

AZ ÍZÜLETI GYULLADÁS MINT SZÍV-ÉRRENDSZERI RIZIKÓFAKTOR

Szekanecz Zoltán

az MTA doktora, tanszékvezető,
Debreceni Egyetem Általános Orvosi Kar Reumatológiai Tanszék, Debrecen
szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

A közleményt atyai tanítómesterem,
Szegedi Gyula akadémikus
emlékének ajánlom.

Bevezetés

Csak néhány évtizede ismert, hogy – József Attila szavaival élve – az ízületi gyulladásban (arthritisben), valamint a szisztémás autoimmun (kötőszöveti) betegségekben szenvedők mint „...a mosónők, korán halnak” (Szekanecz, 2013). Bár a szisztémás gyulladás következtében elsődlegesen valóban az ízületek mennek tönkre, ami önmagában is funkciókárosodáshoz, életminőség-romláshoz vezet, ugyanez a gyulladás számos más szervrendszert is érint. Ennek következtében például az ízületi gyulladások prototípusában, reumatooid arthritisben (RA) (Harris, 1986) és egyéb krónikus gyulladásos reumatológiai, autoimmun megbetegedésekben másodlagosan felgyorsult érlemezésedés (ateroszklerózis), ennek következtében fokozott szív-érrendszeri (kardiovaszkuláris, CV) morbiditás és mortalitás alakul ki. De az arthritiszek együtt járnak másodlagos csontvesztéssel (oszteoporózis) (Szekanecz, 2012), malignus daganatok fokozott rizikójával (Szekanecz et al., 2008), de-

presszióval és más társbetegségekkel is. Összességében az arthritiszes betegek várható élettartama akár öt-nyolc évvel is rövidebb lehet, mint embertársaiké, ami a hazai férfiak közismerten alacsony élettartamát tekintve jelentősnek mondható. A halálozás harmadáért-feléért pedig egyértelműen a CV-betegségek és a stroke felelősek. Mint már jelezttem, a felgyorsult (akcelerált) ateroszklerózis és, ennek következtében, a megnövekedett CV-morbiditás és mortalitás gyulladásos háttérrel leginkább RA-ban tanulmányozott és ismert (ezért a továbbiakban is döntően erre fókuszálunk), de ugyancsak jellemző a szpondylarthritiszekre (például Bechterew-kór), köszvényre, gyermekkori arthritiszekre, lupuszbetegségre (SLE), szklerodermára, gyulladásos izombetegségekre, antifoszfolipid szindrómára (APS), pikkelysömörre, gyulladásos bélbetegségekre is (Shoenfeld et al., 2005).

Ebben az összefoglalóban áttekintjük a krónikus gyulladásos kórképekhez társuló másodlagos ateroszklerózis és CV-betegség kialakulását, a korai felismerés, megelőzés és kezelés lehetőségeit, valamint a gyakorlati ajánlásokat. A betegeket kezelő bármely orvosnak, az ilyen betegek gondozása során,

folymatosan „résen kell lennie”, mert a CV-betegség artritiszekben és autoimmun kötőszöveti kórképekben is vezető halálok.

A gyulladásos ateroszklerózis és CV-betegség definíciója és epidemiológiája

Az átlagpopulációban észlelt, az öregedéssel egyre gyakoribbá váló, klasszikus ateroszklerózis nem jár lényeges gyulladással (low-grade inflammation), amit az alacsony keringő C-reaktív protein (CRP) is jelez. (A CRP, mint ismeretes, a vérsírokhoz hasonlóan a CV-betegség független rizikófaktor.) Ezzel szemben artritiszekben a jelentős mértékű CRP-szinttel járó szisztémás gyulladás (high-grade inflammation) kihat a szív-érrendszerre is.

A tizenhét ország között hazánkat is magában foglaló COMORA-vizsgálatban a 4600 RA-beteg 6%-ában észleltek CV-eseményt (Dougados et al., 2014). Ugyanez az arány más nagy egészségügyi adatbázisokban 10–17% volt. Az RA-betegek összhálozása (SMR) összességében háromszor magasabb az átlagpopulációhoz képest, és a halálozás 25–50%-áért, mint láttuk, a CV-betegségek a felelősek. Az artritisz a II. típusú diabétessel azonos mértékű CV-rizikót hordoz, és a CV-betegség mellett a stroke és perifériás érszűkület rizikója is magasabb. Sajnos mindezek ismerete ellenére az újabb nagy európai felmérések alapján, bármennyire is korán felismerjük és kezeljük az artritiszeket, a CV-mortalitás az elmúlt hét évben jelentősen nem csökkent. Ennek okai között keresendő, hogy a szisztémás gyulladást mint független rizikó-faktort az orvostársadalom egésze még nem tudatosította. Emellett, míg az átlagpopulációban sokan végeznek CV-szűrést, ennek szükségessége a reumatológiai-autoimmun betegpopulációban még nem terjedt el. Néhány nemzetközi ajánlástól eltekintve e te-

kintetben nem rendelkezünk konkrét hazai ajánlással sem (Peters et al., 2010).

Az autoimmun-gyulladásos tényezők szerepe az akcelerált ateroszklerózis kialakulásában

Hasonlóságok és különbségek a szisztémás gyulladásban és ateroszklerózisban • Bár az artritiszes/ autoimmun betegek, mint láttuk, számos társbetegségben szenvednek, a gyulladásos aktivitással a CV-szövődmények mutatják a legszorosabb összefüggést. Másik oldalról, bár, mint látni fogjuk, az artritiszes betegekben is szerepet játszanak a hagyományos (a Framingham-vizsgálat szerinti) CV-rizikótényezők, a felgyorsult érlemezésedésért és a megnövekedett CV-rizikóért elsődlegesen a szisztémás gyulladástól és autoimmunitástól eredő faktorok a felelősek. Valóban, az adott kórképekben az alapbetegség gyulladásos aktivitása, a betegség fennállási ideje és az akut fellángolások (*flare*) gyakorisága és időtartama mutatta a legszorosabb összefüggést a CV-szövődmények kimenetelével. Emellett, patogenetikai szempontból alapvető, hogy az artritiszes ízületi membránban (*szinovium*), a pikkelysömörös bőrben vagy a Crohn-betegek bélfalában hasonló gyulladásos sejtek, mediátorok (citokinek, kemokinek, proteáz enzimek) mutathatók ki, mint az érfal ateroszklerózisos plakkjaiban. Emellett, mint látni fogjuk, az autoimmunitásnak és az autoantitesteknek is szerepük van az említett folyamatokban, így a gyulladásos, másodlagos ateroszklerózist talán nem teljesen helytelen *autoimmun ateroszklerózisnak* nevezni (Ross, 1999). A sok hasonlóság mellett azonban kiemelendő, hogy az egyes reumatológiai kórképekben észlelt vaszkuláris patológiák eltérhetnek egymástól. Így amíg például RA-ban, szpondilartritiszekben vagy SLE-ben valószínűleg a valódi, akcelerált ateroszklerózis do-

minál, addig literatív vas ateroszklerózis (2007) (1. tábl.

A genetikai muda-három ateroszklerózis autoimmun lása, elindítási meghe életmódi té autoimmun vezet azután sodáshoz. E mun-gyulla az ateroszk necz et al.,

Külön-l az artritiszes genetikája.

1. klassz

2. gyull

3. kezel

rendelkezőnk konkrét hazai
Peters et al., 2010).

gyulladásos tényezők szerepe az
ateroszklerózis kialakulásában

Különbségek a szisztémás gyulla-
dásokban • Bár az artritiszes/

beteg, mint láttuk, számos

szövetnek, a gyulladásos

szövődmények mutatják a

összefüggést. Másik oldalról, bár,

az artritiszes betegekben is

ak a hagyományos (a Fra-

lat szerinti) CV-rizikóténye-

zult érelmeszesedésért és a

CV-rizikóért elsődlegesen a

dásból és autoimmunból

felelősek. Valóban, az adott

alapbetegség gyulladásos

szeg fennállási ideje és az akut

gyakorisága és időtartama

rossabb összefüggést a CV-

kimenetelével. Emellett,

empontból alapvető, hogy

ti membránban (szinovium),

s bőrben vagy a Crohn-be-

használó gyulladásos sejtek,

kinék, kemokinek, proteáz

tók ki, mint az érfal atero-

jaiban. Emellett, mint látni

munitásnak és az autoanti-

minál, addig szklerodermára inkább az ob-
literatív vaszkulopátia jellemző, kevesebb
ateroszklerotikus elemmel (Soltész et al.,
2007) (1. táblázat).

A genetika-környezet-autoimmunitás „Ber-
muda-háromszögének” jelentősége az akcelerált
ateroszklerózis elindításában • A krónikus
autoimmun-gyulladásos betegségek kialaku-
lására, elindulására általában jellemző a gene-
tikai meghatározottság, a külső környezeti-
életmódi tényezők és az ezek által kiváltott
autoimmunitás „Bermuda-háromszöge”. Ez
vezet azután a gyulladásos és szöveti káro-
sodáshoz. Ezt az elvet követhetjük az autoim-
mun-gyulladásos reumatológiai kórképek és
az ateroszklerózis vonatkozásában is (Sze-
kanecz et al., 2010).

Külön-külön elég jól meghatározott mind
az artritiszek (pl. RA), mind az ateroszklerózis
genetikája. Ezzel szemben nem ismert, mely

gének tehetők felelőssé azért, hogy idült
gyulladásos kórképekben szekunder atero-
szklerózis alakul ki. A mind az RA, mind a
CV-betegség kialakulásában szerepet játszó
II. osztályú humán leukocita antigén (HLA)
allélek, így a *HLA-DRB1* homozigóta genotí-
pus mellett RA-ban 1,7-szeresére nő a CV-rizi-
kó. Ezen belül a legszorosabb összefüggés az
ún. *megosztott (shared)* epitópok, azaz a *HLA-
DRB1*01* (más nevezéktan szerint *HLA-DR1*),
illetve a *DRB1*04* (*HLA-DR4*) hordozása
mellett észlelhető. A dohányzásról mint kör-
nyezeti tényezőről külön lesz szó. Ismeretes
azonban a dohányzás, a *HLA-DRB1*-hordo-
zás és az autoimmunitás közti összefüggés
RA-ban (Klareskog et al., 2006). A *HLA-DR*-
hordozó, dohányzó, autoantitest-pozitív
RA-betegekben a CV-halálozás csaknem
nyolcszorosára nő. RA-ban mintegy 40 allél-
ben írtak le a betegséggel összefüggést muta-

1. klasszikus	kor
	nem
	metabolikus szindróma
	dohányzás
	diszlipidémia
	inzulinrezisztencia és diabetes mellitus
	elhízás
	hipertenzió
	mozgásszegény életmód
	pozitív családi anamnézis
2. gyulladásos	genetika
	gyulladásos sejtek és mediátorok
	autoantitestek és autoimmunitás
3. kezeléssel összefüggő (iatrogén)	NSAID
	kortikoszteroidok

1. táblázat • A gyulladásos reumatológiai kórképek CV-rizikótényezői

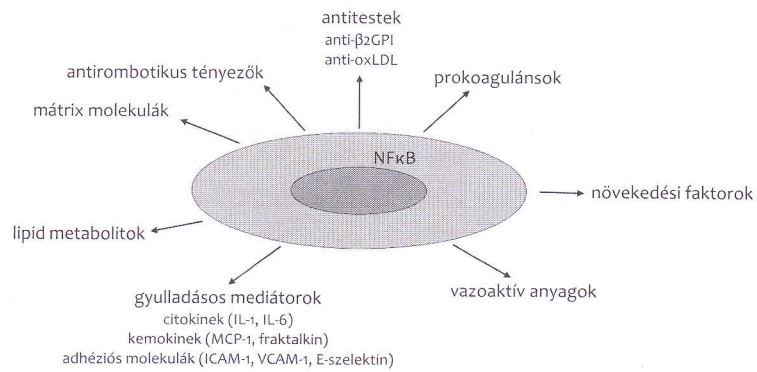
tó génpolimorfizmust (egyszeres nukleotid polimorfizmus, SNP). Közülük az *IRF5* (interferon által szabályozott fehérje génje), *MTHFR* (folsavanyagcserével összefüggő gén), *CD40* (a T-limfociták működésében alapvető fehérjét kódoló gén), *CXCL12* (a fehérvérsejtek a gyulladás területére vonzásában részt vevő kemokin génje) és más gének SNP-je összefüggésbe hozható az artritisekhez társuló vaszkuláris eltérésekkel, a vérsírokkal, sőt a CV-megbetegedés rizikójával és a CV-halálozással is.

A környezeti tényezők közül elsődlegesen a fertőzések kóroktani szerepéről kell röviden szólnunk. Mind az artritiseket, mind az atheroszklerózist összefüggésbe hozták a különböző mikroorganizmusokkal (például *E. coli*, *Proteus*, mikobaktériumok, *Chlamydia*, Epstein–Barr-vírus, parvovírus stb). A bél mikrobiális flórájának, illetve megváltozásának szerepe lehet mind a gyulladásos reumatológiai kórképek, mind a CV-betegség kialakulásában. Egy közelmúltbeli vizsgálatban korszorúér-betegség miatt operált RA- és nem RA-betegek érmintáiban az artériafal adventitiájában vizsgálták 31 bakteriális filotípus DNS-ét. A különböző fajok közül a *M. oryzae* többszörösen emelkedett érfali expressziót mutatott RA-betegekben a nem RA-, de CV-betegség miatt szintén operált kontrollokhoz képest. *In vitro* kísérletekben sikerült igazolni, hogy az *M. oryzae* valóban képes a gyulladásos folyamatokat serkenteni. Később külön kitérünk a fogínygyulladás (periodontitisz) artritiszben és atheroszklerózisban játszott szerepére. De már itt utalunk rá, hogy a foggyökér körüli tasakokban tanyázó *P. gingivalis* baktérium mint infektív környezeti tényező ugyancsak kiemelt szerepet játszik a gyulladásos reumatológiai, illetve vaszkuláris patológia kialakulásában (Szekanecz et al., 2016a).

Az egyéb környezeti faktorok közül a dohányzás, mint látni fogjuk, mind hagyományos, mind gyulladásos CV-rizikófaktornak tekinthető ezért, kiemelt fontossága miatt, tárgyalásának külön fejezetet szentelünk majd. Ezzel szemben röviden említjük a mérsékelt alkoholfogyasztást. Bár igen sok a tisztázatlan kérdés, elfogadottnak látszik, hogy például a vörösbor, elsősorban antioxidáns aktivitású komponensei (például rezveratrol) révén csökkentheti az atheroszklerózis és ezáltal a CV-betegség rizikóját. Emellett általában az alkohol mérsékelt mennyiségű fogyasztása (a boron kívül más italtípusok is) mérsékli a RA-ra való hajlamot. Egyébként genetikailag hajlamos egyénekben kisfokú alkoholfogyasztás mellett csökkent az autoantitest-termelés, az autoimmunitás és az artritisz kialakulása is. Ezt az első közép-európai tanulmányban, magyar betegekben, magunknak is sikerült alátámasztani (Besenyei et al., 2011).

A „háromszög” harmadik csúcsa az autoimmunitás (1. ábra). Mint más autoimmun kórképekben is, a genetikailag fogékony egyénben a környezeti/életmódi tényezők az immunrendszer aktiválását, autoantitestek termelését és ezáltal autoimmunitást váltanak ki. A legismertebb autoantitest maga a reumatoid faktor (RF), mely leggyakrabban az RA-ban jelenik meg, de kisebb-nagyobb százalékban más autoimmun kórképekben (pl. SLE, szkleroderma, Sjögren-szindróma) is. Ismeretes, hogy a RF-pozitivitás fokozza a CV-rizikót artritiszben. RF-pozitív RA-betegekben a halálozás másfélszeresére nő a szeronegativokhoz képest. RA-ban a másik igen fontos autoantitest az anticitrullinált fehérje antitest (ACPA). A citrullin egy atípusos aminosav, mely az arginin deiminációja révén keletkezik. Sejt- és szöveti károsodás

antiro
mátrix mo
lipid metabo
adhezi
1. ábra • Az ére
során az arginin citrullin
fehérjék immunogén
lyek arginint tartalmaz
fehérjék ellen ACPA t
ták aktivációja révén.
ACPA-pozitivitással já
prognosztikai értékű
fibrinogén, kollagén,
rixfehérjék ellen. Ezek
az ízületi membránna
ban citrullinált fehér
ateroszklerotikus érfal
összekapcsolja az art
sel. Nagy kohorszok
betegekben gyakorib
tegséget, a CV- és stro
összefüggést találtak
RF-szint, valamint a k
között. Ráadásul az A
mutat bizonyos körny
részt a dohányzás fo
nációt, a szájüregben
termelést, amely az i
az érfalban ateroszk
Emellett, mint említe
a *P. gingivalis* baktér
termel, mely, részbe
citrullinálódik, és a c



1. ábra • Az érendotél sejtjeinek aktív részvétele az akcelerált ateroszklerózisban

során az arginin citrullinálódik, és a citrullinált fehérjék immunogénesebbek, mint azok, amelyek arginint tartalmaznak. Ezért a citrullinált fehérjék ellen ACPA termelődik a B-limfociták aktivációja révén. Ismeretes, hogy az RA ACPA-pozitivitással jár, a magas ACPA-szint prognosztikai értékű is. ACPA termelődik a fibrinogén, kollagén, vimentin szöveti mátrixfehérjék ellen. Ezek a mátrixkomponensek az ízületi membránnak is alkotórészei. Újabban citrullinált fehérjéket mutattak ki az ateroszklerotikus érfalban is, így az ACPA is összekapcsolja az artritiszt az érlemezéssel. Nagy kohorszokban az ACPA-pozitív betegekben gyakoribbnak találták a CV-betegséget, a CV- és stroke halálozást. Magunk összefüggést találtunk a magasabb ACPA- és RF-szint, valamint a karotisz ateroszklerózisa között. Ráadásul az ACPA szoros összefüggést mutat bizonyos környezeti tényezőkkel. Egyrészt a dohányzás fokozza a szöveti citrullinációt, a szájüregben és a tüdőben az ACPA-termelést, amely az ízületben gyulladásához, az érfalban ateroszklerózishoz vezethet. Emellett, mint említettük, periodontitisben a *P. gingivalis* baktérium α -enoláz enzimét termel, mely, részben dohányzás hatására, citrullinálódik, és a citrullinált α -enoláz elle-

ni ACPA szintén összefüggésbe hozható a RA és az ateroszklerózis kialakulásával (Pedersen et al., 2006). Más autoimmun kórképeket és autoantitesteket vizsgálva – SLE-ben és APS-ben – a módosított, oxidált LDL- (oxLDL), valamint az antifoszfolipid antitestek (például anti-β2GPI) szerepére mutattak rá. Az ateroszklerotikus plakkokban nagy mennyiségű oxLDL és β2GPI fehérje expresszálódik. Az említett autoimmun kórképekben keringő anti-oxLDL és anti-β2GPI fokozza az ateroszklerózist, és a CV-betegség kialakulását. Magunk is kimutattunk az anti-oxLDL és anti-β2GPI antitesteket az akut miokardiális infarktusos (MI) betegek vérében a korai időszakban (Soltész et al., 2007) (1. ábra).

A fenti iniciáló tényezők révén beindult autoimmun gyulladás és az akcelerált ateroszklerózis közös aktív szereplői a különféle (gyulladásos) sejtípusok (1. ábra). Az érfalat bélelő endotélium aktív résztvevő, hiszen kapcsolatot tart más sejtekkel és gyulladásos mediátorokat termel (2. ábra). A T- és B-limfociták is fontos szereplők. A különböző T-sejtípusok közül az ún. segítő (helper) T-sejtek, ezen belül a T_H1- és T_H17-sejtek játszanak kiemelt szerepet. A B-sejtek a már említett autoantitestek (RF, ACPA) termelésében

vesznek részt. A szöveti makrofágok (nagy falósejtek) pedig számos fontos gyulladáskelető citokint (pl. TNF- α , IL-1, IL-6) termelnek, másrészt ateroszklerózisban habos sejtek keletkeznek belőlük (1. ábra).

A gyulladásos fehérvérsejtek és az érfali endotélsejtek kapcsolata artritiszekben és ateroszklerózisban is fontos. Ezen kölcsönhatásokban az ún. *sejtfelszíni adhéziós molekulák* (CAM) vesznek részt. A legfontosabbak (pl. ICAM-1, VCAM-1, E-szelektin, P-szelektin, CD44) a sejt-sejt kapcsolatok mediátorai, illetve részt vesznek a sejtek szöveti mátrixfehérjékhez való kapcsolódásában a sejtadhézió, migráció révén, mely folyamatok a szöveti gyulladás és az ateroszklerózis alapvető mechanizmusai. Számos keringő (szolubilis) CAM emelkedett vérszintjét hozták összefüggésbe a RA gyulladásos aktivitásával és a MI rizikójával is (1. ábra).

A *gyulladásos mediátorok* (citokinek, kemokinek, proteázok) szintén fontos tényezők az artritiszekhez társuló ateroszklerózis kiala-

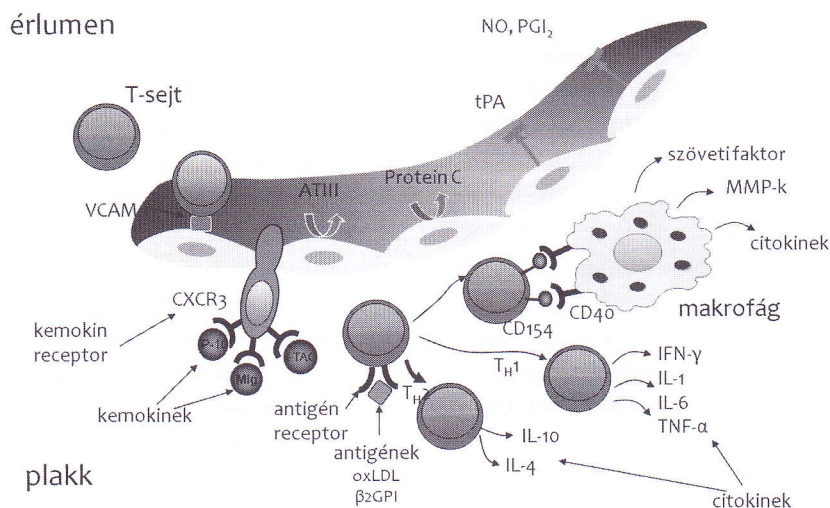
kulásának. Már említettük a gyulladást serkentő tumor nekrosis faktor α -t (TNF- α), interleukin 1-t (IL-1), IL-6-t, IL-17-t. Ezeket a gyulladásos és érfali makrofágok, T-sejtek termelik. E sejteket és citokineket magunk is kimutattuk aorta aneurizmák ateroszklerotikus falában. A TNF- α és IL-6 korrelál a CV-rizikóval, és a jövőbeni akut CV-esemény prediktorai. Az IL-6 a májban CRP-termelést indukál, és, mint láttuk, a CRP magas szintje, mely a szisztémás gyulladásra jellemző, komoly, független CV-rizikófaktor. A gyulladásos sejtek odavonzásában (kemotaxis) szerepet játszó kemokinek közül a CCL2/MCP-1 (monocita/makrofág kemotaktikus fehérje), a CXCL12/SDF-1 és a CX3CL1/fraktalkin kiemelt szerepet játszik a RA patogenezisében és az ateroszklerózisban is. A gyulladt szövetekben és az ateroszklerotikus érfalban termelődő mátrixfehérje-bontó enzimek (proteázok) elősegítik a gyulladás terjedését és az artériás plakk destabilizálódását. Több mátrix metalloproteináz (MMP-3, MMP-9, MMP-

13) és ún. ADA-
érfal károsodásá
hízottakon jelen
„szemlélője” a foly
sos mediátoroka
mediátorok (pél
rin) gyulladás sor
részt vesznek a
károsodásban, íg
gyulladásnak és
(Szekanecz et al.

Hagyományos CV
a gyulladásos ater

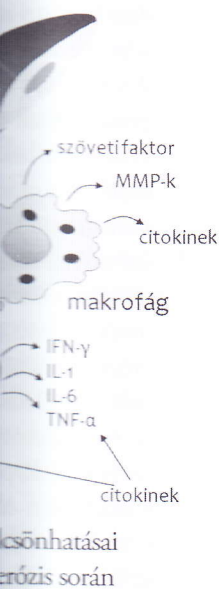
Az artritiszes-au
rendelkeznék ha
kal, bár, mint lá
paradox helyzet
metaanalízis alap
ja összefüggésben
rizikó, RR 1,84),
(RR 1,89), a doh
zással (RR 1,16) e
(RR 1,73) (Kerek

Kiemelten ka
repéről. Közhe
kus CV-rizikófa
veti citrullináció
révén direkt pat
az artritisz, mind
sa során. Kimu
dohányzás (éven
azért nem is oly
fehérjei fokozott
a szájüregben és
elsődlegesen hat
az ízületekben is
környezeti ténye
zárójárul az autoim
A dohányzás szer
hanem más bet



2. ábra • Az érfal sejtsejtségeinek, fehérjéinek kölcsönhatásai az akcelerált (autoimmun-gyulladásos) ateroszklerózis során

említettük a gyulladást serkentő faktor α -t (TNF- α), IL-1-t, IL-6-t, IL-17-t. Ezeket az érfa makrofágok, T-sejtek és citokineket magunk is aneurizmák ateroszklerotikus α és IL-6 korrelál a CV-rizikó akut CV-esemény predikciójában CRP-termelést indítjuk, a CRP magas szintje, a gyulladásra jellemző, közös CV-rizikófaktor. A gyulladásban (kemotaxis) szerepet játszik a CCL2/MCP-1 makrofág kamotaktikus fehérje), TNF- α és a CX3CL1/fraktalkin játszik a RA patogenezisében atheroszklerózisban is. A gyulladt szövet atheroszklerotikus érfalban termelődő enzimek (proteáz) gyulladást terjedését és az artériális elváltozását. Több mátrix (MMP-3, MMP-9, MMP-



13) és ún. ADAMTS-proteáz vesz részt az érfal károsodásában. Végül, a különösen elhízottakon jelentős zsírszövet sem passzív „szemlélője” a folyamatoknak. A zsír gyulladásos mediátorokat, ún. *adipokineket* termel. E mediátorok (például leptin, rezisztin, kemerin) gyulladás során fokozottan termelődnek, részt vesznek a sejtaktivációban, a szöveti károsodásban, így fontos tényezői az ízületi gyulladásnak és az ateroszklerózisnak is (Szekanecz et al., 2016a, 2016b) (1. ábra).

Hagyományos CV-rizikófaktorok a gyulladásos ateroszklerózis patogenezisében

Az arthritiszes-autoimmun betegek szintén rendelkeznek hagyományos rizikófaktorokkal, bár, mint látni fogjuk, néhány esetben paradox helyzet áll elő. Egy közelmúltbeli metaanalízis alapján a RA-betegek CV-rizikója összefüggésben áll a hipertenzióval (relatív rizikó, RR 1,84), a II. típusú cukorbetegséggel (RR 1,89), a dohányzással (RR 1,50), az elhízással (RR 1,16) és a hiperkoleszterinémiával (RR 1,73) (Kerekes et al., 2014) (1. táblázat).

Kiemelten kell szólnunk a *dohányzás szerepéről*. Közhely, hogy tradicionális, klasszikus CV-rizikófaktor, de, mint láttuk, a szöveti citrullináció fokozódása, ACPA-termelés révén direkt patogenetikai tényező is mind az arthritisz, mind az ateroszklerózis kialakulása során. Kimutatták, hogy közepes-erős dohányzás (évente több mint húsz doboz – ez azért nem is olyan sok...) esetén a szervezet fehérjéi fokozottan citrullinálódnak, először a szájüregben és tüdőben, ahol a dohányfüst elsődlegesen hat, majd a többi szervben, így az ízületekben is. A dohányzás tehát, mint környezeti tényező, közvetve jelentősen hozzájárul az autoimmun reakció kialakításához. A dohányzás szerepét nemcsak arthritiszekben, hanem más betegségekben (például SLE,

szkleroderma) is igazolták. A dohányzás szintén említett periodontitiszben, a szájüregi baktériumok által termelt enoláz enzim révén az ACPA-termelésben is szerepet játszhat. Végeredményben, elsősorban skandináv vizsgálatok alapján, úgy tűnik, hogy a dohányzás akár ötvenszeresére fokozhatja az ízületi gyulladás kialakulását arra fogékony egyénekben, és így mind direkt érfalkárosító hatás révén, mind közvetve, az RA-t kísérő gyulladás révén vezethet ateroszklerózishoz. A dohányzás és ACPA-termelés közti összefüggést magyar RA-betegeken mi is igazoltuk (Besenyei et al., 2011).

Ami az *elhízás* kérdését illeti, érdekes módon az arthritiszekre és autoimmun betegekre a „testsúlyparadoxon” jellemző. A szisztémás gyulladás miatt e betegségekre fokozott katabolizmus jellemző, ezért a betegek soványak. A már említett lefontosabb gyulladásos citokin, a TNF- α klasszikus neve *kahetin* volt, mert felfedezői felismerték, hogy állatokban súlyvesztést idéz elő, RA-ban tehát nem az elhízás, mint inkább a „reumatoid *kahetszia*” (alacsony testtömegindex, BMI) jár megnövekedett össz- és CV-mortalitással. A testalkatra az izomtömeg csökkenése és a fokozott hasi adipozitás jellemző. A kezelés hatására, ahogy a gyulladás csökken, a betegek mérsékelten hízni kezdenek. Ezeken a betegeken tehát a soványság jelent gondot, a kezelés melletti hízás kedvező jel (nem a túlzott elhízás!).

Ami a *vérzsírokat* illeti, szintén a katabolizmusból adódóan aktív gyulladásos betegek összkoleszterin (TC), LDL-C és triglicerid-szintje alacsony. E „lipidparadoxon” lényege, hogy a lipidek és a CRP közt inverz korreláció áll fenn, gyulladásban magas a CRP és alacsonyak a lipidszintek. A kezelés során a CRP csökken és a TC, LDL-C emelkednek. Az autoimmun-gyulladásos alapbetegség ke-

zelése mellett észlelhető lipidszint-emelkedés, melyet a kezelőorvos esetleg kórosnak gondolhat, valójában a terápia hatékonyságát jelzi. A gyakorlatban ezért a testsúlyt és a lipideket akkor kell mérni, amikor a betegség gyulladásos aktivitása alacsonyabb, vagyis, mint látni fogjuk, első lépés a gyulladásos aktivitás csökkentése, és utána az anyagcsere-paraméterek korrekciója. Végül, artritiszokban *inzulinrezisztencia* és a *cukorbetegség* megnövekedett rizikója is megfigyelhető, ezért a cukorháztartást is érdemes követni (Kerekes et al., 2014).

A CV-rizikó meghatározása, diagnosztikus teendők reumatológiai betegekben

Az átlagpopulációban a tízéves CV-rizikó meghatározására számos pontrendszer terjedt el, melyek általában a nemet, kort, dohányzást, vérzsírokat tartalmazzák. Ezek közül a legismertebbek: az Európában (így Magyarországon is) széles körben alkalmazott SCORE, az Amerikában elterjedt Framingham Risk Score (FRS) és Reynolds Risk Score (RRS), valamint az újabban az Egyesült Királyságban használt QRISK2. Utóbbi, a brit QRISK2 már a RA-t is külön tartalmazza rizikótényezőként. A másik három módszer esetében, az EULAR (*The European League Against Rheumatism, Európai Reumatológia*) ajánlása szerint a kapott rizikóértéket 1,5-tel meg kell szorozni, ha legalább tíz éve fennálló, szeropozitív gyulladásos betegségről, ezáltal „akcelerált” ateroszklerózisról van szó. Összességében nincs nagy különbség a négyféle módszer között, de a QRISK2 példája jelzi, hogy a krónikus gyulladás mint önálló rizikófaktor lassan beépül a köztudatba, és ilyen betegekben a CV-rizikó felméréséhez javasolt olyan eszközt használni, amely már beépítve tartalmazza az artritist (Peters et al., 2010).

Az ateroszklerózis és a vaszkulopátia patofiziológiai eltéréseit nem invazív *ultrahangos képalkotó módszerekkel* lehet (és érdemes) követni. Mivel ez döntően a kardiológia-angiológia területe, itt csak nagyon röviden említjük. A preklinikai eltérések jóval megelőzik a klinikai CV-eseményt. Legkorábban endotél diszfunkció alakul ki, melyet az artéria brahiális flowmediált vazodilatációjának (FMD) mérése tükröz. Az artéria karotisz intima-media vastagság (cIMT) és a plakkok jelenléte már a kialakult ateroszklerózist jelzi. A folyamat során az artériafal fokozatos merevsége (stiffness) alakul ki, melyet a pulzus-hullám terjedési sebesség (PWV) jelez. Ezen képalkotók komoly gyakorlatot igényelnek, de e technikákkal a vaszkulátúra eltérései már korán kimutathatók (Kerekes et al., 2012).

Leginkább a *laboratóriumi biomarkerek* jelentenek gondot, hiszen, mint láttuk, százezer sejtfelszíni molekula, mediátor mutatható ki a vérben. Ennek ellenére nem rendelkezünk egyetlen olyan laboratóriumi markerrel sem, mely „aranystandard” lenne. A már említett kötelező laborvizsgálatok (lipidprofil, vércukor, CRP) mellett a „multi-biomarker” megközelítés lehet a jövő, amikor egy vérvétellel többfajta fontos markert határozunk meg. Az egyes lipidértékek helyett az arány-pároknak (például aterogén index – HDL-C/TC, apolipoprotein B/apolipoprotein A arány) erősebb prediktív értékük van. A vérséjtsüllyedés (We) továbbra is fontos, mert a CRP-nél olcsóbb, és úgy tűnik, a hosszabb távú CV-rizikóval szoros összefüggést mutat. Egy friss nagy vizsgálatban az LDL-C, HDL-C, We és CRP együtt nagyon jó rizikóbecslést adott. A kardiológiában használatos biomarkerek közül a szívelégtelenségben fokozottan termelődő ún. pitvari natriuretikus peptid (NT-proBNP), valamint a szívinfark-

tusra jellemző karotiszintje RA-ban magával jól korrelál a betegség súlyosságával és a halálozással.

Hagyományos CV-profil, az antireumatikus terápia és a CV-rizikó összefüggése

A fokozott CV-rizikó miatt a *vaszkuloprotekció*, a lipidcsökkentő (sztatin), mindenképpen indokolt, a lipidcsökkentő hatás-

1.	Az RA fokozott CV-rizikó, mind a hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
2.	A szpondilartrozis, azaz a gerincvelővel kapcsolatos problémák. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
3.	A pikkelysömör, azaz a bőrrel kapcsolatos problémák. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
4.	A szisztémás autoimmun betegségek, mint például a szisztémás lupus erythematosus. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
5.	A betegek CV-rizikójának módosításának lehetőségei. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
6.	Artritiszes betegek CV-rizikójának módosítása. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
7.	A TC/HDL-C arány, azaz a koleszterin aránya. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
8.	A CV-rizikó módosítása. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
9.	A CV-rizikó módosítása. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
10.	NSAID-t övszűrés, azaz a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek szűrése. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.
11.	A tünetmentes betegek CV-rizikójának módosítása. A hagyományos CV-rizikóval, mint a CV-rizikóval.

zis és a vaszkulopátia pato-
t nem invazív *ultrahangos*
rekkel lehet (és érdemes)
döntően a kardiológia-an-
itt csak nagyon röviden
ikai eltérések jóval megelő-
eseményt. Legkorábban
ó alakul ki, melyet az arté-
mediált vazodilatációjának
köz. Az artéria karotisz
egység (cIMT) és a plakkok
alakult ateroszklerózist jelzi.
az artériafal fokozatos me-
alakul ki, melyet a pulzus-
besség (PWV) jelez. Ezen
gyakorlatot igényelnek,
vaszkulátúra eltérései már
ók (Kerekes et al., 2012).
laboratóriumi biomarkerek
hiszen, mint láttuk, száz-
lekula, mediátor mutatha-
nek ellenére nem rendel-
yan laboratóriumi marker-
nystandard” lenne. A már
borvizsgálatok (lipidprofil,
mellett a „multi-biomarker”
a jövő, amikor egy vérvé-
ntos markert határozunk
értékek helyett az arány-
aterogén index – HDL-C/
ein B/apolipoprotein A
rediktív értékük van. A
e) továbbra is fontos, mert
és úgy tűnik, a hosszabb
szoros összefüggést mutat.
vizsgálatban az LDL-C,
CRP együtt nagyon jó rizi-
A kardiológiában használ-
közül a szívelégtelenségben
dó ún. pitvari natriuretikus
(NP), valamint a szívinfark-

tusra jellemző kardiális troponin (cTn)
szintje RA-ban magasabb, mindkét marker
jól korrelál a betegségaktivitással, CV-rizikó-
val és a halálózással.

*Hagyományos CV-prevenció,
az antireumatikus terápia
és a CV-rizikó összefüggései*

A fokozott CV-rizikó miatt a *hagyományos*
vaszkuloprotekció, azaz az aszpirin, vérzsír-
csökkentő (sztatin), esetleg ACE-gátló adása
mindenképpen indokolt. A sztatinoknak a
lipidcsökkentő hatás mellett immunmoduláns

hatásai (például citokinek, komplement) is
vannak, csökkentik a CRP-t, és javítják az
endotél funkciót. E tekintetben a legnagyobb
vizsgálat a TARA- (Trial of Atorvastatin in
RA) vizsgálat volt, melyben hathónapos szta-
tinkezelés RA-betegekben csökkentette a
CRP-t és a betegségaktivitást (2. táblázat).

A reumatológus szemszögéből talán még
fontosabb, hogy a *reumatológiai gyógyszerek*
kedvező vagy éppen káros hatást fejtenek-e ki
a vaszkulátúrára. E tekintetben a nem szte-
roid gyulladásgátlók (NSAID) és a kis dózist
kortikoszteroid (KS)-kezelés hatásai kettősek:

1.	Az RA fokozott CV-rizikóval jár. A megnövekedett rizikó hátterében mind a hagyományos rizikófaktorok gyakoribbá válása, mind a gyulladásos folyamat szerepet játszik.
2.	A szpondilartritiszek is fokozott összhálózással és megnövekedett CV-rizikóval járnak. A hagyományos rizikófaktorok gyakoribbá válása megnövelheti a rizikót.
3.	A pikkelysömörös artritisz fokozott halálózással jár, és valószínűleg megnő a CV-rizikó is.
4.	A szisztémás gyulladás fokozott CV-rizikót okoz. Ezért a betegségaktivitást optimalizálni kell RA-ban és szpondilartritiszekben is.
5.	A betegek CV-rizikóját öt évente fel kell mérni. Emellett a terápia minden jelentős módosításakor is újra meg kell határozni.
6.	Artritiszes betegekben a rizikófelmerést az adott nemzeti irányelveknek megfelelően kell végezni. Ha nincs ilyen helyi irányelv, a SCORE jól használható.
7.	A TC/HDL-C arányt érdemes használni a CV-rizikóbecslés során. A lipideket akkor optimális mérni, amikor a betegség stabil, vagy remisszióban van.
8.	A CV-rizikóértéket 1,5-tel meg kell szorozni RA-betegben, ha a módszer eleve nem tartalmazza az RA-t.
9.	A CV-rizikó ellátását nemzeti ajánlások szerint kell végezni. Az antihipertenzív kezelést és a sztatinokat ugyanúgy javasolt alkalmazni, mint a lakosság körében.
10.	NSAID-t óvatosan érdemes alkalmazni, különösen pozitív CV-anamnézis vagy -rizikófaktorok fennállása esetén.
11.	A tünetmentes karotisz plakkok szűrővizsgálata képalkotóval része lehet a CV-rizikó felmérésének.

2. táblázat • Az EULAR CV ajánlásai (Peters et al., 2010)

a gyulladásos aktivitás csökkentése révén akár csökkenthetik is a CV-rizikót, önmagukban viszont atherogének. A legújabb metaanalízisek inkább arra utalnak, hogy a gyulladás visszaszorítása révén inkább előnyös CV-hatást fejthetnek ki. Az NSAID-k és KS-ok hatásait és mellékhatásait tehát különbözőképpen kell értékelni gyulladásos betegekben és az átlagpopulációban. Összességében azonban a gyógyszereket a lehető legrövidebb ideig és a legkisebb hatékony dózisban javasolt alkalmazni. A KS-ok esetében sikerült meghatározni azt a dózishatárt (8 mg metilprednizolon/nap) amely alatt nem várható jelentősen fokozott CV-rizikó.

A hagyományos és biológiai betegségmódosító szerek (DMARD) viszont úgy tűnik, tartósan adva csökkentik a CV-rizikót gyulladásos kórképekben. A metotrexát (MTX) egyenesen atheroprotektívnek tekinthető, mert bár emeli a homocisztein szintjét, visszafordítja a kóros koleszterintranszportot, miközben nem emeli a lipidszinteket. Egy nagy, 2015-ös metaanalízisben az MTX, bármely reumatológiai indikációban adva, csökkentette az összes CV-esemény, az MI, a stroke és a súlyos CV-események (MACE) rizikóját. A RA és SLE kezelésében is alkalmazott antimaláriás szerek (*klorokvin*, hidroxiklorokvin) is csökkentik a lipidszinteket, és javítják a szénhidrát-háztartást. A biológikumok (TNF- α , IL-6, B-sejtgátlók), mint láttuk, a *lipidparadoxon* miatt általában kisebb-nagyobb mértékben emelik a lipidszinteket, de a CV-rizikóval összefüggő ún. *atherogén indexet* (HDL-C/TC) nem befolyásolják. Ugyancsak javítják a képalkotókkal vizsgálható endotélfunkciót, és csökkentik az érfa merevséget. Az anti-TNF-kezelés javítja az inzulinszenzitivitást is. Nyilvánvaló, hogy nagyobb metaanalízisekkel lehet megítélni a biológiai szerek CV-hatásait.

Egyelőre prospektív, kemény CV-végpontú vizsgálatot még nem publikáltak, ezért fontosak a döntően retrospektív elemzések. Már 2011-ben az akkor rendelkezésre álló öt nagy vizsgálat metaanalízise arra utalt, hogy az anti-TNF-kezelés csökkenti az össz-CV-rizikót (RR 0,46). Tartósabb kezelés és magasabb kumulatív adag mellett kifejezettebb a CV-rizikót csökkentő hatás. A biológiai terápia mellett ritkább volt az új (incidens) CV-esemény bekövetkezése is. Összességében a már említett 2015-ös nagy metaanalízis igazolta, hogy a TNF- α gátlás 30–70%-kal csökkenti az összes CV-esemény, a MI, stroke és MACE rizikóját. Az arthritiszek kezelésében ma elérhető nyolc biológikum közül legtöbb adat természetesen a TNF- α gátlókra van. A más támadáspontú szerek közül a B-sejteket gátló rituximab saját vizsgálatunkban is javította a vaszkuláris funkciót és a vérsírprofillt. A klinikai vizsgálatokban egyik biológikum (TNF-gátlók, rituximab, abatacept, tocilizumab) esetében sem észlelték a CV-rizikó fokozódására utaló jelet (Szekanecz et al., 2016a).

A gyógyszerek mellett egyre több evidencián nyugvó adat van a *nem gyógyszeres eljárások*, elsősorban a gyógytorna, mozgás hasznosságáról. RA-ben egyéni aerobic torna javította az endotélfunkciót és a kardio-reszpiratorikus állapotot, Bechterew-kórban pedig az erek funkcionális állapotát.

Az EULAR gyakorlati ajánlása

Az Európai Reumaliga (EULAR) először 2010-ben publikálta ajánlásait, mely több, a fentiekben már részletezett kérdést (rizikóbecslés 1,5-szörös szorzóval, hagyományos vaszkuloprotekció, a gyulladás mérséklése, a NSAID és a KS minimalizálása, dohányzásról leszokás) tárgyalt (Peters et al., 2010) (2. táblázat). Emellett számos nemzeti (angol,

spanyol, kanadai, francia) ajánlás is foglalkozik a gyulladásos betegségek elsődleges fontos

Kulcsszavak: *arthritisz, autoimmun betegség, krónikus gyulladás*

IRODALOM

- Besenyi Tímea – Gyetvai Ágnes (2014): Associations of HLA-shared Epitope Antigenic Peptides with Autoantibodies in Hungarian Patients with Rheumatoid Arthritis: Data from the European Cohort. *Joint Bone Spine*. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.07.001.
- Dougados, Maxime – Souillet G. et al. (2014): Prevalence of Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Results of an International Cohort Study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-025552.
- Harris, Edward D. Jr. (1988): The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The Arthritis Foundation*. DOI: 10.1016/0003-682X(88)90001-0.
- Kerekes György – Nurmohet M. et al. (2014): The Role of Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Metabolic Syndrome*. DOI: 10.1007/978-94-007-6966-6_10.
- Kerekes György – Soltész P. et al. (2012): Validated Metabolic Syndrome Subclinical Atherosclerosis. *Rheumatology*. DOI: 10.1093/rheumatology/kes116.
- Klareskog, Lars – Padyukov L. et al. (2006): Mechanisms of Disease in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. DOI: 10.1093/rheumatology/kel249.
- Pedersen, Merete – Jacobsen L. et al. (2006): Environmental Factors in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Study of Autoantibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides. *Arthritis Research & Therapy*. DOI: 10.1186/s13075-006-0222-2.
- Peters, M[ike] J. L. – Syme C. et al. (2010): EULAR Recommendations for Cardiovascular Risk Management in Rheumatoid Arthritis.

tív, kemény CV-végpontú
em publikáltak, ezért fonto-
trospektív elemzések. Már
rendelkezésre álló öt nagy
vizse arra utalt, hogy az anti-
kenti az össz-CV-rizikót
sabb kezelés és magasabb
mellett kifejezettebb a CV-
hatás. A biológiai terápia
olt az új (incidens) CV-ese-
re is. Összességében a már
nagy metaanalízis igazolta,
adás 30–70%-kal csökkenti
ény, a MI, stroke és MACE
szek kezelésében ma elérhe-
um közül legtöbb adat ter-
F- α gátlókra van. A más
rek közül a B-sejteket gátló
egyalatunkban is javította a
ót és a vérzsíroprofil. A kli-
an egyik biológikum (TNF-
a, abatacept, tocilizumab)
leltek a CV-rizikó fokozó-
(Szekanecz et al., 2016a).
i mellett egyre több eviden-
van a *nem gyógyszeres eljárás*
gyógytorna, mozgás hasz-
en egyéni aerobic torna ja-
nkcióit és a kardio-reszpi-
t, Bechterew-kórban pedig
ilis állapotát.

Praktai ajánlása

maliga (EULAR) először
ta ajánlásait, mely több, a
észletezett kérdést (rizikó-
szorozóval, hagyományos
i, a gyulladás mérséklése, a
minimalizálása, dohányzás-
alt (Peters et al., 2010) (2).
tt számos nemzeti (angol,

spanyol, kanadai, francia, izraeli) ajánlás rész-
letesen foglalkozik a gyulladás visszaszorítá-
sának elsődleges fontosságával, a CV-rizikó-

felméréssel és a rizikótényezők elkerülésével,
az aszpirin szedésével, sőt az influenza és
pneumokokkusz vakcinációval.

Kulcsszavak: *arthritis, ateroszklerózis, kardiovaszkuláris betegség, rizikófaktor, biológiai terápia, krónikus gyulladás*

IRODALOM

- Besenyi Tímea – Gyetvai A. – Szabo Z. et al. (2011): Associations of HLA-shared Epitope, Anti-citrullinated Peptide Antibodies And Lifestyle-related factors in Hungarian Patients With Rheumatoid Arthritis: Data from the First Central-Eastern European Cohort. *Joint Bone Spine*. 78, 6, 652–653. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.018
- Dougados, Maxime – Soubrier, M. – Antonez, A. et al. (2014): Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring: Results of an International, Cross-sectional Study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 73, 62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223 • <http://ard.bmj.com/content/73/1/62.full.pdf+html>
- Harris, Edward D. Jr. (1986): Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Medicine*. 80, 4–10. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90072-0
- Kerekes György – Nurmohamed, M. T. – González-Gay, M. A. et al (2014): Rheumatoid Arthritis and Metabolic Syndrome. *Nature Review Rheumatology*. 10, 691–696. doi: 10.1038/nrrheum.2014.121
- Kerekes György – Soltész P. – Nurmohamed, M. T. et al (2012): Validated Methods for Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Rheumatology. *Nature Review Rheumatology*. 8, 4, 224–234. doi: 10.1038/nrrheum.2012.16
- Klareskog, Lars – Padyukov, L. – Lorentzen, J. et al. (2006): Mechanisms of Disease: Genetic Susceptibility and Environmental Triggers in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2, 8, 425–433. DOI:10.1038/nprheum0249 • <http://tinyurl.com/hl2fr8y>
- Pedersen, Merete – Jacobsen, S. – Klarlund, M. et al. (2006): Environmental Risk Factors Differ between Rheumatoid Arthritis with and without Auto-antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides. *Arthritis Research & Therapy*. 8, 4, R133. DOI: 10.1186/ar2022 • <http://tinyurl.com/jklazjv>
- Peters, M[ike] J. L. – Symmons, D. P. – McCarey, D. et al. (2010): EULAR Evidence-based Recommendations for Cardiovascular Risk Management in Patients with Rheumatoid Arthritis and Other Forms of Inflammatory Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 69, 2, 325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696 • <http://ard.bmj.com/content/69/2/325.full.pdf+html>
- Ross, Russell (1999): Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*. 340, 115–26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207 • <http://tinyurl.com/jhpfoov>
- Shoenfeld, Yehuda – Gerli, R. – Doria, A. et al. (2005): Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation*. 112, 21, 3337–3347. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996 • <http://circ.ahajournals.org/content/112/21/3337.long>
- Soltész Pál – Prohászka Z. – Füsti G. et al. (2007): A vasculopathiák autoimmun jellegzetességei. *Orvosi Hetilap*. 148, 13, Suppl 1, 53–57. doi: 10.1556/OH.2007.28036
- Szekanecz Éva – Szűcs G. – Kiss E. et al. (2008): Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben. *Lege Artis Medicinae*. 18, 886–892. • <http://tinyurl.com/gqr8kj7>
- Szekanecz Zoltán (2012): Autoimmun betegségek és a csont. In: Lakatos Péter Takács István (szerk.): *A csontanyagcsere betegségei*. Semmelweis, Budapest, 429–442.
- Szekanecz Zoltán (2013): A krónikus gyulladásos betegségek korán halnak. *Orvostudományok Szemle*. 20, 4–9. • <http://tinyurl.com/zak9vq9>
- Szekanecz Zoltán – Kerekes G. – Véghe E. et al. (2016a): Autoimmune Atherosclerosis in 3D: How It Develops, How to Diagnose and What to Do. *Autoimmun Rev Epub* 2016 Mar 12. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.014.
- Szekanecz Zoltán – Kerekes G. – Kardos Z. et al. (2016b): Mechanisms of Inflammatory Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Current Immunology Reviews*. 12, 32–46.
- Szekanecz Zoltán – Soltész P. – Kerekes Gy. et al. (2010): Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. *Immunológiai Szemle*. II, 2, 4–14.