

IRODALOM

- Balogh István (1929): *Velencei diplomaták Magyarországról (1500–1526)*. Szeged
- Döry Franciscus – Bónis G. – Bácskai V. (Ed.) (1976): *Decreta Regni Hungariae. Gesetze und Verordnungen Ungarns 1301–1457*. (Publicationes Archivi Nationalis Hungarici II.) Budapest
- Eckhart Ferenc (1908): *A királyi adózás története Magyarországon 1323-ig*. Arad
- Engel Pál (2003): A magyar királyság jövedelmei Zsigmond korában. In: Engel Pál: *Honor, vár, ispánság. Válogatott tanulmányok*. (válogatta, szerkesztette, a jegyzeteket gondozta Csukovits Enikő) Budapest, 426–432.
- Iványi Béla (1910): *Bárfu szabad királyi város levéltára. 1319–1526*. Budapest
- Kovács László (1997): *A kora Árpád-kori pénzverésről. Értelmi és régészeti tanulmányok a Kárpát-medence I. (Szent István és II. Vák) Béla uralkodása közötti időszakának (1000–1141) érméről*. Budapest
- Krúdy Gyula (1913): *Magyar király-idyllek*. Budapest
- Kubinyi András (1990): A Mátyás-kori államszervezet. In: Rázsó Gyula – V. Molnár László (szerk.): *Hunyadi Mátyás. Emlékkönyv Mátyás király halálának 500. évfordulójára*. Budapest, 54–147.
- Mályusz Elemér (1984): *Zsigmond király uralma Magyarországon 1387–1437*. Budapest
- Neumann Tibor (2012): *A Szapolyai család oklevéltára I. Levelek és oklevelek (1458–1526)*. Budapest
- C. Tóth Norbert (2012): A főpapi székek betöltésének gyakorlata Zsigmond király uralkodása alatt. *Gazdaság és Társadalom. Journal of Economy and Society*. Különszám
- C. Tóth Norbert – Lakatos B. – Mikó G. (2014): *A pozsonyi prépost és a káptalan viszálya (1421–1425). A szentszéki bíráskodás Magyarországon – a pozsonyi káptalan szervezet és működése a XV. század elején*. Budapest
- Vatikáni Magyar Okirattár (Monumenta Vaticana Hungariae) (1887): *I/1. Pápai tized-szedők számadásai 1281–1375. Rationes collectorum pontificiorum in Hungaria*. Franklin, Budapest
- Weisz Boglárka (2010): Királyi adók Szlavóniában a középkor első felében (11–14. sz.). In: Font Márta – Fedeles T. – Kiss G. (szerk.): *Aktualitások a magyar középkorkutatásban. In memoriam Kristó Gyula (1939–2004)*. Pécs, 125–140.
- Weisz Boglárka (2011): Az Árpád-kori harmincadvám. In: Cabello, Juan – C. Tóth Norbert (szerk.): *Erősségénél fogva várépítésre való: Tanulmányok a 70 éves Németh Péter tiszteletére*. Nyíregyháza, 267–278.
- Weisz Boglárka (2012a): II. András jövedelmei: régi és új elemek. In: Kerny Terézia – Smohay András (szerk.): *II. András és Székesfehérvár*. Székesfehérvár, 49–80.
- Weisz Boglárka (2012b): A kamara haszna okán szedett collecta. In: Bagi Dániel – Fedeles T. – Kiss G. (szerk.): *„Köztes-Európa” vonzásában. Ünnepi tanulmányok Font Márta tiszteletére*. Pécs, 547–558.
- Weisz Boglárka (2013): Entrate reali e politica economica nell'età di Carlo I. In: Csukovits Enikő (A cura di): *L'Ungheria angioina*. Roma, 205–236.
- Weisz Boglárka (2014): Árpád-házi királynéi jövedelmek. Gertrúd királyné udvartartásának pénzügyi hátteréről. In: Majorossy Judit (szerk.): *Egy történelmi gyilkosság magójára. Merániai Gertrúd emlékezete, 1213–2013. Konferencia tanulmánykötet. (Ferenczy Múzeum Kiadványai, A. sorozat: Könyvek - Monográfiák, 2)* Szentendre, 51–60.
- Windecke, Eberhard (2008): *Eberhard Windecke emlékiratai Zsigmond királyról és konáról*. (fordította, sajtó alá rendezte és a bevezető tanulmányt írta: Skorka Renáta) História Alapítvány, Budapest

AZ ÍZÜLETI GYULLADÁS MINT SZÍV-ÉRRENDSZERI RIZIKÓFAKTOR

Szekanecz Zoltán

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

A közleményt atyai tanítómesterem,
Szegedi Gyula akadémikus
emlékének ajánlom.

Bevezetés

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

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

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

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

A gyulladós ateroszklerózis és CV-betegség definíciója és epidemiológiája

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

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

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

Az autoimmun-gyulladásos tényezők szerepe az akcelerált ateroszklerózis kialakulásában

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

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

A genetika-környezet-autoimmunitás „Bermuda-háromszögének” jelentősége az akcelerált ateroszklerózis elindításában • A krónikus autoimmun-gyulladásos betegségek kialakulására, elindulására általában jellemző a genetikai meghatározottság, a külső környezeti-életmódi tényezők és az ezek által kiváltott autoimmunitás „Bermuda-háromszöge”. Ez vezet azután a gyulladáshoz és szöveti károsodáshoz. Ezt az elvet követhetjük az autoimmun-gyulladásos reumatológiai kórképek és az ateroszklerózis vonatkozásában is (Szekanecz et al., 2010).

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

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

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

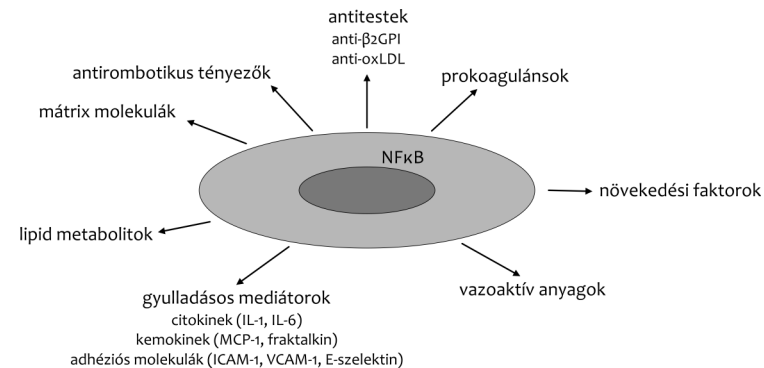
1. táblázat • A gyulladással járó reumatológiai kórképek CV-rizikótényezői

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

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

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

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



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

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

ni ACPA szintén összefüggésbe hozható a RA és az ateroszklerózis kialakulásával (Pedersen et al., 2006). Más autoimmun kórképeket és autoantitesteket vizsgálva – SLE-ben és APS-ben – a módosított, oxidált LDL- (oxLDL), valamint az antifoszfolipid antitestek (például anti- β 2GPI) szerepére mutattak rá. Az ateroszklerotikus plakkokban nagy mennyiségű oxLDL és β 2GPI fehérje expresszálódik. Az említett autoimmun kórképekben keringő anti-oxLDL és anti- β 2GPI fokozza az ateroszklerózist, és a CV-betegség kialakulását. Magunk is kimutattunk az anti-oxLDL és anti- β 2GPI antitesteket az akut miokardiális infarktusos (MI) betegek vérében a korai időszakban (Soltész et al., 2007) (1. ábra).

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

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

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

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

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

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

Hagyományos CV-rizikófaktorok a gyulladásos ateroszklerózis patogenezisében

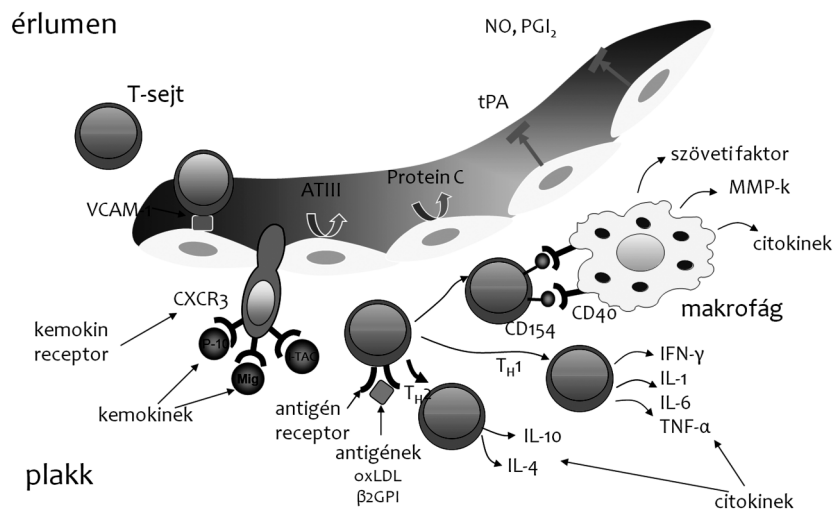
Az artritiszes-autoimmun betegek szintén rendelkeznek hagyományos rizikófaktorokkal, bár, mint látni fogjuk, néhány esetben paradox helyzet áll elő. Egy közelmúltbeli metaanalízis alapján a RA-betegek CV-rizikója összefüggésben áll a hipertenzióval (relatív rizikó, RR 1,84), a II. típusú cukorbetegséggel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

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

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

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

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



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

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

A CV-rizikó meghatározása, diagnosztikus teendők reumatológiai betegekben

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Az EULAR gyakorlati ajánlása

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

spanyol, kanadai, francia, izraeli) ajánlás részletesen foglalkozik a gyulladás visszaszorításának elsődleges fontosságával, a CV-rizikó-

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

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

IRODALOM

- Besenyi Tímea – Gyetvai A. – Szabo Z. et al. (2011): Associations of HLA-shared Epitope, Anti-citrullinated Peptide Antibodies And Lifestyle-related factors in Hungarian Patients With Rheumatoid Arthritis: Data from the First Central-Eastern European Cohort. *Joint Bone Spine*. 78, 6, 652–653. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.018
- Dougados, Maxime – Soubrier, M. – Antonez, A. et al. (2014): Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring: Results of an International, Cross-sectional Study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 73, 62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223 • <http://ard.bmj.com/content/73/1/62.full.pdf+html>
- Harris, Edward D. Jr. (1986): Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Medicine*. 80, 4–10. DOI: 10.1016/0002-9343(86)90072-0
- Kerekes György – Nurmohamed, M. T. – González-Gay, M. A. et al (2014): Rheumatoid Arthritis and Metabolic Syndrome. *Nature Review Rheumatology*. 10, 691–696. doi: 10.1038/nrrheum.2014.121
- Kerekes György – Soltész P. – Nurmohamed, M.T. et al (2012): Validated Methods for Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Rheumatology. *Nature Review Rheumatology*. 8, 4, 224–234. doi: 10.1038/nrrheum.2012.16
- Klareskog, Lars – Padyukov, L. – Lorentzen, J. et al. (2006): Mechanisms of Disease: Genetic Susceptibility and Environmental Triggers in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2, 8, 425–433. DOI:10.1038/ncprheum0249 • <http://tinyurl.com/hl2fr8y>
- Pedersen, Merete – Jacobsen, S. – Klarlund, M. et al. (2006): Environmental Risk Factors Differ between Rheumatoid Arthritis with and without Auto-antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides. *Arthritis Research & Therapy*. 8, 4, R133. DOI: 10.1186/ar2022 • <http://tinyurl.com/jklazjv>
- Peters, M[ike] J. L. – Symmons, D. P. – McCarey, D. et al. (2010): EULAR Evidence-based Recommendations for Cardiovascular Risk Management in Pa-

- tients with Rheumatoid Arthritis and Other Forms of Inflammatory Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 69, 2, 325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696 • <http://ard.bmj.com/content/69/2/325.full.pdf+html>
- Ross, Russell (1999): Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*. 340, 115–26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207 • <http://tinyurl.com/jhpf00v>
- Shoenfeld, Yehuda – Gerli, R. – Doria, A. et al. (2005): Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation*. 112, 21, 3337–3347. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996 • <http://circ.ahajournals.org/content/112/21/3337.long>
- Soltész Pál – Prohászka Z. – Füst G. et al. (2007): A vasculopathiák autoimmun jellegzetességei. *Orvosi Hetilap*. 148, 13, Suppl 1, 53–57. doi 10.1556/OH.2007.28036
- Szekanecz Éva – Szűcs G. – Kiss E. et al. (2008) Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben. *Lege Artis Medicinae*. 18, 886–892. • <http://tinyurl.com/gqf8k7>
- Szekanecz Zoltán (2012): Autoimmun betegségek és a csont. In: Lakatos Péter Takács István (szerk.): *A csontanyagcsere betegségei*. Semmelweis, Budapest, 429–442.
- Szekanecz Zoltán (2013): A krónikus gyulladásos betegségek korán halnak. *Orvostovábbképző Szemle*. 20, 4–9. • <http://tinyurl.com/zak9vq9>
- Szekanecz Zoltán – Kerekes G. – Véghe E. et al. (2016a): Autoimmune Atherosclerosis in 3D: How It Develops, How to Diagnose and What to Do. *Autoimmun Rev Epub* 2016 Mar 12. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.014.
- Szekanecz Zoltán – Kerekes G. – Kardos Z. et al. (2016b): Mechanisms of Inflammatory Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *Current Immunology Reviews*. 12, 32–46.
- Szekanecz Zoltán – Soltész P. – Kerekes Gy. et al. (2010): Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák autoimmun-reumatológiai betegségekben. *Immunológiai Szemle*. II, 2, 4–14.