina u trombocitima i polimorfizam serotoniniskoga transportera u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu
121. Šarac H, Markeljević J, Mokrović G, Erdeljić V, Božina N, Cicin-Sain L (2012) Platelet serotonin in primary Sjögren's syndrome: level and relation with disease activity. *J Neuroimmunol* 15:251(1-2):87-9.
122. Šarac H, Markeljević J, Erdeljić V, Josipović-Jelić Z, Hajnšek S, Klapan T, Batinica M, Baršić I, Sertić J, Dobrila Dintinjana R (2013) Signal hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in patients with primary Sjögren's syndrome and frequent episodic tension-type headache: relation to platelet serotonin level and disease activity. *J Rheumatol* 40(8):1360-6.
123. Taiym S, Haghighat N, Al-Hashimi I (2004) A comparison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97:579–583.
124. Talal N (2000) What is Sjögren's syndrome and why is it important? *J Rheumatol* 61:1–3.
125. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT (2006) Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 65:796-803.
126. Tsimikas S, Palinski W, Witztum JL (2001) Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(1):95–100.
127. Tzioufas AG, Tsonis J, Moutsopoulos HM (2008) Neuroendocrine Dysfunction in Sjögren's Syndrome. *Neuroimmunomodulation* 15:37-45.
128. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM (2012) Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun* 39:4–8.
129. van Puijvelde GH, van Es T, van Wanrooij EJ, Habets KL, de Vos P, van der Zee R, van Eden W, van Berkel TJ, Kuiper J (2007) Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T cell regulation and reduces atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27(12):2677–2683.
130. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, Vitali C, Delle Monache F, Marchesi S, Mannarino E, Gerli R (2005) Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 52: 3890–7.
131. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM (1996) Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 348(9034):1079-82.
132. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD (2006) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of

- lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum* 55: 799–806.
133. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH (2002) European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification Criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61(6):554-558.
  134. Voulgarelis M, Tzioufas AG (2010) Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 6:529–537.
  135. Vrsalović M (2009) Sezonske promjene pojedinih upalnih i hemostatskih pokazatelja i njihova povezanost s klimatskim faktorima u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.
  136. Wade NS, Major AS (2011) The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: insights into a complex co-morbidity. *Thromb Haemost* 106(5):849–857.
  137. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A (2002) IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice. *J Interferon Cytokine Res* 22:661-670. Interleukin- 18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E<sup>(-/-)</sup> mice through release of interferon-gamma. *Circ Res* 90(2):E34–E38.
  138. Wick G, Knoflach M, Xu Q (2004) Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 22:361–403.
  139. Wigren M, Bengtsson D, Duner P, Olofsson K, Björkbacka H, Bengtsson E, Fredrikson GN, Nilsson J (2009) Atheroprotective effects of Alum are associated with capture of oxidized LDL antigens and activation of regulatory T cells. *Circ Res* 104(12):62-70.
  140. Wigren M, Kolbus D, Duner P, Ljungcrantz I, Söderberg I, Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J (2011) Evidence for a role of regulatory T cells in mediating the atheroprotective effect of apolipoprotein B peptide vaccine. *J Intern Med* 269(5):546-56.
  141. Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W (2011) Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol* 32(12):603–611.
  142. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL (1994) Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb* 14(1):32–40.
  143. Zandbelt MM, Vogelzangs J, Van De Putte LB, Van Venrooij WJ, Van Den Hoogen FH (2004) Anti-alpha-fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 6:33–38.
  144. Zhang C, Li X, Niu D, Zi R, Wang C, Han A, Wang X, Li K, Wang J (2011) Increased serum levels of  $\beta$ 2- GPI-Lp(a) complexes and their association with premature atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta* 15:1332–1336.



145. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K (2012) Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 379:244-9.

## 9. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Marija Miletić  
Datum i mjesto rođenja: 5.kolovoza 1990. u Dubrovniku  
Adresa prebivališta: Od izvora 12, 20236 Nova Mokošica  
Telefon: 099 198 2988  
E-mail: mmileti90@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2008. – 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
2004. – 2008. Biskupijska klasična gimnazija Ruđera Boškovića, Dubrovnik  
1997. – 2004. Umjetnička škola Luke Sorkočevića, Dubrovnik  
1996. – 2004. Osnovna škola Mokošica, Dubrovnik

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI:

2012. – 2014. Demonstratorica na Katedri za fiziologiju i imunologiju

### NAGRADE:

2011./2012. Dekanova nagrada za odličan uspjeh na IV. godini studija

### STRANI JEZICI:

Aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom, poznavanje osnova talijanskog jezika.