

Metabolikus és gyulladásos faktorok szerepe az atherosclerosis kialakulásában szisztémás lupus erythematosusos betegekben*

Kiss Emese dr.^{1,2}, Seres Ildikó dr.¹, Csípő István dr.¹, Tumpek Judit dr.¹, Kappelmayer János dr.¹, Poór Gyula dr.², Paragh György dr.¹ és Szegedi Gyula dr.¹

1 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen
2 Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Bevezetés: A szisztémás lupus erythematosust (SLE) akcelerált atherosclerosis, fokozott kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás jellemzi. Ennek hátterében lupus specifikus tényezők, immuno-inflammatorikus folyamatok és hagyományos rizikófaktorok állhatnak. A szerzők célja elemezni, hogy lupusban a metabolikus vagy a gyulladásos folyamatok dominálnak-e az atherogenezisben.

Betegek és módszerek: A vizsgálatban 58 véletlenszerűen kiválasztott SLE-os beteg vett részt. Életkoruk $40,5 \pm 14,6$ év, a követési idő 4 (1–29) év, BMI $28,28 \pm 3,22$ kg/m², az aktivitási index SLE-DAI 2 (0–15) volt. Automatizált rutin laboratóriumi módszerekkel mérték a lipid paraméterek, a homocisztein, az anti-oxLDL, CRP és az antifoszfolipid antitestek koncentrációját, spektrofotometriás eljárással a paraoxonáz aktivitást. Összefüggést kerestek ezen kockázati tényezők és a szív-, érrendszeri szövődmények között.

Eredmények: A betegek 77,5%-a volt elhízott, 41,4%-a hipertóniás és 32%-a dohányzott. 2 betegnek volt 2-es típusú cukorbetegsége. A homocisztein és az egyes lipid frakciók átlagos koncentrációja SLE-ban ugyan normális volt, 52,7%-ban hiperhomociszteinémia, 56,9%-ban diszlipidémia igazolódott. Az anti-oxLDL koncentráció 22,4%-ban volt kórosan magas. A paraoxonáz aktivitás szignifikánsan csökkent a lupusos betegekben egészséges kontrollhoz képest ($111,31 \pm 59,56$ vsz. $188,1 \pm 78,9$ U/ml). Kardio- és cerebrovaszkuláris esemény a betegek 29,3 és 25,9%-ában volt igazolható. Ezek a szövődmények magas anti-oxLDL koncentrációval, csökkent paraoxonáz aktivitással és hipertóniával mutattak összefüggést. A cerebrovaszkuláris események ezen túl magas CRP-szinttel, a koronárisclerosis magas életkorral asszociálódott.

Következtetés: Az eredmények arra utalnak, hogy az idült gyulladás, az ún. „low grade inflammation” (CRP↑), az atherogén lipidek túlkínálata és a csökkent antioxidáns kapacitás (PONI↓) a lipidek fokozott mértékű oxidatív módosulását eredményezik (anti-oxLDL↑), vagyis a gyulladásos és a metabolikus folyamatok együttesen járulnak hozzá az akcelerált atherosclerosis kialakulásához.

KULCSSZAVAK: szisztémás lupus erythematosus, atherosclerosis, gyulladás, kardiovaszkuláris morbiditás, metabolikus

THE ROLE OF METABOLIC AND INFLAMMATORY FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterised by accelerated atherosclerosis, increased cardiovascular morbidity and mortality. Lupus-specific factors, immuno-inflammatory processes and traditional risk factors may be in the background. The authors' aim is to analyse whether metabolic or inflammatory processes dominate in the atherogenesis in SLE.

Patients and methods: 58 unselected patients with SLE (50 females and 8 males) participated in the study. Their age was 40.5 ± 14.6 years, follow-up time 4 (1–29) years, BMI 28.26 ± 3.22 kg/m² and their activity index SLE-DAI was 2 (0–15). The number of patients who smoked, had hypertension and diabetes was defined. Lipid parameters were measured by routine laboratory methods, homocysteine levels by HPLC, anti-oxLDL and antiphospholipid antibodies by ELISA, CRP levels by immunoassay and paraoxonase activity by spectrophotometry. The possible connection between these risk factors and cardiovascular alterations were analysed.

Results: 77.5% of the patients were obese, 41.4% had hypertension and 32% smoked. Two patients had type 2 diabetes. In spite of normal mean/median lipid and homocysteine (12.98 ± 4.75) values in SLE, high homocysteine levels were found in 52.7% and lipid alterations in 56.9% of the patients. The anti-oxLDL concentration (13.19 ± 9.1 EU/ml) was high in 22.4%. Paraoxonase activity was significantly ($p < 0.001$) decreased in SLE patients (111.31 ± 59.56 U/ml) compared to healthy subjects (188.1 ± 78.9 U/ml). Cardiovascular and cerebrovascular events occurred in 29% and 25.9% of the study population. These complications were associated with elevated anti-oxLDL concentrations ($p < 0.005$), reduced PONI activity ($p = 0.038$) and hypertension ($p < 0.003$). Cerebrovascular events were also associated with high CRP levels ($p = 0.044$) while coronary heart disease with age. ($p = 0.026$).

Conclusion: These results suggest that a low grade inflammation (CRP↑), an oversupply of atherogenic lipids and reduced antioxidant capacity (PONI↓) lead to oxidative modification of lipids (anti-oxLDL↑) indicating that metabolic and inflammatory processes contribute together to accelerated atherosclerosis in lupus patients.

KEY-WORDS: Systemic lupus erythematosus, Atherosclerosis, Low grade inflammation, Cardiovascular morbidity, Metabolic parameters

* Felkért referátum, mely a 2007-ben Szegeden rendezett vándorgyűlésen az MRE Vándorgyűlés Tudományos Bizottsága által legjobbnak ítélt előadás alapján készült.

Bevezetés:

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) autoimmun reumatológiai betegség. Újabb és újabb terápiás célpontokra ható innovatív készítmények kerülnek kipróbálásra és egyre hatékonyabb immunmoduláns szerek állnak rendelkezésre kezelésében. Ennek következtében a SLE-os túlélés szignifikáns mértékben javult [1]. Ezzel együtt viszont a fertőzések mellett az akcelerált atherosclerosis, valamint az ennek következtében kialakuló szív- és érrendszeri betegségek a mortalitás és morbiditás fő tényezőjévé váltak [2]. A Framingham Offspring Study eredményei azt igazolták, hogy a 35–44 év közötti SLE-os nők 52-szer nagyobb kockázatnak vannak kitéve miokardiális infarktus kialakulására, mint az azonos életkorú, nem lupusos társaik [3]. Más epidemiológiai megfigyelés szerint a SLE-os betegek szignifikánsan gyakrabban szorultak hospitalizációra kardio- vagy cerebrovaszkuláris ok miatt, mint az átlagpopuláció [4].

Egyre több bizonyíték utal arra, hogy gyulladásos, immunológiai folyamatoknak jelentős szerepük van az atheroscleroticus plakk kialakulásában [5–7]. Többek között gyulladásos sejtek infiltrálják az érfalat. E sejteknek az érfalhoz való tapadását segíti az adhéziós molekulák fokozott expressziója. Az endotelsejtek aktivációját a nyírási stressz mellett kiválthatják a lupusban nagy koncentrációban jelen lévő immunkomplexek is. Habár a SLE-ra jellemző krónikus gyulladás bizonyosan hozzájárul a fokozott kardiovaszkuláris morbiditáshoz, nem hanyagolható el a metabolikus paraméterek szerepe sem, s ezek nagy többsége megfelelő életmód-változtatással és adekvát gyógyszeres kezeléssel normalizálható [8]. A hagyományos rizikófaktorok, mint pl. a hipertónia, diabetes mellitus, obezitás, hiperlipidémia csak részben magyarázzák a magas érrendszeri mortalitást, ezért egyéb tényezőkre is fókuszálni kell. Az újabb vizsgálatok foglalkoznak a magas homociszteinszint szerepével, valamint az antifoszfolipid antitestek, hősokk fehérjék, a CRP, az oxidatív stressz és a gyulladás jelentőségével [9–11]. E két utóbbi folyamat fokozza a lipidek oxidatív módosulását és felvételét a makrofágokba, ezáltal az ismert habos sejtek létrejöttét, amely a plakk-képződés egyik korai lépése. Az LDL oxidációja (melynek mértékét részben az anti-oxLDL antitest szint jelzi) kulcskérdése az atherosclerosis kifejlődésének. SLE-ban ismert, hogy a lipid profil atherogén; magas a koleszterin- és a triglicerid-szint, valamint az LDL-koncentráció, ugyanakkor a HDL-é csökken. Ezek a lipid abnormalitások krónikus gyulladás környezetben hozzájárulnak az akcelerált atherosclerosisához. Az LDL oxidációját exogén és endogén antioxidánsok gátolhatják. Ez utóbbiak pregnáns képviselője a májban termelődő és a keringésben HDL-hez kötött paraoxonáz enzim. Néhány közleményben beszámolnak arról, hogy SLE-ban csökkent a paraoxonázaktivitás

és ez saját megfigyeléseink szerint is korrelál az érrendszeri szövődmények jelenlétével [12, 13].

Jelen munka célja a hagyományos, metabolikus és a gyulladásos rizikófaktorok, valamint a szív-, érrendszeri szövődmények gyakoriságának elemzése volt SLE-os betegekben. Összefüggést kerestünk a kardiovaszkuláris szövődmények és az egyes vizsgált kockázati tényezők között annak megválaszolására, hogy a metabolikus vagy a gyulladásos folyamatoknak van-e döntő szerepük a lupusban észlelt akcelerált atherosclerosis kialakulásában.

Betegek, módszerek**Betegek**

Véletlenszerűen vontunk a vizsgálatba 50 lupusos nőt és 8 férfit, akiknél igazolható volt legalább 4 tünet, amely az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) lupus klaszifikációs kritériumai között szerepel [14]. Kontrollként 26, korban és nemben azonos egészséges egyén szolgált. A SLE-os betegek életkora $40,5 \pm 14,6$ év, a követési idő átlagosan 4 (1–29) év.

Módszerek*Szív-, érrendszeri történések vizsgálata*

Az atherosclerosis talaján kialakult érrendszeri események, úgymint ischaemiás szívbetegség (ISZB), miokardiális infarktus (MI), ischaemiás stroke, tranzienis ischaemiás attack (TIA) diagnózisának felállításában az elfogadott nemzetközi és hazai ajánlásokat követtük. Ehhez megfelelő fizikális, nyugalmi és terheléses EKG, laboratóriumi (D-dimer, CK, LDH, kardiális troponin I) és képalkotó (Doppler-szonoográfia, echokardiográfia, szívizomskan, angiográfia és MRI) vizsgálatokat végeztünk.

Rizikófaktorok vizsgálata

A hipertónia, diabetes mellitus, diszlipidémia megállapítása az érvényes diagnosztikai kritériumok alapján történt. Meghatároztuk a testtömegindexet (BMI). Regisztráltuk a dohányzásra vonatkozó anamnesztikus adatokat.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az összkoleszterin (TC) koncentrációját spektrofotometriával mértük. A triglicerid (TG), magas-denzitású koleszterin (HDL-C) és a lipoprotein (a) (Lp(a)) szintjét immunturbidimetrián határoztuk meg. Az alacsony-denzitású koleszterin szintjét (LDL-C) Friedwald-képlet alapján számoltuk. Az ApoAI és ApoB szinteket immunnefelométerrel határoztuk meg. Homociszteinkoncentrációt magas-nyomású folyadékromatográfia (HPLC) segítségével mértük. A paraoxonáz (PON1)-aktivitást spektrofotometrián mértük paraoxon és fenil-acetátot használva szubsztrátként. A lupus antikoaguláns kimutatása véralvadási tesztek segítségével történt a nemzetközi ajánlások szerint. Kofaktor-függő anti-kardiolipin (aKL) és béta2-glikoprotein I elleni antitest (ab2GPI), valamint anti-oxLDL szintek mérésére ELISA-módszert alkalmaztunk. A CRP-szintet immunoesszével határoztuk meg.

Statisztikai elemzés

SPSS 11.0 statisztikai csomagot használtunk. Kolmogorov-Smirnov-teszt segítségével megállapítottuk a minták eloszlását. Mann-Whitney-féle U-tesztet, Student-féle t-próbát, Pearson- és Spearman-féle korrelációt alkalmaztunk adekvát esetekben.

ISZB	17 (29,3%)
MI	2 (3,5%)
CVA	15 (25,9%)
TIA	7 (12,1%)
Stroke	4 (6,9%)

ISZB: ischaemiás szívbetegség, MI: miokardiális infarktus, CVA: cerebrovaszkuláris katasztrófa, TIA: tranzienis ischaemiás attack

I. táblázat. Szív- érrendszeri tünetek gyakorisága SLE-os betegekben

Eredmények

Kardiovaszkuláris események gyakorisága

A SLE-os betegek több mint negyedének volt igazolható ISZB-ge és kb. ötödében zajlott cerebrovaszkuláris történések. Ez utóbbiak nagyobb hányada maradványtünetek nélkül gyógyuló TIA volt, fele gyakorisággal azonban stroke fordult elő. Néhány betegnél az elvégzett MRI igazolta „silent” ischaemia előfordulását lakunáris léziók formájában. A koszorúér-betegség az összes vizsgált beteg 3,5%-ában vezetett miokardiális infarktushoz (I. táblázat).

Hagyományos rizikótényezők

A lupusos betegek testtömegindexe magasabb, mint a kontrollcsoporté (28,28±3,22 vsz. 23,62± 2,92 kg/m², p<0,05). 45 fő (77,5%) volt a betegek közül elhízott (BMI±25 kg/m²), 24 (41,4%) beteg volt hipertóniás, 32% valaha, 14% aktuálisan is dohányzott. Két lupusos betegnek volt 2-es típusú diabetes mellitusa.

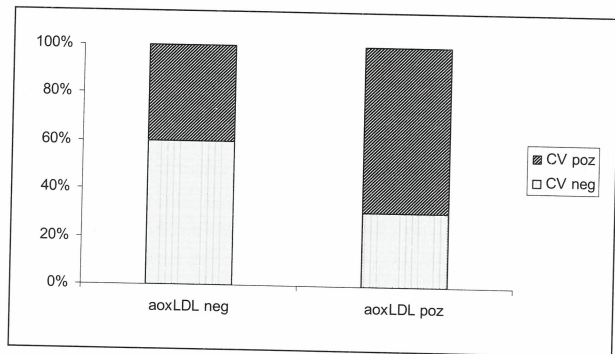
Metabolikus paraméterek

A vérsírparaméterek átlagos koncentrációja a referenciatartományon belüli volt és nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoportban mért átlagos értékektől. Azonban a lupusos betegek 5–33%-ában észleltünk kórosan magas (TC: 32,6%, LDL-C: 27,6%, TG: 19,0%, ApoB: 15,2%) vagy kórosan alacsony (HDL-C: 31,0%, ApoAI: 5,2%) értéket. Az 58 SLE-os beteg közül 34 (58,6%) kapott lipidcsökkentőt, míg 24 beteg (41,4%) nem részesült ilyen kezelésben. Ez utóbbi betegek közül 71%-nak valóban normális lipidértékei voltak, míg 30%-uk diszlipidémiásnak bizonyult. Természetesen náluk ezt követően adekvát terápiát kezdünk. A lipidcsökkentő kezelésben részesülő 34 beteg 76,5%-ában az alkalmazott – döntően sztatin – kezelés ellenére nem értük el a kívánt célértéket. A kezeléssel kevésbé befolyásolható Lp(a) átlagos koncentrációja (68 mg/l) szintén normális volt, azonban igen széles határértékeket (21–970 mg/l) mérünk, amely alapján a betegek 25,6%-ában volt magas az Lp(a) koncentráció. A homocisztein átlagos szintje (12,9±4,7 μmol/l) kevésbé haladta meg a referenciaértéket, mégis 52,7%-ban volt egyénileg magas érték mérhető.

	ISZB	CVA
Hipertónia negatív	3/34	4/34
Hipertónia pozitív	13/24	11/24
Chi ²	<0,0001	=0,004
CRP normális	13/51	11/51
CRP magas	4/7	4/7
Chi ²	n.s.	=0,044

ISZB: ischaemiás szívbetegség, CVA: cerebrovaszkuláris betegség, CRP: C-reaktív protein

II. táblázat. Összefüggés elemzése Chi² próbával a hipertónia, valamint a CRP-szint és a szív-, érrendszeri események jelenléte között



CV: kardiovaszkuláris

1. ábra. Szív-, érrendszeri események gyakorisága anti-oxLDL pozitív és negatív SLE-os betegekben

Gyulladásos, immun- és egyéb tényezők

A C-reaktív proteinszint általában alacsony gyulladásos aktivitást jelzett – 2,1 (1,9–27,7) g/l –, azonban a betegek 37,1%-ában kórosan magas CRP-szint volt mérhető. Ezzel egybehangzóan a lupus aktivitását jellemző pontszám (SLE-DAI) is összességében alacsony: 2 (0–15) volt. Ennek megfelelően a vizsgálatkor a betegek átlagosan 7,5 (0–30) mg/nap prednizonon ekvivalens adagban kaptak szteroidot. Összesen öt betegben (8,6%) volt pozitív valamely antifoszfolipid antitest.

Az anti-oxLDL koncentráció 22,4%-ban volt magas, átlagértéke 13,2±9,1 EU/ml. Szignifikánsan magasabb értékek igazolódtak azon lupusos betegek között, akiknek kardiovaszkuláris szövődménye volt azokhoz képest, akiknél ilyen esemény nem volt igazolható (16,3±8,2 vsz. 11,4±9,2 EU/ml; p<0,05). Az összefüggés megfordítva is igaz, miszerint a magas anti-ox LDL koncentrációval bíró betegek nagyobb hányadában alakulnak szív-, érrendszeri történések, mint normál anti-oxLDL szint esetén (I. ábra). Az anti-oxLDL koncentrációja szignifikánsan magasabb volt alacsony HLD-C szint esetén (16,98±11,04 vsz. 11,48±7,63 p=0,032).

A paraoxonáz enzim aktivitása SLE-os betegekben szignifikánsan csökkent az egészséges kontrollhoz képest (111,31±59,56 U/ml vsz. 188,1±78,9 U/ml; p<0,001). Azon betegek esetében, akiknek kar-

diovaszkuláris szövődménye volt, további enzimaktivitás-csökkenést igazoltunk ($92,59 \pm 38,57$ vsz. $121,93 \pm 66,85$ U/ml; $p < 0,01$) (2. ábra).

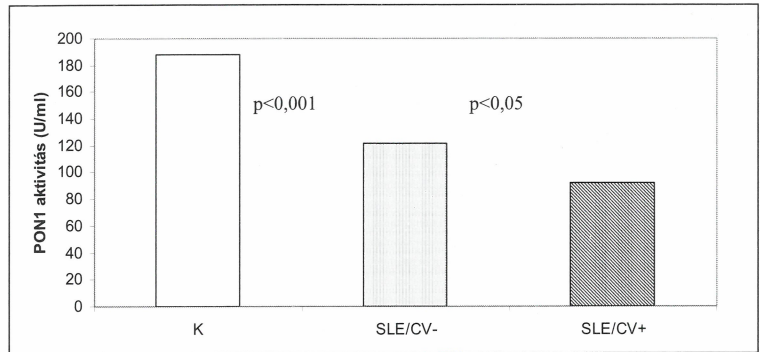
Egyéb összefüggések

A szív-, érrendszeri események és az egyes kockázati tényezők között összefüggést kerestünk. Ennek során igazolódott, hogy hipertónia esetén szignifikánsan gyakoribbak mind a kardiovaszkuláris, mind a cerebrovaszkuláris történések, továbbá az utóbbiak a magas CRP-szinttel is asszociációt mutatnak (II. táblázat). Egyéb vizsgált tényezőknek hasonló hatása nem volt a tünetek gyakoriságára. Kiemelendő, hogy nem tudtunk összefüggést igazolni a szteroidkezelés napi dóziséval. Ezzel szemben szignifikáns pozitív korreláció igazolódott a szteroid aktuális napi dózisa és a HDL-C ($R=0,293$ $p=0,025$), valamint az ApoAI ($R=0,283$ $p=0,031$) koncentrációja között. Az ISZB-s és hipertóniás csoportban szignifikánsan magasabb volt a betegek átlagéletkora: $47,06 \pm 15,29$ vsz. $37,76 \pm 13,58$ év ($p=0,026$) és $45,5 \pm 15,40$ vsz. $36,94 \pm 13,12$ év ($p=0,027$).

Megbeszélés

Lupusos betegekben akcelerált atherosclerosis és ennek következtében kialakuló szív-, érrendszeri történések kerültek a morbiditás és mortalitás előterébe. Ennek kialakulásához hozzájárulnak a hagyományos rizikófaktorok, metabolikus tényezők, fokozott oxidatív stressz, valamint gyulladásos és immunológiai folyamatok. Erre utal az a korábbi epidemiológiai megfigyelés is, miszerint ha a hagyományos rizikófaktorok szerepét megfelelő statisztikai módszerekkel kiküszöbölik, akkor a miokardiális infarktus korábbi közel 50-szeres kockázata még mindig 8,3-szoros marad [8]. Ez a megfigyelés hívta fel a figyelmet az immuno-inflammatorikus folyamatok szerepére az atherogenezisben. Egyúttal azonban egyértelműen bizonyítja, hogy a korábban ismert kockázati tényezőknek is jelentős súlyuk van. Igaz ez annak ellenére, hogy korábbi irodalmi adatok alapján eddig nem egyértelmű, hogy a hagyományos rizikófaktorok gyakorisága szignifikánsan magasabb-e SLE-ben, mint az átlagnépességben. Jelen tanulmányban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy vajon a gyulladásos és immunológiai folyamatok vagy a metabolikus eltérések járulnak-e hozzá nagyobb mértékben az SLE-ben ismert akcelerált atherosclerosis kialakulásához.

Eredményeink szerint a betegek jelentős aránya (5–33%) diszlipidemiás, a lipid profil atherogén. Ugyanakkor csökkent az endogén antioxidáns rendszerek egyik eklatáns képviselőjeként vizsgált paraoxonáz enzim aktivitása, amelyről ismert, hogy összefüggést mutat atheroscleroticus eredetű szív-, érrendszeri betegségekkel. Ezt az összefüggést csakúgy, mint korábbi munkánkban [12] igazoltuk, jelenleg is



2. ábra. Paraoxonáz enzim aktivitása egészséges kontrollban és SLE-os betegekben szív-, érrendszeri szövődmények jelenlétében (SLE/CV+) és hiányában (SLE/CV-)

megerősítettük. Egyéb, korábbi munkánkban részletezett tényezők – elsősorban genetikai polimorfizmus – mellett a PON1 csökkenését eredményezheti a betegek egy részében kimutatott csökkent HDL-C-szint, hiszen ismert, hogy a PON1 enzim, a keringésben HDL-C-hez kötve található. Az excesszív lipidkinálat és az antioxidánskapacitás csökkenése az LDL-C fokozott mértékű oxidatív módosulását eredményezi, melyet a betegek adott hányadában mért magas anti-oxLDL-szint jelez. Az érfalban lévő monociták, makrofágok szkevendzser receptoraikon keresztül felveszik az oxidált LDL-t. Ezt a folyamatot antifoszfolipid antitestek jelenléte fokozza. Mindezek eredményeképpen megjelennek az atheroscleroticus plakk kialakulásának egyik korai morfológiai elemeként jól ismert habos sejtek. Hipotézisünk helyességét támasztja alá az a jelenlegi eredmény, amely azt jelzi, hogy magas anti-oxLDL-szint mellett gyakrabban jelentkeznek kardio- és cerebrovaszkuláris események csakúgy, mint alacsony PON1-aktivitás mellett. A két tényező (anti-oxLDL és PON1) között statisztikai tekintetben is negatív korreláció igazolódott. A szív-, érrendszeri történések mindezeknél magasabb életkorral, hipertóniával és emelkedett CRP-szinttel asszociálódnak. A hipertónia a nyírási stressz fokozása révén endotel diszfunkcióhoz vezet, amely egyéb paraméterek mellett csökkent áramlás-mediált vazodilatációval (FMD) jellemezhető. Korábbi munkánkban igazoltuk, hogy SLE-os betegekben csökkent az FMD, és ez a csökkenés szoros összefüggést mutat a kardiovaszkuláris szövődmények jelenlétével [15]. Endotél diszfunkciót az SLE aktivitása is eredményezhet. Azzal egybehangzóan, hogy a vizsgálatba bevont betegeket már adott ideje gondoztuk, alacsony volt a gyulladásos aktivitás, amit a CRP normális átlagértéke, valamint alacsony betegségaktivitási index (SLE-DAI) jelzett. Ennek ellenére voltak aktív betegek, akiknél mind a CRP, mind a SLE-DAI magas volt. Tekintettel a mérsékelten aktív állapotra, a gyulladásos aktivitás alacsony szintjére, a betegek a vizsgálat idején csak kis dózisu szteroidot kaptak. Az eddigi megfigyelések szerint a szteroid metabolikus hatása főleg napi 7,5 mg dózis felett kifejezett, azonban gyulladáscsökken-

tő hatása már a 7,5 mg/nap alatti adagban is érvényre jut. Ezzel magyarázhatjuk azt a megfigyelést, hogy a szteroid aktuális dózisa nem mutatott összefüggést a kardiovaszkuláris történésekkel, továbbá azt is, hogy pozitív korreláció igazolódott a napi szteroidadag és az anti-atherogén HDL-C-, valamint ApoAI-szintek között.

Összegezve eredményeinket megállapíthatjuk, hogy az SLE-os betegek 20–30%-ában kell számolnunk atherosclerosis talaján kialakult szív-, érrendszeri betegségekkel, melyek kialakulásához az idült gyulladás, az ún. „low grade inflammation”, az atherogén lipidek túlkínálata és a csökkent antioxidánskapacitás a lipidek fokozott mértékű oxidatív módosulását eredményezik. Ezek szerint a gyulladásos és a metabolikus folyamatok együttesen járulnak hozzá az akcelerált atherosclerosis kialakulásához, és együttesen felelősek a fokozott szív-, érrendszeri kockázatért lupusban. Mivel a kardiovaszkuláris betegségek az SLE-os morbiditás és mortalitás meghatározó tényezőivé váltak, mind a gyulladást, mind a metabolikus faktorokat agresszíven csökkenteni, illetve korrigálni kell megfelelő életmód-változtatással, a dohányzás elhagyásával, kellő mértékű testmozgással, egészséges diétával, a vérnyomás normalizálásával és adekvát „szupportív” gyógyszeres kezeléssel.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom volt tudományos diákköri hallgatómnak, dr. Kocsis Zsoltnak az adatok összegyűjtéséért és azok statisztikai feldolgozásában nyújtott segítségéért. Továbbá köszönöm volt PhD hallgatómnak, dr. Tarr Tündének a betegek/kontrollok behívását és vizsgálataik megszervezését, lebonyolítását. A Magyar Reumatológusok Egyesülete vezetőségének köszönettel tartozom az MRE 2007. évi vándorgyűlésén odaítélt legjobb előadás díjáért.

Irodalom:

- [1] Kiss, E., Regéczy, N., Szegedi, G.: Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single centre. *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17, 2, 171–177.
- [2] Nossent, J., Cikes, N., Kiss, E., Marchesoni, A., Nasonova, V., Mosca, M., Olesinska, M., Pokorny, G., Rozman, B., Schneider, M., Vlachoyiannopoulos, P. G., Swaak, A.: Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007, 16, 5, 309–317.
- [3] Manzi, S., Meilahn, E. N., Rairie, J. E., Conte, C. G., Medsger, T. A. Jr, Jansen, Mc.Williams, L., D'Agostino, R. B., Kuller, L. H.: Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997, 145, 408–415.
- [4] Ward, M. M.: Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 2, 338–346.
- [5] Frostegard, J.: SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2005, 257, 485–495.
- [6] Libby, P., Theroux, P.: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005, 111, 3481–3488.
- [7] Shoenfeld, Y., Sherer, Y., Harats, D.: Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* 2001, 22, 293–295.
- [8] Esdaile, J. M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T., Li, Y., Panaritis, C., du Berger, R., Cote, R., Grover, S. A., Fortin, P. R., Clarke, A. E., Senecal, J. L.: Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 2331–2337.
- [9] Petri, M., Perez-Gutthann, S., Spence, D., Hochberg, M. C.: Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992, 93, 513–519.
- [10] Soltesz, P., Veres, K., Laczik, R., Der, H., Csipo, I., Timar, O., Szomjak, E., Szegedi, G., Szodoray, P.: Evaluation of antibodies to oxidized low-density lipoprotein and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2007, 98, 2, 413–419.
- [11] Frostegard, J.: Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev* 2002, 1, 233–237.
- [12] Kiss, E., Seres, I., Tarr, T., Kocsis, Z., Szegedi, G., Paragh, G.: Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1108, 83–91.
- [13] Delgado, Alves, J., Ames, P. R., Donohue, S., Stanyer, L., Nourooz-Zadeh, J., Ravirajan, C., Isenberg, D. A.: Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2686–2694.
- [14] Hochberg, M.: Updating American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 1725–1734.
- [15] Kiss, E., Soltesz, P., Der, H., Kocsis, Z., Tarr, T., Bhattoa, H., Shoenfeld, Y., Szegedi, G.: Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun* 2006, 27, 4, 211–217.

Levelezés: Kiss Emese dr., ORFI, 1023 Budapest, Frankel Leó út 38–40. Tel/fax.: +36/1-438-8337 e-mail: drkissmese@freemail.hu