

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

A rheumatoid arthritis mint vascularis betegség

Kerekes György



**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2011**

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	5
1.1. Az atherosclerosis fogalma	5
1.2. Az atherosclerosis gyulladásos elmélete	5
1.3. A gyulladásos betegségek és az atherosclerosis epidemiológiája	8
1.4. Az atherosclerosis és vascularis betegség rheumatoid arthritisben	10
1.5. Tradicionális és gyulladásos rizikó faktorok a rheumatoid arthritishez társuló atherosclerosisban.....	11
1.5.1. A klasszikus (framinghami) rizikófaktorok szerepe.....	11
1.5.2. A szisztémás gyulladás kóroki szerepe	14
1.6. A vascularis érintettség nem invazív mérési lehetőségei.	16
1.6.1. Az endothel diszfunkció mérésének elvei	17
1.6.2. A carotis atherosclerosis mérése	21
2. Célkitűzések	24
3. Betegek és módszerek.....	26
3.1. I. vizsgálat	26
3.1.1. Betegek és kontrollok	26
3.1.2. Anamnézis, fizikális és rutin laboratóriumi vizsgálatok	27
3.1.3. Anyagcsere laborvizsgálatok	27
3.1.4. Immunszerológiai vizsgálatok	28
3.1.5. Sejtes vizsgálatok	29
3.1.6. Arteria brachialis FMD és NMD mérés	30
3.1.7. Az arteria carotis communis intima-media vastagságának (ccIMT) mérése.....	32
3.2. II. vizsgálat.....	34
3.2.1. Betegek és vizsgálati protokoll.....	34
3.2.2. Vascularis vizsgálatok	35
3.2.3. Laboratóriumi vizsgálatok.....	35
3.3. III. vizsgálat.....	35
3.3.1. Betegek és vizsgálati protokoll.....	35
3.3.2. Vascularis vizsgálatok	36
3.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok.....	37
3.4. Statisztikai módszerek.....	38
4. Eredmények.....	39
4.1. I.vizsgálat: Endothel diszfunkció, carotis atherosclerosis és ezek összefüggései RA-ban39	
4.1.1. Klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok RA-ban	39
4.1.2. Az endothel funkció és ccIMT RA-ban.....	40
4.1.3. Összefüggés a mért vascularis paraméterek és az epidemiológiai adatok között RA-ban.....	41
4.1.4. Összefüggés a mért vascularis paraméterek és a laboratóriumi leletek között RA-ban.....	42
4.1.5. Az RA-ra jellemző epidemiológiai adatok és laboratóriumi leletek összefüggései.....	44
4.1.6. A normális és károsodott endothel funkciójú RA-es betegek összehasonlítása. 46	
4.1.7. Az átlagosnál magasabb és alacsonyabb ccIMT-jű betegek összehasonlítása ... 47	
4.2. II. vizsgálat: a rituximab vascularis és metabolikus hatásai RA-ban	48
4.2.1. A rituximab hatása az endothel funkcióra RA-ban	48

4.2.2. A rituximab hatása a carotis atherosclerosisra RA-ban.....	49
4.2.3. A rituximab hatása a lipidprofilra RA-ban.	49
4.3. III. vizsgálat: Az adalimumab vascularis hatásai korai RA-ban.	50
4.3.1. Az adalimumab klinikai hatásai	50
4.3.2. Az adalimumab kezelés hatása az endothel funkcióra és a ccIMT-re.....	51
4.3.3. Összefüggések az endothelium aktivációjával	52
4.3.4. Korreláció keresése a vascularis, az endothel aktivációs és a gyulladásos paraméterek között.....	53
5. Megbeszélés.....	55
6. Összefoglalás.....	72
7. Summary.....	75
8. Irodalomjegyzék.....	78
9. Publikációs lista.....	92
10. Köszönetnyilvánítás.	94

Rövidítések jegyzéke

ADMA	aszimmetrikus dimetil-L-arginin
AGE	advanced glycation endproduct
AIx	augmentációs index
AMI	akut myocardialis infarctus
Anti-CCP (ACPA)	anti-cyclic citrullinated peptide
APS	primer antiphospholipid szindróma
BMI	body mass index, testtömegindex
CD	cluster of differentiation (cluster of designation)
ccIMT	common carotid intima-media thickness
CEU	contrast enhanced ultrasonography
cGMP	ciklikus guanilát-monofoszfát
CRP	C-reaktív protein
CT	computer tomográfia
CV	cardiovascularis
DMARD	disease modifying antirheumatic drug
DM/PM	dermato-polymyositis
EPC	endothel progenitor sejt
FDG	fluoro-deoxiglükóz
FMD	arteria brachialis flow mediált vasodilatatioja
GTN	glyceryl-trinitrate
HDL	high density lipoprotein
HOMA	homeostasis model assessment
hsCRP	high-sensitivity CRP
ICAM-1	inter-cellular adhesion molecule 1
ICC	intraklassz korrelációs koefficiens
IFN- γ	interferon- γ
ISZB	ischaemiás szívbetegség
IVUS	intravascularis ultrahang
IL	interleukin
LPS	lipopolysaccharide
LDL	low density lipoprotein
Lp(a)	lipoprotein (a)
MCP-1	monocyte chemotactic protein 1
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
MMP	matrix metalloproteináz
MRI	magnetic resonance imaging
MRP	myeloid-related protein
NDC	nem differenciált collagenosis
NF κ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NMD	arteria brachialis nitrát mediált vasodilatatioja
NO	nitrogén-monoxid
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor 1
PET	pozitron emissziós tomográfia
PON	paraoxonase
PORH	postocclusiv reaktív hyperaemia
PsA	arthritis psoriatica
PWA	pulse wave analysis
PWV	pulse wave velocity

RA	rheumatoid arthritis
RF	rheumatoid factor
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SMR	standardizált mortalitási ráta
SPA	spondylitis ankylopoetica
SSc	szisztémás sclerosis
TCR	T cell receptor
TF	tissue factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TGF- β	transforming growth factor- β
Th	T helper
TNF- α	tumor necrosis factor α
UH	ultrahang
VC	variációs koefficiens
VCAM-1	vascular-cell adhesion molecule 1
vWF	von Willebrand faktor
We	Westergreen (vörösvérsejt szedimentáció)

1. Bevezetés

1.1. Az atherosclerosis fogalma

Az atherosclerosis az artériák falának a megbetegedése, ami az egyiptomi múmiák vizsgálata alapján már több mint 3500 éve része történelmünknek (1). Pontos molekuláris háttere az évezredek múltja, az utóbbi évtizedek intenzív kutatása és az egyre bővülő ismeretek ellenére sem tisztázott. Az atheroscleroticus laesiók az életfontosságú szervekhez vezető verőerek szűkülete, thromboticus elzáródása, a következményes distalis ischaemia révén potenciálisan fatális kórképeket okoznak. Az előrehaladott atherosclerosisához társuló cardio- és cerebrovascularis megbetegedések a gazdaságilag fejlett, erősen urbanizált országokban vezető haláloknak számítanak, ami miatt az atherosclerosis folyamata az egyik legintenzívebben kutatott szakterületnek tekinthető.

1.2. Az atherosclerosis gyulladásos elmélete

Az atherosclerosis korábban egy progresszív proliferatív-degeneratív, döntően passzív lipid, majd kalcium akkumuláción alapuló jelenségnek tartották, az utóbbi időben egyre inkább egy dinamikus, korai stádiumban részben reverzibilis, a szervezet válaszreakcióját is magában foglaló, jelentős gyulladásos komponenssel rendelkező aktív folyamatként fogható fel. Az elmúlt évtizedekben a patomechanizmus részletes megismerésével az atheroscleroticus plakkban zajló immuno-inflammatorikus folyamatok jelentősége felértékelődött (2-8).

Már az 1960-as években felismerésre került, hogy az atheroscleroticus plakk sejtes elemeit nagyrészt simaizomsejtek, macrophagok és lymphocyták alkotják (3). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal már gyermekkorban kimutatható, az atherosclerosis legkorábbi jeleit sem mutató artériák intimájában egy mononukleáris sejteket tartalmazó

infiltrátum, ami rezidens macrophagokból, dendritikus sejtekből, hízósejtekből és nagyjából α/β , kisebbrészt γ/δ T sejt receptort (TCR) expresszáló CD4 pozitív T sejtekből áll. A fenti sejtek előfordulási gyakorisága az atherosclerosis predilekciós helyein - az elágazási pontokon, bifurkációkban, a görbe szakaszok konvex felszínén – jelentősen emelkedett (3). Az atheroscleroticus plakk korai gyermekkorban kezdődő kialakulásának, több évtizedes evolúciójának, terminálisan a plakk rupturájának a szövettani vizsgálatok alapján nincs olyan lépése, melyben ne jutna jelentős szerep az elváltozást infiltráló gyulladásos sejteknek (4). A jelenleg leginkább elfogadott modell alapján az atherosclerosis egy érfalban történő lipid retenció, oxidáció, modifikáció által provokált adekvát, de nem megfelelően kontrollált krónikus gyulladásos folyamat, ami végső soron az artériák thrombosisához és stenosisához vezet (5, 6). A gyulladásos komponens jelentősége a hyperlipidaemia mértékétől, egyéb cardiovascularis (CV) rizikófaktoroktól, alapbetegségtől függően változó jelentőségű, mind az innate, mind az adaptív immunitás szerepe egyértelműnek tekinthető (9, 10). Extrém esetben egyéb CV rizikófaktor hiányában, lipid retenció nélkül is kialakulhat immuno-inflammatorikus patogenezisű obliteratív vasculopathia, melynek tipikus példája a szívtranszplantációt követően évek alatt kifejlődő, szokványos immunszuppresszív kezelésre rezisztens graft arteriosclerosis, az allograft vasculopathia (11, 12).

Az atherosclerosis kezdeti, még potenciálisan reverzibilis lépéseinek kulcsszereplője az endothel, valamint az ezt körülvevő mikrokörnyezet, az artériák intimája. Nem aktivált endothelsejtek az intercelluláris adhézios molekula 1 (ICAM-1) kivételével adhézios molekulát alig expresszálnak, ezt is igen kis denzitással. Minden olyan tényező, ami az endothel sejtekben egy nukleáris faktort, az NF κ B-t aktiválja, az adhézios molekulák, integrinek, interleukinek, valamint kemoattraktánsok, így a vascularis sejtadhézios molekula 1 (VCAM-1), ICAM-1, E-selectin, P-selectin, interleukin-6 (IL-6), IL-8, monocyta

chemoattractans protein 1 (MCP-1), macrophag kolónia-stimuláló faktor (M-CSF), CD40 és a szöveti faktor (tissue factor: TF) fokozott expresszióját okozza. Az NF κ B-t közvetlenül a hidrogénperoxid, közvetetten pedig az IL-1, tumor nekrosis faktor α (TNF- α), IL-4, bakteriális endotoxinok (lipopoliszacharid, LPS), minimálisan modifikált LDL (mmLDL), glikozilált fehérjék (AGEs), homocisztein képes indukálni (5-7, 13). Endothel aktivációhoz vezet az immunkomplexek direkt kapcsolódása is. A hemodinamikai faktorok is jelentősen befolyásolják az endothel funkcionális állapotát: lamináris áramlás csökkenti adhéziós molekulák megjelenését, míg az alacsony, vagy oszcillatórikusan változó nyíróerőknek kitett helyeken endothel diszfunkció alakul ki (13). Az endothel sejtek aktivált állapota a leukocyták kitapadásához, gördüléséhez majd diapedesiséhez vezet, ezzel lehetőséget adnak a gyulladásos válasz beindulásának, a zsíros csík (fatty streak) kialakulásának (6, 11).

Az endothel diszfunkció reverzibilis állapot, in vivo is kiváltható, aminek típusos kísérletes példája a Salmonella typhi oltást követően kialakuló szisztémás gyulladásos válaszreakció és az ehhez társuló átmeneti, de jelentős endothel diszfunkció (14). Az akut gyulladás által kiváltott endothel diszfunkció mind aspirin mind atorvastatin előkezeléssel megelőzhető (15, 16)

A fenti eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy az atheroscleroticus események első manifestációja az endothel sejtek diszfunkciója, ami az endothelium csökkent nitrogén monoxid (NO) termelési képességével jellemezhető (17). Az elmúlt két évtizedben több olyan funkcionális tesztet is kifejlesztettek, melyek segítségével a csökkent NO termelési képesség alapján in vivo mérhetővé vált az endothel funkcionális állapota (lásd később).

Az atherosclerosis gyulladásos elméletének a kutatásának jelentős lökést adott az utóbbi évtizedekben közszájon forgó tézis, mely szerint az ischaemiás szívbetegség (ISZB) megjelenése mindössze 50%-ban magyarázható a klasszikus – framinghami – CV rizikófaktorokkal, mint a hypertonia, dyslipidaemia, diabetes mellitus, fizikai inaktivitás és a

dohányzás. Mértéktartó metaanalízisek alapján azonban a klasszikus rizikófaktorok az ISZB prevalenciájának legalább a 75%-áért tehetők felelőssé, így a fenti „szabály” egyértelműen elvethető (18, 19). Ennek ellenére egyre több „nem klasszikus” CV rizikófaktor került leírásra, melyek jelentős része az atherosclerosis gyulladásos biomarkerei közé tartozik (20). A teljesség igénye nélkül az alábbi biomarkerek utalnak az atherosclerosis folyamatának és a gyulladásnak a szoros kapcsolatára: VCAM-1, TNF- α , IL-1, IL-18, matrix metalloproteinázok (pl. MMP-9), IL-6, CD40L, myeloid-related protein (MRP) 8/14, adiponectin, C-reaktív protein (CRP), plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1), fibrinogén. Nagy prospektív vizsgálatok alapján a fenti laborparaméterek mindegyike alkalmas a későbbi CV események előrejelzésére (21). A mindennapi gyakorlat számára a mérési metodikát, a standardizálhatóságot, az elérhetőséget, az árat, a plazma féléletidőt, a cirkadián ingadozásokat is figyelembe véve leginkább a magas szenzitivitású módszerrel meghatározott CRP (hsCRP) emelhető ki, mely mind önmagában, mind a lipid paraméterekkel együtt kiváló prediktora egy későbbi, atherosclerosis-hoz társuló esemény bekövetkeztének (22).

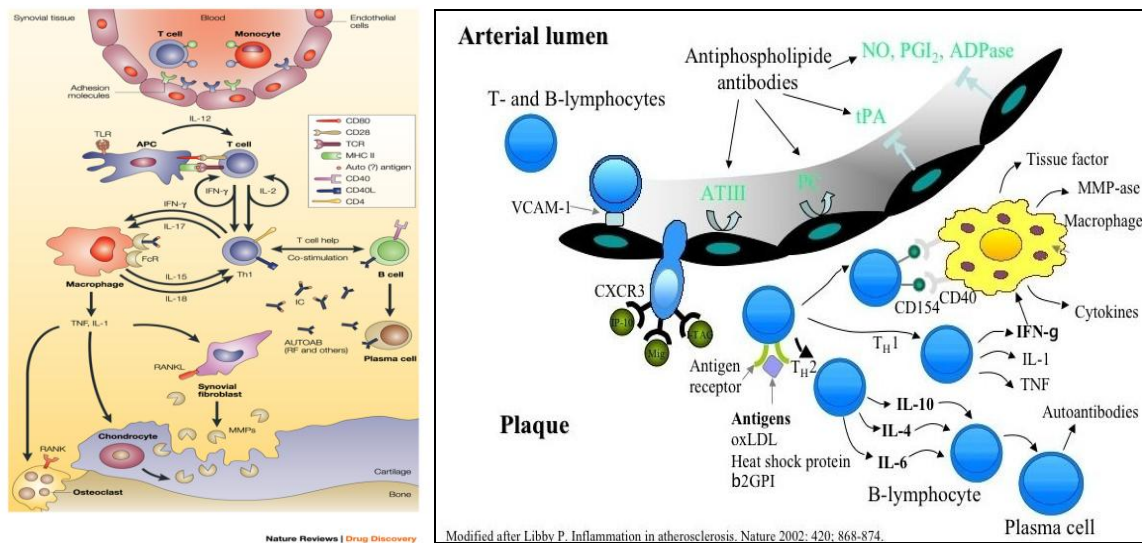
1.3. Az gyulladásos betegségek és az atherosclerosis epidemiológiája

Az akut és krónikus gyulladásos folyamatok szerepét az atherosclerosis patogenezisében több nagy epidemiológiai vizsgálat is alátámasztja. Egy, az Egyesült Államokban végzett felmérés alapján az akut myocardialis infarctus (AMI) incidenciája a gyakori felső légúti hurutokkal járó téli hónapokban jelentősen emelkedik a nyári hónapokhoz képest (23). Az influenza elleni vakcináció egy igen nagy betegszámot alkalmazó, 65 év felettiekre kiterjedő felmérés alapján a stroke rizikóját 16-23%-kal, a szívbetegségeket 19%-kal csökkenti (24). Kapcsolatot találtak az atherosclerosis progressziója és több patogén kórokozó között, mint a cytomegalovírus, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*,

Porphyromonas gingivalis (25). Utóbbi például a krónikus periodontitis kórokozójaként hozható kapcsolatba az atherosclerosis folyamatával (26), és újabb vizsgálatok alapján a baktérium által termelt α -enolase elleni citrullinált autoantitest révén a rheumatoid arthritis pathogenezisében is komoly szerepet játszhat (27). Hasonlóan komplex a patomechanizmusa az immun mediált krónikus gyulladásos betegségekben illetve a szisztémás autoimmun betegségekben észlelt korai, akcelerált atherosclerosisnak.

Demográfiai és patológiai adatok a szisztémás lupus erythematosus (SLE) tekintetében már a múlt század 70-es éveinek végén felhívták a figyelmet a szisztémás autoimmun betegségekben megfigyelhető korai akcelerált atherosclerosisra és az ehhez kapcsolódóan magas cardio- és cerebrovascularis mortalitásra (28, 29), ami majd két évtized után ismételten a figyelem középpontjába került (30). A gyulladásos autoimmun-reumatológiai betegségek közül a primer antiphospholipid szindróma (APS), a szisztémás sclerosis (SSc), dermatomyositis (DM/PM), a spondylitis ankylopoetica (SPA), az arthritis psoriatica (PsA), a szisztémás vasculitisek és gyulladásos aorta aneurysmák esetében ismert az akcelerált atherosclerosisra való hajlam (31-40), amit munkacsoportunk ezen kórképekben végzett vizsgálatai is megerősítenek (8, 41-54). Saját vizsgálatunk azt is bizonyította, hogy a szisztémás autoimmun betegségek előfázisában, a nem differenciált collagenosis (NDC) állapotában már kimutatható az endothel károsodás (41).

1.4. Atherosclerosis és vascularis betegség rheumatoid arthritisben



1. ábra Hasonlóságok a rheumatoid synovitis (bal oldali ábra) és az atherosclerosis (jobb oldali ábra) gyulladásos pathogenezisében

Rheumatoid arthritisben (RA) szintén magasabb CV morbiditási és mortalitási adatokat közöltek már az 1950-es években (55), amit a későbbiekben több vizsgálat is megerősített (31, 32, 45, 49, 56-59). Wolfe és munkatársai (60) közleményükben 3501 RA-s beteg 35 éves követése alapján 2,3-szoros standardizált mortalitási rátát (SMR) írtak le, ami a magasabb cardio- és cerebrovascularis mortalitás számlájára írható. Más vizsgálatokban az SMR 1,2-3 között változott, függően az alkalmazott módszertől (56). Avina-Zubieta és munkatársai (61) nemrég megjelent metaanalízisében az RA-ban szenvedő betegek CV mortalitási rizikója 50%-kal magasabb az átlagpopulációénál. Miközben az Egyesült Államokban az átlagpopuláció mortalitási adatai az utóbbi fél évszázadban jelentősen javultak, az RA-ban mért SMR értékek érdemben nem változtak (58). A szövődmények és a közvetlen halálokok megoszlási gyakorisága is jelentősen megváltozott: a korábban sokkal gyakoribb infektiós és mechanikus (pl. atlantoaxialis subluxatio) szövődmények és az amyloidosis helyét átvették az egyéb komorbid tényezők, mint a daganatos betegségek és a CV megbetegedések. Döntően az ischaemiás szívbetegség magas gyakoriságának

köszönhetően a RA-ben szenvedő betegek várható élettartama 5-10 évvel kevesebb az átlagpopulációban várhatónál, és a halálok 25-40%-ban cardio- és cerebrovascularis betegség (58, 61-64).

Az RA és az atherosclerosis is egy krónikus gyulladásos betegségnek tekinthető, a két kórkép patomechanizmusa, mint látni fogjuk, jelentős átfedéseket mutat (1. ábra) (5-7, 31, 32, 64). Egyes szerzők - a reumatológusok szemszögéből - az akcelerált atherosclerosist a RA egyik extraarticularis manifesztációjának tartják, míg kardiológiai szempontból a RA az atherosclerosis egyik független rizikófaktorának tekinthető (8, 31, 32, 49, 59, 65-70). Az atherosclerosis korai jeleként az endothel funkció romlása és a carotis communis intima-media falvastagság (ccIMT) növekedése már a betegség kezdeti stádiumában, a korai RA-es betegek esetében is mérhető, majd effektív kezelés hatására ez jelentős reverzibilitást mutat (69, 71-73).

A fentiek alapján elmondhatjuk, hogy a RA-es betegek életminőségét az ízületi panaszok és a mozgáskorlátozottság, míg az életkilátásait az atheroscleroticus célszervkárosodás, döntően az ischaemiás szívbetegség határozzák meg.

1.5. Tradicionális és gyulladásos rizikófaktorok a rheumatoid arthritishez társuló atherosclerosisban

1.5.1. A klasszikus (framinghami) rizikófaktorok szerepe

Az RA-ban zajló progresszív atherosclerosis eredete összetett, mind a klasszikus, mind a nem-tradicionális rizikófaktorok jelentős szereppel bírnak (1. táblázat). A Nurses' Health Study-ban a RA-ben szenvedő és attól mentes betegcsoportok között a klasszikus rizikófaktorok tekintetében különbség nem volt észlelhető, ennek ellenére a myocardialis

infarctus relatív rizikója a női RA-es betegpopulációban 2,0-3,1-szeresére emelkedett (67, 68). A magasabb relatív rizikó különösen a fiatal, egyéb CV rizikófaktoroktól mentes női betegcsoportban szembetűnő (57). Egy másik vizsgálat alapján a CV események relatív rizikója a tradicionális rizikófaktorok rendezését követően is csak mérsékelten, 3,96-ról 3,17-re csökkent, ami rámutat az addicionális rizikófaktorok, így a szisztémás gyulladásos folyamatok kifejezett jelentőségére (57) (1. táblázat).

1. táblázat Tradicionális és gyulladásos rizikófaktorok az arthritishez társuló atherosclerosis patogenezisében

Tradicionális	- kor - dohányzás - lipid profil - immobilizáció - életmód
Gyulladásos	- akut fázis proteinek (CRP, fibrinogén) - autoantitestek (anti-CCP, RF, anti-oxLDL) - pro-atherogén cytokinek (Th0/Th1) - chemokinek - mátrix metalloproteinázok - sejtadhéziós molekulák - hyperhomocysteinaemia - defektív apoptosis
Iatrogén	- methotrexate - bimodális? - kortikoszteroidok – bimodális?

A klasszikus rizikófaktorok közül az utóbbi években a dohányzás felé irányult a legnagyobb figyelem. Miközben a jól ismert CV rizikófaktor egyes vizsgálatokban a RA-es populációban nem mutatott összefüggést a CV eseményekkel (56, 64), az RA kialakulásának egyik rizikófaktoraként is, és a már kialakult betegségben dózis-dependens módon rontja a RA súlyosságát (74). Ennek hátterében a dohányzás által provokált kifejezett pulmonalis és synovialis protein citrullináció állhat, mely a módosult peptidek/fehérjék a HLA-DR shared-epitóphoz (HLA-DR4) való kapcsolódása révén citrullinált fehérje elleni autoantitest (ACPA) termeléshez vezethet, ami kulcsszereppel bír a RA patogenezisében (74, 75). A fentiek

alapján a dohányzás mind a RA, mind az atherosclerosis kialakulásában kiemelt szerepet játszik, az egyik lehetséges közös pont mindkét betegségben.

A RA-hez társuló krónikus gyulladás magas LDL-C-vel, alacsony HDL-C-vel járó dyslipidaemiához vezet, melynek a progresszív atherosclerosisban betöltött szerepe nem egyértelműen tisztázott (32, 76). A gyulladásos folyamatok a lipid homeosztázisban jelentős minőségi változásokhoz vezetnek: az LDL-C partikulák nagysága, sűrűsége, oxidáltsága káros irányban változik (77). Az erősen atherogén small dense LDL (sdLDL) és lipoprotein (a) (Lp(a)) szintje RA-ben gyakran magasabb (78). A HDL-C szintjének csökkenése mellett a partikula antioxidáns valamint a reverz koleszterin transzport kapacitása is jelentősen csökken a gyulladásos folyamatokban (79). Az antiatherogen paraoxonase (PON), a HDL részeként csökkent mértékben működik RA-ben, a mért aktivitás inverz korrelációt mutat a CRP szinttel (80). A zsírszövetben termelődő adipocytokinek közül az atherogén resistin fokozott és az atheroprotektív hatású adiponectin csökkent termelését észlelték RA-ban (81, 82).

A kóros zsíryanycsere mellett a RA-ben a glükóz háztartás szabályozása is károsodott és inzulin rezisztencia figyelhető meg (83). Chung és munkatársai (84) nemrég közölt munkájukban RA-ben magasabb HOMA (homeostasis model assessment) értékeket mértek, mint SLE-ben. A magasabb inzulin értékek pozitív korrelációt mutattak a vvs szedimentációval (We), a CRP, a TNF- α , az IL-6, szintekkel, a coronaria kalcifikáció mértékével és a betegségaktivitással. A gyulladásos faktorok közül a macrophagok által termelt TNF- α gátolja a vázizmok glükóz felvételét, a zsírsejtekben lipolízist indukál (85, 86), míg a szabad zsírsavak stimulálják a macrophagok TNF- α és IL-6 termelését, ami egy circulus vitiosus kialakulásához vezet (85).

A többi klasszikus CV rizikófaktor (pl. fizikai inaktivitás, obesitas, hypertonia) szerepe a RA-hez társuló akcelerált atherosclerosisban nem tisztázott, ellentmondó adatok állnak rendelkezésre (31, 32, 49).

1.5.2. A szisztémás gyulladás kóroki szerepe

A hyperhomocysteinaemia, mely mind tradicionális, mind gyulladásos rizikófaktornak tekinthető, szintén része lehet a RA-ben észlelt korai atherosclerosisnak (87, 88). A RA-ben az átlagpopulációnál nagyobb gyakorisággal mérhető magasabb homocystein szint, ami szignifikáns pozitív korrelációt mutat a betegség súlyosságával, a CRP és We értékekkel (87). A szérumban homocystein szintek jelentősen mértékben befolyásolhatóak az alapbetegség gyógyszeres kezelésével: a glükokortikoid használata csökkenti (89), míg a methotrexate kezelés a folsav szintjének csökkentésén keresztül emeli a homocystein szérumszintjét (90). Folsav pótlással megelőzhető a methotrexate-tal kezelt RA-es betegekben a hyperhomocysteinaemia kialakulása (91), ennek jelentősége azonban megkérdőjelezhető, mivel nagy vizsgálatok alapján a folsav és B-vitamin szupplementáció az átlagpopulációban a CV események rizikóját nem csökkentette (92, 93).

Úgy tűnik, az akcelerált atherosclerosis legfontosabb rizikófaktora RA-ban nem kontrollált szisztémás gyulladás, azaz az alapbetegség aktivitása (31, 32, 49, 94) (1. táblázat). Az instabil atheroscleroticus plakokban és a RA-es synoviumban zajló gyulladásos folyamatok között szembeötlő a hasonlóság (1. ábra): monocyták/macrophagok, aktivált T sejtek és hízósejtek infiltrálják mindkettőt, a Th1 típusú immunválasznak megfelelő mediátorokat, mint TNF- α -t, IL-6-t, adhéziós molekulákat, matrix metalloproteinázokat (MMP) választanak ki (6, 8, 49, 94-96). Az excesszív citokin szintézis mellett a T sejt szubpopulációk megoszlásának változása is megfigyelhető. A RA-ben magasabb arányban jelennek meg az endothelialis eredetű autoantigénekkal stimulálható CD4⁺/CD28⁻ T sejtek, melyek magas szintje jól korrelált az endothel diszfunkcióval, a carotis intima-media falvastagsággal és a RA extraarticularis manifesztációival (97). CD4⁺ T sejtek CD28 expressziója TNF- α -val gátolható, míg TNF- α antagonisták ezt a hatást felfüggesztik (98). A fent említett lymphocyt

szubtípus az átlagpopulációban is rész vesz a plakk instabilitásának és a rupturájának a patogenezisében (99).

Az RA patogenezisében szerepet vállaló egyik legfontosabb citokinnek, a TNF- α -nak a hatásai a fent említetteken kívül még igen szerteágazóak. A TNF- α blokkolja a nitrogén-monoxid szintetáz (NOS) endogén inhibitorának, az aszimmetrikus dimetil-L-arginin (ADMA) lebontását, melynek magas szintje kiváló jellemzője az oxidatív stressznek és a magas CV mortalitásnak (100, 101). A magas ADMA szintek csökkentik a cirkuláló endothel progenitor sejtek (EPC) számát, ezzel gátolják a károsodott endothel regenerációját (102). RA-ban fokozott ADMA termelést (103), valamint egyébként is alacsony EPC számot és defektív vasculogenezist írtak le (104-107). A TNF- α antagonistá infliximab adására az EPC-ek száma jelentősen emelkedik, míg TNF- α -val gátolható a glükokortikoid által kiváltott EPC szám növekedés RA-es sejtkultúrában (104, 107). A magas TNF- α szérumszint hypercoagulabilis állapothoz vezet, a monocytákon és az endothel sejteken hatására megemelkedik a TF expressziója (108). Még jól kontrollált RA-es betegekben is magasabb fibrinogén, D-dimer, szöveti plazminogén aktivátor antigén és von Willebrand faktor (vWF) szintek mérhetőek (109).

A RA patogenezisében kulcsszereppel bíró cytokinekről, TNF- α -ról és az IL-6-ról időközben bebizonyosodott, hogy nem RA-s populációban is független előrejelzői a későbbi CV eseményeknek (110, 111). Az RA-hoz társuló akcelerált atherosclerosis gyulladásos elméletét támasztja alá az is, hogy a RA-re jellemző magas CV mortalitás összefüggést mutat a betegekben mért CRP és We értékekkel (112). A frissen diagnosztizált polyarthritises betegek 10 éves követéses vizsgálata alapján Goodson és munkatársai (113) az 5 mg/l-es kiindulási CRP szint feletti esetekben a nőknél 4,2-szeres, a férfiaknál 3,9-szeres CV halálozás növekedést találtak.

Jelenlegi elképzelésünk szerint tehát a RA-es synoviumból folyamatosan kiáramló cytokinek, mint a TNF- α és az IL-6, az általuk stimulált akut fázis proteinek (pl. CRP) egy szerteágazó, több szervrendszert is érintő, tartós és mélyreható változást, egy szisztémás gyulladásos állapotot tartanak fenn, ami részben a klasszikus rizikófaktorok segítségével (obesitas, inzulin rezisztencia, atherogén lipid profil), részben egyéb, újabban felismert folyamatok befolyásolásával (hyperhomocysteinaemia, hypercoagulabilis állapot, oxidatív stressz, endothel repair károsítása, endothel diszfunkció) progresszív atherosclerosisishoz vezetnek (114).

Külön figyelmet érdemel a RA-ben észlelt akcelerált atherosclerosisnak az alapbetegség gyógyszeres kezeléséhez fűződő kapcsolata. Egyik oldalról a gyulladásos folyamatok effektív kontrolljával teoretikusan antiatherogén hatás várható, míg a gyógyszerek mellékhatásaként jelentkező számtalan eltéréstől, mint a hypertóniától, a lipid abnormalitásoktól, a homocystein szint emelkedésétől ellentétes irányú, atherogén változások jöhetnek létre. A kortikoszteroidok, betegségmódosító (DMARD) szerek és a biológiai terápia vascularis hatásairól a közelmúltban számos tanulmány jelent meg, melyekre a későbbiekben részletesen is kitérünk (39, 43, 115).

1.6. A vascularis érintettség nem invazív mérési lehetőségei

Az évekig lappangó, alattomosan előrehaladó atheroscleroticus folyamatra gyakran csak a célszervkárosodás megjelenésekor figyelünk fel, azonban az utóbbi időben megjelentek olyan jelenleg még a rutin diagnosztikában nem használt, érzékeny vizsgálómódszerek, melyek segíthetnek a nagy rizikójú betegek kiemelésében. Ezen vizsgálómódszerek részben az atherosclerosis legkorábbi jelét, az endothel diszfunkciót, részben a generalizált atherosclerosis különböző megjelenési formáit (intima-media infiltráció mértéke, illetve érfali

merevség - stiffness) hivatottak kimutatni. A coronaria események megelőzése érdekében a vulnerábilis, de még tüneteket nem okozó plakkok felderítésére is egyre több lehetőség áll rendelkezésünkre (2. táblázat).

1.6.1. Endothel diszfunkció mérésének elvei

A korábbi felfogással ellentétben, mely szerint az endothelium csak egy passzív szemipermeábilis membránként viselkedne, az elmúlt évtizedekben már egy jelentős endocrin és paracrin funkcióval is rendelkező önálló szervként tartjuk számon (116-118). Kulcsszerepet játszik a vascularis homeosztázis fenntartásában, melynek részeként aktívan részt vesz a vazomotor tónus, sejt-érfal interakció, a vascularis permeabilitás, a haemostasis szabályozásában. Az endothelium kontrollálja a thromboticus és a gyulladásos folyamatokat, az artériák remodeling-jét, ezzel jelentősen befolyásolja az atherosclerosis kialakulását, progresszióját, és a szövődmények kialakulását (117-119).

2. táblázat Az endothel diszfunkció és atherosclerosis laboratóriumi és képalkotó mérési lehetőségei (a kérdőjel a kétségbe vonható jelentőségű paramétereket jelzi)

ENDOTHEL DISZFUNKCIÓ

Laboratóriumi módszerek:

- Oxidált LDL
- ADMA
- Endothel progenitor sejtek (CD146+)
- Haemostasis faktorai: von Willebrand faktor (vWF), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), t-PA, PAI-1, fibrinogen?, D-dimer?
- Gyulladásos markerek: CRP, TNF- α , IL-6, CD40L, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, monocyta chemoattraktáns protein-1 (MCP-1), lipoprotein asszociált foszfolipáz A2 (Lp-PLA2)

In vivo módszerek:

Invazív:

- Kvantitatív coronarographia vagy intravascularis ultrahang az epicardialis arteriákba beadott acetylcholin/bradykinin kezelés előtt és után.
- Intraarterialis acetylcholin kezelést követő strain gauge pletysmographia, vagy ultrahang vizsgálat

Nem invazív:

- Az arteria brachialis flow mediált vazodilatációja (FMD)
- Flow mediált MRI
- Salbutamollal végzett pulzushullám analízis (PWA) applanációs tonométerrel
- Salbutamollal végzett digitális pulzuskontúr analízis photoplethysmographiával
- Mikrovaszkuláris: laser Doppler áramlásmérés (postocclusiv reaktív hyperaemia – PORH, acetylcholin iontophoresis), digitális pulzusamplitúdó tonometria
- A retinealis érrendszer vizsgálata

GENERALIZÁLT ATHEROSLEROSIS

- Carotis communis intima-media falvastagság (ccIMT)
- Pulzushullám terjedési sebesség meghatározása (PWV)
- Artériás stiffness paraméterek (augmentációs index, AIX)
- CT vizsgálattal meghatározott coronaria calcium score értékek

SZUBKLINIKUS PLAKKOK

Invazív:

- intravascularis ultrahang (IVUS)

Nem invazív:

- Multislice coronaria CT/CT angiographia
- Cardialis MR
- FDG PET/PET CT vizsgálat
- Molekuláris képalkotó technikák kontrasztos ultrahang vagy nukleáris diagnosztikai módszerekkel összekötve.

Az 1980-as évek óta ismert, hogy az endotheliumban termelődő vasoactiv anyagok egyensúlyi állapota felelős a vascularis tónus fenntartásáért. Az endothel függő relaxáló faktorok (EDRF) közül kiemelt jelentőségű a NO, mely mediátor a meghatározó eleme az endothel funkcionális épségének, abszolút vagy relatív hiánya endothel diszfunkció formájában jelenik meg (119). A konstitucionálisan az érfalban jelen lévő nitrogén monoxid szintetáz (eNOS) által termelt NO a vasoactiv funkcióján kívül egy antiatherogén molekulának tekinthető: gátolja a simaizomsejtek proliferációját, az adhézis molekulák expresszióját, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék aggregációját (116). Lamináris nyíróerő, vasoactiv ágensek (pl. acethylcholin, bradykinin, P-anyag) hatására az eNOS enzim NO-t szintetizál, mely parakrin módon a közeli simaizomsejtekben a cGMP termelődése révén relaxációhoz, így vasodilatatiohoz vezet (116). Ludmer és munkatársai (120) már 1986-ban bevezették a klinikumba az endothel funkció úttörő vizsgálómódszerét: coronarographia során intraarterialisan adagoltak acethylcholint, melynek hatására az ép erekben vasodilatatio, atheroscleroticus, károsodott endothellel rendelkező erekben megfelelő mértékű NO termelődés hiányában vasoconstrictio alakult ki. A fenti módszer azonban az invazivitása, az acethylcholin káros mellékhatásai miatt a rutinszerű, széleskörű használatra alkalmatlannak bizonyult. Celermajer és munkatársai (121) 1992-ben közöltek egy nagy feloldású ultrahang készülék segítségével elvégezhető endothel funkciós vizsgálatot, melynek során a brachialis artéria átmérőváltozását detektálták a hirtelen megemelkedő nyírófeszültség (flow mediated vasodilatation /FMD/-endothel dependens), illetve direkt vazodilatátor (sublingualis nitrát-endothel independens) hatására. Anderson és munkatársai (122) néhány év múlva bizonyították, hogy az invazív, coronarographia során mért endothel funkció szoros összefüggést mutat az a. brachialison mért értékekkel. Az endothel funkció jellemzésére az évek során számtalan biomarker és funkcionális teszt került kifejlesztésre (2. táblázat), azonban a költségeket, az elérhetőséget, a klinikai alkalmazhatóságot, az invazivitást és az

ismételhetőség szempontjait is figyelembe véve az a. brachialis ultrahanggal mért FMD-ja a leginkább elfogadható metódus (121, 123, 124).

Az endothel funkcionális állapotát a CV rizikófaktorokon kívül több, fiziológiás körülmények között is előforduló tényező befolyásolja. A mért értékek standard környezet biztosítása mellett is jelentős cirkadián ingadozást mutatnak (3. táblázat) (124). A megfelelő reprodukálhatóság érdekében szükségszerűvé vált a módszer standardizálása, így az évtized elején megjelentek mind a nemzetközi, mind a hazai szakirodalomban a vizsgálatok megtervezését és kivitelezését jelentősen segítő irányelvek (100, 124, 125)

A standard körülmények között elvégzett nagy esetszámú vizsgálatok alapján az a. brachialison mért FMD alkalmas a későbbi CV események előrejelzésére (126, 127). Schroeder és munkatársai (128) eredményei alapján angina pectoris fennállása esetén az a. brachialison mért FMD 4,5%-os cutoff értéken 71%-os szenzitivitással és 81%-os specificitással jelzi az ISZB jelenlétét, így a kis rizikójú betegek kivizsgálási protokolljában segítséget jelenthet a coronarographia indikációjának a felállításában. Magas rizikójú betegekben az érsebészeti beavatkozást követő CV események bekövetkeztét kiváló érzékenységgel jelzi (129). A neurocardiogen syncope diagnosztikájában is felhasználható az endothel functio lemerése, pozitív esetben gyakran magas értékek észlelhetők. Az objektív eredmények eléréséhez szigorúan állandó körülményeket szükséges biztosítani, ami a módszer mindennapi klinikai alkalmazhatóságát jelentősen beszűkíti. További nehézséget jelent az individualis esetek interpretációjában a pontos normál és kóros értékek hiánya. Mértékadó forrás alapján a nyugalmi átmérőhöz viszonyított 5% alatti átmérőnövekedés egyértelműen kórosnak tekinthető, míg a 7-10% közé esik a normál tartomány (124). Több hosszútávú prospektív vizsgálatban azonban a 10% feletti értékek esetén találtak a kemény végpontokban jelentős javulást, így az általánosan elfogadott elvek szerint a 10% feletti FMD értékek esetén beszélhetünk egyértelműen megtartott endothel funkcióról (124). A fenti

határértékek definiálásakor azonban nem vették figyelembe, hogy az FMD kor- és nemfüggő érték, így az ajánlott cutoff értékek alkalmazása mellett az endothel funkció meghatározása csak durva közelítésnek tekinthető. Ennek megfelelően a fentiekben említett indikációs körön kívül az a. brachialison mért FMD meghatározásának individualis esetekben alacsony a diagnosztikus „erőssége”, így elvégzése experimentalis körülmények között javasolt, leginkább hosszú távú vizsgálatokban, a gyógyszeres kezelés hatékonyságának lemérésére (130).

3. táblázat Az endothel funkciót és annak mérését befolyásoló tényezők

Fiziológiás tényezők	Pathológiás tényezők
Kor	Hypertonia betegség
Nem, női nem esetén menstruációs ciklus	Diabetes mellitus
Hormonok (katecholaminok, ösztrogén)	Hypercholesterinaemia
Külső hőmérséklet	Obesitas
Étkezés	Ischaemiás szívbetegség
Vasoactiv anyagok (kávé, tea, dohány)	Dohányzás
Fizikai terhelés	Hyperhomocysteinaemia
Mentális stressz	Vasoactiv gyógyszeres kezelés
Cirkadián ritmus (annak felborulása– éjszakai műszak, hosszú repülőút)	Alacsony születési testtömeg
	Diabetes mellitusra vagy ISZB-re pozitív családi anamnesis

1.6.2. A carotis atherosclerosis mérése

Az elmúlt évtizedekben a szubklinikus atherosclerosis kimutatására az a. brachialison mért FMD mellett egy szintén ultrahang technikán alapuló, nem invazív, az FMD hátrányait részben kiküszöbölő vizsgálmódszer, az a. carotis communison mért intima-media falvastagság (ccIMT) került a figyelem középpontjába. Az a. carotis communis távolabbi falán magas feloldású B-mód ultrahanggal mért ccIMT (a lumen felőli első és második echogén vonal távolsága) Pignoli és munkatársai (131) eredményei alapján kiválóan reprezentálja az autopsziás minták mikroszkópos feldolgozásakor mért intima-media

falvastagságot. A ccIMT növekedése mind az intima, mind a media, valamint mindkettő együttes hypertrophiájának a következménye lehet, a kor előrehaladtával jelentkező falvastagodás azonban kórbonctani vizsgálatok alapján egyértelműen az intima hypertrophiájának köszönhető (131). A ccIMT mértéke az alacsonyabb tartományban (közelítőleg az 1 mm alatti értékek esetén) a belső, a külső lumen valamint a ccIMT értékek összevetése alapján sokkal szorosabb összefüggést mutat a hemodinamikai tényezőkkel és az érrendszer generalizált atheroscleroticus „terheltségével”, mint a lokális atherosclerosis mértékével (132, 133). A Rotterdam vizsgálat eredményei alapján a ccIMT kiválóan reprezentálja az a. carotis communistól distálisan elhelyezkedő carotis rendszer, az alsó végtagi artériák atheroscleroticus érintettségét, összefüggést mutat a későbbi myocardialis infarctus előfordulási gyakoriságával (132, 134-136). Nagy betegszámú prospektív vizsgálatok, valamint ezek metaanalízise alapján a ccIMT pozitív korrelációt mutat a későbbi CV események előfordulási gyakoriságával, prediktív értéke hasonló értékű a carotis rendszerben megjelenő plakkokéval (132, 134, 135, 137, 138). A ccIMT ultrahangos vizsgálata nem invazív, szenzitív, a külső körülményektől független módszer, megfelelően elsajátított technikával kivitelezve a reprodukálhatósága kiváló (139-141). A mérési hiba döntően vizsgálófüggő, ami megfelelő tréning, a guideline-ok pontos betartása, az egységesített nomenklátúra használata esetén jelentősen csökkenthető. A legutóbbi Egyesült Államok-beli ajánlás már tartalmazza a korra, nemre és szubpopulációkra illesztett ccIMT értékeket percentilis formában 10 éves lebontásban. A 75 feletti percentilis értékek esetén beszélhetünk magas CV rizikóról, így a ccIMT meghatározása individuális esetekben is könnyen alkalmazható (142). Hazai reprezentatív mintán alapuló percentilis értékek, görbék jelenleg nem állnak rendelkezésre, ami a módszer széles körű magyarországi használatát jelentősen korlátozza.

A jelenlegi ajánlások alapján javasolt a carotisok UH vizsgálatának elvégzése a primer prevenció stratégia részeként:

- A közepes rizikócsoporthoz tartozó személyek esetében ismert atheroscleroticus célszervkárosodás hiányában.
- Pozitív családi anamnesis esetén.
- 60 év alatti személyeknél egy súlyos fokban jelen lévő rizikófaktor jelenlétekor (pl. súlyos fokú dyslipidaemia).
- 60 év alatti, legalább 2 rizikófaktorral rendelkező nők esetében.

Már kimutatott cardiovascularis betegség fennállásakor, terápiás változtatást potenciálisan nem igénylő esetekben, illetve a gyógyszeres kezelés hatékonyságának le mérésére sorozatos vizsgálatok végzése nem javasolt (142).

A ccIMT és az FMD Matsushima és munkatársai (143) vizsgálatai alapján legalább azonos diagnosztikus pontossággal jelzi a coronaria betegség súlyosságát, mint a konvencionális terheléses EKG vizsgálat, bár a betegek követéses vizsgálata során a terheléses EKG és az FMD prognosztikus értéke a CV események előrejelzésében jobbnak bizonyult a ccIMT-nél (126). Furumoto és munkatársai (144) vizsgálata alapján az a. brachialison mért FMD a ccIMT-hez képest korábbi stádiumban jelzi az ISZB kialakulását.

Összességében elmondhatjuk, hogy az FMD – mint funkcionális vizsgálat - igen szenzitív paraméternek tekinthető, azonban a széles körű használatát erősen beszűkíti a betegtől, a vizsgálótól és a vizsgálati körülményektől erősen függő alacsonyabb reprodukálhatósága, a széles körű konszenzuson alapuló normál és kóros értékek hiánya. A ccIMT morfológiai vizsgálmódszerként sokkal stabilabb, jobban reprodukálható paraméter, egyértelműen definiáltak a kóros értékek, érzékenység szempontjából azonban alulmarad az FMD-vel szemben.

2. Célkitűzések

I. vizsgálat

Keresztmetszeti vizsgálatunk során meghatároztuk RA-ban szenvedő betegeken és átlagpopuláció esetében az FMD, a nitrát mediált vazodilatatio (NMD) és a ccIMT mértékét. Az RA-s populációban rutin laborparaméterek, szolubilis cytokin, lymphocita szubpopuláció vizsgálatok történtek.

Kíváncsiak voltunk arra, hogy a magyar RA-s populációban kimutathatóak-e a korai, szubklinikus atherosclerosis jelei. Összefüggést kerestünk a mért vascularis, anyagcsere és egyéb laborparaméterek, a betegség aktivitása, és a kórtörténetben szereplő adatok között. A nyert eredmények alapján célunk volt megvizsgálni, hogy a krónikus gyulladás hogyan befolyásolja RA-ben az atherosclerosis progresszióját, milyen citokinek és lymphocita szubpopulációk esetében találunk korrelációt az akcelerált atherosclerosis-sal, a Th1/Th2 típusú immunválasz, jellegzetes cytokin profil kapcsolatba hozható-e az RA-ben észlelt korai atherosclerosis-sal.

II. vizsgálat

Longitudinális vizsgálatunkban modern, biológiai terápiában részesülő RA-es betegeknél követtük a klinikai választ, az endothel funkciót és a ccIMT-t. Elemeztük, hogy a RA gyógyszeres palettájára frissen felkerült, döntően Th2 típusú támadáspontú biologikum, a B sejteket gátló CD20 elleni antitest (rituximab) milyen hatással van a szubklinikus atherosclerosisra és hogyan befolyásolja az anyagcsere-paramétereket.

III. vizsgálat

A korai atherosclerosis jelei az irodalmi adatok alapján már a RA tüneteinek a jelentkezése után, az úgynevezett korai RA állapotában is megjelennek. A betegségnek ebben a stádiumában még nem kell számolnunk a fokozódó immobilitás, a romló anyagcsereprofil és a tartós gyógyszeres kezelés mellékhatásainak következtében kialakult atherosclerosis rizikóval, így leginkább a gyulladásos folyamatok uralják a klinikai képet. Követésező vizsgálatuk során elvégeztük a diagnózis felállítását követően, majd rekombináns humán anti-TNF- α antitest (adalimumab) kezelés mellett a betegek FMD és ccIMT vizsgálatait, követtük egy szolubilis endothel funkciós marker, a vWF szérumszintjét is.

Elemeztük, hogy reverzibilisnek tekinthető-e a betegség korai stádiumában jelentkező szubklinikus atherosclerosis és miként hat a korai agresszív biológiai kezelés az endothel diszfunkcióra. A fenti adatokból megíósolható a korai biológiai terápia hatása a késői szövödményekre.

3. Betegek és módszerek

3.1. I. vizsgálat

3.1.1. Betegek és kontrollok

Az I. vizsgálatba 52 RA-es beteget (40 nő és 12 férfi, átlagéletkor: 51 ± 12 év, 23-77 év közöttiek) és 40 korban és nemben illesztett egészséges kontroll személyt (31 nő és 9 férfi, átlagéletkor: 50 ± 10 év, 26-76 év közöttiek) vontunk be. A betegekben az RA átlagos fennállása 10.5 ± 8.5 év (2-34 év) volt.

Mindegyik beteg kimerítette az Amerikai Reumatológusok Kollégiumának (ACR) klasszifikációs kritériumait (145). Az RA-es betegeket a DEOEC Reumatológiai Tanszékén gondozott közel 700 RA-es betegből véletlenszerűen választottuk ki.

A vizsgálatba kizárólag atheroscleroticus célszervkárosodástól mentes, csak szubklinikus atherosclerosissal rendelkező betegeket kívántunk beválasztani, ezért a kizárási kritériumok között szerepelt az ismert CV vagy cerebrovascularis betegség, hypertonia betegség (vérnyomás $>140/90$ Hgmm), diabetes mellitus, dohányzás, obesitas (testtömegindex, BMI ≥ 30 kg/m²), rheumatoid vasculitis, akut vagy szubakut infekció, veseelégtelenség (szérum kreatinin ≥ 117 mmol/l és/vagy GFR < 60 ml/perc). A betegek és a kontroll populáció tagjai is éhomi állapotban kerültek vizsgálatra, 24 órán belül nem dohányoztak, alkoholt, antioxidánst nem fogyasztottak, vazóaktív kezelésben nem részesültek. A vizsgálat időpontjában 28 beteg részesült methotrexate (10-25 mg hetente), 7 beteg leflunomide (napi dózis 20 mg), 4 sulfasalazine (napi dózis 2000 mg), 1 cyclosporin A (napi adag 3 mg/testsúlykg) monoterápiában). 10 beteg TNF- α blokkoló és methotrexate kombinációs kezelést, 1 beteg leflunomide-methotrexate, 1 beteg sulfasalazine-methotrexate kombinációs kezelést kapott. Szisztémás glükokortikoid kezelés – ennek a potenciálisan atherogén szerepére való tekintettel – a vizsgálatot megelőző 3 hónapban a betegek gyógyszerelésében nem szerepelt.

Sem a kontroll, sem a RA-es csoportba nem került be aspirin, clopidogrel, heparin és annak származékai valamint K-vitamin antagonistá kezelésben részesülő személy. A kontroll populáció tagjai a kórházi osztály dolgozói, azok rokonai és a látogatók közül kerültek ki a betegpopuláció korának, nemének és a klasszikus rizikófaktoroknak megfelelően. Minden RA-es beteg és kontroll személy részletes felvilágosítást követően írásban beleegyezett a vizsgálatban való részvételbe. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Etikai Bizottsága engedélyét a vizsgálat elvégzéséhez beszereztük.

3.1.2. Anamnézis, fizikális és rutin laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálat napján a beteg kórtörténetét, gyógyszerelését részletesen áttekintettük, alapos fizikális vizsgálatban részesültek. Rögzítettük a vizsgált személyek demográfiai adatait, a betegség tartamát, a gyógyszeres kezelési szokásokat. Validált mérőműszerrel testmagasság, testtömeg, szisztolés és diasztolés vérnyomásmérésre, valamint testtömegindex számításra ($BMI = \text{kilogrammban mért testtömeg osztva a méterben mért testmagasság négyzetével}$) került sor. Reggeli első vizeletből Uricont S vizelet-analizátorral rutin vizeletvizsgálatot végeztünk. Éhomi mintavétel történt a vizsgálat napján reggel 8 és 11 óra között, ami tartalmazta a vérkép, vese- és májfunkciós vizsgálatokat, a szérumban a glükózt, lipideket (összkoleszterin, LDL-C, HDL-C, triglicerid szérumszintek).

3.1.3. Anyagcsere laborvizsgálatok

Az I. vizsgálatban a vascularis eltéréseket az RA-s betegekben számos egyéb laborparaméterrel hoztuk összefüggésbe. Az anyagcsere-paraméterek közül a szérumban a Lp(a) mérése latex-érzékenyített immunturbidimetriával (Roche), a plazma homocystein

meghatározása fluoreszcens polarizációs immunoesszével (FPIA, Abbott) történt. A szérumban apoprotein A (ApoA) és ApoB szintek lemerése immunturbidimetria segítségével történt meg, melynek során Tina-Quant ApoA és ApoB reagensek (Roche) és Cobas Integra 700 analízátor (Roche) kerültek alkalmazásra. A plazma folsav (5-MTHF) koncentráció ioncsapda esszével, a szérumban B12 vitamin koncentráció mikropartikularis enzim intrinsic factor esszével (mindkettő Abbott Diagnostics) került lemerésre.

A paraoxonáz 1 (PON-1) aktivitás meghatározása során szubsztrátként paraoxont (O,O-dietyl-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma) alkalmaztak és 412 nm hullámhosszon mérték a 4-nitrofenol képződése során észlelhető abszorbancia változást. Egységnyi PON-1 aktivitásnak az felel meg, amikor 1 nmol 4-nitrofenol képződik egy perc alatt.

A fenti laborvizsgálatokat az I. sz. Belgyógyászati Klinika laboratóriuma illetve a DEOEC központi laboratóriuma végezte el.

3.1.4. Immunszerológiai vizsgálatok

Az RA immunlaboratóriumi markerei közül a szérumban IgM rheumatoid faktor (RF) és a hsCRP meghatározása kvantitatív nefelometriával (Cobas Mira Plus, Roche), RF és CRP reagensek használatával (mindkettő Dialab) történt. A szérumban IgM RF szintje 50 IU/ml, a hsCRP szintje 5 mg/l fölött tekinthető emelkedettnek. Az ACPA meghatározására 2. generációs anti-CCP (anti-CCP2) ELISA tesztet (Immunoscan-RA CCP2 ELISA, EuroDiagnostica) használtunk. Az esszét a gyártó protokollja szerint végeztük. Anti-CCP pozitívitás >25 IU/ml szérumban koncentráció esetén teljesül.

Egyéb immunlaboratóriumi vizsgálatok közül a szérumban össz-IgA, -IgG és -IgM koncentrációt turbidimetriával (Dialab), az antinukleáris antitesteket (ANA) Hep-2 sejteken immunfluoreszcenciával, a kettősszájú DNS elleni autoantitesteket (anti-dsDNA) EIA kittel

(BioSystems) határoztuk meg. Az össz-komplement aktivitást (CH_{50}), azaz a klasszikus útvonal hemolitikus aktivitását 96-lyukú mikrolemezeken mértük és az eredményeket hemolitikus egységekben adtuk meg. A komplement C3 és C4 faktorok szérumszintjét nefelometriával (Behring), a keringő immunkomplex (CIC) koncentrációt polietilén-glikol (PEG) precipitációval, az antifoszfolipid antitestek, vagyis az anti- β 2-glycoprotein I ($\alpha\beta$ 2GPI) és anti-kardiolipin (aKL) koncentrációját kommersziális ELISA kitékkel (Orgentec) mértük. Az anti-oxLDL antitestek meghatározása enzim immunoesszével (Immco) történt a gyártó útmutatásai szerint. Számos keringő cytokin (TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, interferon- γ [IFN- γ], transzformáló növekedési faktor β [TGF- β]) szérumszintjét ELISA-val határoztuk meg (R&D Systems).

3.1.5. Sejtes vizsgálatok

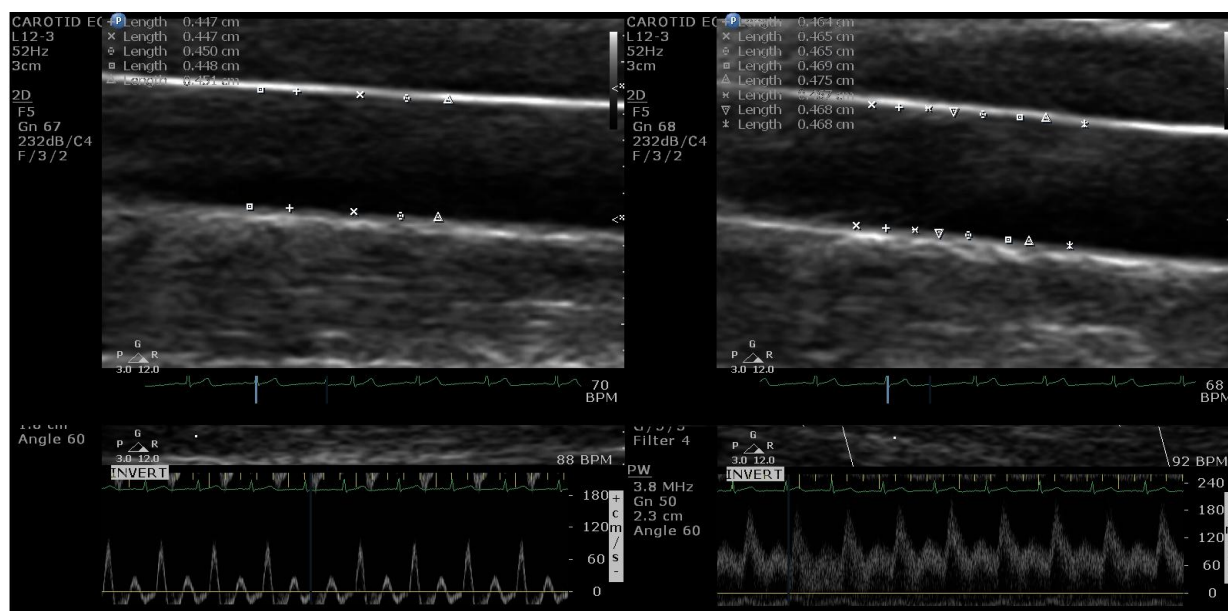
A lymphocyta szubpopulációk (T helper, citotoxikus T, natural killer T sejt - NKT, B NK sejtek) és aktivált T-sejtek vizsgálata sejtfelszíni markerek ellen termelt monoklonális antitestek CD3, CD4, CD8, CD19 és CD56 (BD Biosciences, San Diego, CA, USA és Immunotech, Marseille, Franciaország) felhasználásával, heparinnal alvadásgátolt vérmintából történt áramlási citométerrel. Vizsgáltuk a T-lymphocyta aktivációs markerek, mint HLA-DR és CD69 expressziójának mértékét is a CD3⁺ sejteken (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). A méréseket Coulter EPICS XL áramlási citométerrel végeztük (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA), a feldolgozás Coulter Q-PREP protokoll és rendszer alapján történt. A lymphocyták, monocyták és granulocyták szeparálása méret és granuláltság alapján történt, minden mérés során ötezer lymphocyta értékelésére került sor. A lymphocyta szubpopulációk arányát százalékban illetve abszolút értékben adtuk meg. Emellett a Th0 (CD4⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁺), Th1 (CD4⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁻), Th2 (CD4⁺/IFN- γ ⁻/IL-4⁺), Tc0 (CD8⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁺), Tc1 (CD8⁺/IFN- γ ⁺/IL-4⁻) és Tc2 (CD8⁺/IFN- γ ⁻/IL-4⁺) alcsoportok megoszlását és

abszolút számát is meghatároztuk. Az anti-human IFN- γ -FITC és IL-4-PE antitestek gyártója a Becton-Dickinson. A felsorolt összes immunológiai vizsgálat a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában történt.

3.1.6. Arteria brachialis FMD és NMD mérés

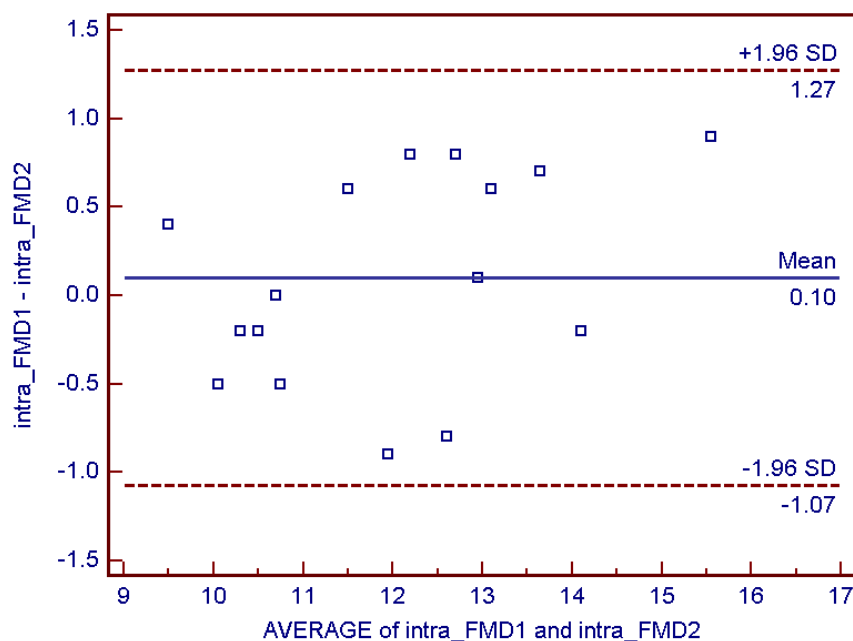
Az endothel funkció vizsgálatára az a. brachialis áramlás mediálta vasodilatatiojának az ultrahangos meghatározásával került sor a nemzetközi és hazai konszenzusnak megfelelően (121, 124, 125). Az endothel-dependens vasodilatatiót reaktív hyperaemia kiváltásával (FMD), majd az endothel-independens értágulatot sublingualis nitroglicerinnel adagolásával (NMD) értük el. A vizsgálatot a délelőtti órákban egyéjszakás éhezést követően, légkondicionált, 21°C-os állandó hőmérsékletű helyiségben, 30 perces nyugodt fekvést követően végezte egyazon személy. A résztvevők nem dohányoztak, a vizsgálat reggelén kávé, teát, antioxidáns vitaminokat nem fogyasztottak, 24 órája vasoactív készítményeket nem vettek be. A vizsgálatot a betegek jobb karján végeztük HP Sonos 5500 (Hewlett Packard) ultrahang készülékkel, 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel, EKG kapuzással. Miután az arteria brachialisról - az egyéni anatómiai viszonyoknak megfelelően - a könyökhajlattól proximálisan 4-7 cm-re hosszmetzeti képet nyertünk, az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsetta 4,5 perces felfújásával, a szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó szupraszisztolés érték fenntartásával, majd annak hirtelen felengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. Az áramlásnövekedést következtében kialakult átmérőváltozásokat 90 másodpercig folyamatosan követtük. 15 perces pihenés után 0,4 mg sublingualis nitroglicerinnel (GTN) adására került sor, majd 3 perces várakozást követően történt meg az endothel-independens vasodilatatio detektálása. A nyert képeket digitálisan rögzítettük, és utólag a nyugalmi, a deflációt követő 60. másodperces, illetve a GTN adása utáni 3-4 perces

maximális átmérőket értékeltük (2. ábra). Az átlagos átmérőt 3 egymást követő szív ciklus R szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg. Az átmérőváltozások abszolút értéként (milliméter) és az alapátmérőhöz viszonyítva százalékos formában kerültek leírásra.



2. ábra Az endothel funkció mérése az FMD meghatározásával. Az a. brachialis nyugalmi átmérője (balra fent) reaktív hyperaemiát követően (ábra alsó területe) endothel dependens vasodilatatiót mutat (jobbra fent). Esetünkben az abszolút FMD 0,215 mm, százalékban kifejezve 4,46%, ami endothel diszfunkcióra utal.

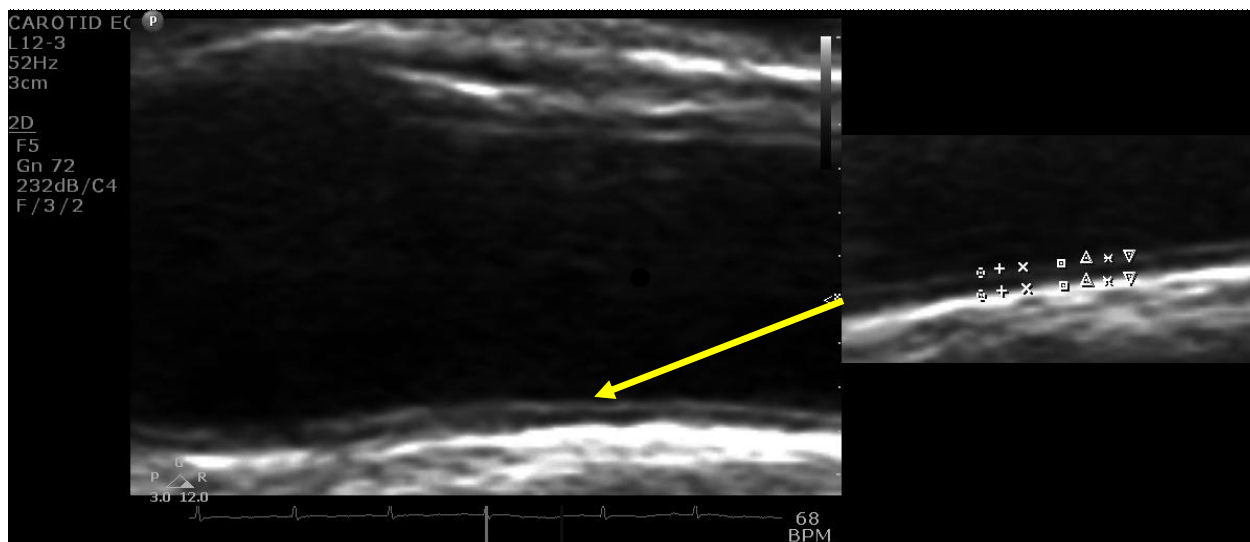
A módszer reprodukálhatóságának a meghatározására a variációs koefficiens (VC), az intraklassz korrelációs koefficiens (ICC) és Bland Altman plot-okat vettük igénybe (a módszer leírását lásd a statisztikai módszerek fejezetben). Az intraobszerver variabilitás becsléséhez 16 beteg esetében, 30 perces várakozást követően, egy személy által egy ülésben ismételten leértékelt FMD értékeket használtuk fel. Az 5%-os VC, a 0,935-ös ICC érték, valamint a Bland-Altman vizsgálat alapján (3. ábra) az FMD intraobszerver variabilitása az általunk alkalmazott körülmények között kiválóan mondható.



3. ábra Az intraobszerver variabilitás meghatározása a Bland-Altman vizsgálattal

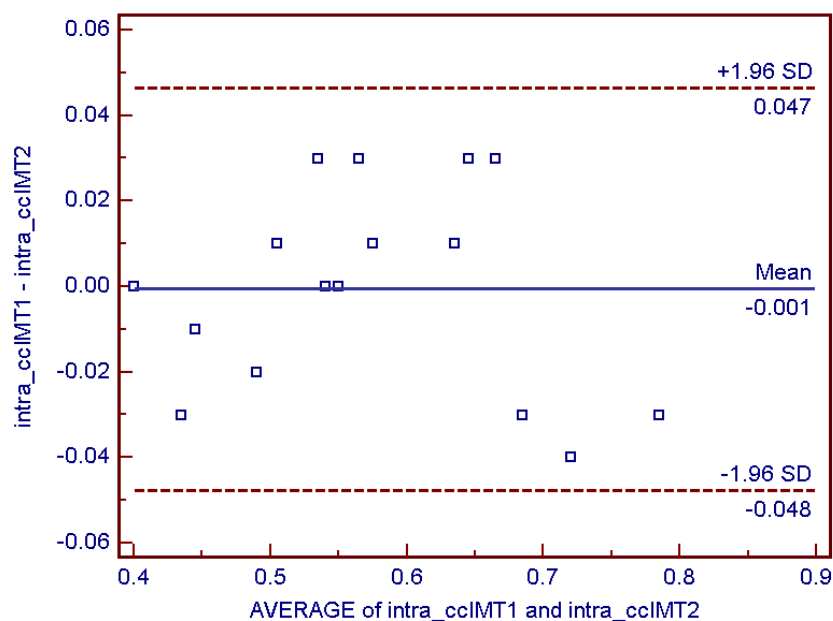
3.1.7 Az *arteria carotis communis intima-media vastagság (ccIMT)* mérése

A nyaki erek ultrahangos vizsgálatát egyazon személy végezte HP Sonos 5500 duplex UH készülékkel, 5-10 MHz-es lineáris transducerrel. Longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk a carotis rendszerről, kétdimenziós, color Doppler, pulzatilis Doppler módszerrel megtörtént a carotis rendszer részletes feltérképezése. Az áttekintő vizsgálatot követően a jelenleg érvényben lévő ajánlásoknak megfelelően került sor a ccIMT vizsgálatok elvégzésére (125, 137, 142). Medio-laterális szondaállásnál hosszmetseti képet nyertünk az arteria carotis communisokról, majd végdiasztolében rögzített nagy nagyítású képen 10 mm-re proximalisan a carotis bulbustól online ccIMT méréseket végeztünk. A ccIMT-t a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogén vonal távolságaként definiáltuk a leading edge módszert követve (4. ábra). Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a mérési eredményeket átlagoltuk, az eredményeket milliméterben adtuk meg.



4. ábra A carotis communis intima-media vastagság (ccIMT) mérése

A módszer reprodukálhatóságának a bizonyítására a ccIMT esetében is sor került az intraobszerver variabilitás meghatározására. Az együlésben, fél óra különbséggel elvégzett ismételt vizsgálatok alapján a módszer variációs koefficiense az adott körülmények között 4,2%, az ICC 0,976. A Bland-Altman plot-ok alapján is az intraobszerver variabilitás kiválónak tekinthető (5. ábra).



5. ábra A ccIMT mérés intraobszerver variabilitásának meghatározása Bland-Altman módszerrel

3.2. II. vizsgálat

3.2.1. Betegek és vizsgálati protokoll

Követéses vizsgálatunkba 5 RA-ben szenvedő nőbeteget (átlagéletkor 41,6 év, 29-56 év) vontunk be, akik kimerítették az ACR RA-re vonatkozó kritériumait (145), az átlagos betegségstartam 5,8 év (1-9 év) volt. Mindegyik beteg egyazon napon (2007. március 1.) részesült első alkalommal az 1000 mg intravénás rituximab kezelésben a gyártó előírásának megfelelően, amit két héttel később 100 mg intravénás methyprednisolon premedikációt követően megismételtünk. Mivel a rituximab Magyarországon másodvonalbeli biológikum, mindegyik beteg részesült korábban legalább egy típusú TNF- α blokkoló kezelésben, amit legalább 3 hónappal a rituximab kezelés előtt elhagytunk. Minden kezelt beteg stabil dózisu (10-20 mg) methotrexate kezelésben részesült legalább 6 hónapon keresztül a vizsgálat kezdete előtt, illetve a vizsgálat során ennek adagolását változatlan mértékben fenntartottuk. A betegekkel kapcsolatos legfontosabbnak adatokat az 4. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgálat kizárási kritériumai és a körülményei az első, keresztmetszeti vizsgálatunkkal teljes mértékben megegyeztek (lásd. Vizsgálat I , Betegek és kontrollok).

4. táblázat A II. vizsgálatba (rituximab kezelés) bevont betegek adatai

Betegek	Életkor (év)	Megelőző TNF- α inhibitor kezelés	Rituximab kezelés kezdete
T.B	38	1. Infliximab, 2006.02.22-2006.05.05. (allergia) 2. Etanercept, 2006.05.10-2006.10.22. (ineffektivitás)	2007.03.01.
E.A.	47	1. Infliximab, 2006.03.14-2006.09.15. (ineffektivitás)	2007.03.01.
L.K.	56	1. Infliximab, 2006.04.11-2006.10.01. (ineffektivitás)	2007.03.01.
M.S. S.	38	1. Adalimumab, 2006.04.24-2006.09.09. (ineffektivitás)	2007.03.01.
A. R.	29	1. Adalimumab, 2006.08.12-2006.09.20. (allergia)	2007.03.01.

3.2.2. Vascularis vizsgálatok

A vizsgálat kezdetén, az első rituximab infúziót megelőzően, 2 héttel később (a második rituximab infúziót megelőzően), majd a 6. és a 16. héten FMD vizsgálatokat végeztünk az a. brachialison. A vizsgálattal együlésben, azonos időpontokban a ccIMT értékek lemerésére is sor került. A vascularis méréseket standardizált körülmények között egyazon vizsgáló végezte el, a korábban leírt módszerrel teljesen megegyező módon (lásd. I. vizsgálat: Endothel funkció vizsgálata és ccIMT lemerése című fejezetben).

3.2.3. Laboratóriumi vizsgálatok

A vascularis vizsgálatokat követően, de a rituximab kezelést megelőzően az első infúzió előtt, a 2. héten, a 6. héten és a 16. héten a betegektől vérmintákat vettünk. A korábban részletezett módszerekkel (lásd. I. vizsgálat: általános laborvizsgálatok, immunszerológiai vizsgálatok) CRP, reumatoid faktor IgM, anti-CCP, összkoleszterin, triglycerid, LDL-C és HDL-C meghatározásokat végeztünk.

3.3. III. vizsgálat

3.3.1. Betegek és vizsgálati protokoll

Nyolc RA-ben szenvedő beteget (6 nő, 2 férfi, átlagéletkor: 37,8 év, 24-69 éve között) vontunk be követéses vizsgálatunkba. A diagnózist az ACR RA-re vonatkozó kritériumrendszere alapján állítottuk fel (145). A RA minden beteg esetében 12 hónapnál rövidebb ideje állt fenn, az átlagos betegségtartam 5,6 hónap (3-12 hónap) volt. Egyik beteg

sem részesült korábban methotrexate kezelésben vagy biológiai terápiában, a vizsgálatot megelőző 3 hónapban kortikoszteroid kezelést nem kaptak. A vizsgálat kizárási kritériumai és a körülményei az első, keresztmetszeti tanulmányunkkal teljes mértékben megegyeztek (lásd. Tanulmány I , Betegek és kontrollok), így ezt az alábbiakban nem részletezzük. A kezelés elindítását megelőzően, majd ezt követően a rendszeres kontrollok során (2., 4., 8. és 12. héten) részletes fizikális vizsgálat történt, felmértük az ízületek állapotát, a DAS28 (Disease activity Score 28 ízület alapján) score segítségével a betegségaktivitást. A vizsgálatot megelőzően elvégzett rutin radiológiai diagnosztika során a kéz és láb röntgenfelvételek alapján mindössze egy beteg esetében sikerült eróziókat kimutatnunk. A betegek legfontosabb kiindulási paramétereit az 5. táblázatban tüntettük fel.

A betegek a vizsgálat során tartósan, változtatlan adagolású, heti 10-15 mg peroralis methotrexate bázisterápiás kezelésben, valamint 2 hetente sc. 40 mg adalimumab kezelésben részesültek.

5. táblázat A III. vizsgálatba (korai adalimumab kezelés) bevont betegek adatai

Beteg	Nem	Kor (év)	Betegségtartam (hónap)	Anti-CCP pozitivitás	Eróziók	CRP (mg/l)	DAS28
P.G	Férfi	69	6	+	-	36,4	6,72
D.S.	Nő	47	12	+	-	25,2	5,76
D.K.I.	Nő	29	3	-	-	7,5	5,35
SZ.B.	Nő	25	4	+	-	156,8	7,22
I.E.	Nő	25	7	+	-	120,0	6,42
T.G.	Férfi	24	3	-	-	56,1	5,21
Z.T.	Nő	36	2	+	+	19,0	6,02
T.J.	Nő	47	8	+	-	2,0	5,12

3.3.2. Vascularis vizsgálatok

A vizsgálat kezdetén, az első adalimumab adagot megelőzően, 2 héttel, 4 héttel, 8 héttel és 12 héttel később a következő adag adalimumab beadását közvetlenül megelőzően

FMD vizsgálatokat végeztünk az a. brachialison. A carotis atherosclerosis várhatóan lassú változása miatt csak a vizsgálat kezdetén, és azt követően 24 héttel történtek ccIMT mérések. A vascularis vizsgálatokat standardizált körülmények között egyazon vizsgáló végezte el, a korábban leírt módszerrel teljesen megegyező módon (lásd. I. vizsgálat: Endothel funkció vizsgálata és ccIMT lemérése című fejezetben).

3.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok

A vascularis vizsgálatokat követően, de az adalimumab adását megelőzően az első injekció előtt, a 2. héten, a 4. héten, a 8. héten és a 12. héten a betegektől vérmintákat vettünk. A korábban részletezett módszerekkel (lásd. I. vizsgálat: immunszerológiai vizsgálatok) CRP, rheumatoid faktor IgM, anti-CCP meghatározásokat végeztünk.

Az endothel funkcionális állapotának a laboratóriumi becslésére a fenti időpontokban a von Willebrand faktor antigén (vWF) szintek kvantitatív meghatározására is sor került. A 0.105 M nátrium-citráttal alvadásgátolt teljes vérből thrombocyta-szegény plazmát nyertünk, a vér-citrát aránya 9:1 volt. A vWF szint kvantitatív meghatározása immunturbidimetriás módszerrel történt, STA-Liatest vWF kittel (Diagnostica Stago, Asnieres, France) STA-Compact automatán. Az STA-Liatest vWF kit 3 különböző reagenst tartalmaz: glicin puffer, humán vWF-ellenes antitestekkel fedett mikrolatex partikulák és a reagens hígítására szolgáló glicin tartalmú puffer. A reagens vWF-ellenes antitestekkel fedett mikrolatex partikulái vWF jelenlétében agglutinálódtak és az így kialakuló aggregátumok a nagyobb méretük miatt a mintára bocsájtott 540 nm-es hullámhosszúságú fény nagyobb hányadát nyelték el. Az agglutináció következtében kialakult fényelnyelés mértéke a mintában jelenlévő vWF mennyiségével volt arányos. A műszer a mért optikai denzitásokat vWF (%)-ban kifejezve

adja meg. A vWF antigén szint kvantitatív meghatározása során a referencia tartomány 50-160 % volt.

3.4. Statisztikai módszerek

A keresztmetszeti és követéses vizsgálatainkban a statisztikai analízishez az SPSS software 15.0. verzióját alkalmaztuk. Az eloszlás szempontjából az adatainkat Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk.

Normális eloszlás esetén független mintás t-teszt, nem parametrikus eloszlás esetén Mann-Whitney teszt segítségével hasonlítottuk össze a nyert eredmény sorokat. Kiszámítottuk a szignifikancia szintjét, $p < 0,05$ érték alatti esetben a különbséget szignifikánsnak tekintettük. A korreláció-analízist normális eloszlás esetén Pearson-teszttel, nem normális eloszlás esetén Spearman-teszttel végeztük. Szignifikáns korreláció esetén a két független változót koordináta rendszerben ábrázoltuk, leírtuk a korreláció típusát, lineáris összefüggés esetén felírtuk az egyenes egyenletét és meredekségét, a regressziós koefficiens (R) értékét és a szignifikancia szintjét.

A reprodukálhatóság vizsgálatában az intraklassz korrelációs koefficiens (ICC) a két eredmény sor között SPSS software 15.0. verziójának a segítségével végeztük. A variációs koefficiens (CV) manuálisan számoltuk, míg a Bland-Altman tesztek kivitelezése a MedCalc program segítségével történt meg.

4. Eredmények

4.1. I. vizsgálat: Endothel diszfunkció, carotis atherosclerosis és ezek összefüggései RA-ban

4.1.1. Klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok RA-ban

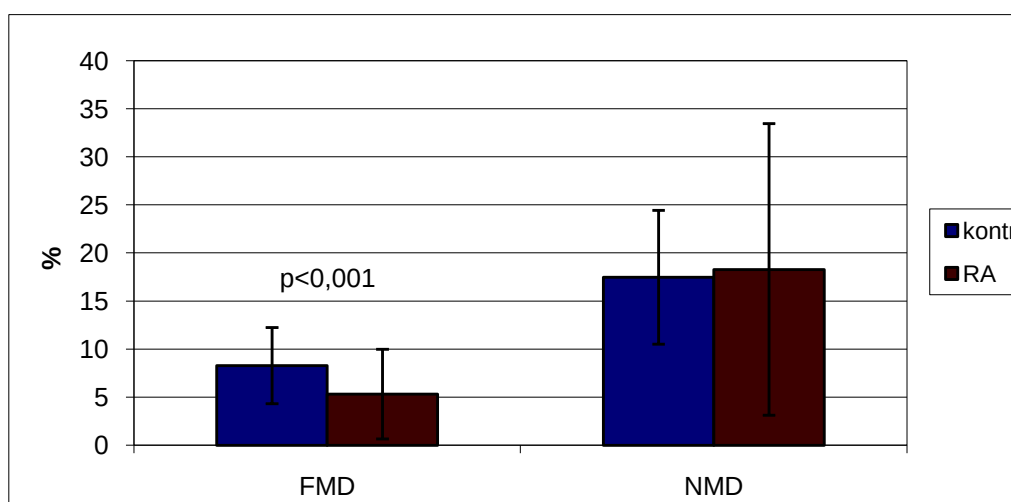
Összehasonlító vizsgálatunkba 52 RA-es és 40 korban és nemből illesztett kontroll személyt válogattunk be. A klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében, úgymint az életkor, a systolés és diastolés vérnyomás, összkoleszterin szint, LDL-koleszterin szint, HDL-koleszterin szint, testtömeg index (BMI) a két csoport identikusnak volt tekinthető (6. táblázat).

6. táblázat Tradicionális (framinghami) cardiovascularis rizikófaktorok a vizsgálati alanyokban

	Kontrollok n=40	RA-s betegek n=52	p
Kor (év)	50±10	51±12	NS
Systolés RR (Hgmm)	132±13	131±13	NS
Diastolés RR (Hgmm)	84±7	82±7	NS
Összkoleszterin (mmol/l)	5,56±0,9	5,43±1,12	NS
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,3±0,82	3,16±0,93	NS
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,65±0,39	1,6±0,61	NS
Triglycerid (mmol/l)	1,4±0,78	1,55±0,74	NS
BMI (kg/m²)	24,7±4,8	24,2±3,5	NS
FMD (%)	8,3±3,96	5,32±4,66	p≤0,001
NMD (%)	17,5±6,96	18,3±15,17	NS
cc-IMT (mm)	0,544±0,156	0,631±0,143	p≤0,012

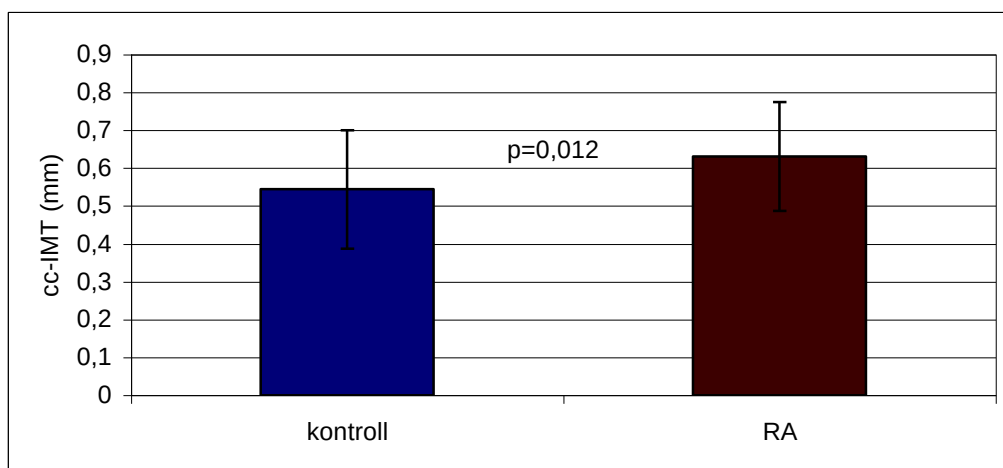
4.1.2. Az endothel funkció és a ccIMT RA-ban

Az endothel funkció jellemzésére használt FMD a RA-es betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb volt ($5,32 \pm 4,66\%$), mint a kontroll csoportban ($8,3 \pm 3,96\%$) ($p \leq 0,001$). Az exogén nitroglycerinre adott vasodilatációs kapacitás (NMD) szignifikáns különbséget nem találtunk a RA-es ($18,3 \pm 15,17\%$) és a kontroll ($17,5 \pm 6,96\%$) populáció között (6. ábra).



6. ábra FMD és NMD mérése RA-s betegekben és kontrollokban

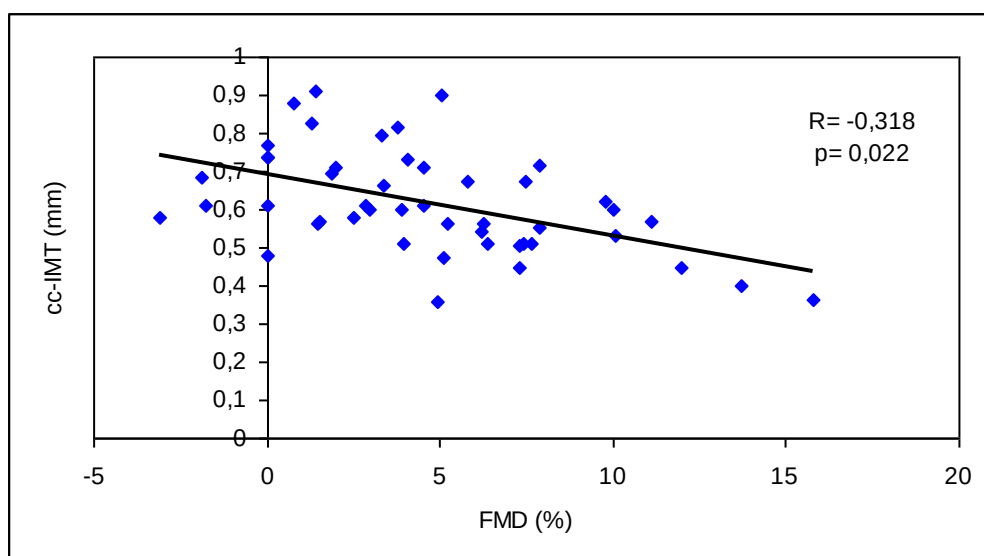
A szubklinikus atherosclerosis mértékének meghatározása a ccIMT lemerésével történt: a RA-es betegpopulációban ez szignifikánsan ($p \leq 0,012$) magasabbnak adódott ($0,631 \pm 0,143$), mint a kontroll csoportban ($0,544 \pm 0,156$) (7. ábra).



7. ábra Carotis atherosclerosis (ccIMT) RA-s betegekben és kontrollokban

4.1.3. Összefüggés a mért vascularis paraméterek és az epidemiológiai adatok között RA-ban

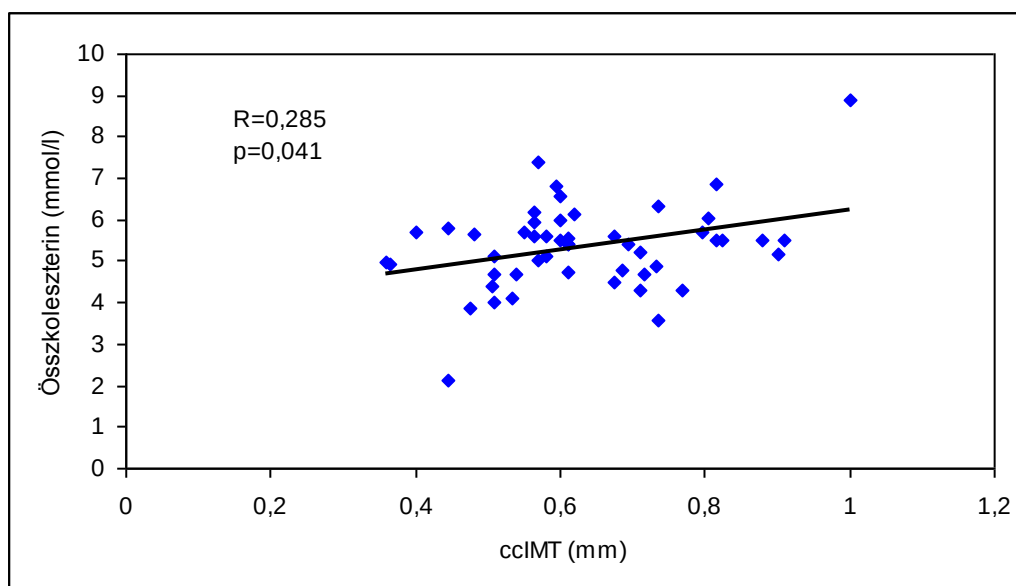
Az életkor és a ccIMT között a vizsgálataink alapján szignifikáns pozitív ($R=0,831$, $p=0,001$), míg az életkor és az FMD között tendenciaszerű, de nem szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($R=-0,377$, $p=0,063$). A betegség fennállásának ideje jó korrelációt mutat az endothel diszfunkcióval (FMD $R=-0,414$, $p=0,040$), míg a ccIMT-vel kapcsolatban szignifikáns összefüggés nem mutatható ki ($R=0,282$, NS). Az életkor és a betegségtartam vizsgálatunkban szignifikáns korrelációt nem mutatott ($R=0,165$, NS), így a két paraméter egymásól független változónak tekinthető. Az atherosclerosis kezdeti lépéseként megjelenő endothel diszfunkció (romló FMD) és a szubklinikus atherosclerosis jellemzésére használt ccIMT szint között szignifikáns összefüggést észleltünk ($R=-0,318$, $p=0,022$) (8. ábra).



8. ábra Korreláció az endothel diszfunkció (FMD) és carotis atherosclerosis (ccIMT) között RA-es betegekben

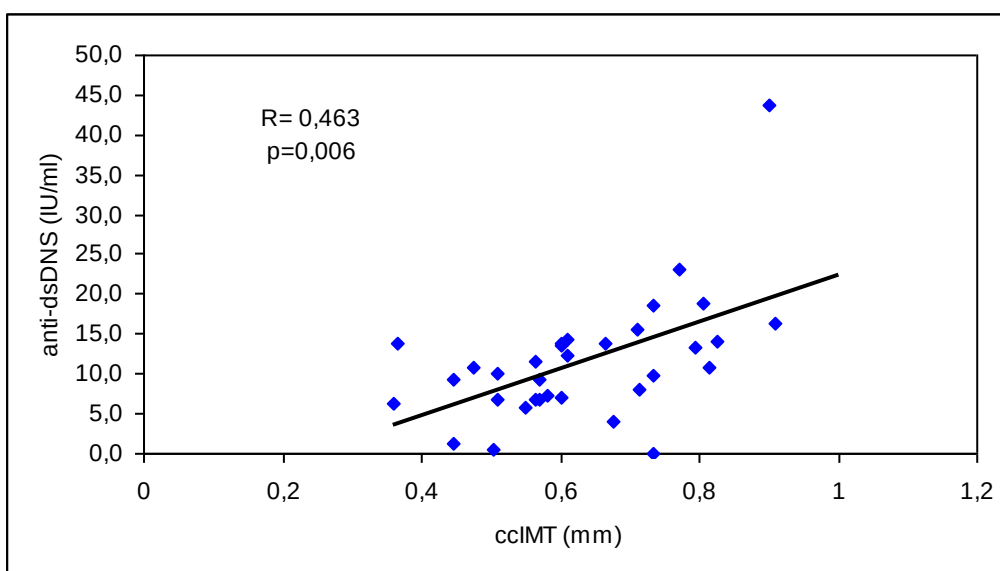
4.1.4 Összefüggés a mért vascularis paraméterek és a laboratóriumi leletek között RA-ban

A klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok közül az összkoleszterin szintek pozitív összefüggést mutattak a RA-es betegcsoportban mért ccIMT-vel ($R=0,285$, $p=0,041$) (9. ábra).

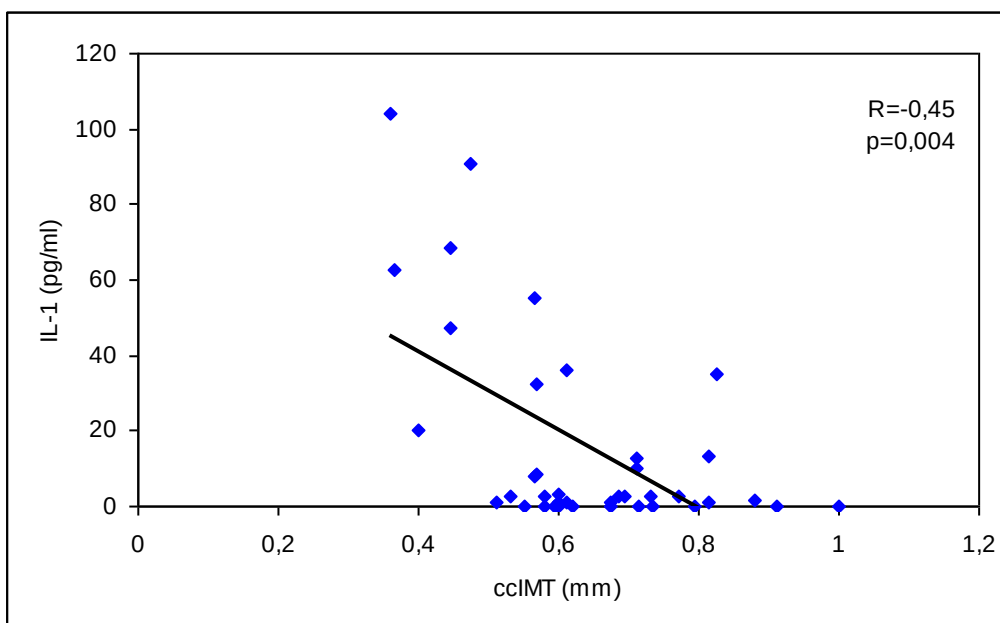


9. ábra Korreláció az összkoleszterin szint és a ccIMT között RA-ban

Az immunszerológiai értékek közül szoros pozitív korreláció figyelhető meg az anti-dsDNS szintek és a ccIMT között ($R=0,463$, $p=0,006$) (10. ábra). A klasszikus Th1 citokinek közül, a TNF- α és a ccIMT között pozitív ($R=0,321$, $p=0,038$), míg az IL-1 és a ccIMT között kifejezett negatív ($R=-0,45$, $p=0,004$) összefüggés mutatható ki (11. ábra). A szubklinikus atherosclerosis jelei és a többi, általunk vizsgált immunszerológiai paraméter között szignifikáns kapcsolat nem volt kimutatható.



10. ábra Korreláció a ccIMT és az anti-dsDNS szintek közt RA-ban



11. ábra Összefüggés a ccIMT és az IL-1 szintek közt RA-ban

Az FMD értékek pozitívan korreláltak az IFN- γ szintekkel ($R=0,516$, $p=0,014$), míg az öszslymphocyta számmal kapcsolatban negatív összefüggést észleltünk ($R=-0,451$, $p=0,040$).

4.1.5. Az RA-ra jellemző epidemiológiai adatok és laboratóriumi leletek összefüggései

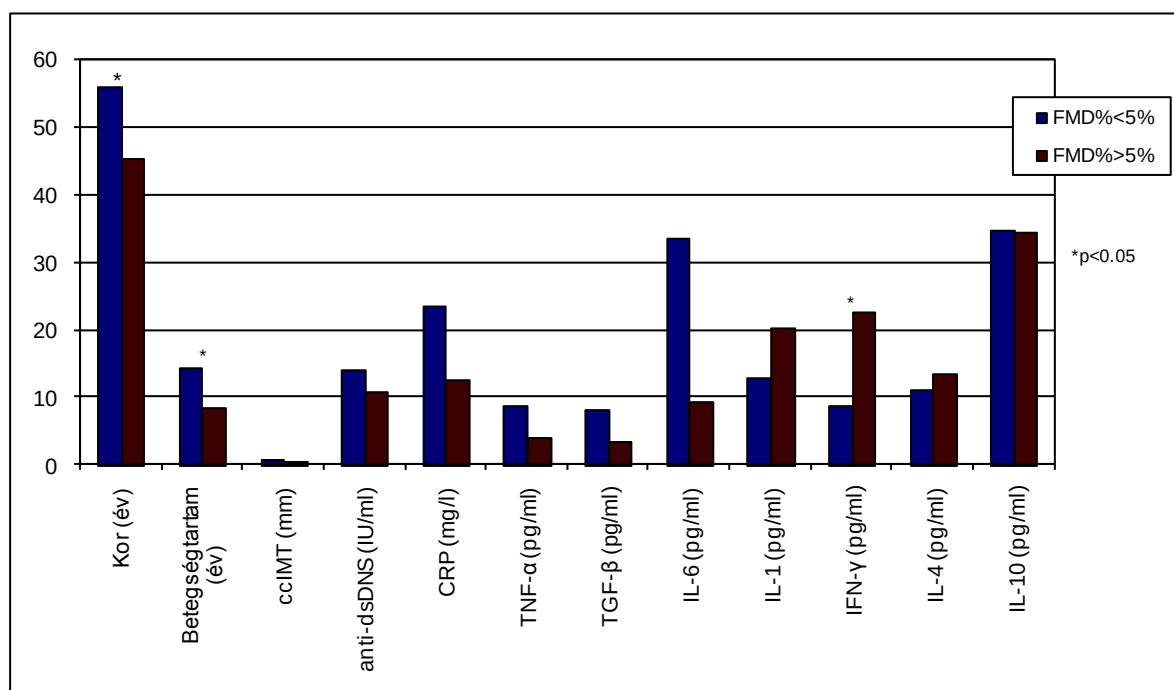
A vizsgálataink alapján a hosszabb betegségtartam magasabb összkoleszterin szintekkel ($R=0,506$, $p=0,005$), összfehérvérsejtszámmal ($R=0,337$, $p=0,029$), TGF- β szintekkel ($R=0,561$, $p=0,007$), míg alacsonyabb CD19 sejtszámmal ($R=-0,439$, $P=0,004$) társul. A magasabb reumatoid faktor (RF) szintek magasabb IgM ($R=0,472$, $p=0,001$), IgA ($R=0,412$, $p=0,004$), immunkomplex ($R=0,659$, $p=0,001$), anti-CCP ($R=0,539$, $p=0,001$), CRP ($R=0,574$, $p=0,001$), IL-6 ($R=0,469$, $p=0,006$) szintekkel, míg alacsonyabb CD19 sejtszámmal ($R=-0,383$, $p=0,013$) és IL-4 szintekkel ($R=-0,380$, $p=0,014$) jártak. Az atherosclerosis nem klasszikus rizikófaktorai közül kiemelve a CRP szinteket, pozitív összefüggést találtunk RA-es populációnkban a fentebb már említett RF-ral, az IgA ($R=0,340$, $p=0,021$), az immunkomplex ($R=0,484$, $p=0,005$), az IL-6 szintekkel ($R=0,474$, $p=0,005$), az összfehérvérsejtszámmal ($R=0,356$, $p=0,021$), míg az öszslymphocyta számmal ($R=-0,323$, $p=0,022$), a CD19 sejtszámmal ($R=-0,383$, $p=0,013$), a γ -interferon ($R=-0,331$, $P=0,032$), az IL-1 ($R=-0,316$, $p=0,05$) és az IL-4 értékekkel ($R=-0,489$, $p=0,001$) kapcsolatban negatív összefüggés mutatható ki. A TNF- α szignifikáns negatív összefüggésben áll az IL-10 ($R=-0,615$, $p=0,001$), míg pozitív összefüggésben áll az összkoleszterin ($R=-0,322$, $p=0,038$) és az LDL-C szint ($R=-0,308$, $p=0,048$). Az IL-6 szint pozitívan korrelált a korábban említett CRP-n és RF-on kívül az immunkomplex szintekkel ($R=0,575$, $p=0,01$), a CD4 sejtszámmal ($R=0,419$, $p=0,017$). Az IL-1 és a γ -interferon szintek között ($R=0,371$, $p=0,020$) valamint az IL-10 és a γ -interferon szintek között ($R=-0,343$, $p=0,026$) pozitív koreláció áll fenn (7. táblázat).

7. táblázat Különböző klinikai és laboratóriumi paraméterek közti összefüggések RA-ban

1. parameter	2. parameter	R érték	p érték
<i>Képalkotók</i>			
ccIMT	FMD%	-0,318	0.022
ccIMT	Kor	0,831	<0.001
ccIMT	Összkoleszterin	0,285	0.041
ccIMT	IL-1	-0,773	<0.001
ccIMT	Anti-dsDNS	0,463	0.006
FMD%	Össz-lymphocyta szám	-0,451	0.040
FMD%	IFN- γ	0,516	0.014
NMD%	Th0%	-0,636	0.006
NMD%	CIC	-0,692	<0.001
NMD%	IgM	-0,606	0.003
<i>Epidemiológiai paraméterek</i>			
Kor	Triglicerid	0,435	0.018
Kor	Lp(a)	0,499	0.007
Betegségtartam	Összkoleszterin	0,506	0.005
Betegségtartam	CD3 ⁺ T sejtszám	0,334	0.004
Betegségtartam	CD3 ⁺ /CD69 ⁺ T sejtszám	0,556	0.003
Betegségtartam	CD19 ⁺ B sejtszám	-0,618	<0,01
<i>Laboratóriumi markerek</i>			
RF	Lp(a)	0,574	0,001
CRP	Th1 sejtszám	0,412	0,04
CRP	IL-6	0,522	0,032
CRP	Lp(a)	0,517	0,005
CRP	Homocystein	0,565	0,002
Homocystein	Folsav	-0,535	0,005
Homocystein	B12 vitamin	-0,401	0,035
Lp(a)	Th0 sejtszám	0,413	0,045
PON-1	TNF- α	0,404	0,030
PON-1	IL-6	0,690	0,002

4.1.6 A normális és károsodott endothel funkciójú RA-es betegek összehasonlítása.

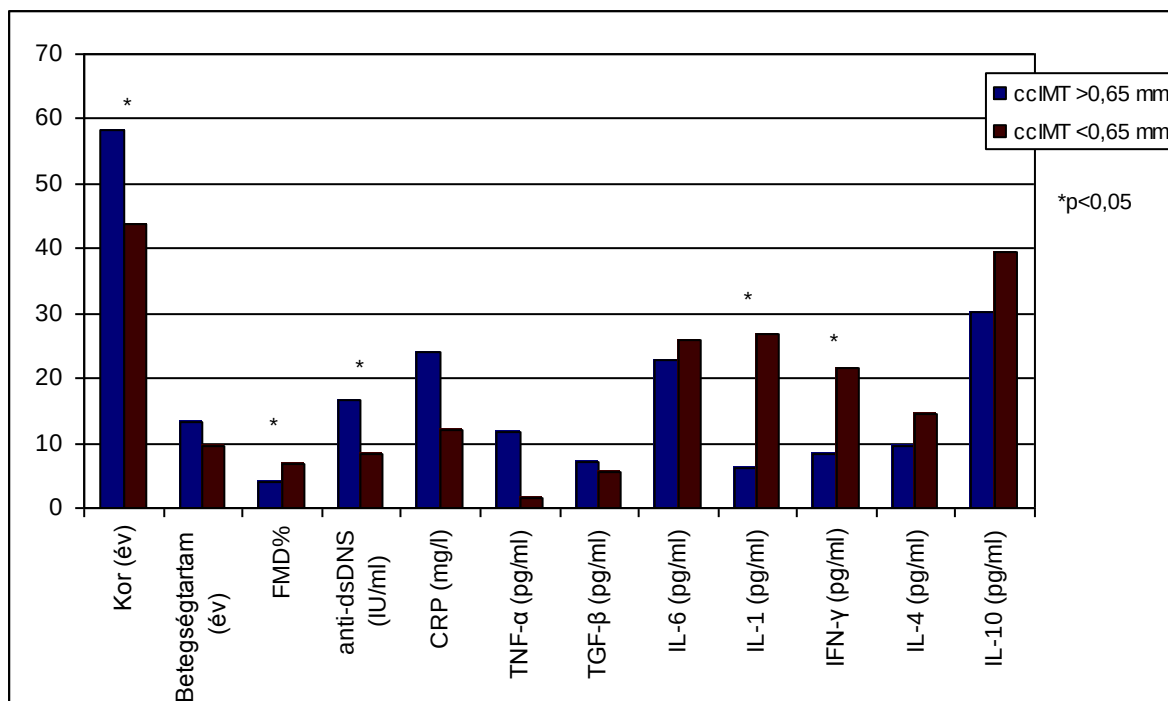
Vizsgálatunk során a RA-es betegcsoport közel felében (n=25) károsodott (FMD<5%) az endothel funkció. Az endothel diszfunkciós csoportban az átlagéletkor ($56,1 \pm 11,1$ vs. $45,4 \pm 9,8$, $p=0,001$) és a betegségtartam ($14,4 \pm 12,7$ vs. $8,6 \pm 5,5$, $p=0,04$) szignifikánsan nagyobb volt, miközben a ccIMT-ben szignifikáns különbséget nem sikerült kimutatnunk ($0,66 \pm 0,13$ vs $0,59 \pm 0,15$, NS). Csökkent FMD esetén alacsonyabb IFN- γ szinteket mértünk ($8,8 \pm 11,1$, vs. $22,6 \pm 28,6$, $p=0,037$) (12. ábra).



12. ábra Összefüggések a károsodott FMD (kék) illetve a normális FMD (vörös), valamint demográfiai és gyulladásos paraméterek között RA-s betegekben

4.1.7. Az átlagosnál magasabb és alacsonyabb ccIMT-jű betegek összehasonlítása.

A magasabb ccIMT-vel rendelkező csoportban az átlagéletkor szignifikánsan magasabb volt ($58,2 \pm 10,1$ vs. $43,7 \pm 8,3$, $p=0,001$), miközben a betegségtartamban tekintetében szignifikáns különbség nem volt kimutatható ($13,3 \pm 12,5$ vs. $9,7 \pm 6,7$, NS). Magasabb ccIMT esetén az átlagos FMD értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($3,96 \pm 1,12$ vs. $6,67 \pm 2,65$, $p=0,034$). Az IFN- γ szintek magasabb ccIMT esetében (a csökkent FMD-jű csoporthoz hasonlóan) szignifikánsan alacsonyabbak voltak ($8,4 \pm 11,3$ vs. $21,7 \pm 27,3$, $p=0,04$). Az IL-1 szintekben szintén szignifikánsan alacsonyabb átlagértékeket mértünk magasabb ccIMT esetén ($6,2 \pm 10,9$ vs. $26,8 \pm 34,2$, $p=0,02$). A ccIMT növekedése az anti-dsDNS szintek szignifikáns mértékű, de még a normális tartományba eső emelkedésével járt ($16,8 \pm 12,4$ vs. $8,3 \pm 3,9$, $p=0,011$) (13. ábra).



13. ábra Összefüggés az alacsony (vörös) illetve emelkedett (kék) ccIMT és demográfiai, gyulladásos paraméterek között RA-ban

4.2. II. vizsgálat: a rituximab vascularis és metabolikus hatásai RA-ban

Tanulmányunkba 5, korábban TNF- α gátlóval sikertelenül kezelt nőbeteget vontunk be, akik a korábban részletezett módon standard dózisban részesültek rituximab kezelésben. A 2., a 6. és a 16. héten végeztünk FMD, ccIMT és lipidprofil vizsgálatokat.

4.2.1. A rituximab hatása az endothel funkcióra RA-ban

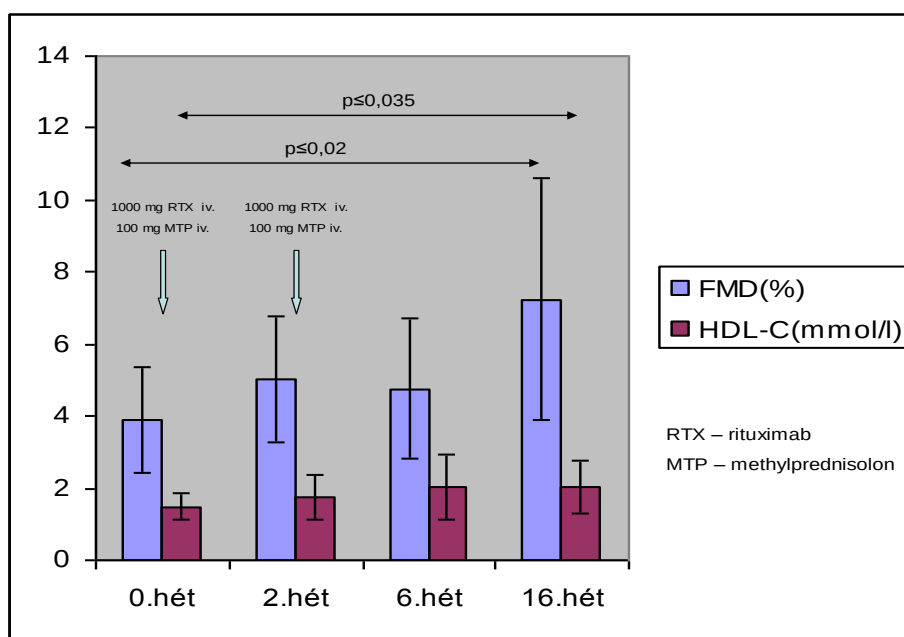
Az öt beteg FMD értéke az első adag rituximab kezelés előtt egyenként 2,1%, 4,21%, 2,92%, 4,48%, 5,9% volt, mely értékek a 16. hétre sorrendben 4,0%-ra, 8,91%-ra, 3,58%-ra, 8,36%-ra és 11,37%-ra javultak. Ha minden beteg FMD-jét a kiindulási értékhez viszonyítottuk, akkor az átlagos változás (Δ FMD) a 2. héten 29,9%-nak, a 6. héten 21,6%-nak, a 16. héten már 80,8%-nak adódott. Az endothel funkció javulása 4 beteg esetében már a 2. héten, a második adag rituximab beadása előtt észlelhető volt, a változás azonban a kiindulási szinthez képest a 16. héten érte el a statisztikailag szignifikáns szintet ($p=0,02$) (14. ábra; 8. táblázat).

8. táblázat Az egyes betegek FMD (%) értékeinek változása rituximab kezelés hatására

hetek betegek	0. hét	2. hét	6. hét	16. hét
T.B.	2,10	2,10	2,11	4,00
E.A.	4,21	6,44	6,78	8,91
L.K.	2,92	5,1	4,1	3,58
M.S.S.	4,48	5,04	4,2	8,36
A.R.	5,9	6,45	6,62	11,37
átlag$\pm$SD	3,92 $\pm$ 1,47	5,03 $\pm$ 1,77	4,76 $\pm$ 1,95	7,24 $\pm$ 3,35

4.2.2. A rituximab hatása a carotis atherosclerosisra RA-ban

A ccIMT értékek kiinduláskor az 5 beteg esetében egyenként 0,70 mm, 0,51 mm, 0,54 mm, 0,70 mm és 0,77 mm voltak. A 16. hétre a korábbi sorrendet megtartva a következő értékeket mértük: 0,66 mm, 0,52 mm, 0,58 mm, 0,66 mm és 0,71 mm. A kiinduláshoz képest bekövetkezett átlagos ccIMT változás (Δ ccIMT) a 2. héten -10,3%, a 6. héten -9,3% és a 16. héten -2,0% volt, jelentős mértékű változást nem sikerült kimutatnunk a rövid távú követés során. A kismértékű változások és a kis esetszám miatt statisztikai feldolgozásra a fenti adatok nem voltak alkalmasak.



14. ábra Az FMD (%) és a HDL-C változásai rituximab kezelés hatására

4.2.3. A rituximab hatása a lipidprofilra RA-ban

Ami a rituximab lipid értékekre kifejtett hatását illeti, a lipid frakciók megoszlásában jelentős mértékű változást figyeltünk meg. A kiindulási összekoleszterin szint a betegekben

3,9-5,8 mmol/l közé, a HDL-C 0,8-1,3 mmol/l közé, az LDL-C 1,8-3,8 mmol/l közé és a triglicerid 0,7-1,3 mmol/l közé esett. Ha a különböző kontroll időpontokban mért átlagértékeket a kiindulásihoz viszonyítottuk (Δ összcholesterin, Δ HDL-C, Δ LDL-C és Δ triglicerid) akkor a következő változásokat láthattuk. Az összcholesterin szint átlaga a 2. hétre a kiindulási értékhez képest -2,6%-kal, a 6. hétre -10,8%-kal és a 16. hétre -8,5%-kal csökkent. A Δ HDL-C a 2. héten 14,3%-os, a 6. héten 33,1%-os, míg a 16. héten 35,4%-os javulást mutatott az alapértékekhez viszonyítva. A HDL-C emelkedése statisztikailag elérte a szignifikáns mértéket a 16. hétre ($p=0,035$) (14. ábra; 9. táblázat). Az LDL-C és a triglicerid értékek esetében érdemleges változást nem tapasztaltunk.

9. táblázat Az egyes betegek HDL-C szintjeinek (mmol/l) változása rituximab kezelés hatására

Hetek betegek	0.hét	2.hét	6.hét	16.hét
T.B.	1,96	2,69	3,43	3,19
A.A.	1,19	1,29	1,19	1,39
L.K.	1,22	1,13	1,41	1,50
M.S.S.	1,29	1,61	1,83	1,83
A. R.	1,77	1,92	2,36	2,36
Átlag$\pm$SD	1,49 $\pm$ 0,35	1,73 $\pm$ 0,62	2,04 $\pm$ 0,89	2,05 $\pm$ 0,74

4.3. III. vizsgálat: Az adalimumab vascularis hatásai korai RA-ban

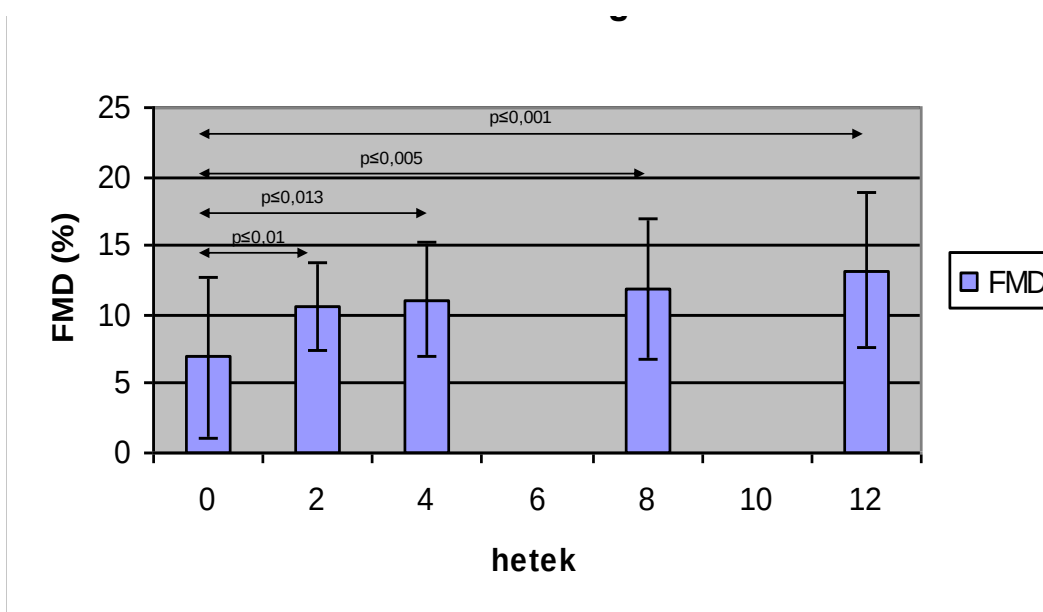
4.3.1. Az adalimumab klinikai hatásai

A pilot vizsgálatunkba 8, korábban bázisterápiás kezelésben nem részesülő, korai rheumatoid arthritisben szenvedő, jelentős klinikai és laboratóriumi aktivitást mutató beteg került beválasztásra, akiknek a legfontosabb kiindulási paramétereit az 5. táblázatban összegeztük.

A CRP átlagértékek 12 hetes adalimumab kezelést követően $52,8 \pm 36,1$ mg/l-es szintről $8,3 \pm 5,0$ mg/l-re csökkentek ($p=0,04$). Ezzel párhuzamosan a klinikai aktivitást jelző DAS28 értékekben is szignifikáns mértékű ($p<0,0001$) csökkenés következett be ($5,98 \pm 0,76$ -ról $2,54 \pm 0,53$ -ra). A betegek 24 hetes követése alatt a röntgen felvételeken új erózió nem alakult ki. A RF és anti-CCP szintekben szignifikáns változást a kezelés során nem észleltünk. A fentiek alapján az adalimumab mindegyik esetben effektívnek volt tekinthető.

4.3.2. Az adalimumab kezelés hatása az endothel funkcióra és a ccIMT-re

A klinikai aktivitás mellett az endothel funkciós paraméterek tekintetében is jelentős javulás állt be. Az FMD átlagértékek a 0., a 2., a 4., a 8. és a 12. heti kontrollok során sorrendben $7,0 \pm 5,9\%$ -nak, $10,6 \pm 3,2\%$ -nak, $11,1 \pm 4,2\%$ -nak, $11,9 \pm 5,1\%$ -nak és $13,2 \pm 5,6\%$ -nak adódtak. A javulás mértéke a kiindulási értékhez képest a 2., a 4., a 8. és a 12. hétre sorrendben 51,4%, 58,6%, 70,0% és 88,6% volt. Az FMD növekedése már a 2. héttől kezdve bekövetkezett, minden egyes kontroll időpontban elérte a statisztikailag szignifikáns mértéket ($p<0,05$). A pontos adatokat a 15. ábrán feltüntettük.

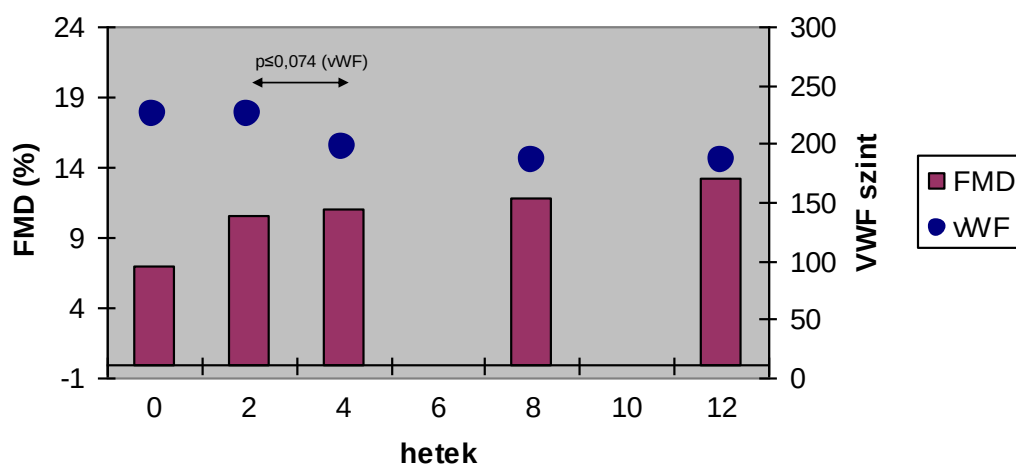


15. ábra Az FMD (%) változása adalimumab hatására korai RA-ban

Mivel az endothel funkció javulását általában csak lassan követi a ccIMT csökkenése, ezért itt 24 hetes követést terveztünk. 6 hónap elteltével minden beteg esetében megfigyelhető volt a ccIMT csökkenése. Az átlagértékek kiinduláskor $0,59 \pm 0,09$ mm-nek adódtak, ami a 24. hétre 11,9%-kal $0,52 \pm 0,06$ mm-re csökkent. A csökkenés elérte a statisztikailag szignifikáns mértéket ($p=0,002$).

4.3.3. Összefüggések az endothelium aktivációjával

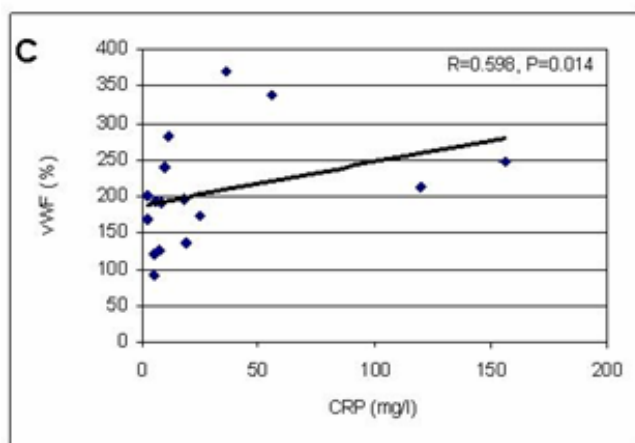
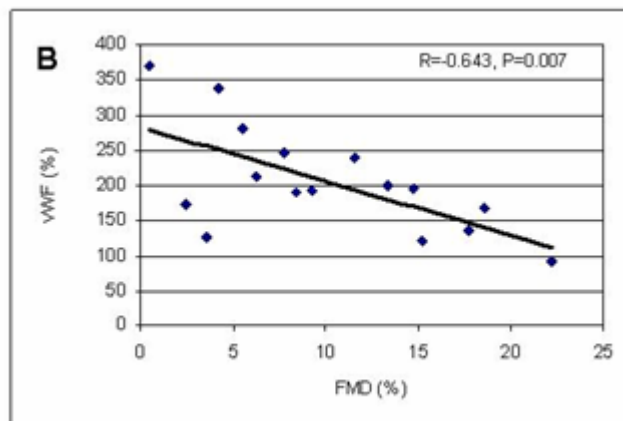
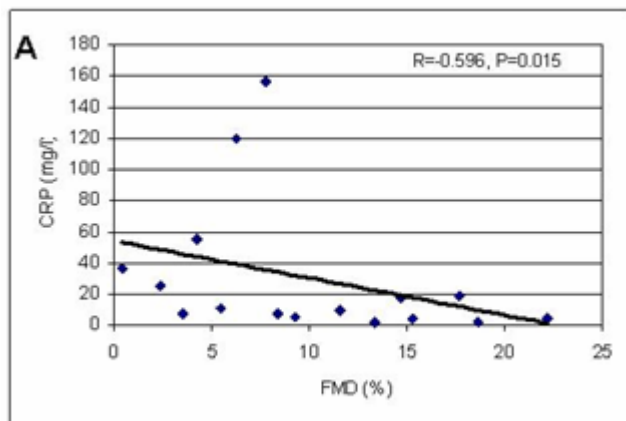
Az endothel funkció jellemzésére az FMD értékek lemérése mellett az endothel sejt aktiváció, a vWF aktivitás meghatározására is sor került. A vWF értékek 5 beteg esetében már a 2. héten, a 12. héten pedig 6 beteg esetében mutattak jelentős javulást. Az átlagértékek a 0., a 2., a 4., a 8. és a 12. héten sorrendben $225,8 \pm 89,3\%$, $225,3 \pm 79,5\%$, $197,4 \pm 66,5\%$, $185,6 \pm 66,0\%$ and $184,8 \pm 60,3\%$ voltak, ami a kiindulási értékekhez képest 0,2%-os, 12,6%-os, 17,8%-os és 18,2% csökkenést eredményezett a 2., a 4., a 8. és a 12. hétre. A fenti változások vizsgálatunkban kifejezettnek tekinthetők, de az alacsony esetszám és a magasabb szórás értékek miatt nem érték el a statisztikailag szignifikáns mértéket. Az endothel funkció javulása a vWF értékek alapján az FMD-hez képest változó dinamikával következett be: a laborparaméter csökkenése kb. 2 hetes latenciával követte csak az FMD javulását (16. ábra). Az FMD és a vWF összefüggését a későbbiekben tárgyaljuk.



16. ábra Az adalimumab hatására bekövetkező FMD (%) és endothel aktiváció (vWF) változás összefüggése korai RA-ban

4.3.4. Korreláció keresése a vascularis, az endothel aktivációs és a gyulladásos paraméterek között

Korai RA adalimumab kezelése során szoros inverz korrelációt találtunk az FMD értékek CRP szintek között ($R=-0,596$, $p=0,015$) (17/A. ábra). Annak ellenére, hogy az FMD tekintetében szignifikáns mértékű növekedést, míg a vWF aktivitás tekintetében csak tendenciaszerű endothel aktiváció csökkenést sikerült kimutatnunk, a két paraméter egymással kifejezett inverz korrelációt mutatott ($R=-0,643$, $p=0,007$) (17/B. ábra). A CRP szintek és a vWF aktivitás mértéke is jól korrelált egymással ($R= 0,598$, $p=0,014$) (17/C. ábra). Az eredményeink rámutatnak arra, hogy a szisztémás gyulladás, az endothel sejt aktiváció és az endothel funkció egymással szoros kapcsolatban vannak.



17. ábra Összefüggések az FMD (%) és CRP (A), az FMD (%) és vWF (B) illetve a CRP és vWF (C) között korai RA adalimumab kezelése során

5. Megbeszélés

A képalkotó diagnosztika, ezen belül is a vascularis ultrahang robbanásszerű fejlődése, a rutinszerűen használt vizsgálófejek mikrométeres dimenzióba eső felbontóképessége az utóbbi évtizedekben lehetővé tette a humán atherosclerosis in vivo experimentális vizsgálatát. A carotis atherosclerosis és az utóbbi időben terjedőben lévő artériás stiffness paraméterek mérésével a generalizált atherosclerosis relatíve statikus mértéke, míg az endothel funkció meghatározásával az endothelium pillanatnyi funkcionális állapota határozható meg. Újabban már a celluláris képalkotás lehetősége is kézzelfogható közelségbe került a kontrasztanyagossal vascularis ultrahangos metodika segítségével (contrast enhanced ultrasonography – CEU) (146, 147). Az atherosclerosis kutatási palettája jelentősen kibővült: az in vitro és állatkísérletes modellek, valamint a hosszútávú, morbiditási és mortalitási adatokat feldolgozó humán epidemiológiai vizsgálatok mellett egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a vascularis képalkotó módszereken alapuló tanulmányok, melyek már középtávon is megfelelő eredménnyel kecsegtetnek (6, 7, 148-150). A leegyszerűsített állatkísérletes modellekben nyert eredmények gyakran kétséges humán alkalmazhatóságának a kérdése gyakran kísért a mindennapjainkban. A hosszú követési idejű, kemény végpontú klinikai study-kat persze nem helyettesíthetik, azonban ezeknek a nagy költségigényű vizsgálatoknak a megtervezésében jelentős segítséget nyújthatnak, azok várható eredményét előrejelzik (39, 150).

Amennyiben egy összehasonlító klinikai vizsgálat során a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében a RA-es populációval azonosnak tekinthető kontroll populáció szubklinikus éreltéréseit a kontrollhoz képest súlyosobbnak találjuk, az ebből adódó cardiovascularis rizikófokozódás teoretikusan a RA-nek, mint önálló entitásnak a számlájára írható. A krónikus gyulladásnak mind az atherosclerosisban, mind a RA-ben betöltött kulcsszerepe, az egyéb krónikus gyulladásos állapotokban is leírt progresszív atherosclerosis

alapján jogosan merül fel az a feltételezés, mely szerint nem a RA-hez társuló specifikus rizikóemelkedésről, hanem az elhúzódó, klinikailag általában jól kontrollált, de az átlagpopulációnál így is magasabb szintű krónikus gyulladásos folyamatok kóroki szerepéről beszélhetünk (5, 8, 31, 32, 49). A fentiek alapján az atherosclerosis inflammációs patomechanizmusának kutatásában a RA-ben zajló érfolyamatok modell értékűnek tekinthetők, a kórkép viszonylag magas prevalenciájának köszönhetően a modern vascularis képalkotás segítségével in vivo vizsgálhatóak.

Korábbi adatok, valamint saját keresztmetszeti vizsgálatunk eredményei alapján a szubklinikus atherosclerosis jelei RA-ben már a célszervkárosodás megjelenése előtt megfigyelhetők (45, 72, 73), ami a későbbiekben a várható élettartam rövidülésében, magasabb cardiovascularis mortalitásban nyilvánul meg (64, 66, 69, 70, 151). A közel 10 éves átlagos betegségtartammal jellemezhető RA-es populációkban az atherosclerosis kezdeti lépcsőjének tekinthető – esetünkben FMD-vel jellemzett - endothel funkció romlás volt észlelhető, ami a tartós vascularis károsodás következtében a ccIMT növekedésben, előrehaladott tünetmentes atherosclerosisban nyilvánult meg. Az endothel diszfunkció és a ccIMT növekedés már rövid betegségfennállást követően, a korai RA állapotában kimutatható, ami felhívja a figyelmet a korai és agresszív, lehetőleg atherogen mellékhatásoktól mentes bázisterápia kiemelt szerepére (39, 152). A betegségtartam és a károsodott endothel funkció között szignifikáns, míg a ccIMT növekedés tekintetében nem szignifikáns összefüggést találtunk, ami alapján a gyulladásos „terheltség” időtartama is fontos tényező az akcelerált atherosclerosis kialakulásában. A korábban elvégzett vizsgálatokban a szubklinikus atherosclerosis jelei – a betegség kezdetének és lefolyásának típusos megjelenése miatt – mind az életkorral, mind a betegségtartammal pozitív összefüggést mutattak (56, 64, 69, 70, 148, 149). Mivel populációkban az életkor és a betegségtartam között nem áll fenn pozitív korreláció, egyértelműen bizonyítottuk, hogy a

betegségtartam önálló rizikófaktornak tekinthető. Hasonló megállapítást tettek del Rincon és munkatársai (153) közleményünkkel közel azonos időben. Keresztmetszeti vizsgálatunkban a betegség aktivitás mértéke és az akcelerált atherosclerosis között kapcsolatot nem észleltünk, azonban Giles és munkatársai (70) nagy metaanalízise alapján a betegség súlyossága és klinikai aktivitása jelentős kockázati tényező.

A gyulladásos folyamatok általános jellemzésére a leggyakrabban használt paraméter a hsCRP szint, ami az átlagpopulációban is önálló rizikófaktornak tekinthető, így a széleskörű elérhetőségét is figyelembe véve lassan az individualis primer prevenció stratégia részévé válik (154-156). Vizsgálatunkban a magasabb értékek tendenciaszerűen mutatják az atherosclerosisra való fokozott hajlamot, azonban a kiugró értékek, az ebből következő jelentős szórásnak köszönhetően szignifikáns összefüggést nem találtunk. Az átlagpopulációban mérhető igen alacsony értékekkel szemben (ami miatt az ultraszenzitív teszt kifejlesztése korábban szükségszerűvé vált) RA-ben jelentősen magasabb átlagértékekkel, a betegség aktivitásától függően gyakran kifejezett növekedéssel számolhatunk, utóbbi a betegség fellángolásával igen, azonban az atheroscleroticus terheltséggel nem áll összefüggésben. Pereira és munkatársai (154) eredményei is azt sugallják, hogy az egyszeri hsCRP értékek RA-es populációban a progresszív atherosclerosis rizikójának becslésére kevésbé alkalmasak. Hasonló megállapítást tehetünk a RA-re jellemző szérummarkerek esetében is: mind az anti-CCP, mind a RF szintek is csak tendenciájukban jelzik az atherosclerosisra való hajlamot, azonban a magas szórás értékek miatt szignifikáns kapcsolat nem mutatható ki.

A magas ccIMT-vel rendelkező RA-es populációban meglepő módon szignifikánsan emelkedett anti-dsDNA szinteket észleltünk. A mért értékek jelentős hányada a laboratóriumi normál tartományba esett, kórosan magas szinteket csak néhány esetben mértünk. Egy korábbi vizsgálatunkban már talákoztunk hasonló jelenséggel: nem differenciált

collagenosisban (NDC) észleltünk a magas ccIMT-hez kapcsolódóan emelkedett anti-dsDNS szinteket (41). Akkor a jelenséget úgy interpretáltuk, hogy a magasabb anti-dsDNS szintek előrejelzik egy másik, ismerten progresszív atherosclerosissal járó autoimmun betegség, az SLE kialakulását. A tiszta RA-es populációban kimutatott összefüggés azonban magyarázatra szorul: feltételezésünk szerint az univerzálisan, így az érfalban is előforduló autoantigén a fokozott sejt-turnovernek megfelelően a nagy antigén kínálat következtében az átlagosnál magasabb, de még a normális tartományba eső anti-dsDNS szérumszintet eredményez, így egy epiphenomen-nek tekinthető. Azonban az anti-dsDNS antitestek patogenetikai szerepe sem zárható ki egyértelműen a RA-hez társuló akcelerált atherosclerosisban. Mind a RA, mind az atherosclerosis patogenezisében jelentős szereppel bíró dohányzás bizonyítottan DNS károsodást, következményes anti-dsDNS szintemelkedést eredményez (74, 157). A 4-Hydroxy-2-nonenal (HNE), ami a lipid peroxidáció egyik gyakori mellékterméke, poszttranszlációs módon kovalensen kapcsolódik proteinekhez, melyek epitópjaként patogén antitest képződéshez vezet. Az anti-HNE és az anti-DNS antitestek közötti jelentős homológia (antigén szintjén molekuláris mimikri) észlelhető, ami kifejezett atherosclerosis esetén magasabb anti-dsDNS szérumszinteket eredményezhet (158). Az anti-dsDNS antitestek ezen kívül elősegítik a vascularis simaizomsejtek és macrophagok koleszterin felvételét, citokin termelést és citotoxikus reakciót válthatnak ki (159).

A klasszikus Th1 típusú citokinek egy részéről, mint a TNF- α -ról és az IL-6-ról számtalan bizonyíték áll rendelkezésünkre, hogy mind az átlagpopulációban, mind a RA-es populációban szoros összefüggést mutatnak a progresszív atherosclerosissal (5, 8, 110, 111, 160, 161). Az eltérő patogenezistől függetlenül, az alapvetően Th2 túlsúlyúnak tartott SLE-ben szintén az IL-6 és a TNF- α mutatott szoros korrelációt a coronariák calcium tartalmával és az atherosclerosissal (162). Az eredmények értékelését tovább bonyolítja az a tény, miszerint a lupusos betegekben a betegség aktivitásától függően általában jelentősen

magasabb TNF- α szinteket mérhetünk, mint a klasszikus Th1 típusú betegségnek tartott RA-ben (163, 164). Az SLE-ben ennek megfelelően rosszabb cardiovascularis mortalitási adatokkal találkozunk (34). Az IL-6 szintek SLE-ben, különösen renalis manifestáció fennállása esetén szintén emelkedettek (34, 160). A terápiás szemlélet a fentebb említett új eredményeknek megfelelően jelentősen megváltozott SLE-ben: a korábban kontraindikáltnak kikiáltott anti-TNF- α kezeléssel is egyre több pozitív kiegészítő adat jelent meg (163), és az IL-6 receptor antagonistáknak is intenzív vizsgálatok tárgya (165, 166). A célzott biológiai terápia és a várható vascularis vizsgálatok segítségével így a későbbiekben pontosabb képet kaphatunk az SLE-ben folyó atheroscleroticus folyamatokról. A RA-ben azonban, mint a gyulladásos patogenezisű ízületi betegségek prototípusában, a biológiai terápia korai megjelenése miatt, a citokinek atherosclerosisban játszott potenciális szerepéről jelentős ismeretekkel rendelkezünk (8, 115).

Bevezetésünkben részletesen kitértünk a TNF- α szerteágazó, mind a klasszikus (obesitas, inzulin rezisztencia, atherogén lipid profil), mind az újabban felismert rizikófaktorokra (hyperhomocysteinaemia, hypercoagulabilis állapot, oxidatív stressz, endothel repair károsítása, endothel diszfunkció) kifejtett hatására, ami progresszív atherosclerosisra vezethet (32, 49). Keresztmetszeti vizsgálatunkban a magas szórás értékek miatt mind a TNF- α , mind az IL-6 szintek is csak tendenciájukban jelzik az endothel funkció romlását, szignifikáns összefüggést a szubklinikus atherosclerosisral nem sikerült kimutatnunk. A közel egy évtizede elérhető anti-TNF- α kezelés segítségével – bár egymásnak ellentmondó adatokkal is találkozunk – a citokin valós hatásáról tisztább képet nyerhetünk.

Elsőként 2002-ben Hürlimann és munkatársai (167) közölték 11 RA-es beteg 12 hetes infliximab kezelését követően az FMD javulását, amit követett a CRP szintek csökkenése is. Bilborough és munkatársai (168) 36 hetes infliximab versus konvencionális bázisterápiás kezelést hasonlítottak össze, az előbbi hatására az endothel funkció szignifikáns mértékben

javult. Sajnos az infliximab adagolását követő FMD növekedés csak átmeneti állapotnak tekinthető: Gonzalez-Juanatey és munkatársai (169) vizsgálata alapján az infúziót követően 4 héttel az FMD értéke a kiindulási szintre tér vissza. Az endothel funkció javulásának a reverzibilitását reprodukálták Bosello és munkatársai (170) 10 hosszú fennállású, súlyos állapotú RA-es beteg kezelésével kapcsolatban. Gonzalez-Juanatey és munkatársai (171) 8 infliximab tekintetében nonrespondernek tekinthető RA-es beteg esetében vizsgálták az adalimumab vascularis hatását: Az FMD javulás gyors bekövetkezte után a hatás 12 héten át tartott, amivel jól korrelált a betegek klinikai tüneteinek és a CRP szintjeinek a csökkenése is. A legtöbb vizsgálat a TNF- α gátlásának csak a rövidtávú hatását elemezte. Sidiropoulos és munkatársai (172) azonban 1,5 éves kezelést követően egy vegyesen kezelt (infliximab vagy adalimumab) populációban is szignifikánsan emelkedett FMD értékeket mértek, miközben a ccIMT változatlan maradt. Ami a carotis atherosclerosisra illeti, Wong és munkatársai (173) sem észleltek érdemi javulást 56 hetes infliximab kezelést követően a 26 RA-es betegből álló populációjukban. Del Porto és munkatársai (174) vizsgálata alapján azonban 12 hónapos etanercept kezelést követően a ccIMT a betegség aktivitással egyetemben szignifikánsan csökkent. Mivel ezek a vizsgálatok egy kivételével (172) szintén rövid tartamúak, hosszabb távú, több éves követés lenne szükséges a TNF- α gátlók carotis atherosclerosisra gyakorolt hatásának pontos meghatározásához.

A több éves átlagos betegségtartammal rendelkező RA-esek vizsgálati eredményeit jelentősen befolyásolhatja több figyelemreméltó tényező: a napi gyakorlatban a magas betegségaktivitással rendelkező, már többszörös bázisterápiás kezelésen átesett, ezekre refrakter betegek részesülnek biológiai kezelésben. Ez magyarázatul szolgálhat arra, hogy a TNF- α gátlók az endothel diszfunkciót igen (lásd FMD alapú vizsgálatok), a hosszan fennálló atherogén környezet következtében kialakult, már irreversibilis atherosclerosisra (lásd ccIMT alapú vizsgálatok) nem, vagy csak kismértékben képesek javítani. Különösen hasznos lehet

ezért a korai RA-es betegek vizsgálata, ahol a hosszantartó, több esetben potenciálisan atherogén bázisterápiás kezeléstől mentesen, a fixált atheroscleroticus elváltozások kialakulását megelőzve figyelhetjük meg a TNF- α gátlók atherosclerosisra kifejtett hatását. Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy már az egy évnél rövidebb betegségtartam esetén is számíthatunk az FMD romlására és a ccIMT növekedésére (69, 72, 73, 175), így korai RA-es populáció alapvizsgálatát nem tartottuk szükségesnek. Összesen 8, korábban kezelésben nem részesülő beteg esetében azonban humán rekombináns anti-TNF- α (adalimumab) kéthetenkénti adagolása mellett követtük az FMD és a ccIMT változását. Már 2 hetes kezelést követően is szignifikáns endothel funkció javulást értünk el, amit a további 10 héten át is folyamatos, de lassabb ütemű, törésmentes FMD emelkedés követett. Az adalimumab klinikailag is hatékony volt, mivel 12 hét alatt szignifikánsan csökkentette a CRP szintet és a DAS28-at is. Bár az endothel diszfunkció egyik ismert szérummarkerének, a vWF-nak a szintjei nem csökkentek szignifikáns mértékben, ezek kiváló pozitív korrelációja az FMD értékekkel jelzi a vascularis méréseink pontosságát. Hosszabb, 24 hetes követés után korai RA-es betegeinkben a ccIMT is szignifikáns csökkenést mutatott, ami alapján a korán elkezdett biológiai terápia már relative rövid időtartamú kezelést követően is jelentős javulást eredményezhet a szubklinikus atherosclerosis tekintetében is.

Felmerül a kérdés, vajon direkt érhatasok következtében, vagy a metabolikus paraméterek befolyásolása révén érik el a TNF- α gátlók az összességében antiatherogén hatásukat. RA-ben a gyulladásos aktivitással párhuzamosan az összkoleszterin és az LDL-C fokozott, a HDL-C csökkent termelése figyelhető meg, így az atherogén index (AI) kórosan magas (32, 151, 176). Ami a biologikumok lehetséges hatásait illeti, a legtöbb kutató valamilyen kedvező hatást talált infliximab kezelés mellett az egyes lipidfrakciók összetételében, de az AI változatlan maradt vagy minimálisan romlott (43, 115, 176-180). Az adalimumab esetében két munkacsoport is az AI javulását írta le (115), az etanercept pedig

szintén emelte a HDL-C szintet és javította az AI-t (180). Ezek alapján elképzelhető, hogy a lipidprofilra és az atherogenitásra gyakorolt hatásban esetleg különbségek lehetnek az egyes anti-TNF- α szerek között: miközben az infliximab kezelés atherogén lipidprofil kialakulásához vezethet, addig az etanercept és az adalimumab ellentétes irányú változásokat eredményezhet a zsírányagcsere tekintetében. Ennek lehetséges magyarázata lehet az etanercept és az infliximab hatásmechanizmusa közötti különbség. Míg előbbi a fokozottan atherogén lymphotoxin- α hatását is blokkolja, addig utóbbi csak a TNF- α izolált gátlására képes, ami az etanercept tekintetében fokozott antiatherogén változásokhoz vezethet (180).

A gyakran ellentmondó eredmények miatt nagy várakozás előzte meg az első nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatok megjelenését. A svéd regiszterben 531 olyan RA-es beteg adatait elemezték, akik 1999-2005 között infliximab vagy etanercept terápiában részesültek, és a cardiovascularis morbiditási adataikat a konvencionális bázisterápiás szerekkel kezelt kontrollokéhoz hasonlították. A vizsgálat végpontja az első cardiovascularis esemény bekövetkezése volt. A TNF- α gátlókkal kezelt betegekben a cardiovascularis események korra és nemre normalizált incidenciája 50%-kal alacsonyabb volt a klasszikus bázisterápiás kezelésben részesülőkénél (181). Egy nagy brit tanulmányban 8670 biologikumokkal kezelt RA-es betegnél elemezték az akut myocardialis infarctus előfordulási gyakoriságát. Az anti-TNF- α -val kezelt betegcsoportot 2170, korábban biológiai szert nem kapó kontrollcsoportéhoz viszonyították. Nem találtak lényeges különbséget a két csoport között az összes AMI incidenciáját tekintve, azonban a TNF- α gátlóval kezelt csoportban a biológiai terápiára reagáló és az arra rezisztens betegek szétválasztása után kiderült, hogy az AMI incidencia 6 hónapos biológiai terápia után szignifikánsan alacsonyabb volt azokban, akik klinikailag jól reagáltak az anti-TNF- α kezelésre (182). Egy észak-amerikai biztosítási adatbázison alapuló vizsgálat alapján azonban az AMI relatív rizikóját magasabbnak találták a biologikumokkal, mint a klasszikus bázisterápiás szerekkel kezelt betegcsoportban (183). A

korábban közölt adatokkal kapcsolatos ellentmondás talán azzal oldható fel, hogy a biologikumokkal kezelt betegek alapbetegsége és ezzel együtt a gyulladásos aktivitás mértéke is jóval súlyosabb fokú.

Természetesen még több nagy, hosszú ideig követett betegcsoport vizsgálatára van szükség ahhoz, hogy a molekuláris, sejtes és vascularis hatások klinikai relevanciáját megérthessük.

Fontos megemlítenünk, hogy az atherosclerosis kialakulásában szintén kulcsszereplőnek tartott citokinről, az IL-6-ról illetve annak blokádjáról jóval kevesebb ismerettel rendelkezünk. Magunk korábban az IL-6 fokozott termelését írtuk le atherosclerotikus hasi aorta aneurysmákban (53). Az IL-6 receptor antagonistá toclizumab-bal kapcsolatban humán vonatkozásban még sem vascularis, sem hosszú távú mortalitási adatok sem láttak napvilágot, azonban a mellékhatásként korábban leírt lipid abnormalitások a várható pozitív eredményeket káros irányba tolhatják (165, 184).

Az egyéb általunk is vizsgált, nem TNF jellegű cytokinekre rátérve, az atherosclerosis hátterében jelenleg feltételezett immuno-inflammatorikus elméletek alapján a mind az RA, mind az atherosclerosis patogenezisében is szerepet játszó IL-1 és az IFN- γ magas szérumszintjeinek is jelentős atherogén rizikót kellene jelenteniük (5, 8, 53, 96). Galea és munkatársai (185) ischaemiás szívbetegségben szenvedők coronariáiban jelentősen magasabb IL-1 β protein szinteket talált a nem ischaemiás cardiomyopathiásokéhoz képest. Az IL-1 mRNS-ét sikerült kimutatnia a luminalis és az adventiciális endothel sejtekben, valamint a macrophagokban is, míg Libby és munkatársai (186) vizsgálata alapján a vascularis simaizomsejtek is expresszálják endotoxin hatására. Az IL-1 szignál útvonala azonban különlegesnek tekinthető: a két endogén agonista, az IL-1 α és IL-1 β mellett komoly jelentőséggel bír az IL-1 receptor endogén antagonistája (IL-1RA), ami szoros kontroll alatt tartja a szignálátvitelt. Állatkísérletes vizsgálatokban az IL-1 hiányában az atheroscleroticus

léziók nagysága szignifikánsan kisebb volt (187), valamint az IL-1 IL-1RA-val (anakinra) való gátlása csökkentette a percutan coronaria intervenció utáni neointima képződést, ezzel a sérülésre adott választ is (188). A humán vonatkozású adatok azonban ellentmondóak. Olofsson és munkatársai (189) munkája azt sugallja, hogy az IL-1 β relatíve magasabb szintje (alacsony IL-1RA/agonista arány) növeli a koszorúérbetegség rizikóját. Gotsman és munkatársai (190) azonban a TNF- α , az IL-6 és az IL-1RA szintek és a coronaria betegség súlyossága között igen, míg az IL-1 szintek között nem találtak szignifikáns pozitív korrelációt. Egy nagy epidemiológiai vizsgálatban nem RA-es populációban az ismert atherogén CRP, TNF- α és IL-6 szintekkel az IL-1RA szintek mutattak szignifikáns pozitív korrelációt, míg az IL-1 az IL-4, IL-8 és IL-10 szintekkel adott szignifikáns összefüggést (191). RA-es betegek infliximab kezelését követően az IL-1 szintek nem változtak szignifikáns mértékben, míg az IL-1RA szintek a TNF- α és az IL-6 szintekkel párhuzamosan kifejezett csökkenést mutattak (192). RA-es betegpopuláción az IL-1 potenciális atherogén hatását mindössze Dessein és munkatársai (193) vizsgálták: miközben a RA-es populációban jóval magasabb IL-1 szinteket mértek (az IL-6-al és TNF- α -val egyetemben) a kontroll populációhoz képest, az IL-6-al és a TNF- α -val ellentétben az adhézións molekulák szintjével nem szignifikáns mértékű, de negatív előjelű korrelációt észleltek. Vizsgálatainkban az IL-1 szintek szoros inverz korrelációt mutattak a ccIMT-vel, a szubklinikus atherosclerosis megbízható jelével, ami felhívhatja a figyelmet a citokin potenciálisan kétarcú hatására. Ikonomidis és munkatársai (194) 23 RA-es beteg 30 napos anakinra kezelését követően a prednisolon kezeléshez képest szignifikánsan jobb FMD, coronaria flow reserve, aorta disztenziabilitás értékeket mértek, hosszú távú adatok azonban nem állnak rendelkezésre. Egy jelenleg folyamatban lévő vizsgálat, mely a humán IL-1RA (anakinra) hatását hivatott kimutatni nem ST elevatio acut coronaria szindrómában, talán segít majd megértenünk az IL-1 szerepét az atherosclerosis pathogenezisében (195).

Keresztmetszeti vizsgálatunkban kifejezetten pregnáns, és talán a legnehezebben magyarázható összefüggést az alacsony IFN- γ szintek és az endothel diszfunkció valamint a magasabb ccIMT szintek között találtuk. A IFN- γ mind a RA, mind az atherosclerosis patogenezisében kulcsszereppel bír (8, 53, 96, 196). Immunhisztokémiai és in situ hibridizációs patológia vizsgálatok alapján a IFN- γ szerepe a humán atherosclerosisban nem kérdőjelezhető meg (6, 196-199). Korábban magunk is fokozott IFN- γ termelést mutattunk ki atherosclerotikus aorta aneurysmákban (53). Egérmodellekben a IFN- γ vagy receptorának a kiütése az atherosclerosis kifejlődését gátolta, míg külső IFN- γ hozzáadásával progresszív atherosclerosist értek el (197-199). Harvey és Ramji (200) döntően állatkísérleteken alapuló munkájából tudjuk, hogy az IFN- γ atherosclerosisra kifejtett hatása kétarcú: miközben a vascularis léziók sejtdússágát, a bennük folyó szolubilis mediátorok termelését fokozza, elősegíti a koleszterin akkumulációt és destabilizálja a plakkot, addig a scavenger receptorokra, a lipoprotein lipázra és az oxidatív stresszre kifejtett jótékony hatása alapján antiatherogén tulajdonságokkal is rendelkezik. A helyzetet bonyolítja, hogy RA-ban defektív Th1 immunválaszt írtak le, mely szerint a perifériás vérmintából nyert IFN- γ (és IL-4) mRNS expresszió inverz összefüggést mutat a CRP szintekkel, utóbbi széles körben elfogadott szérummarkere az akcelerált atherosclerosisnak (201). Állatkísérles adatok arra utalnak, hogy az IFN- γ gátlása hozzájárulhat a plakkok stabilizációjához és reverz remodelinghez vezethet, ami felveti a humán alkalmazásnak a lehetőségét (198). Annak ellenére, hogy a biológiai terápiás eljárások egyik úttörőjének az IFN- γ blokádjá tekinthető (202), humán vonatkozású eredményekkel ezzel kapcsolatban alig rendelkezünk, csak szórványos közlésekre hagyatkozhatunk (203).

Az RA-t (az atherosclerosisához hasonlóan) hagyományosan Th1 túlsúlyú betegségnek tartják. Ennek ellenére az anti-CD20 antitestek segítségével kivitelezett B-sejt depléción 1997-es megjelenését követően már néhány évvel megjelentek az első szórványos közlések a

rituximab hatékonyságáról az anti-TNF- α kezelésre refrakter esetekben (204). A későbbiekben több randomizált, placebo kontrollált vizsgálat (DANCER, MIRROR, REFLEX, SERENE) bizonyította, hogy mind klinikai, mind radiológiai javulás várható az esetek kb. 50%-ban a B-sejtvonal gátlásától (205, 206). Az intenzív kutatás ellenére azonban a rituximab kezelés RA-ban észlelt effektivitását jelenleg sem tudjuk magyarázni. A rituximab kezelés effektivitása indirekt bizonyítéka a B-sejtek RA-ban betöltött fontos szerepének, azonban a pontos patomechanizmus tekintetében csak találgatásokra hagyatkozhatunk: felmerül a B-sejt függő synovialis T-sejt aktiváció, a rheumatoid faktor és a citrullinált peptidek elleni antitest termelés, a B-sejtek proinflammatorikus cytokin termelésének a potenciális jelentősége. A rituximab kezelést követően a szolubilis cytokinek szintjében szignifikáns változást alig sikerült kimutatni. Fabre és munkatársai (207) vizsgálatukban a rituximab kezelésre responder csoportban 90 napot követően a CRP csökkenés mellett szignifikáns IL-6 csökkenést is találtak. Hasonló tendenciát ugyan igen, de szignifikáns csökkenést nem írtak le a Th1 típusú cytokinek szintjében Keren és munkatársai (208), itt a klinikai javulást még a CRP szintek csökkenése sem követte.

A rituximab kezelés bevezetése a RA terápiás protokolljába a fentiek alapján lehetőséget teremt arra, hogy megfigyeljük, a kezelésre responder esetekben az eltérő hatásmechanizmustól függetlenül is bekövetkezik-e az endothel functio javulása, vagy ez csak az atherosclerosis patogenezisében is kitüntetett jelentőségűnek tulajdonított Th1 immunválasz gátlásával érhető el. Jelen vizsgálatunkban 5, korábban anti-TNF- α kezelésre refrakter, B-sejt depléciós kezelésre azonban jól reagáló beteg esetében bizonyítottuk, hogy rituximab kezelés hatására az endothel funkció már rövidtávon szignifikáns mértékben javul, ami mellett észleltük a ccIMT nem szignifikáns mértékű csökkenését is. Gonzalez-Juanatey és munkatársai (209) hasonlóan drámai mértékű FMD emelkedést írtak le rövid távon rituximab kezelés kapcsán, amit jó követett a klinikai betegségaktivitás és a CRP szint csökkenése is.

Felmerül a kérdés, hogy az endothel funkció javulása a rituximab kezelésnek az alapbetegségre avagy a metabolikus állapotra kifejtett kedvező hatásának a következménye-e? A lipidparaméterek kontrollja során kiderült, hogy a rituximab kezeléssel már rövid távon is szignifikáns HDL-C szint emelkedés érhető el, miközben az összkoleszterin szint nem szignifikáns mértékben csökkent. Annak a lehetősége ugyan nem zárható ki, hogy a korábban jelentős mértékben mozgáskorlátozott betegek klinikai javulásával együtt járó mozgásmennyiség-növekedés is hozzájárul a HDL-C szint emeléséhez (a fizikai tréning HDL-C emelő hatása ismert), azonban a citokin balance kedvező irányú változása is közrejátszhat az atherogén index javulásához. A nagy betegszámú prospektív és retrospektív vizsgálatok és a B-sejtvonal gátlásának újabb lehetőségei (ocrelizumab, ofatumumab, TRU015, epratuzumab, belimumab) a későbbiekben valószínűleg választ adnak majd a fenti kérdésekre.

Hasonlóan nyitott kérdés a vascularis irodalomban „antiinflammatorikus” citokinekként aposztrofált IL-4 és IL-10-nek a szerepe. Keresztmetszeti vizsgálatunkban az IL-4 szintek pozitív korrelációt mutattak mind az IL-6, mind a TNF- α szintekkel, miközben a populáció csoportokra bontásakor valóban észlelhető némi „antiatherogén” tendencia. Az IL-10 atherosclerosisban betöltött szerepének a tisztázásában valószínűleg segíthet majd a jelenleg SLE-ben már humán vizsgálati fázisban lévő anti-IL-10 antitest (B-N10) (210). Addig is, míg ezeknek a szerepe in vivo humán vonatkozásban nem tisztázott, talán szerencsésebb lenne, ha a valósághoz sokkal közelebb álló és az immunológiai irodalomban elterjedt regulatorikus citokin elnevezéshez fordulnánk.

A fentiekben felsorolt tények és ellentmondások ismeretében felmerül a kérdés, hogy az atherosclerosis, különösen annak az immuno-inflammatorikus betegségekhez társuló formájának a vonatkozásában Th1/Th2 tengelyről, ilyen típusú betegségekről, pro- illetve anti-inflammatorikus citokinekről egyáltalán szabad-e még beszélnünk?

Munkánk nem lehetne teljes, ha nem szólnánk a kortikoszteroidok és a klasszikus DMARD-ok vascularis hatásairól is. A szisztémás glükokortikoid kezelés hatása a cardiovascularis betegségek kialakulására és progressziójára kétarcú (1. táblázat) (211, 212). Az immunszuppresszív és antiinflammatorikus tulajdonságainak következtében mérsékli a betegség aktivitását, ami a cardiovascularis rizikó csökkenéséhez vezethet. Egy korábban már említett vizsgálat alapján korai RA-ban a kezdeti agresszív prednisolon-methotrexate kezelés cIMT csökkenéshez vezet (213). Másrészt viszont a glükokortikoid használat önálló, független prediktora a cardiovascularis betegségek kialakulásának (65, 214). Egy nagy RA-es adatbázis feldolgozása alapján a glükokortikoid kezelés növeli a myocardialis infarctus kialakulásának a rizikóját (65). Karp és munkatársai (215) vizsgálata alapján a glükokortikoid kezelés SLE-specifikus rizikófaktora a cardiovascularis betegségeknek, ami az összkoleszterin szint, a testtömeg és a vérnyomás emelése által éri el kedvezőtlen hatásását. Ebben a tanulmányban az SLE-ben mind a glükokortikoid kezelés, mind a betegségaktivitás független módon növelte az ISZB rizikóját (215). Randomizált, kontrollált vizsgálatokkal jelenleg a fenti állítások nem erősíthetők meg, bázisterápiás gyógyszerekkel való összehasonlító vizsgálat nem történt. A rendelkezésre álló adatok értékelése során gyakran több ellentmondás is felfedezhető: pontosan nem jelzik a glükokortikoid-dózis kiszámításának a módszerét, nem vesznek figyelembe egyéb gyógyszereket, nem tüntetik fel a betegség-aktivitást, a statisztikai eredmények „erőssége” nem meggyőző (34, 39, 65, 214, 215). Figyelemreméltó tény, hogy az aktív SLE önmagában is diszlipidémiát, hipertóniát és csökkent glükóz toleranciát okoz (34). Buttgereit és munkatársai (216) a következő ajánlást fogalmazták meg a glükokortikoid kezeléssel kapcsolatban: „a gyulladásos folyamat gátlására, a betegség kontrollálására szükség esetén használj glükokortikoidot, azonban a lehető legkisebb még effektív dózisban, hogy megelőzd a mellékhatásokat”. Más ajánlások RA-ban hasonlóan a legkisebb hatékony dózis alkalmazását preferálják (39).

Jóval nagyobb érdektelenség övezi a klasszikus bázisterápiás szerek (DMARD-ok) érrendszerre kifejtett hatását, miközben jelenleg még a leggyakrabban alkalmazott gyógyszereknek számítanak a RA-ben. A klasszikus bázisterápiás szerek manapság leginkább használatos típusával, a methotrexate-tal kapcsolatban vascularis vizsgálatot alig végeztek. Skandináv szerzők már 2004-ben felhívták a figyelmet kis esetszámú vizsgálatukban, hogy a methotrexate kezelés kedvező irányba befolyásolhatja a ccIMT-t, ezzel az atheroscleroticus célszervkárosodások kialakulását (65). Georgiadis és munkatársai (212) korai RA-ban írták le az időben elkezdett prednisolon-methotrexate kezelés ccIMT –re kifejtett jótékony hatását. A gyógyszer endothel funkcióra gyakorolt hatása nem ismert, így leginkább „csak” a populációs szintű, kemény végpontú vizsgálatok adataira hagyatkozhatunk. Nagy esetszámú obszervációs vizsgálatok bizonyították, hogy RA-ben és a spondyloarthropathiákban használatos dózistartományban a potenciálisan káros metabolikus hatások ellenére kb. 20-70%-os arányban csökkentik az összmortalitást, a CV mortalitást és a myocardialis infarctus rizikóját (183, 212, 217, 218). A folsav szupplementáció tovább javítja a kedvező helyzetet (90, 91).

A leflunomid atherosclerosisra kifejtett hatásával kapcsolatban a tapasztalatok jóval szegényesebbek, de úgy tűnik, hogy ez a bázisterápiás szer is jelentősen csökkenti a myocardialis infarctus rizikóját így antiatherogén hatásúnak tekinthető RA-ben (219, 220). A leflunomid antiatherogén tulajdonságát részben az NF κ B jelátviteli útvonalra kifejtett gátlásának, részben az endothel sejtek csökkent adhézis molekula expressziójának, valamint az antigén prezentáló sejtekre kifejtett gátló hatásának köszönheti (219).

Végül, a fentiekben részletezett intenzív kutatás eredményeként munkacsoportunk aktív részvételével az Európai Reumaliga (EULAR) úttörő jelleggel állásfoglalást tett közzé a gyulladásos ízületi betegségek cardiovascularis rizikó menedzsmentjével kapcsolatosan. A RA-t, csakúgy mint az SPA-t és PsA-t, magas cardiovascularis rizikóval járó állapotként definiálja, melynek mielőbbi és effektív kezelése elengedhetetlen a jó prognózis

szempontjából. Segít a betegek egyéni rizikójának a felmérésében, felhívja a figyelmet a lipideredmények speciális értékelésének a szükségességére. A nemzeti előírások használatát javasolja. Ajánlást fogalmaz meg az alapbetegség, valamint a társuló cardiovascularis betegségek kezelésének a preferálandó formáiról, a legfontosabb célértékeket rögzíti. A érprotekció során döntően az aszpirin, ACE gátlók és angiotenzin receptor blokkolók használatát javasolja, míg a szisztémás gyulladás mielőbbi csökkenésének elérésére a methotrexate-ot és a biológikumokat ajánlja (39). A 10 pontból álló ajánlás főbb megállapításait a 10. táblázat tartalmazza. Az ajánlás megalkotása jól szimbolizálja azt a konstruktív folyamatot, melynek során a laboratóriumi munkákból kiindulva a humán vascularis és epidemiológiai vizsgálatokon át eljutunk egy kézzelfogható, a mindennapi orvosi tevékenységben is segítséget nyújtó, egyszerű és letisztult vezérfonal megjelenéséhez.

10. táblázat EULAR ajánlás a cardiovascularis rizikó meghatározására és menedzsmentjére a gyulladásos rheumatológiai kórképekben.

Ajánlások	Evidenci a-szint	Ajánlás ereje
Az RA, SPA és PsA a diabeteshez hasonló cardiovascularis rizikófaktornak tekinthető. Ez egyrészt a tradicionális rizikófaktoronak, másrészt a szisztémás gyulladásnak köszönhető.	2b-3	B
A legfontosabb a betegségaktivitás adekvát kontrollja amely a cardiovascularis rizikót is csökkenteni fogja (legtöbb bizonyíték a MTX és anti-TNF kezelésre van).	2b-3	B
Az arthritises betegekben a cardiovascularis rizikót legalább évente, a nemzeti ajánlások szerint fel kell mérni. A rizikóbecslést minden alkalommal el kell végezni, amikor terápiamódosítás történik. (Nemzeti ajánlás hiányában az ismert SCORE rizikóbecslés alkalmazandó.)	3-4	C
A rizikóbecslés során bizonyos kiemelt rizikót jelentő esetekben a rizikót 1,5-tel szorozni kell. Ezen állapotok a következők: • Betegségfennállás >10 év; • RF vagy anti-CCP szeropozitivitás; • Extra-articularis (szisztémás) manifesztációk.	3-4	C
A dyslipidaemia atherogenitását legjobban az összkoleszterin/HDL-C hányados tükrözi	3	C
A terápiamódosítást, specifikus beavatkozásokat a nemzeti ajánlások szerint kell végezni.	3	C
Pleiotrop hatásai miatt arthritisekben a sztatinok, ACE- illetve AT-II inhibitorok alkalmazása kívánatos	2a-3	C
A coxibok és a legtöbb hagyományos NSAID cardiovascularis hatása nem egyértelmű arthritisekben, ez további vizsgálatokat igényel. Korábbi infarctus vagy magas cardiovascularis rizikó esetén ezen gyulladásgátlókat fokozott óvatossággal kell alkalmazni	2a-3	C
A kortikoszteroidokat a szükséges legkisebb dózisban kell alkalmazni	3	C

Összefoglalásul, a munkánkban bőségesen előforduló és ismertetett vitás kérdések is azt mutatják, hogy az autoimmun-gyulladásos eredetű kórképekhez társuló atherosclerosis kialakulása egyszerű sémákkal nem leírható, komplex, redundáns folyamatok eredménye. Az alapbetegség gyógyszeres kezelésének a hatása az atherosclerosisra – részben az inhomogén betegpopulációnak köszönhetően is – csak az alap kutatás adatainak extrapolációjával spekulatív módon nehezen kiszámítható. A klasszikus bázisterápiás szerek és a biologikumok vascularis hatása gyakran kétarcú: többek között a kortikoszteroidok, a methotrexate és a tocilizumab is káros irányban befolyásolja a metabolikus állapotot, miközben az alapbetegség javításával potenciálisan antiatherogén hatásuk is kifejezett lehet. Ennek megfelelően szükséges a gyógyszerek nettó vascularis hatásának a meghatározása, ami mind a korai kis esetszámú vascularis vizsgálatokkal, mind a hosszútávú epidemiológiai vizsgálatokkal lehetséges. Ezek eredményeit felhasználva a betegek tüneteinek enyhítése mellett a hosszútávú prognózis javításával aktív életéveket nyerhetünk.

Az érrendszer - mint az atherosclerosis végső közös útvonala – közvetlenül, olcsón, fájdalommentesen, nagy sugárterhelés nélkül, már a célszervkárosodás kialakulása előtt vizsgálható, így lassan a tanulmányainkban használt módszerek egy része bevonul a rutin diagnosztikába. Mivel az atherosclerosis kialakulását számos már ismert és valószínűleg számtalan jelenleg ismeretlen rizikófaktor határozza meg, maga a betegség kialakulása is egy több szervrendszert érintő, bonyolult folyamat eredménye, valamint a célszervkárosodások kialakulása is nehezen kiszámítható, így a közeljövőben várható néhány vascularis vizsgálómódszer jelentőségének a felértékelődése.

Összefoglalás

A rheumatoid arthritis mint vascularis betegség

Kerekes György dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. számú Belgyógyászati Klinika

Témavezető: Dr. Soltész Pál PhD.

Laki kálmán Doktori Iskola

A rheumatoid arthritisben (RA) megfigyelhető magas cardiovascularis mortalitás hátterében az akcelerált atherosclerosis és a következményes emelkedett cardiovascularis rizikó áll. A RA-hez társuló atherosclerosis önmagában a klasszikus framingham-i rizikófaktorokkal nem magyarázható, a RA által fenntartott gyulladásos folyamatok szerepe kulcsfontosságúnak tűnik a korai, progresszív atherosclerosis és az ehhez társuló manifest cardiovascularis betegség kifejlődésében.

Keresztmetszeti vizsgálatunkban RA-es és kontroll betegek esetében az endothel funkció kimutatásának céljából az arteria brachialis áramlás mediált vasodilatatiojának (FMD) a kiváltására, a korai atherosclerosis markereként az arteria carotis communis intima-media falvastagságának (ccIMT) le mérésére, valamint gyulladásos és immunszerológiai laborparaméterek meghatározására került sor. A RA-es és a kontroll populáció a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok tekintetében nem különböztek egymástól.

Magyar RA-es betegpopulációban a kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb FMD és szignifikánsan magasabb ccIMT értékeket találtunk. Az FMD értékek és a betegségtartam között az életkortól függetlenül szignifikáns mértékű negatív korreláció állt fenn. Az FMD értékek pozitív korrelációt mutattak az egyik Th1 típusú cytokin, a γ -interferon szintjeivel, és inverz összefüggésben álltak az összlymphocyta számmal. A ccIMT értékek szignifikáns fokú pozitív összefüggést az életkorral és az összkoleszterin értékekkel, míg negatív korrelációt az

IL-1 szintekkel mutattak. Az anti-dsDNS szintek szoros pozitív összefüggésben álltak a ccIMT szintekkel, miközben a mért anti-dsDNS szintek mindegyike a laboratóriumi referencia tartományon belül volt. Az endothel diszfunkciós (FMD<5%) betegek idősebbnek bizonyultak, hosszabb betegség tartam igazolódott esetükben, valamint a γ -interferon szintjeik jelentős mértékben alacsonyabbak voltak. A magas ccIMT értékekkel rendelkező szubpopulációban (>0,65 mm) magasabb életkort, csökkent IL-1 és γ -interferon szinteket, magasabb anti-dsDNS szinteket detektáltunk.

A gyulladásos folyamatok jelentőségét az atherosclerosis patogenezisében megerősíti az a tény, hogy a tradicionális cardiovascularis rizikófaktorok (pl. dohányzás, hypertonia betegség, diabetes mellitus, dyslipidaemia, obesitas) kizárását követően is jelentős fokú endothel diszfunkció és progresszív atherosclerosis áll fenn a RA-ben. Az eredményeink és más szerzők vizsgálatait alapján kijelenthető, hogy a RA és az atherosclerosis háttérében leírt gyulladásos folyamatok jelentős átfedést mutatnak. A klasszikus rizikófaktorok szerepe azonban a jelentős gyulladásos befolyás ellenére/mellett sem hanyagolható el a vascularis károsodás kialakulásában.

Az experimentális vizsgálatok eredményei alapján az atherosclerosis patogenezisében a Th1 típusú immunválasz kiemelt jelentőséggel bír. Vizsgálatunkban azonban a klasszikus Th1 típusú citokinek némelyike, mint az IL-1 és a γ -interferon inverz korrelációt mutatott a korai atherosclerosis jeleivel. Eredményeink alapján további molekuláris vizsgálatok szükségesek az atherosclerosis háttérében zajló gyulladásos mechanizmusok valós szerepének a tisztázására.

Több korábbi vizsgálat is azt sugallta, hogy a TNF- α blokkoló biológikumok adagolása átmenetileg kedvező irányban befolyásolhatja a RA-es betegek FMD és ccIMT értékeit. Egyik pilot vizsgálatunkban egy humanizált a TNF- α blokkoló, az adalimumab hatását vizsgáltuk korai RA-ben szenvedő betegeink esetében. Az adalimumab kezelés a CRP

értékek és a betegségaktivitás (DAS28) felmérése alapján jelentősen javította az alapbetegség klinikai aktivitását, miközben egy korán, már a kezelés 2. hetében megjelenő, és a vizsgálat teljes idejében fennmaradó FMD javulást eredményezett. Az endothel funkció javulását egy szolubilis marker, a von Willebrand faktor szintjének csökkenése is alátámasztotta. 24 hetes kezelést követően a ccIMT szintek is szignifikáns mértékben csökkentek.

Következtetésként elmondhatjuk, hogy egy típusos Th1 cytokin, a TNF- α gátlása adalimumabbal kivitelezve a korai RA klinikai aktivitásának csökkenése mellett endothel funkció javulásával jár, ami a progresszív atherosclerotikus folyamat kifejlődésének gátlását eredményezheti.

Másik longitudinális vizsgálatunkban a B-sejt funkciót gátló monoklonális antitest, a rituximab (anti-CD20) hatását vizsgáltuk RA-es betegeinkben. 16 hetes követésük során korán jelentkező és tartós FMD javulást, nem szignifikáns ccIMT csökkenést észleltünk. A rituximab kezelés jótékony irányba befolyásolta a lipid paramétereket: az összkoleszterin szintet csökkentette, a HDL-C szinteket pedig szignifikáns mértékben növelte.

Az eredményeink azt mutatják, hogy a gyulladásos folyamatok gátlása mind TNF- α blokkolóval, mind B-sejt deplációval javítja az endothel funkciót és késlelteti az atherosclerosis kialakulását. A hatásukat részben a metabolikus állapot kedvező befolyásolásával, részben közvetlenül a gyulladásos tényezők gátlásával fejtik ki.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothel funkció

Summary

Rheumatoid arthritis as a vascular disease

György Kerekes MD.

***3rd Department of Medicine, Institute for Medicine, Medical and Health
Science Centre, University of Debrecen***

Supervisor: Pál Soltész MD. PhD.

DOCTORAL SCHOOL OF LAKI KÁLMÁN

Accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular risk have become major factors of mortality in rheumatoid arthritis (RA). RA-associated atherosclerosis cannot be solely explained by Framingham risk factors, the inflammatory mechanisms underlying RA may be crucial for early atherosclerosis and cardiovascular disease development.

In our cross sectional controlled study we assessed brachial artery flow mediated dilation (FMD) as indicator of endothelial dysfunction, common carotid intima-media thickness (ccIMT), an early marker of atherosclerosis, as well as laboratory markers of inflammation, autoimmunity and accelerated atherosclerosis in RA and control population. Patients with RA and controls were normalized for traditional risk factors for atherosclerosis.

FMD was significantly lower, ccIMT was significantly higher in comparison to controls in Hungarian population with RA. We observed negative correlation between FMD and disease duration (as a disease related factor) independently of age. Interestingly, FMD was positively correlated with a Th1 type cytokine, serum interferon- γ levels, and inversely correlated with total leukocyte counts. ccIMT showed significant positive correlation with age and total serum cholesterol levels, and an apparent inverse correlation with serum IL-1 levels. Anti-dsDNA levels also showed strong positive correlation with ccIMT without pathological elevation of anti-dsDNA levels.

Patients with impaired FMD (<5%) were older, and had longer disease duration and presented significantly lower serum interferone- γ levels. Higher ccIMT values (>0,65 mm) were associated with elevated age, decreased IL-1 and interferone- γ levels, elevated anti-dsDNA levels were measured in these subpopulation.

After the influence of traditional risk factors (cigarette smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity) was excluded we still found endothelial dysfunction and progressive atherosclerosis in RA patient indicating the potential role of inflammation in the atherosclerotic process. Our results and several other studies demonstrate that the pathogenesis of RA and atherosclerosis may overlap. Although RA-associated atherosclerosis also involves traditional Framingham risk factors, such as cigarette smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, or obesity, these do not fully account for the development of vascular damage in RA.

Experimental data suggest that the inflammation in atherosclerosis is based on stem from results from a Th1 type immune mechanisms. Interestingly, the typical Th1 type cytokines such as IL-1 and interferone- γ were inversely associated with early signs of atherosclerosis that support the need of further studies to shed light on the details of the molecular mechanisms of inflammation associated with atherosclerosis.

Several reports indicated, that TNF- α blockers may exert favorable but transient effects on FMD of the brachial artery and ccIMT in RA. In our first pilot study we investigated the vascular effects of adalimumab (a humanized TNF- α blocker) on disease activity in recent onset RA. Adalimumab therapy considerably improved arthritis as it decreased CRP levels and disease activity (DAS28), and resulted in a significant increase in FMD by as early as week 2. Significantly, these effects were sustained until week 12. Furthermore, the production of von Willebrand factor, a marker of endothelial activation was

also decreased. Regarding carotid atherosclerosis, after 24 weeks adalimumab treatment a significant improvement in ccIMT was observed.

In conclusion, blocking the typical Th1 type cytokine (TNF- α) with adalimumab improved endothelial function and postponed the development of atherosclerosis in strong correlation with disease activity in early RA.

In our second pilot study we assessed the effects of rituximab (anti-CD20 antibody blocking the B cell function) on FMD, ccIMT and lipid profile during a 16 weeks follow up. Rituximab treatment resulted in a rapid and sustained improvement in FMD, but only a mild, non-significant decrease in ccIMT. Rituximab exerted early and sustained favorable effects on plasma total cholesterol and HDL-C levels.

Our results suggest that effective inhibition of inflammatory process carried out both with TNF- α blocking agents or with B cell depletion seems to be beneficial for endothelial function to delay early atherosclerosis. These effects affected the metabolic homeostasis and partially were dependent on direct anti-inflammatory mechanisms.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial function

Irodalomjegyzék

1. Shattock SG. A Report upon the Pathological Condition of the Aorta of King Menephtah, traditionally regarded as the Pharaoh of the Exodus. *Proc R Soc Med.* 1909;2(Pathol Sect):122-7.
2. Waltner-Romen M, Falkensammer G, Rabl W, Wick G. A previously unrecognized site of local accumulation of mononuclear cells. The vascular-associated lymphoid tissue. *J Histochem Cytochem.* 1998;46(12):1347-50.
3. Anitschkow N. [On the morphodynamics of coronary sclerosis of the heart.]. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1960;49:426-32.
4. Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S3-S14.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9.
6. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420(6917):868-74.
7. Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1989;9(5):567-78.
8. Szekanecz Z. Pro-inflammatory cytokines in atherosclerosis. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(7):529-30.
9. Packard RR, Lichtman AH, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2009;31(1):5-22.
10. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res.* 2002;91(4):281-91.
11. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(13):6930-2.
12. Mitchell RN, Libby P. Vascular remodeling in transplant vasculopathy. *Circ Res.* 2007;100(7):967-78.
13. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2000;11(1):9-23.
14. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation.* 2000;102(9):994-9.
15. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Dargatzis A, Vasiliadou C, Masoura C, Stefanadi E, et al. Protective effect of atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. *Eur Heart J.* 2007;28(17):2102-9.
16. Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation.* 2002;105(22):2600-4.
17. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Hafner G, Meyer J. [The role of inflammation and infection in acute coronary syndrome]. *Herz.* 2001;26 Suppl 1:9-18.
18. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. *Arch Intern Med.* 2001;161(22):2657-60.
19. Beaglehole R, Magnus P. The search for new risk factors for coronary heart disease: occupational therapy for epidemiologists? *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1117-22; author reply 34-5.

20. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290(7):932-40.
21. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.
22. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 6A:9S-16S.
23. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1226-33.
24. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1322-32.
25. Ward JR, Wilson HL, Francis SE, Crossman DC, Sabroe I. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: inflammation, infections and Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(3):386-94.
26. Tonetti MS. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol*. 2009;36 Suppl 10:15-9.
27. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3009-19.
28. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221-5.
29. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus; quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med*. 1981;70(4):775-81.
30. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):338-46.
31. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):99-106.
32. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337-47.
33. Muller-Ladner U, Distler O, Ibba-Manneschi L, Neumann E, Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2009;42(7):587-95.
34. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):823-38.
35. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):234-9.
36. de Leeuw K, Sanders JS, Stegeman C, Smit A, Kallenberg CG, Bijl M. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):753-9.
37. Amano J, Suzuki A. Coronary artery involvement in Takayasu's arteritis. Collective review and guideline for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102(4):554-60.
38. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):585-92.
39. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in

- patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-31.
40. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2167-72.
 41. Kerekes G, Bodolay E, Sipka S, Szomjak E, Veres K, Zeher M, et al. [Endothelial dysfunction and early atherosclerosis in non-differentiated collagenosis]. *Orv Hetil.* 2005;146(17):791-5.
 42. Der H, Kerekes G, Veres K, Szodoray P, Toth J, Lakos G, et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2007;16(7):497-503.
 43. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A, et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:814-21.
 44. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:705-710.
 45. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, Sandor Z, Lakos G, Muszbek L, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol.* 2008;35(3):398-406.
 46. Kiss E, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, et al. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients. *J Autoimmun.* 2006;27(4):211-7.
 47. Soltesz P, Der H, Kerekes G, Szodoray P, Szucs G, Danko K, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2009;28(6):655-62.
 48. Soltesz P, Prohaszka Z, Fust G, Der H, Kerekes G, Szodoray P, et al. [The autoimmune features of vasculopathies]. *Orv Hetil.* 2007;148 Suppl 1:53-7.
 49. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:349-58.
 50. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamosi S, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis--relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):759-62.
 51. Timar O, Soltesz P, Szamosi S, Der H, Szanto S, Szekanecz Z, et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1329-33.
 52. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):224.
 53. Szekanecz Z, Shah MR, Pearce WH, Koch AE. Human atherosclerotic abdominal aortic aneurysms produce interleukin (IL)-6 and interferon-gamma but not IL-2 and IL-4: the possible role for IL-6 and interferon-gamma in vascular inflammation. *Agents Actions.* 1994;42(3-4):159-62.
 54. Szekanecz Z, Shah MR, Pearce WH, Koch AE. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and soluble ICAM-1 (sICAM-1) production by cytokine-activated human aortic endothelial cells: a possible role for ICAM-1 and sICAM-1 in atherosclerotic aortic aneurysms. *Clin Exp Immunol.* 1994;98(2):337-43.

55. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1953;249(14):553-6.
56. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):862-73.
57. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
58. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):36-40.
59. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(3):289-97.
60. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(4):481-94.
61. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690-7.
62. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, 3rd, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3583-7.
63. Ward MM. Interpreting studies of cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis: the importance of timing. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1687-9.
64. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(3):722-32.
65. Wallberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapaa-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol*. 2004;33(6):373-9.
66. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):234-41.
67. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3444-9.
68. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608-12.
69. Gerli R, Sherer Y, Vaudo G, Schillaci G, Gilburd B, Giordano A, et al. Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:281-90.
70. Giles JT, Post W, Blumenthal RS, Bathon JM. Therapy Insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(6):320-9.
71. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD, et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):834-9.
72. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R116.

73. Hannawi S, Marwick TH, Thomas R. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R51.
74. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(1):49-54.
75. Hill JA, Southwood S, Sette A, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB*0401 MHC class II molecule. *J Immunol.* 2003; 171: 538–541.
76. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004;45(7):1169-96.
77. Maziere C, Auclair M, Maziere JC. Tumor necrosis factor enhances low density lipoprotein oxidative modification by monocytes and endothelial cells. *FEBS Lett.* 1994;338(1):43-6.
78. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, Camejo G, Sartipy P, Rosengren B, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2761-7.
79. Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M, Fogelman AM. Understanding changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1687-8.
80. Tanimoto N, Kumon Y, Suehiro T, Ohkubo S, Ikeda Y, Nishiya K, et al. Serum paraoxonase activity decreases in rheumatoid arthritis. *Life Sci.* 2003;72(25):2877-85.
81. Giles JT, Allison M, Bingham CO, 3rd, Scott WM, Jr., Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1248-56.
82. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM, et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):311-6.
83. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, Marrazzo G, Tirri R, Gallo M, et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism.* 1991;40(9):902-7.
84. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105-12.
85. Liang CP, Han S, Senokuchi T, Tall AR. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ Res.* 2007;100(11):1546-55.
86. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409-15.
87. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1149-55.
88. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldoon BA, Selhub J, et al. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):718-22.

89. Lazzerini PE, Capecchi PL, Bisogno S, Galeazzi M, Marcolongo R, Pasini FL. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):694-5.
90. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(6):658-65.
91. Hornung N, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2374-81.
92. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299(17):2027-36.
93. Loscalzo J. Homocysteine trials--clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1629-32.
94. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100(21):2124-6.
95. Ohsuzu F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11(6):313-21.
96. Szekanecz Z, Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in rheumatoid arthritis. Potential targets for pharmacological intervention. *Drugs Aging.* 1998;12(5):377-90.
97. Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G, et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation.* 2004;109(22):2744-8.
98. Bryl E, Vallejo AN, Matteson EL, Witkowski JM, Weyand CM, Goronzy JJ. Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):2996-3003.
99. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2000;101(25):2883-8.
100. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-95.
101. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23(1):7-17.
102. Thum T, Tsikas D, Stein S, Schultheiss M, Eigenthaler M, Anker SD, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1693-701.
103. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Marewicz E, Rakowski T, Wieczorek-Surdacka E, et al. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):809-19.
104. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Saemann M, et al. Endothelial progenitor cells in active rheumatoid arthritis: effects of tumour necrosis factor and glucocorticoid therapy. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1284-8.

105. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Seidinger D, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2005;111(2):204-11.
106. Szekanecz Z, Koch AE. Vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 12(2):110.
107. Ablin JN, Boguslavski V, Aloush V, Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Effect of anti-TNFalpha treatment on circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2006;79(25):2364-9.
108. Kirchhofer D, Tschopp TB, Hadvary P, Baumgartner HR. Endothelial cells stimulated with tumor necrosis factor-alpha express varying amounts of tissue factor resulting in inhomogenous fibrin deposition in a native blood flow system. Effects of thrombin inhibitors. *J Clin Invest*. 1994;93(5):2073-83.
109. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(6):640-4.
110. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(18):2149-53.
111. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-72.
112. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):125-32.
113. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2293-9.
114. Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J*. 2009;73(6):977-85.
115. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(12):677-84.
116. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 2):658-67.
117. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular endothelium and immune responses: implications for inflammation and angiogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30(1):97-114.
118. Szekanecz Z, Koch AE. Endothelial cells in inflammation and angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(3):319-23.
119. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz*. 2007;32(7):568-72.
120. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1046-51.
121. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
122. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235-41.

123. Alam TA, Seifalian AM, Baker D. A review of methods currently used for assessment of in vivo endothelial function. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(3):269-76.
124. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
125. Nagy L et al. Hungarian consensus for the examination of flow-dependent, flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Érbetegségek* 2003;10:47-50.
126. Takase B, Matsushima Y, Uehata A, Ishihara M, Kurita A. Endothelial dysfunction, carotid artery plaque burden, and conventional exercise-induced myocardial ischemia as predictors of coronary artery disease prognosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:61.
127. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1):II27-33.
128. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J.* 1999;138(4 Pt 1):731-9.
129. Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation.* 2002;105(13):1567-72.
130. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolfl G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol.* 2000;86(2):207-10.
131. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
132. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke.* 1997;28(12):2442-7.
133. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol.* 1991;139(5):1119-29.
134. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(12):1885-91.
135. Bots ML, Mulder PG, Hofman A, van Es GA, Grobbee DE. Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(8):921-30.
136. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 2004;109(9):1089-94.
137. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):478-87.
138. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146(6):483-94.

139. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(5):1245-9.
140. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):II56-65.
141. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257(5):430-7.
142. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.
143. Matsushima Y, Takase B, Uehata A, Kawano H, Yano K, Ohsuzu F, et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol*. 2007;117(2):165-72.
144. Furumoto T, Fujii S, Saito N, Mikami T, Kitabatake A. Relationships between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002;43(2):117-25.
145. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
146. Al AU. Contrast-enhanced ultrasonography versus computed tomographic angiography in the monitoring of patients after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm - preliminary experience. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2009;12(2):95-8.
147. Atri M, Gertner MR, Haider MA, Weersink RA, Trachtenberg J. Contrast-enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2009;3(2):125-30.
148. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3890-7.
149. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(1):31-5.
150. Mihaylov D, van Luyn MJ, Rakhorst G. Development of an animal model of selective coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2000;11(2):145-9.
151. Gerli R, Sherer Y, Bocci EB, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Precocious atherosclerosis in rheumatoid arthritis: role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:372-81.
152. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(5):R151.
153. Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):354-60.
154. Pereira IA, Laurindo IM, Zimmermann AF, Werner Castro GR, Mello F, Borba EF. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *Acta Reumatol Port*. 2009;34(1):58-64.

155. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):II11-4.
156. Rosenau BJ, Costenbader KH, Schur PH. C-reactive protein, anti-C-reactive protein antibodies and clinical atherosclerosis. *Vasc Med*. 2008;13(1):25-8.
157. Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):707-15.
158. Toyoda K, Nagae R, Akagawa M, Ishino K, Shibata T, Ito S, et al. Protein-bound 4-hydroxy-2-nonenal: an endogenous triggering antigen of antiI-DNA response. *J Biol Chem*. 2007;282(35):25769-78.
159. Mastej K, Adamiec R. [The role of anti-dsDNA autoantibodies in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Przegl Lek*. 2003;60(11):748-50.
160. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T, et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1789-94.
161. Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Asanuma Y, Sokka T, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1580-5.
162. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol*. 2006;33(3):539-45.
163. Aringer M, Feierl E, Smolen J. [Cytokine blockade - a promising therapeutic option in SLE]. *Z Rheumatol*. 2008;67(4):315-7.
164. Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):202.
165. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2009;69(5):609-32.
166. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):542-52.
167. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-7.
168. Bilborough W, Keen H, Taylor A, O'Driscoll GJ, Arnold L, Green DJ. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1125-31.
169. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):447-50.
170. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, Di Campli C, Flore R, Tondi P, et al. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):833-9.
171. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade A, Garcia-Porrúa C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):309-12.

172. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, Raptopoulou A, Kritikos H, Tsetis D, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(1):6-10.
173. Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1277-84.
174. Del Porto F, Lagana B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M, et al. Response to anti-tumour necrosis factor α blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1111-5.
175. Lourida ES, Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Papathanasiou AI, Drosos AA, Tselepis AD. Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):R19.
176. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(5):372-81.
177. Popa C, Barrea P, Netea MG, Stalenhoef AF, van der Meer JW. Anti-TNF therapy and plasma HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis*. 2005;182(2):375; author reply 7.
178. Serio B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M. Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1799-800.
179. Serio B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF- α treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:414-9.
180. Garces SP, Parreira Santos MJ, Vinagre FM, Roque RM, da Silva JA. Anti-tumour necrosis factor agents and lipid profile: a class effect? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):895-6.
181. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213-8.
182. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2905-12.
183. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;55(4):531-6.
184. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1761-9.
185. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM. Interleukin-1 β in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):1000-6.
186. Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1986;78(6):1432-8.

187. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(4):656-60.
188. Morton AC, Arnold ND, Gunn J, Varcoe R, Francis SE, Dower SK, et al. Interleukin-1 receptor antagonist alters the response to vessel wall injury in a porcine coronary artery model. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):493-501.
189. Olofsson PS, Sheikine Y, Jatta K, Ghaderi M, Samnegard A, Eriksson P, et al. A functional interleukin-1 receptor antagonist polymorphism influences atherosclerosis development. The interleukin-1beta:interleukin-1 receptor antagonist balance in atherosclerosis. *Circ J.* 2009;73(8):1531-6.
190. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008;10(7):494-8.
191. Wong E, Freiberg M, Tracy R, Kuller L. Epidemiology of cytokines: the Women On the Move through Activity and Nutrition (WOMAN) Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168(4):443-53.
192. Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999;163(3):1521-8.
193. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R634-43.
194. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I, Kaplanoglou T, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117(20):2662-9.
195. Crossman DC, Morton AC, Gunn JP, Greenwood JP, Hall AS, Fox KA, et al. Investigation of the effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes (The MRC-ILA-HEART Study). *Trials.* 2008;9:8.
196. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1876-90.
197. Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, Daugherty A. Exogenous interferon-gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice. *Am J Pathol.* 2000;157(6):1819-24.
198. Gotsman I, Lichtman AH. Targeting interferon-gamma to treat atherosclerosis. *Circ Res.* 2007;101(4):333-4.
199. Buono C, Come CE, Stavrakis G, Maguire GF, Connelly PW, Lichtman AH. Influence of interferon-gamma on the extent and phenotype of diet-induced atherosclerosis in the LDLR-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):454-60.
200. Harvey EJ, Ramji DP. Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? *Cardiovasc Res.* 2005;67(1):11-20.
201. Kawashima M, Miossec P. mRNA quantification of T-bet, GATA-3, IFN-gamma, and IL-4 shows a defective Th1 immune response in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: link with disease activity. *J Clin Immunol.* 2005;25(3):209-14.
202. Skurkovich SV. The possible participation of interferon inhibitor in the formation of the remission in autoimmune diseases and allergy (hypersensitivity of immediate type). *Med Hypotheses.* 1981;7(9):1189-91.

203. Sigidin YA, Loukina GV, Skurkovich B, Skurkovich S. Randomized, double-blind trial of anti-interferon-gamma antibodies in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(4):203-7.
204. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793-806.
205. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390-400.
206. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):143-50.
207. Fabre S, Guisset C, Tatem L, Dossat N, Dupuy AM, Cohen JD, et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(3):395-402.
208. Keren Z, Braun-Moscovici Y, Markovits D, Rozin A, Nahir M, Balbir-Gurman A, et al. Depletion of B lymphocytes in rheumatoid arthritis patients modifies IL-8-anti-IL-8 autoantibody network. *Clin Immunol*. 2009;133(1):108-16.
209. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1821-4.
210. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43(8):1790-800.
211. del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3813-22.
212. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(1):13-9.
213. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1489-97.
214. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol*. 1997;24(3):445-51.
215. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2008;59(2):169-75.
216. Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, Witte S, Sierakowski S, Gromnica-Ihle E, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9608):205-14.

217. Boyer JF, Cantagrel A, Constantin A. Impact of traditional therapies and biologics on cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6(3):218-27.
218. Raza K, Banks M, Kitas GD. Reversing myocardial microvascular disease in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(4):754-6.
219. Minoretti P, Bruno A, Di Vito C, Emanuele E. Leflunomide as an antiatherogenic drug. *Med Hypotheses*. 2007;68(5):1175-6.
220. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alen J, Horslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.

Iktatószám: DEENKÉTK /142/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Kerekes György

Neptun kód: IYXE40

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kerekes, G.**, Soltész, P., Szűcs, G., Szamosi, S., Dér, H., Szabó, Z., Csáthy, L., Váncsa, A., Szodoray, P., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: Effect of Adalimumab Treatment on Vascular Disease Associated with Early Rheumatoid Arthritis.
Isr. Med. Assoc. J. 13 (3), 147-152, 2011.
IF:0.898 (2009)
2. Szekanecz Z., **Kerekes G.**, Soltész P.: A biológiai terápia hatásai az érrendszerre rheumatoid arthritisben.
Magyar Reum. 51 (2), 82-87, 2010.
3. **Kerekes, G.**, Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végyvári, A., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z.: Effect of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1173, 814-821, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04645.x>
IF:2.67
4. **Kerekes, G.**, Soltész, P., Dér, H., Veres, K., Szabó, Z., Végyvári, A., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z.: Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis.
Clin. Rheumatol. 28 (6), 705-710, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1095-1>
IF:1.668
5. Szekanecz, Z., **Kerekes, G.**, Soltész, P.: Vascular effects of biologic agents in ra and spondyloarthropathies.
Nat. Rev. Rheumatol. 5 (12), 677-684, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.219>

6. **Kerekes, G.**, Szekanecz, Z., Dér, H., Sándor, Z., Lakos, G., Muszbek, L., Csípő, I., Sipka, S., Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Szomják, E., Veres, K., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Soltész, P.: Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity.
J. Rheumatol. 35 (3), 398-406, 2008.
IF:3.282
7. Szekanecz, Z., **Kerekes, G.**, Dér, H., Sándor, Z., Szabó, Z., Véghvári, A., Simkovics, E., Soós, L., Szentpétery, Á., Besenyei, T., Szűcs, G., Szántó, S., Tamási, L., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Soltész, P.: Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1108, 349-358, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.036>
IF:1.731

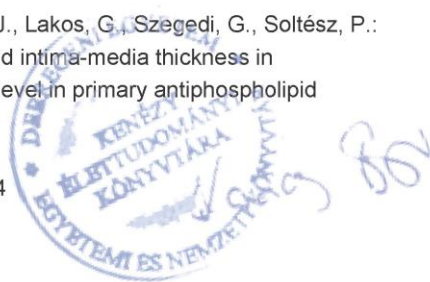
További Közlemények

8. Bodnár, N., **Kerekes, G.**, Seres, I., Paragh, G., Kappelmayer, J., Némethné Gyurcsik, Z., Szegedi, G., Shoenfeld, Y., Sipka, S., Soltész, P., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis.
J. Rheumatol. 38 (4), 723-729, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100668>
IF:3.854 (2009)
9. Kemény-Beke, Á., Gesztelyi, R., Bodnár, N., Zsuga, J., **Kerekes, G.**, Zsuga, M., Biri, B., Kéki, S., Szodoray, P., Berta, A., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: Association with other clinical and laboratory parameters.
Joint Bone Spine. 78 (2), 184-187, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.009>
IF:2.25 (2009)
10. Soltész, P., **Kerekes, G.**, Dér, H., Szűcs, G., Szántó, S., Kiss, E., Bodolay, E., Zeher, M., Tímár, O., Szodoray, P., Szegedi, G., Szekanecz, Z.: Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: Consideration of prevention and treatment.
Autoimmun. Rev. 10 (7), 416-425, 2011.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.01.004>

IF:6.368 (2009)

11. Szekanecz Z., Soltész P., **Kerekes G.**, Szűcs G., Szántó S., Tímár O., Dér H., Bodolay E., Kiss E., Zeher M., Bodnár N., Szamosi S., Szabó Z., Váncsa A., Szegedi G.: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségekben.
Immunol. Szle. 2 (2), 4-14, 2010.
12. Szomják E., Dér H., **Kerekes G.**, Veres K., Csiba L., Tóth J., Péter M., Soltész P., Szodoray P.: Immunological parameters, including CXCL8 (IL-8) characterize cerebro- and cardiovascular events in patients with peripheral artery diseases.
Scand. J. Immunol. 71 (4), 283-291, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02368.x>
IF:2.108 (2009)
13. Soltész P., Dér H., **Kerekes G.**, Szodoray P., Szűcs G., Dankó K., Shoenfeld Y., Szegedi G., Szekanecz Z.: A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases.
Clin. Rheumatol. 28 (6), 655-662, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1118-y>
IF:1.668
14. Szomják E., Dér H., **Kerekes G.**, Veres K., Tóth J., Olvasztó S., Herczku C., Soltész P.: Multiplex obliteratív érbetegség: Kihívás a diagnosztikában és a kezelésben.
Orv. Hetil. 149 (45), 2135-2140, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/0H.2008.2836>
15. Szomják E., Dér H., **Kerekes G.**, Veres K., Dezső B., Takács I., Tóth J., Péter M., Soltész P.: Megoldatlan terápia: Komplex kezelés Buerger-kór esetén.
LAM 18 (6-7), 493-501, 2008.
16. Dér H., **Kerekes G.**, Veres K., Szodoray P., Tóth J., Lakos G., Szegedi G., Soltész P.: Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome.
Lupus. 16 (7), 497-503, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307080224>
IF:2.248



17. Soltész, P., Veres, K., Szomják, E., **Kerekes, G.**, Dér, H., Sándor, Z., Dezső, B., Dévényi, K., Szekanecz, Z.: Catastrophic antiphospholipid syndrome (Asherson's syndrome) associated with cytokeratin 7-positive endometrial cancer.
Isr. Med. Assoc. J. 9 (12), 891-893, 2007.
IF:0.577
18. Soltész P., Prohászka Z., Füst G., Dér H., **Kerekes G.**, Szodoray P., Zeher M., Szekanecz Z.: Vasculopathiák autoimmun vonatkozásai.
Orv. Hetil. 148 (Suppl.1), 53-57, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28036>
19. Szűcs, G., Tímár, O., Szekanecz, Z., Dér, H., **Kerekes, G.**, Szamosi, S., Shoenfeld, Y., Szegedi, G., Soltész, P.: Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis - relevance for prevention of vascular complications.
Rheumatology. 46 (5), 759-762, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel426>
IF:4.045

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.06.06



Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora: 10,249

Az in extenso közlemények összesített impakt faktora: 33,367

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Soltész Pálnak, hogy csatlakozhattam kutatócsoportjához, hogy témavezetőként sok hasznos elvi és gyakorlati tanáccsal láttak el munkám során.

Külön köszönet illeti Prof. Dr. Szekanecz Zoltánt, aki a tudományos folyamat jelentős részében társtémavezetőként segítette a munka elvégzését.

Köszönet illeti Prof. Dr. Szegedi Gyulát, aki intézetvezetőként lehetőséget adott a belgyógyászat megismerésére, rávilágított a magas színvonalú tudományos munka fontosságára és segített a tudományos érdeklődésem megfelelő irányba terelésében.

Hálával tartozom későbbi intézetvezetőimnek, Prof. Dr. Bakó Gyulának és Prof. Dr. Zeher Margitnak, hogy lehetőséget teremtettek a tartós tudományos tevékenység folytatására.

Köszönöm klinikánk immunológiai laboratóriumának és a KBMPI munkatársainak, hogy segítségemre voltak a laboratóriumi diagnosztika elvégzésében.

Külön köszönöm munkatársaimnak, hogy segítettek legyőzni a mindennapi betegellátás és a tudományos tevékenység párhuzamos művelésének a nehézségeit.

Hálás vagyok Hodosi Katalinnak, aki segített az eredmények megfelelő interpretálásában.

Végül köszönöm családomnak, szeretteimnek a türelmet, amivel viselték a tudományos tevékenységgel járó sok távollétet.