

dc_643_12

KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES MEGFIGYELÉSEK SZISZTÉMÁS LUPUS ERTYHEMATOSUSBAN

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

DR. KISS EMESE



SEMMELWEIS EGYETEM
III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
REUMATOLÓGIAI TANSZÉKI
CSOPORT (ORFI)



ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI
ÉS FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET

Budapest, 2013

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	8
1.1. A szisztémás lupus erythematosusról	8
1.2. Akcelerált atherosclerosis, szív-érrendszeri szövődmények és rizikófaktorai SLE-ban ..	11
1.3. Az SLE és az antifoszfolipid szindróma kapcsolata	13
1.4. Osteoporosis előfordulása és lehetséges tényezői SLE-ban	16
1.5. D-vitamin osseális és immunológiai hatásai és lehetséges szerepe SLE-ban	17
1.6. Tumorok és tumor-asszociált antigének (TAA) SLE-ban	18
2. CÉLKITŰZÉSEK	20
2.1. Cardiovascularis eltérések és azok rizikófaktorai SLE-ban	20
2.2. Antifoszfolipid szindróma SLE-ban	20
2.3. Osteoporosis SLE-ban	21
2.4. D-vitamin szint és az SLE kapcsolata	21
2.5. Rosszindulatú daganatok és szolúbilis tumor-asszociált antigének (TAA) előfordulása szisztémás lupus erythematosusban (SLE)	21
3. BETEGEK, MÓDSZEREK	22
3.1. Betegek	22
3.1.1. Adatgyűjtés, számítógépes adatfeldolgozás	22
3.1.2. A diagnózis felállítása, klasszifikációs kritériumok, aktivitás és célszervkárosodás meghatározása	22
3.1.3. A teljes SLE-s betegpopuláció jellemzése	23
3.1.4. Az egyes vizsgálatokba bevont betegek	26
3.2. Módszerek	26
3.2.1. Meghatározott klinikai manifesztációk és szövődmények diagnosztizálása	26
3.2.2. Szérum lipid paraméterek és homocisztein mérése	27
3.2.3. Paraoxonáz aktivitás mérése és fenotípus-megoszlás meghatározása	27
3.2.4. Az endothel funkció vizsgálata. Áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatio meghatározása (FMD, NMD)	28
3.2.5. Az artéria carotis communis intima-media vastagságának (ccIMT) vizsgálata	28
3.2.6. Immunszerológiai paraméterek meghatározása	29
3.2.7. Anti-foszfolipid antitestek kimutatása	29
3.2.8. Ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek meghatározása	30
3.2.9. Lupus antikoaguláns kimutatása	30

3.2.10. Genetikai vizsgálatok, HLA-DRB1 és –DQB1 genotipizálás.....	31
3.2.11. Osteodensitometria	31
3.2.12. Szérum és vizelet csont-biokémiai markerek mérése.....	32
3.2.13. A 25-OH D vitamin meghatározása.....	32
3.2.14. D-vitamin elleni antitest kimutatás.....	32
3.2.15. A daganatok diagnosztizálása	33
3.2.16. Standardizált incidencia ráta (SIR) számolása	33
3.2.17. Szolúbilis tumorantigének meghatározása szérumban.....	33
3.2.18. Statisztikai analízis	33
4. EREDMÉNYEK	35
4.1. Cardiovascularis szövődmények és rizikófaktorai előfordulása és jelentősége szisztémás lupus erythematosusban.....	35
4.1.1. Cardiovascularis felmérés eredményei SLE-ban.....	35
4.1.2. Paraoxonáz aktivitás és fenotípus-megoszlás meghatározása	37
4.1.3. Endothel funkció vizsgálata	41
4.1.4. Lipoprotein (a) vizsgálata és jelentősége lupus nephritises betegekben	47
4.2. Antifoszfolipid antitestek jelenléte és klinikai következményei SLE-ban	50
4.2.1. Keresztmetszeti vizsgálat	50
4.2.2. Ötéves prospektív követés eredményei	54
4.2.3. Ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek vizsgálata SLE-ban	57
4.3. Osteoporosis és D-vitamin ellátottság SLE-ban.....	67
4.3.1. Osteoporosis SLE-s férfiakban.....	67
4.3.2. Osteoporosis SLE-s nőkben	70
4.3.3. Hormonpótló kezeléssel szerzett tapasztalatok	73
4.3.4. D-vitamin ellátottság SLE-s betegekben.....	82
4.3.5. D-vitamin elleni antitest jelenléte SLE-ban.....	86
4.4. Tumorok és tumor-asszociált antigének előfordulása SLE-ban	87
4.4.1. Tumorok gyakorisága, típusa, megoszlása	87
4.4.2. Összefüggések elemzése betegség-specifikus és egyéb tényezőkkel.....	88
4.4.3. Tumor-asszociált antigének vizsgálata SLE-s betegek perifériás vérében.....	92
5. MEGBESZÉLÉS.....	94
5.1. Cardiovascularis szövődmények, akcelerált atherosclerosis, szív-érrendszeri kockázati tényezők és az SLE kapcsolata	94
5.2. Antifoszfolipid antitestek és antifoszfolipid szindróma és az SLE kapcsolata	99
5.3. Osteoporosis előfordulása és kockázati tényezői SLE-ban	105

dc_643_12

5.4. D-vitamin és hiányának szerepe SLE-ban.....	108
5.5. Daganatos morbiditás és mortalitás SLE-ban. A daganatok és SLE lehetséges kapcsolatának elemzése	110
5.6. Tumor-asszociált antigének jelentősége SLE-ban	112
6. ÚJ EREDMÉNYEK.....	114
7. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE	117
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	119
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	121
10. PUBLIKÁCIÓ.....	141

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

aANX	anti-annexin antitest
ACR	American College of Rheumatology (Amerikai Reumatológiai Kollégium)
ADCC	antitest-dependens cellularis cytotoxicitás
aKL	anti-kardiolipin antitest
ALP	alkalikus foszfatáz
ANA	antinukleáris antitest
ANX	annexin
aoxLDL	oxLDL elleni antitest
APC	aktivált protein C
aPL	antifoszfolipid antitest
apo(a)	apolipoprotein (a)
ApoAI	Apolipoprotein AI
ApoB	Apolipoprotein B
APRIL	a proliferation inducing ligand
APS	antifoszfolipid szindróma
aPS	anti-foszfatidil-szerin antitest
aPT	anti-prothrombin antitest
art.	artéria
AT	antitest
β2GPI	béta2-glikoprotein I
BAFF	B sejt aktiváló faktor
BLyS	B lymphocyta stimulator
BMD	bone mineral density (csont ásványianyag sűrűség)
BMI	body mass index (testtömeg index)
BSAP	csont-specifikus alkalikus foszfatáz
C3, C4	komplement faktor 3, 4
CA	cancer associated antigen
ccIMT	carotis communis intima-media thickness
CD	cluster of differentiation
cDNA	complementary deoxi-ribonucleic acid (komplementer DNS)
CEA	carionembrionális antigén
CETP	koleszteril-észter transzportprotein
CK	kreatinin (foszfo)kináz
CK-MB	kreatinin foszfokináz- szívizomból származó izoenzim
CLIA	kemilumineszcens immunoesszé
CRP	C-reaktív protein
CT	computer tomographia
CV	Cardiovascularis
CVA	cerebrovascular accident (agyi keringészavar)
CYP24	25-hydroxyvitamin D3-24-hidroláz
d1	nyugalmi érátmérő
d2	stimuláció utáni érátmérő
DBP	diastolic blood pressure (diasztolés vérnyomás)
DC	dendritikus sejt
DEOEC	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DHEAS	dehidro-epiandroszteron-szulfát
DI	damage index (szervkárosodási index)
DM	diabetes mellitus

dc_643_12

DXA	dual X-ray absorptiometry (kettős röntgen-sugár abszorpciometria)
EBV	Ebstein-Barr vírus
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
EKG	elektro-cardiographia
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR	European Ligue Against Rheumatism (Európai Reuma Elleni Liga)
faktor V	V-ös véralvadási faktor
Fc	Fragment crystallisable (az immunglobulin Fc fragmense)
FMD	flow-mediated vasodilation (áramlás-mediált vasodilatatio)
FN	femurnyak
FSH	follikulus stimuláló hormon
FX	X-es véralvadási faktor
GPLU	IgG foszfolipid egység (IgG phospholipid unite)
GM-CSF	granulocyta-macrophag coloniastimuláló factor
GOT	glutamát-oxálacetát transzamináz
GPT	glutamát-piruvát transzamináz
HDL	high-density lipoprotein
HEp-2	Humán epipharyngeális tumor sejtvonal
HLA	humán leukocyta antigén
HMW	high molecular weight (nagy molekulatömegű)
HPK	hormon-pótló kezelés
HPLC	high-performance liquid chromatography
HSP	hősokk protein
ICAM-1	intracellularis adhézións molekula-1
IgG, A, M	immunglobulin G, A, M
IL	Interleukin
INF	Interferon
INR	international normalized ratio
IRMA	Immun radiometriás esszé
ISZB	ischaemiás szívbetegség
kD	kilo-Dalton
LA	lupus antikoaguláns
LCAT	lecitin-koleszterin acetiltranszferáz
LDH	laktát dehidrogenáz
LDL	low-density lipoprotein (alacsony sűrűségű lipoprotein)
LMWH	low molecular weight heparin (kis molekulatömegű heparin)
LN	lupus nephritis
Lp(a)	lipoprotein (a)
LS	lumbar spine (ágyéki gerinc)
MCTD	mixed connective tissue disease (kevert kötőszöveti betegség)
MHC	major histocompatibility complex (fő hisztokompatibilitási komplex)
MI	myocardiális infarktus
MPLU	IgM foszfolipid egység (IgM phospholipid unite)
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat
MVT	mélyvéna thrombosis
NDC	nem-differenciált kollagenosis
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NMD	nitrate-mediated vasodilation (nitrát-mediált vasodilatatio)
NO	nitrogén oxid

dc_643_12

ODM	osteodensitometria
OH	hidroxi
OP	osteoporosis
oxLDL	oxidált LDL
PAD	perifériás érbetegség
PAF	platelet activating factor (thrombocyta aktiváló faktor)
PAPS	primer antifoszfolipid szindróma
PBO	placebó
PC	foszfatidil kolin
PE	foszfatidil etanolamin
PED	prednizolon ekvivalens dózis
PI	foszfatidil inozitol
PLA2	foszfolipáz A2
POF	premature ovarian failure (korai petfészek elégtelenség)
PON	paraaxonáz
PS	foszfatidil szerin
PT	protrhombin
PTH	parathormon
R33%	radius középső harmada
RA	rheumatoid arthritis
RANK	receptor activator NF-kappaB
RANK-L	RANK-ligand
RF	rheumatoid faktor
RIA	radio-immuno esszé
RR	relatív rizikó
Rtg	Röntgen
RUD	radius ultra distális része
SAPS	szekunder antifoszfolipid szindróma
SBP	systolic blood pressure (szisztolés vérnyomás)
SLICC	Systemic Lupus International Collaborative Clinics
SIR	standardizált incidencia ráta
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SLE-DAI	SLE-disease activity index (SLE betegség aktivitási index)
SM	sclerosis multiplex
STD	sexually transmitted disease
T1	1-es típusú
T2	2-es típusú
TAA	tumor-asszociált antigén
TGFβ	transforming growth factor β (transzformáló növekedési faktor β
Th	helper T sejt
TH	total hip (teljes csípő)
TIA	transient ischemic attack (tranzien ischaemiás attack, átmeneti agyi keringészavar)
TNFα	tumornekrózis faktor-α
UH	ultrahang
UV	ultra violet (ultraibolya)
VCAM-1	vascularis adhézios molekula-1
VDR	vitamin D receptor
WHO	World Health Organisation

1. BEVEZETÉS

1.1. A szisztémás lupus erythematosusról

A szisztémás lupus erythematosus szisztémás autoimmun megbetegedés. Etiológiája pontosan nem ismert, de multifaktoriális betegségről van szó, amely genetikailag fogékony egyénekben alakul ki különböző környezeti tényezők hatására, melyek származhatnak a külső és belső környezettünkben is (1). Egyre többet tudunk meg a fogákonysági génekről, melyek meghatározhatják az autoantitest mintázatot, ezáltal a betegség klinikai arculatát és prognózisát is (2-7). A provokáló tényezők közül legismertebbek a hormonális hatások, fertőzések, ultraibolya sugárzás és egyes gyógyszerek. E tényezők hatására az immunreguláció komplex zavara alakul ki, mely érinti mind a természetes, mind a specifikus immunválasz oldott és sejtes elemeit (8). Legfőbb sajátossága a betegségnek a saját antigénnel szembeni tolerancia megszűnése, patológiás autoantitestek megjelenése (9,10). Ezek döntően immunkomplexeket képezve és a komplement rendszert aktiválva fejtik ki szövetkárosító hatásukat, de egyéb mechanizmusoknak is szerepe van. Így például az SLE-ban észlelhető autoimmun cytopeniák döntően ADCC mechanizmus révén jönnek létre, míg az antifoszfolipid antitestek pro-thromboticus és pro-atherogén hatásúak. Az autoreaktív B sejtek kóros aktivációjához részben a dendritikus sejtek által termelt citokinek, főképpen az 1-es típusú interferonok, illetve a T sejt szubpopulációk megváltozása vezetnek (6). Érdekes módon SLE-ban nemcsak az autoantitest termelést serkentő Th2, hanem a sejt-mediált immunválaszt létrehozó Th1 és Th17 típusú sejteknek is kóroki szerepük van (11-13). A reguláló sejtek (döntően a CD4/CD25/Foxp3 markerekkel rendelkező természetes regulatív sejtek) száma és aktivitása csökken (14). Mindemellett az autoantitestek, immunkomplexek és az apoptotikus sejt-törmelék eltakarítása is zavart szenved, az ebben szerepet játszó phagocytá receptorok és komplement receptorok megváltozott száma és működése révén (15-17).

A létrejött gyulladás bármely szervet érintheti, leggyakrabban az ízületeket, bőrt, savóshártyákat és a vesét, de idegrendszeri és vérképző rendszeri eltérések is kialakulhatnak. A szervi manifesztációk számos kombinációban jöhetnek létre. Ezt a sokszínűséget tovább növelik az immunológiai eltérések, a különféle autoantitestek. A leggyakoribb és legjellemzőbb klinikai és laboratóriumi tüneteket az Amerikai Reumatológiai Kollégium kritérium rendszerbe foglalta. Ez alapján történik a betegek besorolása. A kritérium rendszert többször revideálták a klinikai ismeretek és kutatási eredmények bővülésével (18,19). Az SLE döntően a fogamzókorú nőket érinti, de manifesztálódhat férfiakban is, illetve gyermekkorban és 60 éves kor felett is. A demográfiai sajátosságok befolyásolják az SLE kórlefolyását és

kimenetelét. A prevalencia 50-100/100 000, évente 5-10 új betegre számíthatunk 100 000 lakosból. A lupus gyakorisága növekszik, melyhez a diagnosztikai és terápiás lehetőségek javulása, ennek révén az enyhébb esetek felismerése és a túlélés javulása is hozzájárulnak (20,21).

Korábban, egyetemi doktori (Ph.D) munkámban magam is számot adtam a hazai lupusos túlélés alakulásáról (22,23). Munkacsoportunk nemrégiben ismét elemezte a rövid- és hosszútávú túlélés sajátosságait (21). Ezek azt igazolják, hogy SLE-ban a hazai túlélési mutatók rövidtávon vetekszenek a fejlett országokéval, és hosszútávon kiemelkedő eredményeket értünk el. A túlélés javulását a korai diagnózis, a korai adekvát kezelés segítik, de egyik legfontosabb tényezője a betegek rendszeres gondozása, követése. Az autoimmun betegek, köztük elsőként a lupusos betegek gondozását Petrányi Gyula professzor kezdte el. Bevezette az autoimmun járóbeteg szakambulanciát „Kollagén szakrendelés” néven. Ő teremtette meg Magyarországon a klinikai immunológiát és szakellátásának alapjait, és az ő nevéhez fűződik az autoimmun betegségek kutatásának elindítása is. Olyan egyéniségek nőttek fel mellette (csak néhány nevet említve, mint Szegedi Gyula, Fekete Béla, Gergely Péter, Kakuk György), majd a „Petrányi Iskolából” olyan szakemberek kerültek ki (ismét a teljesség igénye nélkül: Pálóczi Katalin, Czirják László, Zeher Margit, Szekanecz Zoltán), akik a klinikai immunológiával foglalkozó intézetek vezető pozícióját töltötték és töltik be. A Debreceni Egyetemen munkásságát Szegedi Gyula akadémikus folytatta. Abban a szerencsés helyzetben vagyok, hogy részese lehettem ennek a munkacsoportnak, amelyben nemcsak a legmagasabb szintű klinikai autoimmun betegellátásban, hanem a jelentős múlttal rendelkező klinikai és laboratóriumi kutatásokba is bekapcsolódhattam. Velem együtt sokan bekapcsolódtak az SLE kutatásába. Csak néhányat említek e munkák közül. Elsőként 1973-ban született összefoglaló közlemény a gyógyítás és gondozás tapasztalatairól (24). Ez a munkacsoport karakterizálta a hidantoin és hidralazin készítmények által indukált SLE sajátosságait (25). Elsőként dolgoztunk ki hazai pontrendszert az SLE súlyosságának és aktivitásának megítélésére (26). Később hazai együttműködés keretében a lupus aktivitásával jól korreláló paramétereket kestünk (27). Jellemeztük az időskori lupust (28). Elsőként vizsgáltuk a lupus antikoaguláns (29), majd újabb ismeretek birtokában az antifoszfolipid antitesteket és azok szerepét (30,31), valamint az öröklött thrombophyliák közül az V. alvadási faktor Leiden-féle mutációjának jelentőségét SLE-ban és hormontartalmú fogamzásgátlót szedőkön (32-34). HLA analízis segítségével megpróbáltuk klaszterekbe sorolni az SLE-s betegeket (35), később pedig eltérő klinikai fenotípusokat különítettünk el (36). Tanulmányoztuk a különböző anti-DNS titerű betegek kórlefolyását (26), az anti-nukleoszóma antitest (37,38) és a riboszóma p protein elleni antitest jelentőségét (39).

Beszámoltunk SLE-s betegek plazmaferezisével szerzett tapasztalatainkról (40,41), annak immunmoduláns hatásairól (42,43). Foglalkoztunk a lymphocyta alcsoportok megoszlásával, ezen belül különös hangsúlyt fektetve a Th1 és Th2 sejtekre, valamint a természetes és indukálható regulatív T sejtekre (44-46). Átfogóan tanulmányoztuk a monocyta, macrophag sejtek szerepét, valamint nemzetközi kollaborációban az Fc gamma és a komplement receptor 1 jelentőségét az SLE pathogenesisében (47-58). Igazoltuk az eritropoetin immunmoduláns hatását (59,60). Ez utóbbiakról egyetemi doktori munkában számoltam be. EULAR által koordinált nemzetközi multicentrikus vizsgálatban elemeztük a 10 évnél hosszabb ideje fennálló (61, 62), valamint a korai SLE sajátosságait (63,64) csakúgy, mint a halálokok változását (65) vagy az Europhospholipid Project keretén belül az SLE-t kísérő antifoszfolipid szindróma jellegzetességeit (66,67). Részt vettünk több randomizált kontrollált multicentrikus tanulmányban is, melyekben innovatív készítmények hatékonyságát és biztonságosságát elemeztük SLE-s betegekben (68,69). Áttekintettük az SLE pathogenesisét és annak tükrében az innovatív terápiák lehetséges új célpontjait (70-73). Újabban különböző hormonok (pl. prolaktin) és egyéb anyagok (ferritin) szerepét tanulmányozzuk autoimmun kórképekben, köztük SLE-ban (74,75). Szoros kollaboráció alakult ki a társszakmákkal is. Így például neurológusokkal közösen az SLE központi idegrendszeri sajátosságait, az MRI eltérések jellegezetességeit vizsgáltuk (76-79). Szülészekkel a lupusos betegeink terhességeinek kimenetelét, valamint az orális fogamzásgátlók immunológiai hatását elemeztük (80-82). Látható, hogy az SLE-s betegek gondozása és kutatása sem egyéni teljesítmény, hanem mindig egy szorosan együttműködő szakmai csoport feladata és munkája, egyúttal eredménye.

Doktori munkámban azokról az SLE-vel kapcsolatos klinikai és kísérletes megfigyelésekről szeretnék beszámolni, melyekben az egyetemi doktori (Ph.D.) munkám megvédését követően 1999 és 2007 között részt vettem. Ezen belül jelen munkában konkrétan azokkal az új kihívásokkal foglalkozom, amelyek a túlélés javulásával váltak fontossá. Ezek közé tartoznak a cardiovascularis szövődmények, a thromboticus manifesztációk, az osteoporosis és a daganatos betegségek. A túlélést elemző tanulmányok azt igazolják, hogy felsorolt társbetegségek a morbiditás és mortalitás meghatározó tényezőivé váltak. A halálozást jellemző korábbi két-csúcsú göbe ellapult és a cardiovascularis betegségek már nemcsak a késői mortalitás meghatározói, hanem a korai halálozásban is jelentős szerepet töltenek be (65). Önálló hazai megfigyelés és nemzetközi kollaborációban szerzett tapasztalatok szerint is a halálokok 50%-áért a szív-érrendszeri események tehetők felelőssé (83). A daganat okozta halálozás Európai SLE-s populációban 7,5% (84,85). Hazai megfigyelés pedig azt igazolja, hogy az 1994 előtt diagnosztizált SLE-s betegcsoportban főként 10 éves követési idő után jelentkezett daganatos halálozás, az 1994 után felismert

betegekben ez áttolódott a 10 évnél rövidebb követési időn belülre (21). Az osteoporosist lupusban kb. 15% gyakoriságúnak tekinthetjük, bár jelentősen függ az elemzett csoport demográfiai és egyéb sajátosságaitól (86). Egyre több nő éri el a menopause szakaszát, amikor az osteoporosis halmozódása várható. Ezen túl az agresszívabb immunszuppresszív kezelés következtében, melynek részben a túlélés javulása köszönhető, várhatóan egyre több betegnél kell számolnunk korai petefészek elégtelenséggel, ami várhatóan szintén az osteoporosis halmozódását vonja maga után. Az osteoporosis egészségügyi, gazdasági és társadalmi következményei a népesség egészében már jól ismertek. A lupusos betegek e szempontból többszörösen rizikócsoporthoz tekinthetők.

1.2. Akcelerált atherosclerosis, szív-érrendszeri szövődmények és rizikófaktorai SLE-ban

A szív- és érrendszeri betegségek világszerte jelentős helyet foglalnak el a morbiditási és mortalitási statisztikában (87, 88). Megjelenésüket a hagyományos rizikótényezők – magasabb életkor, férfi nem, dohányzás, diabetes mellitus, hypertonia, elhízás, hyperlipidaemia – jelenléte befolyásolja, azonban a népesség közel 50%-ában e kockázati tényezők jelenléte nélkül fejlődnek ki (89). Emiatt fordult a figyelem az endothel károsodás és a lipid akkumuláció mellett a gyulladásos és immunológiai folyamatok szerepére (90, 91). Szöveti és kísérletes vizsgálatok igazolják a humorális és celluláris immunreakciók szerepét atherosclerosisban és a plakk rupturában. Ezek a megfigyelések teszik szükségessé, hogy kapcsolatot keressünk az SLE, mint idült gyulladással járó autoimmun betegség és a szív-érrendszeri betegségek között. Epidemiológiai tanulmányok utalnak arra, hogy az atherothromboticus szövődmények korábban és gyakrabban jelentkeznek, mint a népesség egészében. Korábban az SLE-s halálozás bimodális jellegű volt, melyben a késői halálozásért első helyen a coronaria sclerosis volt felelős (92). A halálokok újabb elemzése arra világított rá, hogy a 2 csúcsú görbe ellapult és a cardiovascularis események bármely, így a korai szakaszban is megpecsételhetik az SLE-s betegek sorsát (65). Már a 70'-es években fiatal, szteroiddal kezelt SLE-s nők autopsziás anyagában a koszorúerek atheroscleroticus szűkületét mutatták ki (93). Menopausa előtt az SLE-s nők 6-20%-ában jelentkezik myocardialis infarktus (MI). Az összes halálozás 6-45%-áért ischaemiás szívbetegség felelős (94). A 35-44 év közötti lupusos nők infarktus kockázata 50-szeres a Framinghami tanulmányba bevont azonos korcsoportú nőkéhez viszonyítva (95), amely még akkor is 8,3-szer magasabb maradt, ha kiküszöbölték a hagyományos rizikótényezők szerepét (96). A 18-44 év közötti SLE-s nők

2,3-szer nagyobb valószínűséggel igényelték hospitalizációt MI vagy stroke miatt (87). Ismert, hogy a carotis ultrahanggal mért intima-média vastagság szoros összefüggést mutat a coronaria sclerosis mértékével (97). Esetkontrollált tanulmányban 4,5-szer gyakoribbnak találták a carotisok szűkületét SLE-ban, mint illesztett kontrollcsoportban (98).

Az akcelerált atherosclerosisnak számos oka lehet SLE-ban. Gyulladásos folyamatok egyaránt jellemzik az SLE-t és az atherosclerosisist. A fokozott endothel és thrombocytá aktiváció proatherogén és prothromboticus. E sejtek aktiválódását okozhatják a komplementet is kötő immunkomplexek, az antifoszfolipid antitestek vagy a CD40 ligand pozitív T sejtek. Ezek hatására fokozódik az endothel sejteken az adhézións molekulák (E-szelektin, VCAM-1, ICAM-1) megjelenése, megnöveli a macrophagok, T sejtek és citokinek beáramlását az intimába (99-101). A macrophagok scavenger receptorokon keresztül felveszik az oxidatív módosuláson átesett lipideket, habos, ú.n. „foam” sejtekké alakulnak. Ezt a folyamatot a β 2-glikoprotein elleni antitest fokozza (102). Hovatovább, β 2GPI-reaktív lymphocyták LDL receptor-deficiens egérbe történő adoptív transzferével állatkísérletekben korai, akcelerált atherosclerosis volt előidézhető (103). Ez alapján felvetik, hogy az atherosclerosis úgy is értékelhető, mint autoimmun betegség. Az antifoszfolipid antitestek vasoconstrictív hatásúak is.

A hagyományos kockázati tényezők ugyanúgy kifejtik káros hatásukat, mint nem lupusos betegekben. Részben ezek prevalenciáját növeli a szteroid terápia és a lupus nephritis. Vesebetegekben csakúgy, mint SLE-ban nephritis jelenléte nélkül is a lipid profil atherogén, magas az LDL-C és csökkent a HDL-C (104, 105). Emelkedett lehet a lipoprotein (a), amelyet az atherosclerosis független rizikófaktorának tartanak (106-108). A lipoprotein (a) a plazmában található atípusos lipoprotein, amely egy LDL-szerű lipid magból és két protein jellegű komponensből, az apoB100-ból és az apo (a)-ból áll (109). Szerkezete homológiát mutat a plazminogénnel cDNS és protein szinten (110). A májban szintetizálódik, ami genetikailag döntően meghatározott, de koncentrációját nem genetikai tényezők - mint pl. vesebetegség - is befolyásolhatják (111). Fokozza a monocyták kemotaxisát, növeli az LDL oxidatív folyamatok számára való elérhetőségét, valamint kötődését az endothelhez és az extracellularis mátrixhoz, ezáltal endothel funkciózavart eredményez. Hatása prothromboticus és proatherogén hasonlóan a homociszteinhez, amely kéntartalmú, nem esszenciális aminosav. Direkt és indirekt módon is károsítja az endothelt (112).

Az endothel funkciózavara az atherosclerosis egyik legkorábbi fázisát jelenti. Ez úgy jellemezhető, mint az ér tágulékenységének csökkenése különféle ingerekre, amelyek nitrogénoxid (NO) felszabadulást váltanak ki. Az endothel funkciózavar egyik fő meghatározó tényezője az endotheliális NO biológiai elérhetőségének csökkenése, melyet számos egyéb folyamat mellett oxidatív stressz válthat ki (113-115).

A paraoxonáz (PON1) az endogén antioxidáns rendszerek egyik fontos képviselője. A májban szintetizálódik, majd HDL-hez, méginkább az apolipoprotein AI (ApoAI)-hez kötődik a keringésben. Az enzimnek számos szubsztrátja ismert, mint például a paraoxon, a fenilacetát, szarin és egyéb idegmérgek, valamint néhány szerves foszfát. A PON1 számos funkciója mellett gátolja a lipoproteinek oxidatív módosulását és a biológiailag aktív oxLDL degradációját (116, 117). A PON1 koncentrációját és különösen az aktivitását számos tényező módosíthatja (118). Különböző polimorfizmusokat írtak le a PON1-gén kódoló és promoter régiójában, melyek mind a mennyiséget, mind az aktivitást befolyásolják (119). Az eddigi vizsgálatok közül több, de nem mind, arra utalt, hogy humán populációban ezek a polimorfizmusok fokozhatják az atherosclerosis rizikóját (120). Nem genetikai faktorok, mint pl. az életkor, nem, dohányzás, gyógyszerek hatással lehetnek a PON1 aktivitására (121). Korábbi munkában csökkent PON1 aktivitást igazoltak diabetesben és krónikus veseelégtelenségben, valamint nephrosis szindrómában. Szintén csökkent az enzim aktivitása stroke és koszorúér betegség esetén (122). Néhány irodalmi adat állt csupán rendelkezésre SLE-szal kapcsolatban, melyek csökkent PON1 aktivitást igazoltak (123,124). Ez hozzájárulhat a lipidek fokozott oxidatív módosulásához, melyet az anti-oxLDL szint emelkedése jól jellemez. Az oxidált-LDL mellett a hőszokkfehérjék és az antifoszfolipid antitestek is kiválthatnak atherogenezist indukáló gyulladásos folyamatot, melyek összessége befolyásolja az endothel funkcióját (125-127).

A 90'-es években egy nagyfelbontású ultrahangos technikát dolgoztak ki az artéria brachiális áramlás-mediált vasodilatációjának mérésére. Ennek lényege a fokozott áramlás és következményes nyíróerő növekedés által kiváltott NO felszabadulás és vasodilatatio. Ezt a folyamatot – mely a vasomotor funkciót jellemzi - nevezik áramlás-mediált vasodilatációnak (FMD). Az érfal válaszát a NO direkt hatására nitrát-mediált vasodilatációnak nevezik, amely független az endotheliumtól, sokkal inkább jellemzi az érfali simaizomzat működését (128). Az FMD-t számos körülmény befolyásolja, pl. hőmérséklet, táplálkozás, gyógyszerek, szimpatikus stimulusok. Ezért a vizsgálat végzésére vonatkozó nemzetközi ajánlást dolgoztak ki (129). Az atherosclerosis folyamatának másik kvantitatív mérési lehetősége az artéria carotis communis intima-média vastagságának meghatározása (ccIMT) (130). Egyértelmű adatok igazolják a ccIMT és a cardiovascularis események, különösen az ischaemiás szívbetegség közötti korrelációt (131,132). Egy vizsgálatban azt igazolták, hogy a carotisok szűkületével számos paraméter közül leginkább magának az SLE-nak a jelenléte korrelál (133). Ez is megerősíti az SLE lehetséges kóroki szerepét az atherosclerosis kialakulásában.

1.3. Az SLE és az antifoszfolipid szindróma kapcsolata

Az antifoszfolid szindróma (APS), mely első szisztematikus leírója után Hughes szindrómaként is ismert, szisztémás autoimmun betegség. Klinikai tekintetben vénás és artériás thrombosisokkal, kóros kimenetelű terhességek jól meghatározott csoportjával jellemezhető (134). A klinikai tünetek hátterében anionos vagy semleges foszfolidokkal reagáló patológiás, ún. antifoszfolid antitestek állnak. Legismertebb e heterogén családból az elsőként leírt lupus antikoaguláns (LA), és az anti-kardiolipin (aKL) (135-137). Ide sorolható ezeken túl a foszfatidil-szerin (PS), foszfatidil-etanolamin (PE), foszfatidil-inozitol (PI) elleni és még néhány antitest is (138). Igazolódott azonban, hogy az antitestek elsődleges célpontját nem ezek az antigének képezik, hanem a hozzájuk kötődő fehérje kofaktorok, vagy még inkább a foszfolid-fehérje kötődés után létrejövő konformációs, vagy más néven neoepitópok (139,140). Ezen túl foszfolid-mentes anti- β 2GPI-t is leírtak, melynek jelenléte korrelált az APS klinikai tüneteivel (30,141). A fehérje kofaktorok a véralvadás folyamatában természetesen is résztvevő fehérjék, mint például a béta2-glikoprotein I (β 2GPI), prothrombin (PT), annexin V (ANX), de ide sorolható a természetes antikoagulánsok közül a protein C és protein S is (31). Vannak más antigének is, mint pl. a HMW kininogén. Ezek az ellenanyagok többféle módon is közvetlenül patogén hatást fejtenek ki. Aktiválják a trombocytákat és az endothelt, fokozva ez utóbbin az adhézións molekulák expresszióját, a leukocyták megtapadását és átjutását, a trombocyták kitapadását és aktiválódását. Gátolják az endothelsejtekből a prosztaciklin felszabadulást, interferálnak a thrombomodulin hatásával, gátolják a fibrinolízist és a természetes antikoagulánsok hatását, az V és X véralvadási faktor protein C-n keresztüli inaktiválódását (142-144). A β 2GPI kötődik az oxidált LDL-nel is, és az antitest facilitálja ennek felvételét a macrophagokba. Ez alapján érthető, hogy hatásuk prothromboticus, proinflammatoricus és proatherogén, amelyet vasoconstrictio, trombocyták és leukocyták aktiváció és adhézións, thrombin képződés, koaguláció, fibrin depozíció jellemez (145-147). A terhességek megszakadását vasoconstrictív és thrombogén képességük révén fejtik ki, rontva a foeto-maternális keringést. Ezen túl már a beágyazódást is megzavarhatják azáltal, hogy a syntiotrophoblast felszínén megjelenő foszfatidil-szerinhez kapcsolódnak gátolva azok megtapadását (148). A kritériumtüneteken túl ismert, hogy számos más tünet is asszociálódik az aPL-ek jelenlétével. A teljesség igénye nélkül csak néhányat felsorolva: livedo reticularis, Raynaud szindróma, valvulopathia, pulmonális hypertensio, asepticus osteonecrosis, trombocytopenia (mely a korábbi klasszifikációban klinikai kritériumtünetként szerepelt), nem-stroke típusú neurológiai tünetek (pl.: chorea minor, korai demencia) (149).

Az antifoszfolid szindróma lehet önálló entitást, ez esetben primer formáról (PAPS) beszélünk, de társulhat számos más betegséghez is, mint pl. daganatokhoz és fertőzésekhez

(150). Megfigyelések szerint főként a fertőzésekben megjelenő aPL-ek eltérő sajátosságúak – így pl. β 2GPI függetlenek, inkább IgM izotípusúak – és kevésbé pathogének, mégis a katasztrófa antifoszfolipid szindróma (e betegség súlyos, életveszélyes, sok esetben fatális kimenetelű formája) egyik leggyakoribb precipitáló tényezői közé a fertőzések sorolhatók (151-153). Antifoszfolipid antitest megjelenhet a reumatológiai (és gastroenterológia, dermatológiai) gyakorlatban egyre sűrűbben alkalmazott TNF α -gátló készítmények adása kapcsán is (154). Szekunder antifoszfolipid szindróma (SAPS) társulhat autoimmun betegségekhez is, közülük legszorosabban SLE-hoz. Ez a kapcsolódás olyan szoros, hogy az APS klasszifikációs kritériumai között szereplő LA-t és aKL-t az SLE klasszifikációs kritériumai közé is felvették (19). Számos munkacsoport vizsgálta az aPL-ek és az APS előfordulását SLE-ban, illetve a thromboticus tünetek jelentkezését SLE-s és egyéb APS-s betegek körében. Még sincs egyértelmű adat arra vonatkozóan, hogy milyen gyakran kell számolni klinikai szövödmények kialakulásával aPL pozitivitás mellett, melyek azok a tényezők, amelyek aPL pozitív betegekben a klinikai tünetek manifesztálódását elősegítik. A ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestekkel kapcsolatban ellentmondó adatok láttak napvilágot; vannak, akik találtak és vannak, akik nem találtak összefüggést a thromboticus manifesztációkkal. Az ugyan ismertté vált, hogy az SLE kialakulását az autoantitestek, köztük az aPL-ek is évekkal megelőzik (155). Kevés adat áll azonban rendelkezésre az APS-s betegek hosszútávú követéséről, mely azt elemezné, hogy ha az APS az SLE kialakulását megelőzi, melyek azok a prediktív tényezők, amelyek SLE irányú progressziót vetítenek előre, és hogy változik-e a két betegség kórlefolyása (156). Az SLE önmagában is heterogén betegség. Ezt a heterogenitást tovább színesítheti, ha hozzá más autoimmun betegség, pl. APS társul. Mind az SLE, mind az APS multifaktoriális kórképek, melyek környezeti faktorok befolyásoló hatása mellett genetikailag fogékony egyéneknél alakulnak ki (157). Ismert, hogy a fogékonysági gének közül az MHC gének meghatározhatják az autoantitest profilt, és ez által az SLE klinikai tüneteit, kórlefolyását is. Nem ismert azonban, hogy eltérő fenotípus, vagy társbetegség esetén eltérő-e a genetikai háttér. Az sem ismert, hogy egy hosszabb ideje fennálló SLE-ban, vagy akár APS-ban új antitestek jelenhetnek-e meg, ha igen milyen gyakorisággal és mi ezeknek a konzekvenciája. Annak ellenére, hogy halmozódnak az evidencián alapuló adatok az APS kezelésre vonatkozóan, még sincsenek egyértelmű ajánlások a primer profilaxisra vonatkozóan, hogy mikor és mivel kell, kell-e kezelni a tünetmentes aPL pozitív betegeket (158).

1.4. Osteoporosis előfordulása és lehetséges tényezői SLE-ban

Az osteoporosis (OP) a csont ásványianyag sűrűségének (BMD) csökkenésével, a csont finom szerkezetének megváltozásával és fokozott fragilitásával jellemezhető betegség. Jelentőségét gyakorisága, a pathológiás csonttörések – és ezek magas mortalitása – adják. A rizikócsoportha tartozó betegek kiemelése, a kezelés és prevenció, illetve a csonttörések utáni rehabilitáció, vagy a munkaképesség csökkenése/elvesztése jelentős terhet ró az egészségügyi ellátásra és a társadalomra egyaránt. SLE-ban számos tényező segíti az OP kialakulását, ezért a lupusos betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve. SLE-ban emelkedett a proinflammatoricus citokinek (IL-1, IL-6, TNF α) szintje, melyek közvetlen hatással vannak a RANK/RANK-L rendszeren keresztül a csont metabolizmusra; fokozott csontreszorpciót eredményeznek (159,160). OP irányába hat a kortikoszteroid kezelés is (161). Az ízületi gyulladás miatt a betegek fizikai aktivitása csekély. A mozgásszegény életmód osteoporosist kiváltó hatása jól ismert (162). A bőrtünetek, fényérzékenység miatti napfénykerülés csökkent D-vitamin ellátottságot eredményez. Súlyos lupus nephritis az 1-alfa hidroxiláció zavara miatt hasonló következményekkel jár. Nőkben korai menopausa, idő előtti petefészek elégtelenség (POF), férfiakban hypogonadismus alakulhat ki az alapbetegség, vagy ennek kezelésére alkalmazott szteroid és citosztatikus kezelés következtében (163-165). A túlélés javulása következtében egyre több lupusos nő éri meg a menopausás életkort, mely szintén az OP gyakoriságának növekedésével járhat SLE-s betegpopuláción belül. Mindezen túl a lupus korai indulása esetén nem alakul ki az optimális csúcs-csonttömeg. SLE-s nőkben számos tanulmány foglalkozott az OP kérdésével, de az eredmények ellentmondásosak az előfordulási gyakoriságot illetően és annak tekintetében, hogy a BMD csökkenése összefügg-e az alkalmazott szteroid mennyiségével, a demográfiai, vagy az SLE-t jellemző paraméterekkel (166-169). Ez valószínűleg eltérő betegcsoportokban, eltérő módszerekkel és eltérő lokalizációban végzett mérésekkel magyarázható. Bár jelenleg a hormonpótló kezelés sokat veszített jelentőségéből a postmenopausás OP kezelésében a nőgyógyászati és emlő tumorok magas kockázata miatt, hatékonysága alapján megfelelő kontroll mellett, adekvát ideig ma is helye van a terápiában (170,171). SLE-ban kevés adat áll rendelkezésünkre a HPK hatékonyságáról és biztonságosságáról, különös tekintettel az SLE aktiválódására és a thromboticus szövődményekre (172-175). A férfiak csonttritkulása külön kérdést jelent az osteológusok számára (176). Az SLE férfiakban ritkán manifesztálódik, így még nagyobb ritkaság a lupusos férfiak osteoporosisát tanulmányozó irodalom. SLE-s nőkkel ellentétben – ahol kiterjedten tanulmányozták a BMD és betegség-specifikus tényezők kapcsolatát,

valamint a csont-biokémiai markerek alakulását – SLE-s férfiakban nem ismert, hogy a BMD és a csont-biokémiai markerek hogyan változnak, illetve hogyan függenek össze egymással, a hormonszintekkel és egyéb paraméterekkel (177).

1.5. D-vitamin osseális és immunológiai hatásai és lehetséges szerepe SLE-ban

A D-vitamin szteránvázas hormon, amelynek előanyaga döntően a napfény hatására a bőrben alakul ki, kisebb részben a táplálékkal kerül felvételre, majd több lépésben aktiválódik. A bőrben 7-deoxi-koleszterolból a napfény UV-B sugárzásának hatására D3-previtamin, majd D3-vitamin alakul ki (178, 179). A D3-vitamin a májban a 25-ös szénatomon, majd a vesében az 1-es szénatomon hidroxilálódik. Így alakul ki a 25-OH D-vitamin és az $1,25(\text{OH})_2$ D-vitamin. Míg a máj hidroxilációs kapacitása nagy, a veséé kisebb. Ez utóbbi szorosabban szabályozott. Amennyiben magas az $1,25(\text{OH})_2$ D-vitamin szint, a CYP24 enzim $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -máj alakítja, ami hatástalan vegyület (180,181). Ismert, hogy az 1-alfa hidroxiláció számos más szövetben, sejtben is létrejön, így többek között az immunrendszer sejtjeiben is. Ezt az enzimátikus lépést szövet-specifikus faktorok, pl. citokinek szabályozzák. A vesén kívül keletkező aktív D-vitamin döntően autokrin, parakrin hatást fejt ki. Szerepe van a sejtosztódás és differenciálódás folyamatában. Hatását a sejtfelszínen és a citoplazmában lévő receptorán (VDR) keresztül fejt ki, mely a liganddal együtt a magba transzlokálódik és döntően genomikus hatást fejt ki, a gének 3-5%-ának átíródását befolyásolja (182). A farmakológiai, illetve metabolikus sajátosságok miatt a kalcitriol mennyisége a keringésben kb. ezredrésze a kalcifediolnak, ezért ez utóbbi sokkal jobban jellemzi a szervezet D-vitamin ellátottságát és a laboratóriumi módszerek közül sokkal inkább a 25-OH D-vitamin mérése terjedt el. Az $1,25(\text{OH})_2$ D₃ meghatározása nagyobb analitikai kihívást jelent (183).

Az aktív D-vitamin legfőbb szerepe a kalcium anyagcsere szabályozása, melyet leginkább a bélből történő felszívódás fokozása révén képes elérni. D-vitamin hiányban kalciumhiány alakul ki, amely a PTH koncentráció növekedését és következményes csontreszorpciót okoz. A D-vitamin közvetlenül hat a csontsejtekre is. Ez a hatás kettős. Részben fokozza a RANKL mennyiségét, ezáltal fokozza az osteoclastok érését és csontbontást eredményez. Más részről gátolja az osteoblastok apoptózisát, ezáltal fokozott csontképzés irányában fejt ki hatást (184). Immunológiai hatását azzal magyarázhatjuk, hogy valamennyi immunsejt képes D-vitamin receptort (VDR) kifejezni. Az antigén-prezentáló sejtekkel (APC) ellentétben, amelyek konstitutív módon expresszálják a VDR-t, a

lymphocyták csak antigénnel vagy mitogénnel való stimuláció hatására. Stimuláló hatásokra az APC-ekben is fokozódik a VDR megjelenése. Az immunsejtek 1-alfa hidroxiláz aktivitással is rendelkeznek, sőt magas lokális aktív D-vitamin szint a 24-hidroxiláz aktivitását is megindítja (185, 186). Ez arra utal, hogy a D-vitaminnak fontos szerepe van az immunválasz szabályozásában. Csak néhányat kiemelve az igazolt hatások közül: az aktív D-vitamin közvetlenül és közvetve is gátolja a Th1 és Th17-es lymphocytákat. Közvetett hatását az által fejt ki, hogy gátolja a monocyták dendritikus sejtekké (DC) történő differenciálódását, a DC-ek érését, aktiválódását, citokin termelését, továbbá az MHCII és a kostimulációs molekulák expresszióját. A myeloid dendritikus sejtek apoptózisát idézi elő. Gátolja a naiv T sejtek Th1 és Th17 irányban történő differenciálódását, következményesen számos citokin (IL-12, -6, -2, -17, $\text{INF}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$ és GM-CSF) szekrécióját (187-189). Gátolja a B-sejtek proliferációját, a már proliferáló B sejtek apoptózisát idézi elő, gátolja a plazmasejtté történő érést, valamint az immunglobulin termelést (190,191). Mindezen hatás mellett a természetes immunválaszt nem blokkolja, hanem serkenti, ezáltal a fertőzésekkel szembeni védekező immunválasz gyengülését nem okozza (192). Epidemiológiai megfigyelések a várakozásnak megfelelően összefüggést igazolnak a D-vitamin hiány és számos autoimmun betegség, így RA, sclerosis multiplex, MCTD, 1-es típusú diabetes mellitus között (193-195). Nem-differenciált collagenosisban (NDC) összefüggés igazolódott a reguláló CD4/CD25/Foxp3 pozitív sejtek számával, és azt igazolták, hogy alfacalcidol kezelés csökkenti a CD4+ T sejtek $\text{INF}\gamma$ expresszióját és az IL-17 citokin szintjét (196,197). SLE-ban a D-hypovitaminosis következményeit, mértékét még nem térképezték fel minden vonatkozásban.

1.6. Tumorok és tumor-asszociált antigének (TAA) SLE-ban

A túlélés javulásának egyik lehetséges következménye a tumorok gyakoriságának növekedése. Korábbi irodalmi adatok különféle daganatok – ú.m. non-Hodgkin lymphomák, Hodgkin kór, cervix, bronchus és emlő carcinomák magasabb prevalenciáját írták le SLE-s betegek között (198-200). Nemcsak a morbiditás, de a mortalitás egyik meghatározó tényezőjét is a tumorok jelentik. Egy nemzetközi európai együttműködés keretében végzett felmérés szerint a korai halálozás 5,6%-áért, a késői halálozás 10,9%-áért rosszindulatú daganat tehető felelőssé (65). Az SLE is sokféle módon kapcsolódhat a tumorokhoz. Ad1) Az idült gyulladás, az immunreguláció zavara következtében SLE-ban nagyobb arányban fejlődhet ki tumor. Ennek során minden bizonnyal szerepet játszanak közös etio-pathogenetikai faktorok, melyek lehetnek genetikai tényezők, de döntően környezeti hatások,

ú.m. EBV vagy szexuális úton átviható fertőzések, hormonális (különösen ösztrogén) hatás, dohányzás, elhízás, UV sugárzás (201,202). Ad 2) A lupusra jellemző magas B-sejt aktiváló faktor (BAFF/BLyS) és a proliferációt indukáló ligand (APRIL) szint, az apoptózis és a sejtciklus szabályozásának zavara, a krónikus antigén stimulus és a B sejtek megnövekedett élettartama hozzájárul mind az SLE, mind a lymphomák kialakulásához (203). Ad 3) Az SLE kezelésében alkalmazott immunszuppresszív szerek jelentős része onkogén hatású (204). Ad 4.) Az autoimmun betegség tünetei paraneoplasziás szindróma részeként is megjelenhetnek. Ez a jelenség legjobban a dermatomyositis és a vasculitisek kapcsán feltárt, de más betegség vonatkozásában is felmerülhet (205-208). Ad 5) Tumor-asszociált antigének – mint adhezív fehérjék - SLE-s betegek szérumában is előfordulhatnak a gyulladás kapcsán (209, 210). A tumorok és az SLE kialakulását is nagymértékben befolyásolják azonban etnikai, geográfiai, szocio-ökonómiai, demográfiai és betegség-specifikus tényezők, ezért hazai felmérés elkészítése indokolt.

A daganatok és autoimmun betegségek társulása vonatkozásában érdekes kapcsolódási pontot jelentenek az említett tumor-asszociált antigének (TAA). Ma már ismert, hogy nemcsak a tumorsejtek expresszálják, hanem a gyulladásos sejtek – neutrophyl granulocyták, monocyták, macrophagok - is megjelenítik felszínükön a TAA-eket. Ezek a sejtfelszínről leválhatnak és szolúbilis formában a testnevekben kimutathatók. Jó néhány TAA – pl. a CEA, CA19-9, CA15-3 és CA125 – főként szénhidrát oldalláncai révén részt vesz a sejtadhézióban, ezáltal befolyásolja a tumorsejtek és leukocyták érfalhoz való tapadását, ezen keresztül a metastasisképzést és a gyulladás folyamatát. Kimutatták pl. a CEA fokozott expresszióját gyulladt synoviumban, ahol sejtadhéziós molekulaként működik. Összefüggést igazoltak a rheumatoid faktor (RF) és a CEA szérumszintje között (211, 212). Ennek azért van jelentősége, mert felmerül, hogy a TAA-ek autoimmun betegségekben aktivitást jelző és prognosztikai markerként is hasznosíthatók. Az irodalomban több autoimmun betegségben – pl. RA, szisztémás sclerosis, MCTD, polymyositis, Sjögren szindróma és SLE - is leírták a TAA-ek emelkedett szérumszintjét, de ennek jelentősége még nem tisztázott. A CA-125 termelődését kapcsolatba hozták SLE-ban a pleuralis folyadékgyülem kialakulásával (213). A TAA-ek szerepének, az SLE szervi manifesztációival, aktivitásával való összefüggések tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során alapvető célom volt az SLE kórlefolyásának, a betegek életminőségének és életkilátásait befolyásoló tényezőknek – jelenleg elsősorban a szív-érrendszeri betegségeknek, antifoszfolipid szindrómának, osteoporosisnak és a daganatoknak – a tanulmányozása. Ennek értelmében konkrét céljaim a következők voltak:

2.1. Cardiovascularis eltérések és azok rizikófaktorai SLE-ban

2.1.1. A szív-érrendszeri betegségek és rizikófaktorai előfordulási gyakoriságának felmérése SLE-s betegek körében.

2.1.2. Paraoxonáz 1 aktivitás meghatározása SLE-ban.

2.1.3. Endothel funkció vizsgálata áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatio mérése révén.

2.1.4. Lipid paraméterek tanulmányozása SLE-ban különös tekintettel a lipoprotein (a) jelentőségére.

2.2. Antifoszfolipid szindróma SLE-ban

2.2.1. Hagyományos antifoszfolipid (aPL) és ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek előfordulásának, antigén specifitásának és ezeknek a thromboticus manifesztációk kialakulására és megnyilvánulási formáira kifejtett hatásának tanulmányozása SLE-s betegekben.

2.2.2. Szekunder APS-s betegek prospektív követése során az anti-thromboticus (antikoaguláns és thrombocytá aggregációt gátló) kezelés primer és szekunder prevencióban betöltött jelentőségének meghatározása.

2.2.3. Primer APS-ként induló és SLE-ba progrediáló betegcsoport klinikai és laboratóriumi sajátosságainak, valamint genetikai hátterének elemzése.

2.3. Osteoporosis SLE-ban

2.3.1. SLE-s férfiak és nők körében az osteoporosis prevalenciájának meghatározása a csontok ásványianyag sűrűségének és csont-biokémiai markerek mérésével.

2.3.2. Hormonpótló kezelés hatékonyságának és biztonságosságának elemzése postmenopausás, osteopeniás SLE-s nőkben kettős-vak, placebo-kontrollált randomizált tanulmányban.

2.4. D-vitamin szint és az SLE kapcsolata

2.4.1. A D-vitamin ellátottság elemzése SLE-s betegek körében, összefüggést keresve a betegség aktivitásával, klinikai és laboratóriumi tüneteivel.

2.5. Rosszindulatú daganatok és szolúbilis tumor-asszociált antigének (TAA) előfordulása szisztémás lupus erythematosusban (SLE)

2.5.1. A gondozásunk alatt álló, reprezentatív méretű hazai SLE-s betegpopulációban a daganatok előfordulási gyakoriságának, típusának, a daganatos halálozásnak az elemzése, összefüggést keresve a betegek életkorával, a betegség fennállásának tartamával és az alkalmazott immunszuppresszív kezeléssel.

2.5.2. A kapott eredmények összevetése a hazai átlagpopulációra jellemző prevalencia adatokkal, továbbá ennek révén a standardizált incidencia ráta megadása. Eredményeink összevetése a nemzetközi irodalomban publikált adatokkal.

2.5.3. Szolúbilis tumor-asszociált antigének (TAA) (nevezetesen a CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CA 72-4) szérumkoncentrációjának meghatározása SLE-ban egészséges kontrollhoz viszonyítva. A pozitív teszteredményt adó betegek arányának meghatározása. Összefüggések keresése a SLE-ra jellemző szervi manifesztációkkal, autoantitestekkel és a betegség aktivitást tükröző laboratóriumi markerekkel.

3. BETEGEK, MÓDSZEREK

3.1. Betegek

3.1.1. Adatgyűjtés, számítógépes adatfeldolgozás

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott SLE-s betegek adatait dolgoztuk fel és elemeztük meghatározott szempontok szerint. Az adatgyűjtés alapjául a rendelkezésre álló ambuláns gondozási lapok, a klinikai bentfekvések során készült kórlapok, zárójelentések szolgáltak. Áttekintettük a boncjegyzőkönyveket is, továbbá a rendelkezésre bocsátott műtéti leírásokat, kórszövettani leleteket és más intézményben készült zárójelentéseket is. Amikor szükségesnek bizonyult személyes interjú alapján egészítettük ki az adatokat. Az így nyert eredményeket excell táblázatba vittük fel, amely tartalmazta a legfontosabb demográfiai jellemzőket (nem, életkor az első tünetek jelentkezéskor, a diagnózis idején, illetve adott revízió vagy vizsgálat során, betegségstartam, vagyis követési idő), továbbá a betegség-specifikus adatokat (az SLE kritérium tünetei, egyéb lehetséges szervi manifesztációi, valamint a laboratóriumi eltérések, immunszerológiai sajátosságok), illetve a kezelésre vonatkozó adatokat és az ismert társbetegségeket. Az adatbázis áttekintése, frissítése közel 5 évenként (1990, 1995, 2000, 2004) megtörtént. A legrégibb kórrajz adatai 1954-es diagnózisig nyúltak vissza, azonban az 1970 előtti dokumentációt kritikával lehetett és kellett használni, hiszen akkor még a klasszifikációs kritériumok nem születtek meg és a diagnózis felállítását szolgáló laboratóriumi lehetőségek is sokkal korlátozottabbak voltak. Továbbá nem volt már fellelhető minden beteg dokumentációja, ezért ez a csoport nem tekinthető az elemzés szempontjából reprezentatívnak. Az SLE munkacsoportnak 1985-től voltam tagja, 1990-től vezetője egészen 2007-ig. Az utolsó adatfrissítést 2004-ben végeztem.

3.1.2. A diagnózis felállítása, klasszifikációs kritériumok, aktivitás és célszervkárosodás meghatározása

Az SLE megítélése sokat változott. Az LE sejt jelenség vizsgálatát pl. felváltotta a korszerű ANA teszt, valamint a kettősszálú DNS elleni autoantitest meghatározás. Bekerült a kritériumok közé az anti-Sm antitest. Az álpozitív szifilisz szerológiai tesztet leváltotta az anti-kardiolipin és a lupus antikoaguláns. Az Amerikai Reumatológusok Társaság (ARA), illetve az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) 1982-ben (18), majd 1997-ben revideálta a klasszifikációs kritériumokat (19), melyek a betegség leggyakoribb és

legjellemzőbb klinikai és laboratóriumi sajátosságait foglalják rendszerbe. Az SLE biztos kimondásához a felsorolt 11 tünetből legalább 4-nek kell fennállnia a kórlefolyás során. A tünetek egységes alkalmazása érdekében ezeket Cervera definiálta, melyet a feldolgozás során mi is követtünk (214). Az adatbázis frissítésekor, akiknél lehetséges volt, a legfrissebb és érvényben lévő kritériumok alapján a diagnózist revideáltuk. Az SLE aktivitásának megítélése több módon lehetséges. Jelen munkában és a napi gyakorlatban is a betegség aktivitási indexet (SLE-DAI) használtuk (215). Az idült célszervkárosodás mértékének megítélésére a SCLICC/ACR damage indexet alkalmaztuk a nemzetközi gyakorlatnak és elvárásnak megfelelően (216). Az antifoszfolipid szindrómával kapcsolatos ismeretek bővülése e kórkép klasszifikációs kritériumainak változását is magával vonta. Szakmailag elismert munkacsoport Sapporo-ban és Sydney-ben revideálta az APS kritériumrendszerét 1999-ben és 2006-ban (217,218). A felsorolt kritériumok közül 1 klinikai és 1 laboratóriumi tünetnek kell teljesülnie. Meg kell jegyezni, hogy a diagnózis felállításához nem feltétlen szükséges a klasszifikációs kritériumok teljesülése. Így pl. SLE diagnózisa felállítható, ha proteinuriás betegben vesebiopszia lupus nephritist igazol, ANA és aDNS pozitív, de nincs más klasszifikációs kritérium tünete. Az APS diagnózisa is felállítható, ha a betegnek nem volt definíció szerint 3 vagy azt meghaladó számú, csak 2 - mással nem magyarázható - spontán vetélése és meghatározott különbséggel 2 időpontban is antifoszfolipid antitest pozitív volt.

3.1.3. A teljes SLE-s betegpopuláció jellemzése

A legnagyobb betegpopuláció adatait 2000-ben és 2004-ben dolgoztuk fel. Első alkalommal a betegek gondozása során nyert tapasztalatok összegzése céljából, második alkalommal a daganatok társulásának elemzése végett. A klinikai tünetek és a kezelésre vonatkozó adatok a kezdetekig visszamenően pontosan voltak regisztrálva. Ezek megítélése lényegében nem is változott. (Persze a terápiás lehetőségek és elvek változtak.) Az SLE klinikai manifesztációit retrospektív módon, kumulatíván regisztráltuk (1. táblázat).

Tünet	n= (%)
Vespertilio	350 (40,7)
Discooid bőrtünet	259 (30,1)
Alopecia	104 (12,1)
Fotoszenzitivitás+ SCLE	518 (60,2)
Nyálkahártyafekély	46 (5,3)
Arthritis	790 (91,9)
Pleuritis	387 (45)
Egyéb pulmonális manifesztáció	116 (13,5)
Pericarditis	254 (29,5)

dc_643_12

Endocarditis	17 (1,9)
Glomerulonephritis	385 (44,8)
Központi idegrendszeri tünet	340 (39,5)
Epilepszia	105 (12,2)
Perifériás idegrendszeri tünet	87 (10,1)
Lymphadenopathia	136 (15,8)
Hepato-spleenomegalia	100 (11,6)
Sicca szindróma	185 (21,5)
Raynaud szindróma	207 (24,1)
Vasculitis	295 (34,3)

1. Táblázat Gondozott SLE-s betegeink klinikai tüneteinek előfordulási gyakorisága.

A laboratóriumi, különösen az immunszerológiai diagnosztika azonban sokat változott, és voltak olyan vizsgálatok, melyeket a bevezetésük előtt elhunyt betegeknél értelem szerűen nem lehetett kivitelezni, ezért ezeket a teljes betegcsoportban nem volt lehetőség részletesen meghatározni, azonban akiknek volt az adott tesztre vonatkozó adata, feldolgoztuk. A 2. táblázatban annak a 460 betegnek az adatait tüntettem fel, akiknél valamennyi felsorolt paraméter azonos módszerrel mért eredménye rendelkezésre állt.

Tünet	n= (%)
Anaemia	135 (29,3)
Leukopenia	203 (44,1)
Thrombocytopenia	76 (16,5)
LE sejt pozitivitás	288 (62,5)
ANA pozitivitás	424 (92,1)
anti-dsDNS	311 (67,6)
anti-Sm	182 (39,6)
anti-SS-A	200 (43,5)
anti-SS-B	190 (41,3)
Coombs teszt pozitivitás	18 (3,9)
Lupus antikoaguláns	33 (7,1)
anti-kardiolipin	293 (63,7)
atípusos ANCA	12 (2,6)
Krioglobulin	32 (4,9)
Rheumatoid faktor	118 (25,7)

2. Táblázat A tanulmányozott SLE-s betegcsoport laboratóriumi jellemzői, immunszerológiai tüneteinek gyakorisága.

A gondozásba vett betegek sorsát 2000-ig részletesen elemeztük és a 3/A táblázatban tüntettem fel. 800 beteg került gondozásba és 140-en haltak meg. 2001 és 2004 között további 60 beteg (59 nő és 1 férfi) került gondozásba, közülük 2004-ig 24-en haltak meg. A táblázatból az tűnik ki, hogy a gondozásba vett betegek száma lassan, de növekszik. A gondozásunk alól kiesett betegek aránya örömdetesen csökkenő tendenciát mutat csakúgy,

dc_643_12

mint a mortalitási ráta. A túlélési idő rövidülése és a 3/B táblázatban feltüntetettek alapján a betegség első 2 évében bekövetkező magas halálozási arány nem azt jelzi, hogy a korai túlélés mutatói romlottak volna, hanem arra hívja fel a figyelmet, hogy a legfrissebben gondozásba vettek között még nem áll elegendő követési idő rendelkezésre. Ha a mortalitási rátát az adott periódusban gondozásba vett betegeink arányában adjuk meg (3/B táblázat b oszlopai), egyértelműen látható, hogy a korai halálozási eredmények egyre kedvezőbben alakultak (10-6,7-6,5 és 1,7%).

Csoport	1.	2.	3.	4.	Összes
	-1970	1971-1980	1981-1990	1991-2000	
A diagnózis ideje					
Betegszám	70	224	214	292	800
nő/férfi	62/8	203/21	184/30	263/29	712/88
A betegek sorsa					
él	13	88	136	251	488
gondozásból kiesett	30	72	41	29	172
	(42,8%)	(32,1%)	(19,1%)	(9,9%)	
meghalt	27	64	37	12	140
	38,6%	28,6%	17,2%	4,1%	
Túlélési idő (év)	8,46	7,61	4,15	3,1	
a meghaltak esetén	(1-28)	(1-19)	(1-13)	(1-6)	

3/A Táblázat Gondozott SLE-s betegek számának és sorsának alakulása a különböző periódusokban.

Csoport	1.	2.	3.	4.
A diagnózis ideje	-1970	1971-1980	1981-1990	1991-2000
	n= a. b.	n= a. b.	n= a. b.	n= a. b.
≤2	7 26% 10%	15 23,4% 6,7%	14 37,8% 6,5%	5 41,7% 1,7%
3-5	10 37% 14,3%	8 12,5% 3,6%	14 37,8% 6,5%	5 41,7% 1,7%
Követési	≥6 10 37% 14,3%	41 64,1% 18,3%	9 24,4% 4,2%	2 16,6% 0,7%
idő (év)	összes 27 100% 38,6%	64 100% 28,6%	37 100% 17,2%	12 100% 4,1%

3/B Táblázat A meghalt SLE-s betegek adatai. N: a különböző periódusokban gondozásba vett, majd adott követési időn belül meghalt betegek száma, a. oszlop: a meghalt betegek aránya az adott periódusban meghalt betegek között, b. oszlop: a meghalt betegek aránya az adott periódusban gondozásba vett betegek között.

A halálokokat a 4. táblázat tünteti fel. Ebből is kiderül, hogy a szív-érrendszeri betegségek a mortalitás meghatározó tényezői. Főként a korai halálozásban még mindig jelentős szerepet tölt be a veseelégtelenség. A fertőzések bármely időszakban megpecsételhetik a betegek sorsát. Az embólia közel 10%-ban felelős a lupusos betegek halálozásiáért. A daganatok okozta mortalitás pedig a követési idő függvényében növekszik.

Halálok (%)	Túlélési idő (év)			Összesen
	≤ 2	3-5	≥ 6	
Veseelégtelenség	41,7	33,3	11,8	25,7
Szívelégtelenség	25,0	33,3	41,2	33,6
Fertőzés	16,7	12,5	18,8	15
Embólia	6,2	5,9	12,1	9,3
Daganat	4,9	5,1	9,6	7,1
Egyéb	5,5	9,8	6,5	7,1

4. Táblázat Halálokok gyakorisága SLE-s betegeink között a követési idő függvényében. Az adott halálok miatt elvesztett betegek aránya az adott követési időn belül meghalt betegek vonatkoztatva.

3.1.4. Az egyes vizsgálatokba bevont betegek

Tekintettel arra, hogy a közvetlenül gondozás alatt álló betegek száma folyamatosan változott annak következtében, hogy meghaltak, kiestek gondozásunk alól, illetve újabb betegek kerültek szakmai felügyeletünk alá, minden vizsgálatba nem vontuk be a teljes betegpopulációt. Ez azért sem volt lehetséges, mert voltak olyan adatok, amelyek nem álltak korrekt módon rendelkezésünkre. Példaként említem, hogy az egyes immunszerológiai módszerek vagy más diagnosztikai lehetőségek (pl. MRI) nem álltak a kezdetektől fogva rendelkezésünkre, így az adott eljárás bevezetése előtt gondozásba vett betegek esetében a kiindulási értékek nem voltak fellelhetők. Harmadsorban pedig bizonyos vizsgálatokhoz szükséges volt meghatározott szempontok szerint - melyek az adott vizsgálat kimenetelét, eredményét befolyásolhatták volna – beválasztási és kizárási kritériumokat felállítani és ezek alapján homogénebb betegcsoportokat képezve szűkíteni a bevont betegek számát. Emiatt az egyes vizsgálatokba konkrétan bevont betegek számát, a betegcsoport releváns jellemzőit az eredmények fejezetben, az eredményeket leíró rész elején ismertetem.

3.2. Módszerek

3.2.1. Meghatározott klinikai manifesztációk és szövődmények diagnosztizálása

A cardiovascularis (ischaemiás szívbetegség, myocardialis infarktus), cerebrovascularis (TIA, stroke), egyéb thromboticus szövődmények (mélyvéna thrombosis, pulmonális embólia) igazolása az aktuálisan érvényes szakmai ajánlásoknak megfelelő laboratóriumi (CK, CK-MB, LDH, D-dimer, Troponin I, vérgáz) és képalkotó (vénás és artériás Doppler sonographia, angiographia, carotis Doppler, ventillációs/perfúziós tüdőscan, mellkasi CT, nyugalmi és sz.sz. terheléses EKG, echocardiographia, szívizom scan, coronarographia, koponya MRI) eljárásokkal történt, sz.e. megfelelő szakkonzíliumok

(cardiologia, neurologia,..) igénybevétele. A felsorolt vizsgálatok közül nem minden vizsgálat történt meg minden betegnél prospektív módon rutin-, illetve protokoll-szerűen, hanem a beteg panaszai, fizikális vizsgálati eredménye alapján indikáltuk azt a szakmai elveknek megfelelően. A diabetes mellitus diagnózisát kóros éhomi vércukorérték, vagy kóros orális glükózterhelés alapján állítottuk fel. Hypertonia kimondásához 3 különböző alkalommal mért 140/90 Hgmm feletti vérnyomás volt szükséges.

3.2.2. Szérum lipid paraméterek és homocisztein mérése

A mérések a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történtek. Az összkoleszterin szint mérése peroxidáz reakción alapuló fotometriás eljárással, a lipoprotein (a), triglicerid és HDL-C meghatározása immun turbidimetriával, Integra 700 készülékkel, az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) számítása a Freidwald-formula alapján történt. A szérum lipoprotein elektroforézis agaróz gélen történt Cliniscan denzitométeren, az apolipoprotein AI és B koncentrációk mérése immun nephelometriával az Orion Diagnostica kitjének felhasználásával. A homocisztein szint mérése nagy teljesítményű folyadék kromatográfiával történt (HPLC).

3.2.3. Paraoxonáz aktivitás mérése és fenotípus-megoszlás meghatározása

A paraoxonáz (PON1) aktivitás meghatározáshoz paraoxont (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma Chemical Co.) alkalmaztunk szubsztrátként, amely a szérumban lévő paraoxonáz hatására 4-nitrofenollá alakul át, abszorpciónövekedést okozva 412 nm-en. Méréskor 50 ml szérumhoz 1 ml Tris/HCl puffert (100 mM, pH8,0) adtunk, amely 2 mM CaCl_2 -t és 5,5 mM paraoxont tartalmazott. A 4-nitrofenol keletkezését 412 nm-en 25°C-on követtük Hewlett-Packard 8453 UV-visible spektrofotométer segítségével. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens (17 100 M cm) segítségével történt (219).

A PON1-fenotípus meghatározása kettős szubsztrát (paraoxon és fenilacetát) módszerrel történt (220). A paraoxon szubsztrát használatakor 1 M koncentrációban NaCl-ot is adtunk az ú.n. NaCl-stimulált aktivitás méréséhez. Fenilacetát szubsztráttal az enzim arileszteráz aktivitása mérhető. A szérumhoz 20 mM Tris/HCl pufferben (pH 8,0) 1mM fenilacetát oldatot adtunk. Az abszorpció-növekedést 270 nm-en követtük. A NaCl-stimulált PON1 és az arileszteráz aktivitás hányadosa jelöli ki a három, különböző aktivitással jellemezhető: AA (kis aktivitású homozigóta), AB (közepes aktivitású heterozigóta), BB (nagy aktivitású homozigóta) fenotípust.

3.2.4. Az endothel funkció vizsgálata. Áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatio meghatározása (FMD, NMD)

Az áramlás-mediált vasodilatatio (flow-mediated vasodilation, FMD) és a nitrát-mediált vasodilatatio (nitrate-mediated vasodilation, NMD) méréseket a nemzetközi ajánlásoknak és a hazai konszenzusnak megfelelő metodikával végeztük. Az artéria brachialisson az endothel-dependens vasodilatatiót (FMD) reaktív hyperaemia kiváltásával értük el (129,221). Minden vizsgálatot egy ugyanazon gyakorlott személy végezte 21°C-ra temperált helyiségben, a reggeli órákban, egy éjszakai éhezést és a vizsgálatot megelőző 30 perces ágynyugalmat követően. A vizsgálatot megelőzően 24 órával a betegek vasoaktív anyagot, alkoholt, antioxidáns nem fogyaszthattak és kizáró kritérium volt a dohányzás. A betegek jobb karján Hewlett-Packard Sonos 5500 nagyfelbontású duplex készülékkel ultrahangvizsgálatot végeztük EKG kapuzás mellett, 5-10 MHz-es lineáris transzducert alkalmazva. Az artéria brachialisról a könyökhajlat felett hosszmetseti képet nyertünk, majd az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsettát a szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó értékre felfújva, ennek az értéknek 4,5 percen keresztül történő fenntartásával, majd annak hirtelen felengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. Digitálisan rögzítettük az átmérőt nyugalmi helyzetben (d1), majd az áramlásnövekedés után a 60. másodpercben (d2), illetve megadtuk a reaktív hyperaemia következtében kialakult átmérőváltozást (d2-d1) és ennek értékét kifejeztük a nyugalmi átmérő százalékaként is $((d2-d1)/d1 \cdot 100)$. A vizsgálati eredményeket offline analízissel, AVITA kiértékelő szoftverrel értékeltük. Az átlagos átmérőt három egymást követő szív ciklus R-hullám szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg. Egészséges egyénekben az FMD során mért áramlás mértéke a kiindulási áramláshoz képest kb. 8%. Endothel dysfunctionról 5%-nál kisebb mértékű vasodilatatio esetén beszélünk.

A nitrát-mediált (NMD), endothel-independens vasodilatatio mérése technikailag hasonlóan történt. Az FMD mérése után 15 perccel a kiindulási átmérő stabilizálódását követően a vizsgálatban résztvevők 400 µg sublingualis nitroglycerint kaptak, majd ezt követően történt a vasodilatatio mértékének meghatározása.

3.2.5. Az artéria carotis communis intima-media vastagságának (ccIMT) vizsgálata

A duplex ultrahang vizsgálat az FMD mérésre használt készülékkel (HP Sonos 5500, 5-10 MHz-es lineáris transzducerrel) történt. Longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk az artéria carotis communisról. Végdiastolában R hullámmal szinkronizált képet

rögzítettünk nagy felbontású B-mode ultrahang segítségével. Az offline méréseket a carotis bulbustól 10 mm-rel proxymálisan végeztük. A carotis communis intima-media vastagságát (ccIMT-t) a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogén vonal távolságaként adtuk meg a leading edge módszert követve. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a mérési eredményeket átlagoltuk, az eredményeket milliméterben adtuk meg (130).

3.2.6. Immunszerológiai paraméterek meghatározása

Az ANA-t HEp-2 sejteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel határoztuk meg. A szérum mintákat 1:40 és 1:200-as hígításban alkalmaztuk. Az eredményt 1:200 vagy magasabb hígítás felett tekintettük pozitívnak. Az anti-dsDNS autoatitestet ELISA módszerrel mértük (Quanta Lite™ ELISA kit, Inova Diagnostics, San Diego, CA, USA) a gyártó utasításai szerint. Az optikai denzitást 450 nm-en olvastuk le ELISA reader (Labsystems Oy, Helsinki, Finland) segítségével. Egyéb autoantitestek (anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B) mérése is ELISA módszerrel történt (Cogent Diagnostics, Edinburgh, UK) gyártói utasításnak megfelelően. Az optikai denzitás leolvasása 492 nm-en történt. A szérum C3 és C4 szint mérése (DIALAB GmbH, Vienna, Austria) nephelometriával (Siemens-Dade-Behring BN-II nephelometer) történt. A laboratóriumi referencia tartományok 0,9-1,8 g/l (C3), 0,1-0,4 g/l (C4) voltak. A C-reaktív protein (CRP) mérése nephelometriával történt (Behring, Marburg, Germany) a gyártó útmutatásai szerint. Az anti-oxLDL antitest meghatározása ELISA módszerrel (IMMCO, Buffalo, NY, USA) történt. A vizsgálatok a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek Sipka Sándor professzor vezetésével.

3.2.7. Anti-foszfolipid antitestek kimutatása

Az anti-kardiolipin és az anti- β 2-glikoprotein I elleni antitest meghatározás is a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában történt. A vizsgálatok metodikája és normál értékei az évek során változtak. A β 2GPI függő anti-kardiolipin antitest meghatározás kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kit segítségével történt (Cogent Diagnostics, Penicuik, UK) a gyártó utasítása szerint. Az IgG és IgM izotípusú aKL értékét IgG és IgM standardok alapján fejeztük ki és 22 GPLU/ml, valamint 16 MPLU/ml egység felett tekintettük pozitívnak az értéket (a normál minták átlaga+3SD). Másik vizsgálat sorozatban az Orgentec cég (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) kitjét használtuk utasítás szerint. Normál érték IgG-aKL: 0-10, IgM-

aKL: 0-7 E/ml. A β 2-GPI elleni antitest meghatározása eleinte házi, szolid-fázisú enzim immunoesszé módszerrel történt, melynek részleteiről munkacsoportunk részletesen beszámolt (30, 222). Röviden: 96 lukú gamma-irradiált polisztrén lemezhez (Grenier Labortechnik, Frickenhausen, Germany) pH 7.4-en PBS-ben 0,5 μ g humán β 2-GPI-t (Crystal Chemicals, Chicago, IL, USA) tapasztottunk egy éjszakán át. A lemezeket 0,05% Tween20 tartalmú PBS-sel mostuk, majd 1% esszenciális zsírsavmentes bovin szérum albumint (Sigma Chemical Co, ST. Louis, MO, USA) tartalmazó PBS-sel (1% BSA-PBS) blokkoltuk. Az 1% BSA-PBS-ben 1:100 titerre hígított mintákat duplikátumban lyukakba pipettáztuk és 1 órán át szobahőn inkubáltuk. A különböző izotípusú antitesteket peroxidázzal konjugált anti-humán IgG és IgM (Dako A/S, Glostrup, Denmark) segítségével detektáltuk. Szubsztrátként O-feniléndiamin- H_2O_2 reagenst alkalmaztunk. Az optikai denzitást Labsystem Multiskan MS ELISA readerben 492 nm-en olvastuk le. Az IgG izotípusú antitest értékeit már nemzetközileg standardizálták és standard IgG egységben (SGU) fejeztük ki, kórosnak tekintve az értéket a normál szérum minták átlaga +3 SD felett, vagyis 14,6 SGU/ml-től. (Egy SGU 1 μ g affinitás kromatográfiával tisztított szérum IgG-vel ekvivalens). Az IgM izotípus esetében is a normál átlag+ 3SD-t tekintettük határértéknek, ami 34 MGU-nak adódott. Másik vizsgálatsorozatban a β 2GPI meghatározására is az Orgentec cég ELISA kitjét alkalmaztuk. Normálérték mindkét izotípusban 0-5 E/ml volt.

3.2.8. Ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek meghatározása

Foszfátidil-szerin (aPS), prothrombin (aPT) és annexinV (aANX) elleni antitesteket mutattunk ki ELISA módszerrel (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz, Germany) a gyártó instrukciói alapján. Normálértékek aPS IgG és IgM, aPT IgG és IgM esetén 0-10, aANX IgG és IgM esetén 0-5 E/ml volt.

3.2.9. Lupus antikoaguláns kimutatása

A LA meghatározása a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt hemosztázis vizsgálatokkal a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, melyek szerint igazolni kell a véralvadás foszfolipid-dependens lépéseinek megnyúlását a következő tesztek valamelyikével: hígított viperaméreg idő, vagy gyakrabban aktivált parciális thromboplastin idő, mely esetén 10 sec feletti megnyúlást tekintettünk kórosnak, hogyha az nem korrigálható normál, thrombocytaszegény plazma hozzáadásával, de korrigálható vagy rövidíthető foszfolipid hozzáadásával. Ezt követően hígított prothrombin idő (50x, 500x hígításban a

normál kontroll plazma 1,2-szerese vagy ennél magasabb értékű) mérése történt (kivéve, ha a beteg kumarin vagy warfarin terápiában részesült). Ha ennek eredménye kétes volt, akkor hexagonális foszfolipid tesztet is végeztünk. További feltétel egyéb coagulopathiák kizárása (223,224).

3.2.10. Genetikai vizsgálatok, HLA-DRB1 és -DQB1 genotipizálás

A genomikus DNS izolálása EDTA-val alvadásgátolt vér buffy coat-jából történt QIAamp Blood Minikit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany) segítségével a gyártó instrukcióinak megfelelően a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában. Polimeráz láncreakció (PCR) alapú HLA-DR és HLA-DQ tipizálás történt (Ollerup-SSP, Syltsjöbaden, Sweden), alacsony felbontású kitek felhasználásával (HLA-DR Low és HLA-DQ Low; Ollerup-SSP). A HLA-DQB1*02 és HLA-DQB1*03 pozitív betegekben szubtipizálás történt. A vizsgálatokat a gyártó utasításainak szigorú betartásával végeztük Taq DNS polimeráz (Invitrogen, Sao Paulo, Brazil) alkalmazásával. A DNS amplifikációja Hybaid PCR express thermal cycler felhasználásával történt. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gél elektroforézis során nyert polimeráz láncreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat Alpha Imager MultiImage fénykabin (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, USA) segítségével detektáltuk

3.2.11. Osteodensitometria

A csontsűrűség vizsgálata kettős energiájú röntgen abszorpciometriával (DXA) LUNAR DPX-L és HOLOGIC QDR4500A denzitométeren történt a Debreceni Regionális Osteoporosis Centrumban. BMD mérés az ágyéki gerincen (LS), a femurnyakon (FN), valamint az alkaron a radius distális részén (RUD) és a középső harmadban (R33%) történt. A vizsgálat variációs együtthatója 0,8%, melyet 3 alkalommal fantomon történt méréssel igazoltunk. A T és a Z score értéket adtuk meg, ami a BMD standard deviációját jelenti az azonos nemű, csúcs-csonttömeggel rendelkező fiatal egyének (T score) illetve az azonos életkorúak (Z score) átlagához viszonyítva. A referencia értékeket kaukázusi (német) populációra vonatkoztatva a gyártó bocsátotta rendelkezésre. A normális csonttömeg (T score $\geq -1,0$), osteopenia (T score $< -1,0 \geq -2,5$) és osteoporosis (T score $< -2,5$) meghatározásakor a WHO klasszifikációs kritériumát alkalmaztuk (225).

3.2.12. Szérum és vizelet csont-biokémiai markerek mérése

A szérum kalcium, foszfát, GOT, GPT, kreatinin, totál alkalikus foszfatáz, vizelet kalcium és kreatinin meghatározása rutin laboratóriumi módszerrel történt automata analizátor alkalmazásával a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben. A csont-specifikus alkalikus foszfatáz (BSAP) mérése ELISA módszerrel (ALKPHASE-B Metra Biosystems, CA, USA), az osteocalciné RIA-val (OSCAtest BRAHMS Diagnostica, GmbH, Henningsdorf, Germany) történt a DEOEC Nőiklinikájának Laboratóriumában. A szérumban és a reggeli első vizeletből nyert I-es típusú kollagén C-terminális telopeptid degradációs termékének mérése (szérum és vizelet crosslaps) meghatározásához ELISA kitet használtak (Serum/urinary CrossLaps Osteometer BioTech A/S, Herlev, Denmark). A parathormon (PTH) mérése immunradiometriás esszé (IRMA) segítségével (CoTube, BIO-RAD Diagnostic Group, CA, USA), a dehidro-epiandroszteron szulfáté (DHEAS) radioimmuno esszével (Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, Germany) történt. A tesztoszteron mérése szintén RIA-val történt (Institute of Isotopes, Budapest, Hungary).

3.2.13. A 25-OH D vitamin meghatározása

A vizsgálatok egy szakaszában (a BMD mérésekkel egy időben) radio-immunoesszét alkalmaztunk (Inestar Co, MN, USA) a DEOEC Nőiklinika Laboratóriumában. Egy későbbi fázisban a 25-OH D-vitamin kvantitatív meghatározása a DiaSorin SpA (Saluggia, Italy) laboratóriumában történt direkt kompetitív kemilumineszcens esszével (CLIA), kereskedelmi forgalomban lévő kit alkalmazásával (LIAISON 25-OH vitamin D assay (310900), Cardinal Health, Dublin, Ohio, USA).

3.2.14. D-vitamin elleni antitest kimutatás

A mérést Joselio Carvalho végezte ELISA módszerrel. 96 lukú ELISA plate-hez (Maxisorp, Nunc, Denmark) 5 ug/ml 1,25-dihidroxi D-vitamint (Sigma, St. Louis, MO, USA) tapasztottunk ki egy éjszakán át abszolút alkoholban, annak elpárolgásáig. A lemezeket 3% BSA-val blokkoltuk PBS-ben 37°C-on 1 órán át. Megfelelő PBS-sel végzett mosási lépéseket követően a betegek szérumát 1:100 hígításban 1% BSA, PBS-ben 4 órán át inkubáltuk szobahőn. Az immunglobulin kötődését alkalikus foszfatázzal konjugált kecske anti-humán IgG-vel teszteltük (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA) 1 órán át 37°C-on. Az optikai denzitást foszfát szubsztrát (Sigma) hozzáadása után 405 nm-en ELISA readerben

olvastuk le (Anthos HT2; Anthos Labtech Instruments, Salzburg, Austria). A minták mérése duplikátumban történt.

3.2.15. A daganatok diagnosztizálása

A daganatok diagnosztizálása részletes anamnézis felvétel és alapos fizikális vizsgálat, különböző képalkotó eljárások (Rtg, UH, CT, MRI), endoszkópos módszerek alkalmazása és biopsziás szövettani minta vagy műtét során nyert minta kórszövettani vizsgálata alapján történt. A betegeinknél panaszoktól függetlenül 1-2 évente történt 2 irányú mellkas Rtg és hasi-, kismencedei UH vizsgálat, a nők esetén nőgyógyászati és mammográfiás vizsgálat. Részletesebb kivizsgálás a panaszok, tünetek függvényében történt.

3.2.16. Standardizált incidenciaráta (SIR) számolása

A SIR az összes előforduló daganatra és adott daganat típusokra egyaránt megadható. Az adott tumor valós előfordulásának és a várható előfordulásának az arányát mutatja meg. A várhatóan jelentkező daganatos esetek számát úgy számoljuk, hogy megszorozzuk az adott betegcsoport kockázati betegeit az átlagpopuláció adott földrajzi területen, ugyanazon naptári időszakra vonatkoztatott, életkor és nem szerint is azonos csoportjában jelentkező daganat frekvenciával, mely utóbbi adatokat a Health for All database nevű interneten elérhető adatbázisból nyertünk (<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2>).

3.2.17. Szolúbilis tumorantigének meghatározása szérumban

A TAA-k közül a carcinoembrionális antigen (CEA), carcinoma antigén (CA) 19-9, CA15-3, CA125 és CA72-4 meghatározására került sor. A mérés elektro-kemilumineszcens immunoesszé segítségével, Modular E170 automata analizátoron (Roche, Basel) történt a gyártó útmutatásai szerint a DEOEC Laboratóriumi Medicina Intézetben. Az egyes TAA-k normálértékei a következők: CEA <3,4 µg/l, CA19-9 <34 kU/l, CA15-3 <25 kU/l, CA125 <35 kU/l, CA72-4 <6,9 kU/l.

3.2.18. Statisztikai analízis

A statisztikai próbákat SPSS szoftverrel végeztük (7.0.-15.0 verzió). Kvantitatív adatainkat eloszlás szempontjából Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük. Két mintasor

dc_643_12

összehasonlítása során, a szignifikancia szintjének számításakor, normál eloszlás esetén T-próbát, egyébként Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A diszkrét paramétereket χ^2 próbával, illetve Fischer-féle exact tesztel elemeztük. Kruskal-Wallis tesztet (nem-parametrikus variancia-analízis) alkalmaztunk, ha kvantitatív paramétereket hasonlítottunk össze három különböző betegcsoportban. Különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Korreláció analízist normál eloszlású paraméterek között Pearson's tesztel, nem normál eloszlás esetén Spearman's tesztel végeztünk. Amennyiben számításaink során szignifikáns korrelációt találtunk, a két független változót koordináta rendszerben ábrázoltuk, jelölve a korreláció típusát, a szignifikancia szintjét, valamint a korrelációs koefficiens (r) értékét.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Cardiovascularis szövődmények és rizikófaktorai előfordulása és jelentősége szisztémás lupus erythematosusban

4.1.1. Cardiovascularis felmérés eredményei SLE-ban.

Annak érdekében, hogy a valós helyzetről tájékoztató adatokat, ú.n. „real life” képet kapjunk egy vizsgálatsorozatban 58 válogatás nélkül bevont SLE-s betegben tanulmányoztuk a cardio- és cerebrovascularis események, valamint az ismert metabolikus és gyulladásos eltérések előfordulási gyakoriságát. Véletlenszerűen vontunk a vizsgálatba 50 SLE-s nőt és 8 férfit, akik két hét alatt megjelentek az immunológiai szakambulancián egy adott periódusban. A lupusos betegek életkora a vizsgálatkor $40,5 \pm 14,6$ év volt, a követési idő átlagosan 4 (1-29) év. A cardio- és cerebrovascularis szövődmények gyakoriságát az 5. táblázat tartalmazza. A betegek több mint $\frac{1}{4}$ -ének volt ischaemiás szívbetegsége, 3,5%-ban alakult ki myocardialis infarktus. A betegek közel negyedében zajlott agyi keringészavar (CVA), melynek nagyobb hányada maradványtünetek nélkül múltó tranziens ischaemiás attacknak bizonyult, stroke közel 7%-ban fordult elő és néhány betegnek MRI által igazolt „silent ischaemiája” volt.

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

5. Táblázat Cardio- és cerebrovascularis szövődmények gyakorisága SLE-ban. (ISZB: ischaemiás szívbetegség, MI: myocardialis infarktus, CVA: cerebrovascularis katasztrófa, TIA: tranziens ischaemiás attack)

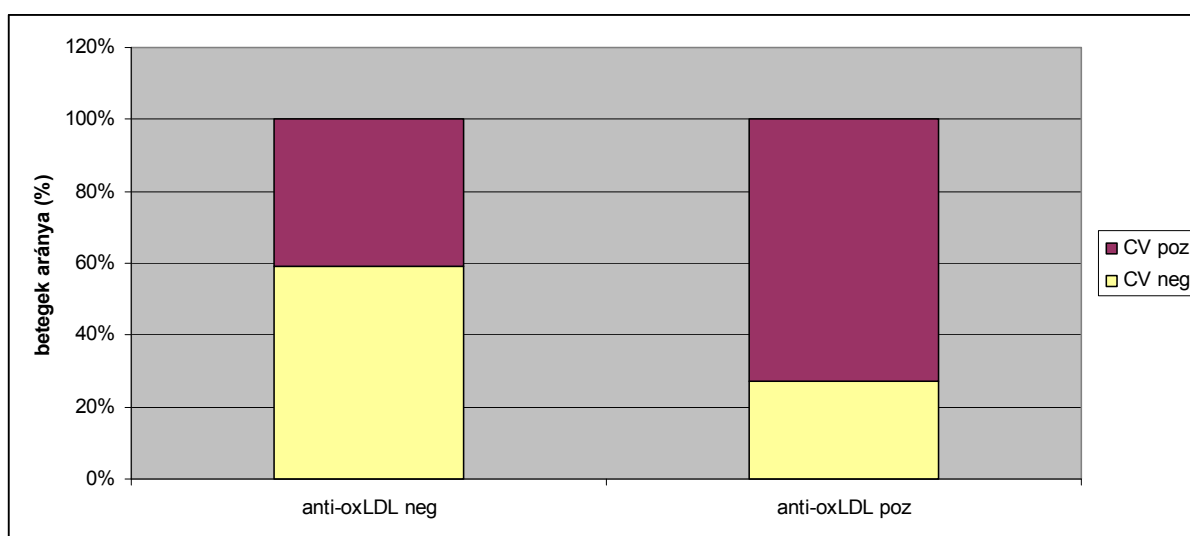
SLE-s betegeink $\frac{3}{4}$ része elhízott, közel 40% hypertóniás, 32% valaha, 14% aktuálisan is dohányzott. Két betegnek volt 2-es típusú diabeteze. Annak ellenére, hogy a metabolikus faktorok átlagos koncentrációja a betegek körében a referencia tartományon belüli volt, 5-33%-ban észleltünk lipid abnormalitást, közel 50%-ban magas homocisztein szintet. Fontos megfigyelés, miszerint 34 beteg kapott a vizsgálatkor lipidcsökkentő kezelést (58,6%), 24 beteg (41,4%) nem részesült ilyen kezelésben. Ez utóbbi 24 beteg 70%-ának valóban normális lipid értékei voltak, míg 30%-ban dyslipidaemia jelei igazolódtak és kezelést igényeltek, melyet el is indítottunk. A lipidcsökkentő kezelésben részesülő 36 beteg közül 76,5%-ban nem érték el a célértéket a kezelés ellenére sem. A hosszú követési időnek megfelelően az

SLE aktivitása, a gyulladásos aktivitást jelző CRP és a napi szteroid igény is alacsony volt (6. táblázat).

Rizikófaktor	Érték	Kóros érték gyakorisága
BMI (kg/m ²)	28,28±3,22	45 (77,5%)
Hypertonia	n.é.	24 (41,4%)
Diabetes mellitus (T2)	n.é.	2 (3,44%)
Összkoleszterin (mmol/l)	5,07±1,07	19 (32,6%)
Triglicerid (mmol/l)	1,22±0,59	11 (19%)
LDL-C	2,74±0,91	16 (27,6%)
HDL-C	1,24±0,65	18 (31%)
ApoB (g/l)	1,49±0,21	8 (15,2%)
ApoAI (g/l)	0,76±0,21	3 (5,2%)
Lipoprotein (a) (mg/l)	68 (21-970)	15 (25,6%)
CRP (mg/l)	2,1 (1,9-27,7)	22 (37,1%)
SLE-DAI	2 (0-15)	n.é.
Anti-oxLDL (EU/ml)	13,2±9,1	13 (22,4%)
Homocisztein (mmol/l)	12,9±4,7	31 (52,7%)
PON1 aktivitás (U/ml)	111,3±59,56	n.é.
Napi szteroid dózis (mg PED)	7,5 (0-30)	n.é.

6. Táblázat Cardiovascularis kockázati tényezők gyakorisága lupusos betegeink között (n.é.: nem értékelhető, vagy nincs adat, PED: prednisolon ekvivalens dózis)

Az anti-oxLDL koncentrációja eltérően alakult cardiovascularis szövődmények jelenlétében vagy hiányában (16,3±8,2 vs. 11,4±9,2 EU/ml, $p<0,05$). Az összefüggés megfordítva is igaz; a magas anti-oxLDL koncentrációjú betegek nagyobb hányadában alakulnak ki szív-érrendszeri történések, mint normál anti-oxLDL esetén (1. ábra)



1. Ábra Szív-érrendszeri események gyakorisága az anti-oxLDL függvényében (CV: cardiovascularis, poz: pozitív, adott tünet jelenléte, neg: negatív az adott tünetre nézve).

dc_643_12

Az anti-oxLDL-hez hasonlóan a paraoxonáz 1 aktivitása nemcsak a 26 egészséges, korban és nemben illesztett kontrollhoz képest volt csökkent, hanem szignifikánsan alacsonyabb volt cardiovascularis szövődmények mellett, mint azok hiányában (kontroll: $188,1 \pm 78,9$, SLE összes $111,3 \pm 59,6$ U/ml, $p < 0,001$, CV neg: $121,9 \pm 66,85$, CV poz: $92,6 \pm 38,57$ U/ml, $p < 0,01$). Egyértelmű kockáztnövelő hatása van a hypertóniának mind a cardio-, mind a cerebrovascularis események vonatkozásában. A magas CRP az agyi keringészavarok tekintetében bírt szignifikáns kockáztnövelő hatással vizsgált SLE-s betegnek körében (7. táblázat).

	ISZB	CVA
Normotensív	3/34	4/34
Hypertóniás	13/24	11/24
Chi2	$<0,0001$	$<0,004$
CRP normális	13/51	11/51
CRP magas	4/7	4/7
Chi2	n.s.	$<0,04$

7. Táblázat Hypertónia és magas CRP szint hatása a cardio- és cerebrovascularis szövődmények gyakoriságára SLE-ban (ISZB: ischaemiás szívbetegség, CVA: cerebrovascularis esemény).

Összegezve azt mondhatjuk, hogy SLE-ban a cardio- és cerebrovascularis események nem ritkán fordulnak elő. Gyakoriak a hagyományos rizikófaktorok, különösen a hypertónia és a hyperlipidaemia. Egyéb tényezők, mint csökkent paraoxonáz aktivitás és magas oxidált-LDL szint is kockáztnövelő hatással bírhatnak.

4.1.2. Paraoxonáz aktivitás és fenotípus-megoszlás meghatározása

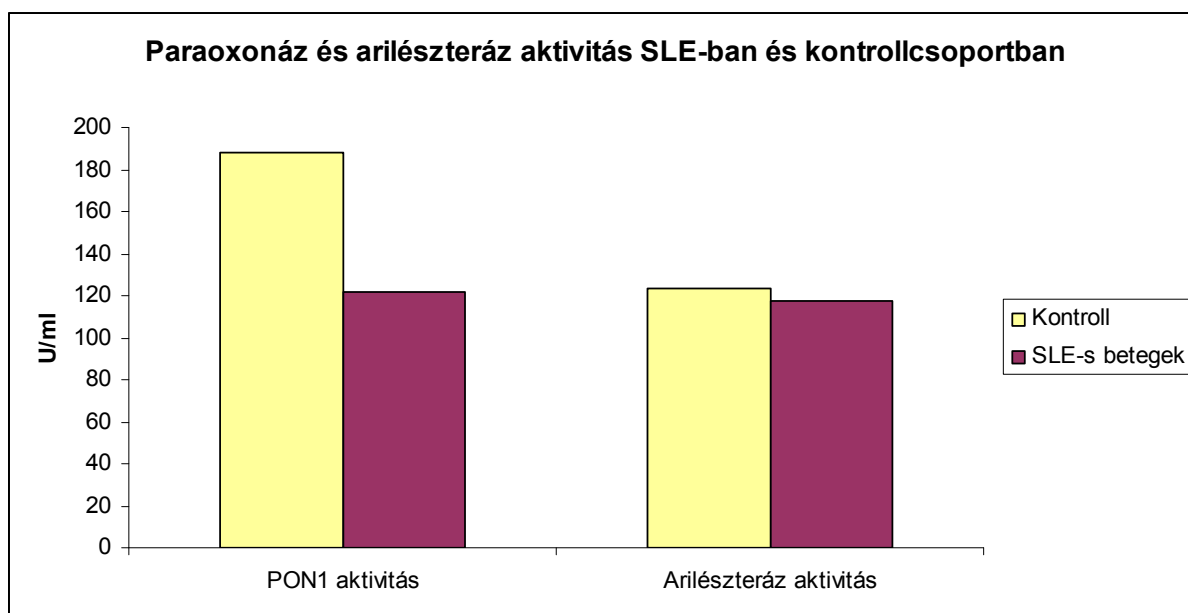
A paraoxonáz jelentőségét részletesebben is elemeztük. Ismert, hogy aktivitását számos tényező befolyásolhatja. Ezért egy olyan vizsgálatot terveztünk meg, melyben kizárási kritérium volt minden betegség és állapot, amely a PON1 aktivitást befolyásolja, ú.m. hypertónia, lipidcsökkentő terápia, dohányzás, idült veseelégtelenség, nephrosis szindróma, diabetes mellitus. Összesen 37 definitív SLE-s betegben határoztuk meg a PON1 aktivitást spektrofotometriás méréssel. A 33 nő és 4 férfi életkora a vizsgálat idején $40,8 \pm 13,9$ év, a betegség fennállása $6,7 \pm 6,2$ év, az SLE-DAI 2 (0-15) és az átlagos szteroid igény $7,5$ (0-30) mg/nap PED volt. A kumulatív szteroid dózis $7,4$ (0-52) g. A testtömeg index alapján a betegek elhízottak voltak (BMI: $28,27 \pm 3,22$ kg/m²). Kontrollként 30 korban és nemben illesztett egészséges véradó szolgált. Az adatokat a 8. táblázat mutatja.

	Kontroll	SLE-s beteg	p-érték
Esetszám	30	37	
Férfi	3	4	n.s.
Nő	27	33	n.s.
Kor (év)	37,1±9,83	40,84±13,86	n.s.
Testtömeg index (kg/m ²)	23,62±2,92	28,27±3,22	<0,001
Összkoleszterin (mmol/l)	5,41±0,85	4,72±1,05	0,004
Triglicerid (mmol/l)	1,08±0,49	1,23±0,66	n.s.
HDL-C (mmol/l)	1,59±0,32	1,43±0,33	n.s.
LDL-C (mmol/l)	3,33±0,74	2,72±0,9	0,004
LDL-C/HDL-C	2,2±0,76	2±0,79	n.s.
ApoAI (g/l)	1,87±0,29	1,46±0,22	<0,001
ApoB (g/l)	1,1±0,27	0,77±0,23	<0,001
ApoB/ApoAI	0,60±0,19	0,53±0,16	n.s.

8. Táblázat Demográfiai adatok és lipid paraméterek a kontroll és SLE-s betegcsoportban. (n.s.: nem szignifikáns)

A vizsgált lipid paraméterek átlagértéke az SLE-s és a kontrollcsoportban is a referencia tartományban volt. Az összkoleszterin és az ApoB szintje a kontrollcsoportban minimálisan meghaladta az 5,2 mmol/l és 1,0 g/l határértéket. Az SLE-sok közül a normális átlagérték ellenére 12 betegnél (32,43%) igazolódott magas koleszterin, 9 betegnél (24,32%) emelkedett LDL-C, 7 betegnél (18,92%) magas triglicerid és 3 betegnél (8,1%) alacsony - 1,03 mmol/l alatti - HDL-C érték. Csökkent ApoAI szintet mértünk 2 betegben, emelkedett ApoB-t 5 betegnél. Nem volt szignifikáns különbség az SLE-s és kontroll csoport között az atheroscleroticus rizikót jobban kifejező LDL-C/HDL-C és ApoB/ApoAI arányban. A betegek lipid paraméterei az életkorral és a követési idővel mutattak korrelációt. Így korreláció állt fenn az életkor és triglicerid szint ($r, 0,481$ $p=0,003$), valamint az ApoB szint ($r, 0,419$ $p=0,01$) között. A követési idővel korrelált a triglicerid ($r, 0,517$ $p=0,001$), az összkoleszterin ($r, 0,373$ $p=0,023$), az ApoAI ($r, 0,34$ $p=0,04$) és az ApoB ($r, 0,415$ $p=0,011$) szint. Magas homocisztein szintet a normális átlagérték ellenére 14 (37,48%) betegben igazoltunk.

Az SLE-s betegek PON1 aktivitása ($121,9\pm65,96$ U/ml) szignifikánsan ($p<0,001$) csökkent a kontrollhoz képest ($188,05\pm78,96$ U/ml), de az enzim mennyiségével korreláló arilészteráz aktivitás nem különbözött (2. ábra).



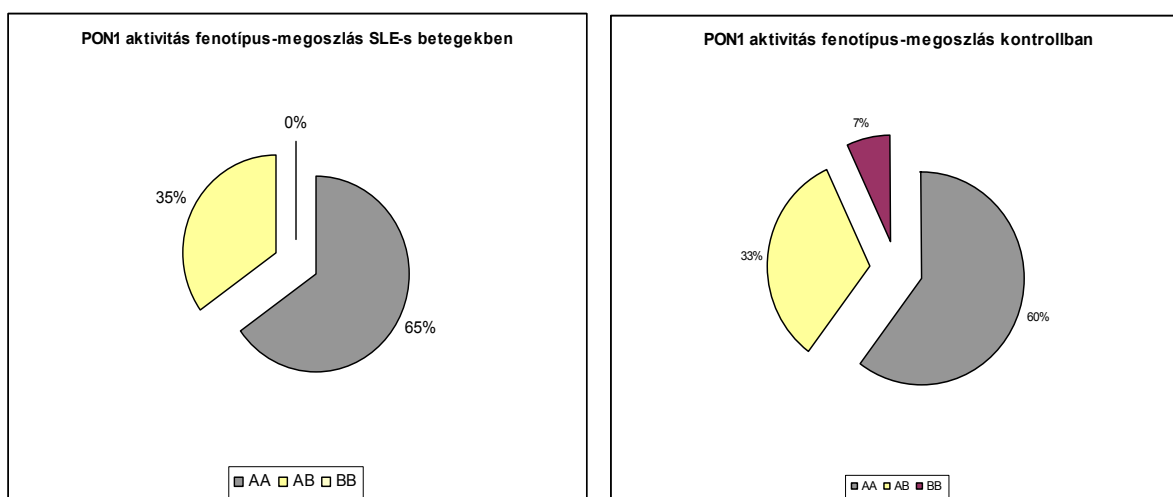
2. Ábra A paraoxonáz és arilészteráz aktivitás alakulása SLE-s betegek és egészséges kontrollok között. (Az ábra nem tünteti fel a szórás és a szignifikancia értékeit. Azok a 9. táblázatban olvashatók.)

A HDL-re (PON1/HDL: $90,59 \pm 64,59$ U/ml vs. $123,49 \pm 56,65$ U/ml, $p=0,032$), illetve az ApoAI-re (PON1/ApoAI: $85,01 \pm 48,43$ U/ml vs. $102,74 \pm 45,49$ U/ml, $p=0,112$) korrigált, ú.n. specifikus aktivitások szintén csökkent értéket mutattak a kontrollhoz képest. A különbség a PON1/HDL vonatkozásában szignifikáns volt (9. táblázat).

	Kontroll	SLE-s betegek	P érték
Paraoxonáz aktivitás (U/ml)	188,05±78,96	121,9±65,96	<0,001
Arilészteráz aktivitás (U/ml)	123,69±29,49	117,07±21,29	n.s.
Só stimulált aktivitás (U/ml)	422,21±325,79	271,89±175,41	0,028
PON1/HDL	123,49±56,65	90,59±64,59	0,032
PON1/ApoAI	102,74±45,49	85,01±48,43	n.s.

9. Táblázat A PON1 az arilészteráz és a NaCl-stimulált aktivitás, valamint a specifikus aktivitások (PON1/HDL és PON1/ApoAI) alakulása a kontroll és a betegcsoport között. (n.s.: nem szignifikáns)

Különbséget igazoltunk a paraoxonáz fenotípus megoszlásában a kontrollhoz viszonyítva. A legszembetűnőbb különbség az volt, hogy SLE-s betegek között magas aktivitású BB fenotípust nem találtunk, míg a kontroll 7%-ában igen. SLE-s betegek között alacsony aktivitású AA, illetve közepes aktivitású AB fenotípust 24 (64,86%), illetve 13 (35,14%) betegben, míg a kontrollcsoportban 18 (60%) és 10 (33,33%) esetben mutattunk ki (3. ábra).



3. Ábra Paraoxonáz fenotípus-megoszlás SLE-s betegek és egészséges kontrollok között. (AA: alacsony aktivitású homozigóta, AB közepes aktivitású heterozigóta, BB magas aktivitású homozigóta)

A lupusos betegekben összefüggést kerestünk az atherothromboticus szövődmények és a PON1 aktivitás között. Anginája 11 (29,7%) betegnek, myocardialis infarktusa 1 (2,7%) betegnek volt. TIA 4 (10,8%) betegben és stroke 2 (5,4%) betegben fordult elő. Szignifikánsan csökkent PON1 aktivitást találtunk a szív-érrendszeri történésekkel szövődött esetekben a macrovascularis eltérést nem mutató betegekhez képest ($89,18 \pm 38,82$ vs. $139,62 \pm 71,34$ U/ml; $p=0,009$). Az arilészteráz aktivitás ez esetben sem mutatott különbséget a két betegcsoport között ($112,35 \pm 21,49$ vs. $119,62 \pm 21,1$ U/ml; $p=0,329$) (10. táblázat, 4. ábra).

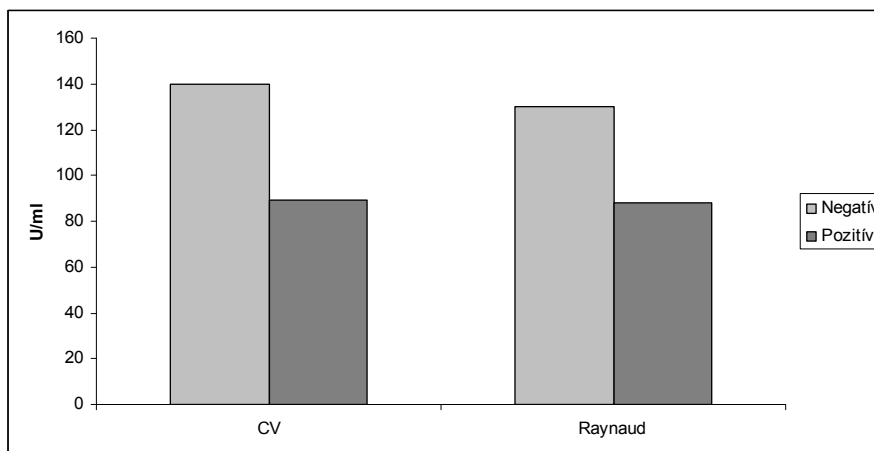
	CV negatív	CV pozitív	p-érték
Betegszám	24	13	
Paraoxonáz aktivitás (U/ml)	$139,62 \pm 71,34$	$89,18 \pm 38,82$	0,009
Arilészteráz aktivitás (U/ml)	$119,62 \pm 21,20$	$112,35 \pm 21,49$	n.s.
Só stimulált aktivitás (U/ml)	$316,95 \pm 191,41$	$188,71 \pm 102,57$	0,012
PON1/HDL	$103,33 \pm 73,98$	$67,06 \pm 33,24$	n.s.
PON1/ApoAI	$97,57 \pm 52,42$	$61,81 \pm 29,49$	0,032

10. Táblázat Paraoxonáz és arilészteráz aktivitás alakulása cardiovascularis szövődményre negatív (CV negatív) és pozitív (CV pozitív) SLE-s betegekben. (n.s.: nem szignifikáns)

Az SLE tünetei, manifesztációi közül egyedül a subacut cutan lupus (SCLE) befolyásolta a PON1 aktivitását. Meglepően ebben a betegcsoportban ($n=4$; 10,8%) normális PON1 aktivitást mértünk, mely szignifikánsan magasabb volt, mint ennek a tünetnek a hiányában ($206,87 \pm 42,11$ vs. $111,59 \pm 60,89$ U/ml; $p=0,005$). Szignifikánsan alacsonyabb PON1 aktivitást mértünk azonban a Raynaud szindrómás lupusos betegekben ($n=7$; 18,92%). A PON1

dc_643_12

aktivitás $88,14 \pm 33,75$ U/ml volt, míg a microcirculatio zavarát nem mutatók között $129,78 \pm 69,47$ U/ml ($p=0,032$) (4. ábra).



4. Ábra A paraoxonáz aktivitás alakulása macrovascularis és microvascularis eltérések függvényében. (CV: cardiovascularis, Raynaud: Raynaud szindróma, negatív: adott tünet hiánya, pozitív: adott tünet jelenléte. Az ábra a szórás és szignifikancia értékeket nem mutatja, azok a szöveges részben olvashatók.)

Az előzőeken túl nem találtuk összefüggést sem betegség-specifikus, sem metabolikus vagy gyulladásos paraméterekkel. Nem volt korreláció a PON1 aktivitás és az SLE-DAI, a klinikai aktivitások száma, az aktuális és kumulatív szteroid dózis, valamint az egyes lipid frakciók szintje között. Gyenge negatív korrelációt igazoltunk a PON1 és az anti-oxLDL szint ($r, -0,253$, $p=0,131$) és a CRP szint ($r, -0,064$, $p=0,706$) között, az összefüggés azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Az SLE-DAI korrelációt mutatott az aktív periódusok számával ($r, 0,598$ $p<0,001$) és a kumulatív szteroid dózissal ($r, 0,44$ $p=0,006$). A kumulatív szteroid dózis emellett összefüggést mutatott a klinikai aktivitások számával ($r, 0,574$ $p<0,001$), és a betegség követési idővel ($r, 0,426$ $p=0,009$). A CRP 5 betegben (13,5%) haladta meg az 5 mg/l-es határértéket. A CRP pozitív csoportban szignifikánsan magasabb ApoB szintet találtunk ($0,96 \pm 0,373$ vs. $0,738 \pm 0,196$ g/l, $p=0,047$), valamint szignifikánsan emelkedett volt az atherosclerosis rizikót jelző LDL/HDL hányados ($2,73 \pm 0,97$ vs. $1,88 \pm 0,71$, $p=0,025$). Mérsékelten magasabb volt az anti-oxLDL szint is a CRP pozitívak között, de a különbség nem volt szignifikáns ($16,5 \pm 9,43$ vs. $13,44 \pm 7,23$, $p=0,403$).

4.1.3. Endothel funkció vizsgálata

Az endothel funkcióját áramlás által kiváltott, endothel dependens vasodilatatio, illetve nitrát-medált – endothel independens – vasodilatatio mérése alapján vizsgáltuk 61 SLE-s betegben. Az aktuális dohányzás, diabetes (éhomiai szérumban glükóz $\geq 6,2$ mmol/l),

dc_643_12

kontrollálatlan hypertensio (140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomásérték 3x mérve) és az obesitas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) kizáró ok volt. Egyéb válogatási szempont nem volt. Az 52 nő és 9 férfi életkora a vizsgálat idején $45,2 \pm 14,7$ év, a betegség tartam $10,2 \pm 7,6$ év volt. 26 kor és nem szerint illesztett egészséges véradó szolgált kontrollként. A hagyományos rizikófaktorok, szérum lipid paraméterek és vérnyomásértékek tekintetében az SLE-s betegek nem különböztek a kontrollcsoporttól (11. táblázat).

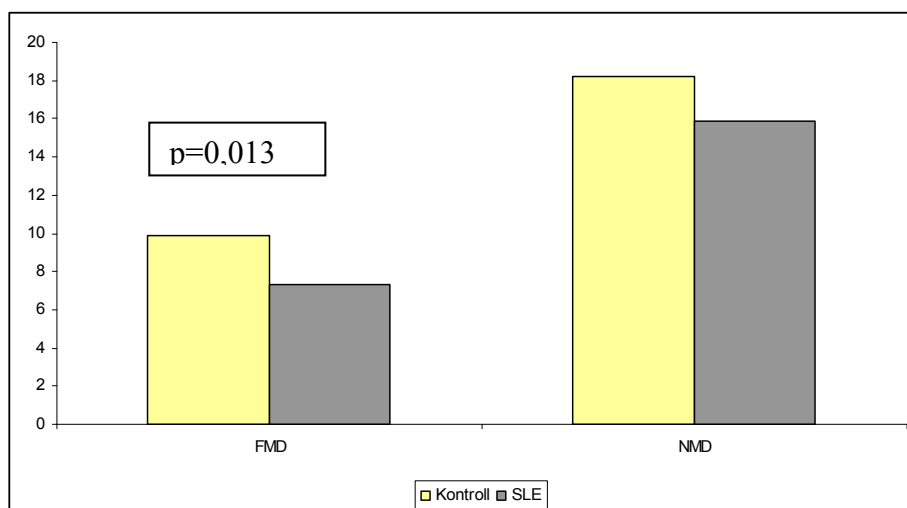
	SLE	Kontroll	p
Betegek száma (n=)	61	26	n.s.
Életkor (év)	$41,15 \pm 14,72$	$48,54 \pm 9,43$	n.s.
Nő: férfi arány	52:9	22:4	
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	$132,05 \pm 16,29$	$132,38 \pm 12,91$	n.s.
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	$87,13 \pm 12,09$	$82,4 \pm 8,04$	n.s.
Összkoleszterin (mmol/l)	$4,99 \pm 1,08$	$5,38 \pm 1,03$	n.s.
LDL-C (mmol/l)	$2,49 \pm 0,98$	$3,06 \pm 0,95$	n.s.
HDL-C (mmol/l)	$1,73 \pm 0,82$	$1,79 \pm 0,39$	n.s.
Triglicerid (mmol/l)	$1,46 \pm 0,80$	$1,19 \pm 0,42$	n.s.
Betegség tartam (év)	$10,2 \pm 7,6$	n.é.	n.é.

11. Táblázat SLE-s betegek és a kontrollok demográfiai adatai és legfontosabb cardiovascularis rizikófaktorai. (n.s.: nem szignifikáns, n.é.: nem értelmezhető).

Az áramlás-mediált vasodilatatio, amely lényegében az endothel funkcióját jelzi szignifikánsan rosszabb volt SLE-ban a kontrollhoz viszonyítva, akár ha a reaktív hyperaemia után mért és nyugalmi átmérők különbségének abszolút értékében adtuk meg, akár ha a különbséget a nyugalmi átmérő hányadosaként (%-ban) fejeztük ki. Ezzel ellentétben a nitrát-mediált vasodilatatio, amely a vascularis simaizom reaktivitását mutatja meg, jelen esetben exogén nitrát hatására, azonos volt a két csoportban (12. táblázat és 5. ábra). Fontos megjegyezni, hogy nem volt szignifikáns különbség a nyugalmi átmérők vonatkozásában az SLE-s betegek és az egészséges kontrollok között.

	SLE	Kontroll	p
FMD			
d1 (mm) átlag $\pm$ SD	$3,76 \pm 0,74$	$3,86 \pm 0,58$	n.s.
d2 (mm) átlag $\pm$ SD	$4,01 \pm 0,68$	$4,24 \pm 0,65$	n.s.
d2-d1 (mm) átlag $\pm$ SD	$0,25 \pm 0,15$	$0,38 \pm 0,16$	0,001
(d2-d1)/d1*100 (%)	$7,31 \pm 5,2$	$9,86 \pm 3,87$	0,013
NMD			
d1 (mm) átlag $\pm$ SD	$3,85 \pm 0,67$	$3,94 \pm 0,58$	n.s.
d2 (mm) átlag $\pm$ SD	$4,44 \pm 0,64$	$4,64 \pm 0,62$	n.s.
d2-d1 (mm) átlag $\pm$ SD	$0,63 \pm 0,18$	$0,70 \pm 0,31$	n.s.
(d2-d1)/d1*100 (%)	$15,93 \pm 7,30$	$18,23 \pm 8,10$	n.s.

12. Táblázat Áramlás- (FMD) és nitrát-mediált (NMD) vasodilatatio mértéke SLE-ban és kontrollban. (d1: nyugalmi érátmérő, d2: provokációt követő érátmérő mm-ben, (d2-d1/d1)*100: az érátmérő változásának mértéke a nyugalmi átmérő arányaként. FMD: flow-mediated vasodilation, NMD: nitrát-mediált vasodilation).



5. Ábra Áramlás- (FMD) és nitrát-mediált (NMD) vasodilatatio mértéke SLE-ban és kontrollban. (Az y tengely a változás mértékét a nyugalmi átmérő arányaként adja meg %-ban.)

Korrelációt kerestünk az FMD/NMD és a cardiovascularis események között. A cardio- és cerebrovascularis események és a perifériás érbetegség gyakoriságát a 13. táblázat mutatja be. Leggyakoribbnak az ischaemiás szívbetegség bizonyult.

Tünet	Betegszám, n=	Arány (%)
Ischaemiás szívbetegség	17	28,9
Myocardiális infarktus	2	3,3
Stroke	5	8,2
Tranziens ischaemiás attack	15	24,6
Perifériás érbetegség	6	9,8
Art. carotis interna stenosis	2	3,3
Lacunaris lézió MRI-n	16	29,5

13. Táblázat Szív-érrendszeri szövődmények gyakorisága SLE-s betegeinkben.

A cardiovascularis szövődmények jelenléte vagy hiánya alapján a betegeket 2 csoportba (CV+ és CV-) soroltuk. A CV+ csoportban az FMD szignifikánsan rosszabb volt, mint a CV- SLE-s betegek között, míg az NMD részéről nem tapasztaltunk hasonló eltérést. Az endothel funkció károsodásával párhuzamosan, de ellentétesen változott a carotis communis intima-media vastagsága, amely szignifikánsan nagyobb volt cardiovascularis szövődmények esetén (14. táblázat).

dc_643_12

	CV- (n=33)	CV+ (n=28)	p
FMD			
d1 (mm) átlag±SD	3.57±0.79	3.99±0.62	0.026
d2 (mm) átlag±SD	3.86±0.74	4.19±0.55	0.053
d2-d1 (mm) átlag±SD	0.29±0.14	0.21±0.15	0.035
(d2-d1)/d1*100 (%)	8.81±5.28	5.54±4.36	0.011
NMD			
d1 (mm) átlag±SD	3.67±0.69	4.02±0.63	n.s.
d2 (mm) átlag±SD	4.29±0.69	4.57±0.58	n.s.
d2-d1 (mm) átlag±SD	0.67±0.23	0.61±0.16	n.s.
(d2-d1)/d1*100 (%)	17.75±8.60	14.26±5.57	n.s.
ccIMT (mm)	0.249±0.231	0.461±0.259	0.005

14. Táblázat Áramlás-mediált (FMD) és nitrát-mediált (NMD) vasodilatatio mértéke, valamint az artéria carotis communis intima-media vastagsága (ccIMT) a cardiovascularis szövődményekkel rendelkező (CV+) és a nem rendelkező (CV-) SLE-s betegcsoportok között.

Ha az előzőekhez hasonlóan az FMD, NMD és ccIMT-t a betegek három csoportjában mértük aszerint, hogy egyáltalán nem volt (CV-) szív-érrendszeri betegségük, egy (CVs, s: single) vagy több (CVm, m: multiple) cardiovascularis szövődményük volt azt találtuk, hogy az FMD nem változott. A nitrát-mediált vasodilatatio azonban tendenciózus csökkenést és a ccIMT növekedést mutatott, minél több szövődménnyel rendelkeztek a betegek (15. táblázat).

	CV- (n=33)	CVs (n=11)	CVm (n=17)
FMD			
d2-d1 (mm) (átlag±SD)	0.29±0.14	0.20±0.15	0.21±0.16
(d2-d1)/d1*100 (%)	8.81±5.28 ^a	5.48±4.15	5.57±4.62 ^a
NMD			
d2-d1 (mm) (átlag±SD)	0.67±0.23	0.63±0.18	0.59±0.14
(d2-d1)/d1*100 (%)	17.74±8.59	15.99±5.36	13.15±5.60
IMT (mm)	0.249±0.232 ^b	0.363±0.259	0.536±0.244 ^b

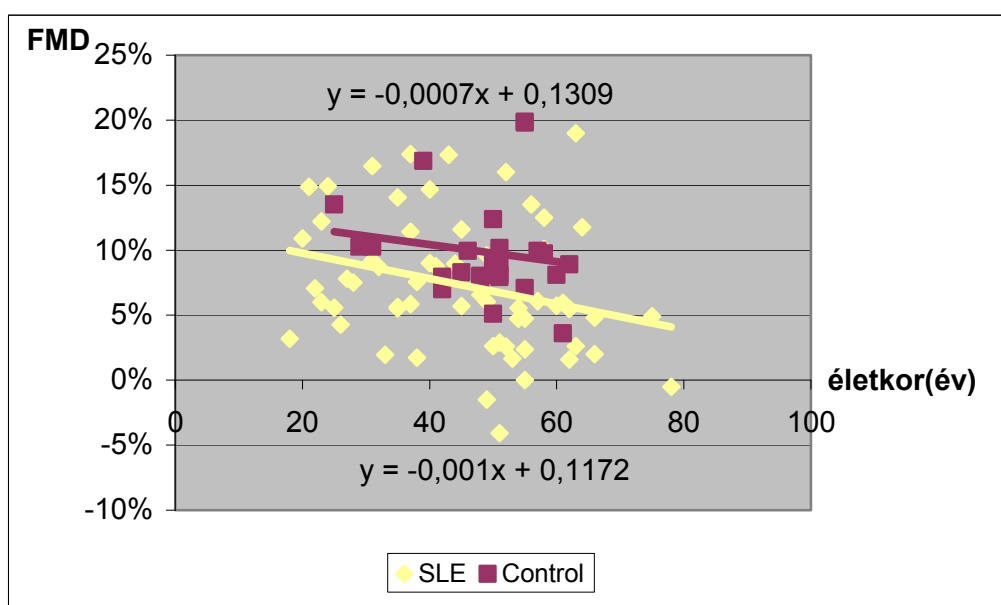
15. Táblázat Áramlás-mediált (FMD) és nitrát-mediált (NMD) vasodilatatio mértéke, valamint az artéria carotis communis intima-media vastagsága (ccIMT) a cardiovascularis szövődményekkel nem rendelkezők (CV-), egyszeres szövődménnyel bírók (CVs) és a többszörös szív-érrendszeri szövődménnyel rendelkezők (CVm) között. (a: p=0,037, b: p<0,001).

Korrelációt kerestünk nemcsak az FMD és a cardiovascularis események között, hanem a FMD/NMD és a vizsgált laboratóriumi paraméterek, valamint betegség-specifikus tényezők között is. A laboratóriumi tüneteket a 16. táblázat mutatja be.

Laboratóriumi tünet	Átlag±SD
ApoA1 (g/l)	1.494±0.247
ApoB (g/l)	0.776±0.216
Lp(a) (mmol/l)	322.31±458.12
Paraoxonáz aktivitás (U/ml)	106.28±63,08
Anti-KL IgG (GPLU/ml)	28.48±86.11
Anti-KL IgA (APLU/ml)	3.86±5.06
Anti-KL IgM (MPLU/mL)	6.56±9.19
Anti-β2GPI IgG (SGU)	78.68±481.59
Anti-β2GPI IgA (U/ml)	7.91±13.38
Anti-β2GPI IgM (U/ml)	3.44±8.06
Anti-oxLDL (U/ml)	13.526±10.179

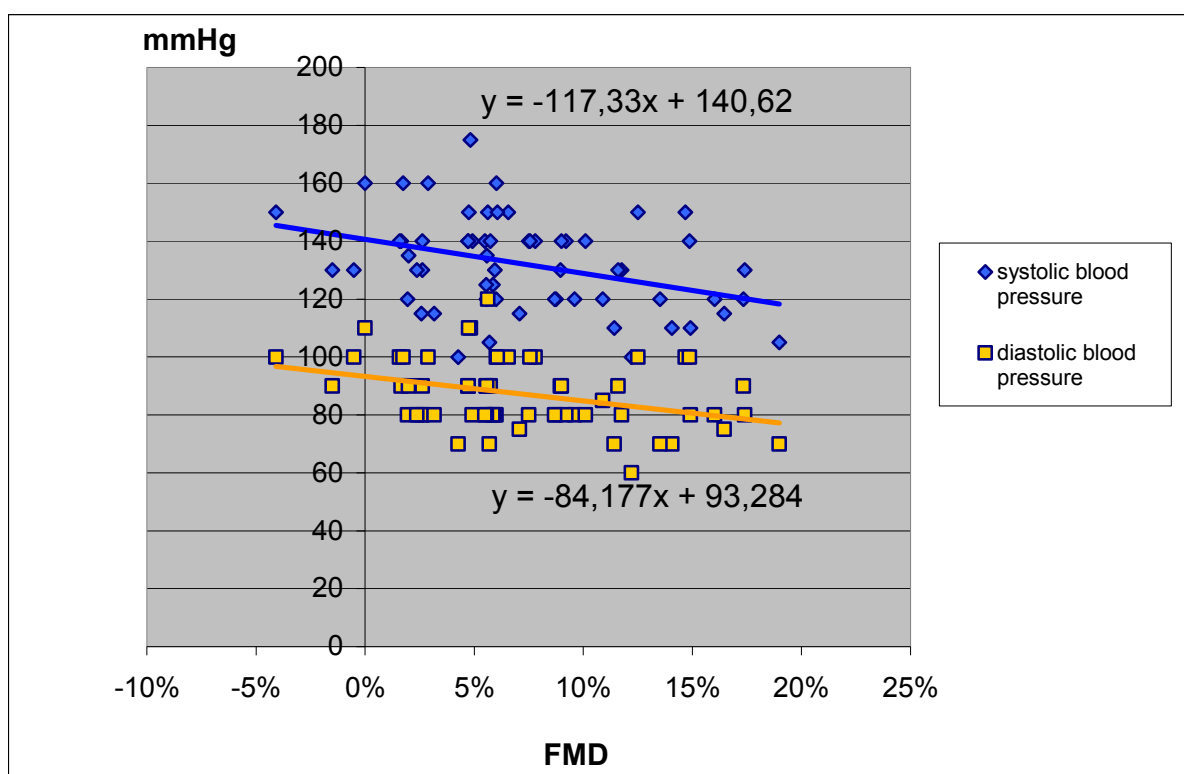
16. Táblázat A vizsgált laboratóriumi paraméterek értéke

Szignifikáns pozitív korrelációt találtuk az FMD (%) és az NMD (%) között (Pearson's r , 0,603, $p < 0,001$). Az FMD és az NMD az életkortól függően változtak (FMD% r , -0,281, $p = 0,03$, NMD% r , -0,587, $p < 0,001$). Az FMD inverz korrelációt mutatott az életkorral normál kontrollokban is, azonban az SLE-s betegek értékei mindvégig a kontrolloké alatt voltak (6. ábra).



6. Ábra Az áramlás-mediált vasodilatatio (FMD) változása az életkor függvényében egészséges kontrollcsoportban és SLE-s betegek között.

Az életkoron túl, a szisztolés és diasztolés vérnyomás mutatott negatív korrelációt az FMD-vel (7. ábra).



7. Ábra. Áramlás-mediált vasodilatatio összefüggése a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékekkel. (FMD: áramlás-mediált vasodilatatio (%), SBP: szisztolés vérnyomás, DBP: diasztolés vérnyomás).

Az NMD negatív korrelációt mutatott az SLE fennállásával (Spearman's r , -0,314, $p=0,004$) és az ApoB koncentrációval (Pearson's r , -0,815, $p=0,02$). Egyéb paraméterekkel, így az artéria carotis communis intima-media vastagságával (ccIMT) sem mutatott összefüggést az FMD és az NMD. A ccIMT azonban pozitívan korrelált az életkorral (r , 0,379, $p=0,01$), a betegség tartammal (r , 0,3, $p=0,04$) és az IgG anti-kardiopilin antitest szintjével (r , 0,446, $p=0,004$), ahogy azt a Spearman-féle korreláció analízis igazolta. A szisztolés vérnyomás (r , 0,365, $p=0,004$) és az ApoB koncentrációja (r , 0,395, $p=0,02$) az életkorral mutatott összefüggést.

Mann-Whitney-féle U-teszt és independens T-teszt alkalmazásával további összefüggésekre derült fény, amelyeket a 17. táblázat szemléltet. A ccIMT és az életkor egyaránt egyértelmű asszociációt mutatott a tanulmányozott cardiovascularis szövődményekkel. Az ischaemiás szívbetegek a ccIMT és életkor mellett összefüggésben volt az IgG aKL antitesttel és az NMD-vel is. A TIA a β 2GPI elleni antitest titerével és a szisztolés vérnyomással mutatott összefüggést, míg a perifériás érbetegség a betegség tartammal.

	IMT	aKL IgG	aβ2GPI IgG	Betegség tartam	Életkor	NMD (%)	SBP
ISZB	0.001	0.05	n.s.	0.0001	0.0001	0.001	n.s.
MI	0.03	n.s.	n.s.	n.s.	0.0001	0.001	n.s.
Stroke	0.01	n.s.	n.s.	n.s.	0.02	n.s.	n.s.
TIA	0.003	n.s.	0.005	n.s.	0.02	n.s.	0.04
MRI+	0.01	0.05	n.s.	n.s.	0.01	n.s.	n.s.
PAD	n.s.	n.s.	0.01	n.s.	0.05	n.s.	n.s.

SBP: szisztolés vérnyomás, PAD: perifériás ér betegség

17. Táblázat Különféle cardiovascularis szövödmények összefüggései a vizsgált paraméterekkel

4.1.4. Lipoprotein (a) vizsgálata és jelentősége lupus nephritises betegekben

Nemcsak SLE-ban, de idült vesebetegségben is ismert a dyslipidaemia jelenléte és fokozott cardiovascularis morbiditás. Érdekes célcsoportot jelentenek ebből a szempontból a lupus nephritises (LN) betegek. Bár ismert, hogy SLE-s betegek 70-75%-ában mutathatók ki szövettani eltérések a vesében, klinikai tünetet az esetek 30-40%-ában okoz. Ez az a csoport, ahol a LN jelenlétének prognosztikai jelentősége és terápiás konzekvenciája van, és ebben a csoportban indokolt a vesebiopszia elvégzése. 50 SLE-s beteget a veseérintettség alapján 2 csoportba soroltunk. 30 betegnek szövettanilag igazolt LN-e volt, míg 20 betegnek nem volt veseérintettsége. A szövettani típusok megoszlását a 18. táblázat mutatja be.

Szövettani típus	Betegek száma
WHO I	3
WHO II	6
WHO III	8
WHO IV	7
WHO V	6

18. Táblázat Lupus nephritises betegek megoszlása a szövettani vizsgálat alapján a WHO klasszifikációját alkalmazva.

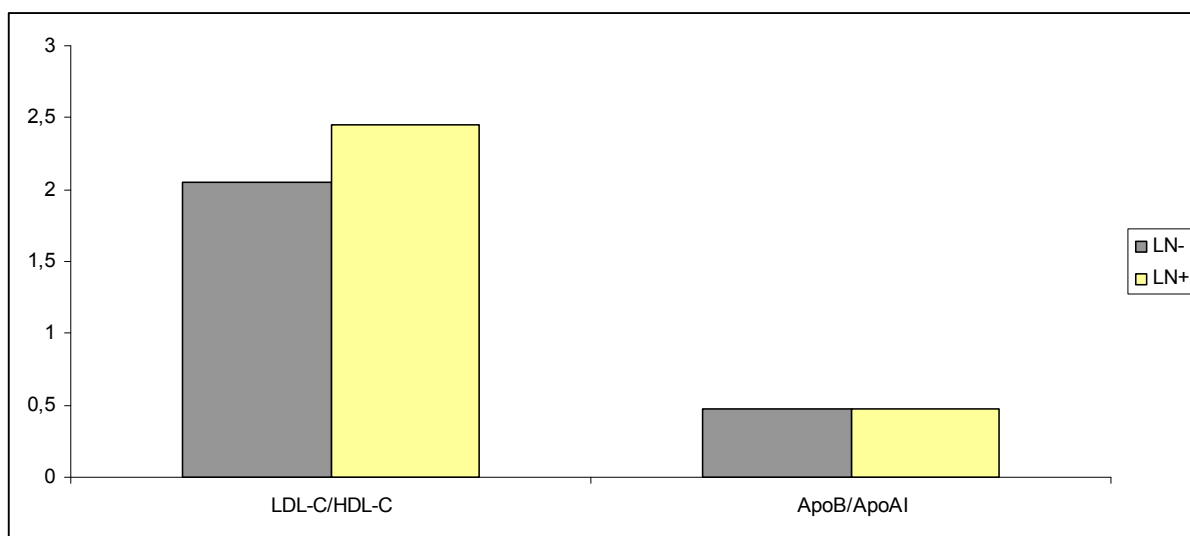
A LN-es csoportban 26 nő és 4 férfi volt, életkoruk a vizsgálat időpontjában 38,2 (16-63) év, betegségük tartama 9,37 (1-21) év, az SLE-DAI 5,6 (0-16) volt. Szteroidon kívül 5 beteg kapott chloroquint, 7 azathioprint és 11 ciklofoszfamidot. A LN negatív csoportban 17 nő és 3 férfi szerepelt, életkoruk a vizsgálat idején 47,5 (22-73) év, a követési idő 11,1 (0,5-29) év, az SLE-DAI 3,65 (0-12) volt. Szteroid mellett 7 beteg részesült chloroquin és 4 azathioprin kezelésben. A két csoportban meghatároztuk a különböző lipid frakciókat és egyéb laboratóriumi paramétereket, melyet a 19. táblázat mutat be.

dc_643_12

Laborvizsgálat	LN-	LN+	P
Se-urea (mmol/l)	6,0±2,11	8,28±4,27	0,032
Se-kreatinin (μmol/l)	81,2±29,73	116,47±95,19	n.s.
Se-albumin (g/l)	41,71±3,16	42,22±4,11	n.s.
Lp(a) (mg/l)	101,25±4,55	202,17±233,61	0,012
Triglicerid (mmol/l)	1,93±0,91	2,015±1,11	n.s.
Összkoleszterin (mmol/l)	5,39±1,44	6,64±2,33	0,039
LDL-C (mmol/l)	2,9±1,27	3,96±2,1	0,05
HDL-C (mmol/l)	1,5±0,44	1,72±0,58	n.s.
LDL-C/HDL-C	2,05±1,13	2,45±1,33	n.s.
ApoB (g/l)	0,56±0,15	0,67±0,27	n.s.
ApoAI (g/l)	1,24±0,33	1,43±0,31	0,043
ApoB/ApoAI	0,48±0,16	0,48±0,18	n.s.
Alfa-lipoprotein (%)	30,35±11,89	32,6±8,6	n.s.
Béta-lipoprotein (%)	47,46±11,6	43,19±7,88	n.s.
Prebéta-lipoprotein (%)	2,46±9,5	24,2±9,64	n.s.

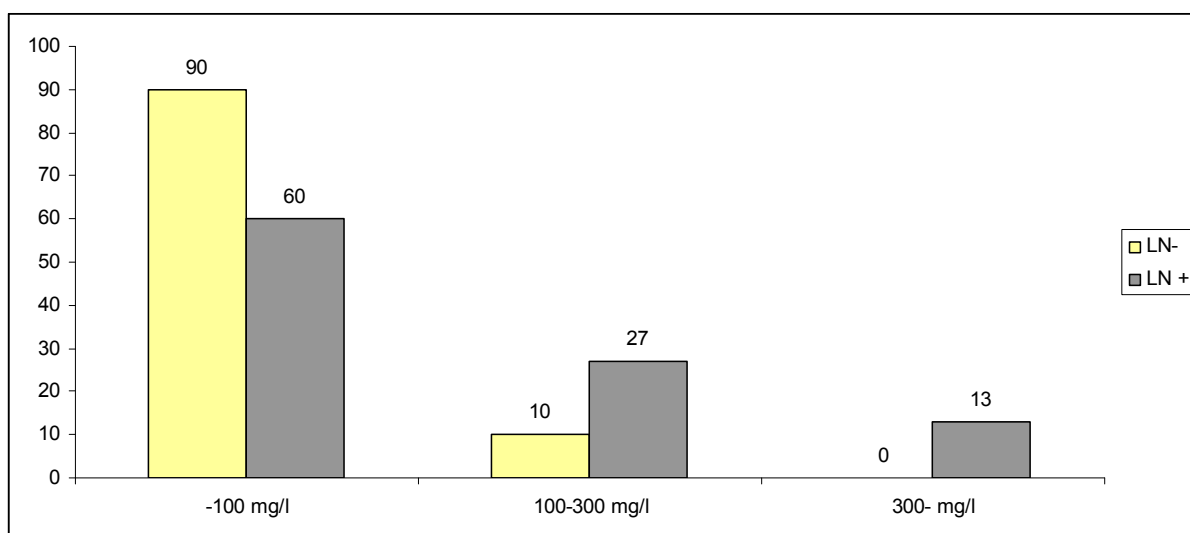
19. Táblázat A betegek laboratóriumi paraméterei lupus nephritis jelenlétében vagy hiányában.

A számszerű adatok ismétlését mellőzve kiemelem, hogy az LN-es betegek között magasabb lipid értékek ellenére az atheroscleroticus kockázatot jelző LDL-C/HDL-C és ApoB/ApoAI arányban nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között (8. ábra).



8. Ábra Az LDL-C/HDL-C és ApoB/ApoAI arányok alakulása a lupus nephritis függvényében (LN-: nincs lupus nephritis, LN+: van lupus nephritis). A különbség egyik esetben sem szignifikáns.

Az összes beteg átlagos Lp(a) koncentrációja 161,8 mg/l volt, vagyis nem haladta meg a 300 mg/l-es felső határértéket, de a 100-300 mg/l közötti, ún. kockázati tartományba több beteg esett, és jelentős egyéni különbségeket mutatott a LN pozitív és negatív csoport (9. ábra).



9. Ábra A lupus nephritises és nem veseérintett SLE-s betegek megoszlása a lipoprotein (a) koncentrációját illetően. (LN+: lupus nephritises, LN-: nem veseérintett. A y tengely a betegek arányát mutatja %-ban.)

Érthetően szignifikáns különbség adódott a LN pozitív és negatív csoportok Lp(a) koncentrációjában is (19. táblázat). Az eltérő szövettani eltérések mellett észlelhető esetleges különbségek elemzésére az egyes csoportokba eső betegek csekély száma miatt nem volt lehetőség. Nem találtunk korrelációt az Lp(a) és a szérum albumin koncentrációja között (nincs feltüntetve). Elemeztük a két csoportban a szív-érrendszeri szövődmények és kockázati tényezőik gyakoriságát (20. táblázat). Szignifikáns különbség az ischaemiás szívbetege és a mélyvéna thrombosis gyakoriságában igazolódott ($p < 0,01$ mindkét esetben). Bár nincs direkt bizonyíték arra, hogy az észlelt különbségek egyértelműen az eltérő Lp(a) koncentrációkkal lenne magyarázható, annak mindenképpen szerepet kell tulajdonítani. Szignifikáns különbség volt még a napi szteroid igény vonatkozásában ($p = 0,012$).

	LN+	LN-
Nem (nő:férfi)	26:04:00	17:03
Életkor (év)	38,2 (16-63)	47,4 (22-73)
Követési idő (év)	9,37 (1-21)	11,1 (0,5-29)
Napi szteroid adag (mg)	12,17**	8,75**
ISZB	19 (63,3%)*	7 (35%)*
MI	1 (3,3%)	2 (10%)
Perifériás érbetegség	2 (6,7%)	2 (10%)
Mélyvéna thrombosis	5 (16,7%)*	1 (5%)*
Valvulopathia	3 (10%)	2 (10%)
CVA	4 (13,3%)	3 (15%)
Hypertonia	21 (70%)	11 (55%)
T2 Diabetes mellitus	4 (13,3%)	2 (10%)
APS	5 (16,7%)	4 (20%)

20. Táblázat A betegek demográfiai jellemzői és cardiovascularis szövődményei a lupus nephritises és nem nephritises csoportban. (ISZB: ischaemiás szívbetege, MI: myocardialis infarktus, CVA: cerebrovascularis esemény, T2: 2-es típusú, APS: antifoszfolipid szindróma. A * jelzés: $p < 0,01$, ** jelzés: $p = 0,012$)

4.2. Antifoszfolipid antitestek jelenléte és klinikai következményei SLE-ban

4.2.1. Keresztmetszeti vizsgálat

Keresztmetszeti vizsgálatban 272 SLE-s beteg adatait elemeztük retrospektív módon. Célzottan tekintettel voltunk az aKL, a β 2GPI antitestek és a LA, valamint az APS klinikai manifesztációinak jelenlétére. A 248 nő és 24 férfi életkora az SLE diagnózisának felállításakor 34,4 (18-84) év volt, a követési idő a tanulmány idején 14,3 (2,3-32,4) év. Antifoszfolipid antitest (aPL) összesen 165 betegben (60,7%) volt kimutatható, 107 beteg (39,3%) aPL negatív volt. Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a thromboticus és egyéb aPL-asszociált klinikai és laboratóriumi tünetek gyakoriságában az aPL antitest pozitív és negatív betegek között. Bár 151 aPL+ nő közül 23-nál fordult elő vetélés vagy koraszülés, az aPL negatívak közül 97-ből 9-nél, a különbség nem volt szignifikáns (21. táblázat).

Klinikai tünet	aPL negatív (n=107)	aPL pozitív (n=165)	p
Mélyvéna thrombosis	10	39	<0,002
Pulmonális embólia	1	13	<0,03
Stroke	5	25	0,007
Myocardiális infarktus	0	13	<0,002
Szülészeti szövődmény	9/97	23/151	n.s.
Thrombocytopenia	9	25	0,03
Valvulopathia	10	31	0,03
Raynaud szindróma	10	54	0,014

21. Táblázat Thromboticus manifesztációk és egyéb klinikai, laboratóriumi tünetek előfordulási gyakorisága aPL negatív és pozitív SLE-s betegcsoportokban. (aPL (antifoszfolipid antitest))

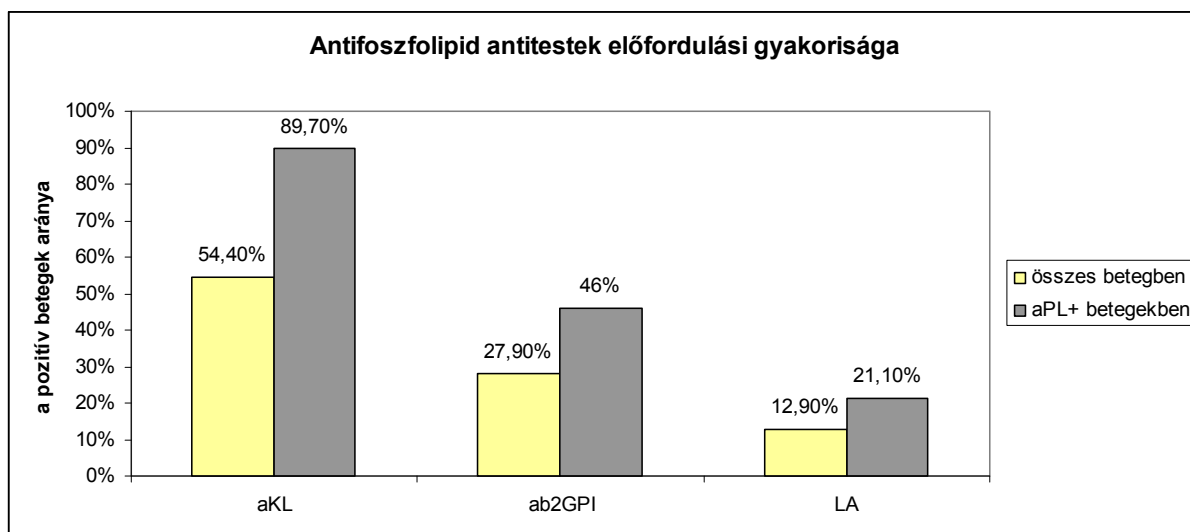
Szekunder antifoszfolipid szindróma (APS) 84 esetben (30,9%) igazolódott. 81 betegben (29,8%) aPL antitest manifeszt thromboticus szövődmények nélkül volt jelen. A betegeket ez alapján 3 csoportba soroltuk: csak SLE-s (aPL-), aPL pozitív (aPL+) és antifoszfolipid szindrómás (APS). A 3 csoport demográfiai adatait és az aPL mintázatát a 22. táblázat mutatja. Nem különbözött szignifikáns mértékben a nemek közötti megoszlás, a betegség indulásakor a beteg életkora és az SLE fennállásának tartama, habár a pusztán SLE-sok között magasabb volt a nők férfiakhoz viszonyított aránya. Leggyakoribb az aKL volt (n=148), ezt követte az a β 2GPI (n=76), legritkábban LA (n=35) volt kimutatható (22. táblázat).

dc_643_12

	aPL- (n=107, 39,3%)	aPL+ (n=81, 29,8%)	APS (n=84, 30,9%)	Összes beteg (n=272)
nő: férfi	100:7	72:9	79:5	248:24
életkor a diagnózis idején (év) (átlag±SD)	33,2±11,8	32,6±11,0	36,8±13,7	34,3±12,1
betegségtartam (év) (átlag±SD)	14,2±9,2	12,1±8,2	14,0±7,7	13,6±8,5
aKL	-	76 (94,0%)	72 (85,7%)	148 (54,4%)
aβ2GPI	-	38 (46,9%)	38 (45,2%)	76 (27,9%)
LA	-	8 (9,9%)*	27 (32,1%)*	35 (12,9%)
SLE-DAI medián (min-max)	5,2 (2-12)	5,9 (2-10)	6,5 (2-12)	5,8 (2-12)

22. Táblázat Demográfiai és betegség-specifikus adatok a 3 SLE-s betegcsoportban. (aPL-: antifoszfolipid antitest negatív, aPL+: antifoszfolipid antitest pozitív, APS: antifoszfolipid szindrómás. aKL: anti-kardiolipin antitest, aβ2GPI: béta2-glikoprotein I elleni antitest, LA: lupus antikoaguláns, SLE-DAI: SLE disease activity index, *: p<0,001)

Ha a különféle aPL-ek előfordulási gyakoriságát nem az összes betegre (n=272), hanem az aPL pozitív betegekre (n=165) vonatkoztatjuk, érthetően eltérő arányokat kapunk (10. ábra).



10. Ábra A különféle antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága a teljes SLE-s betegcsoporton és az antifoszfolipid antitest pozitív betegcsoporton belül.

Az aKL és az aβ2GPI frekvenciája nem különbözött, viszont a LA szignifikánsan gyakoribb volt az APS csoportban, vagyis amikor az aPL antitestek mellett klinikai thromboticus események is kialakultak (32,1% vs 9,9%, p<0,001) (22. táblázat).

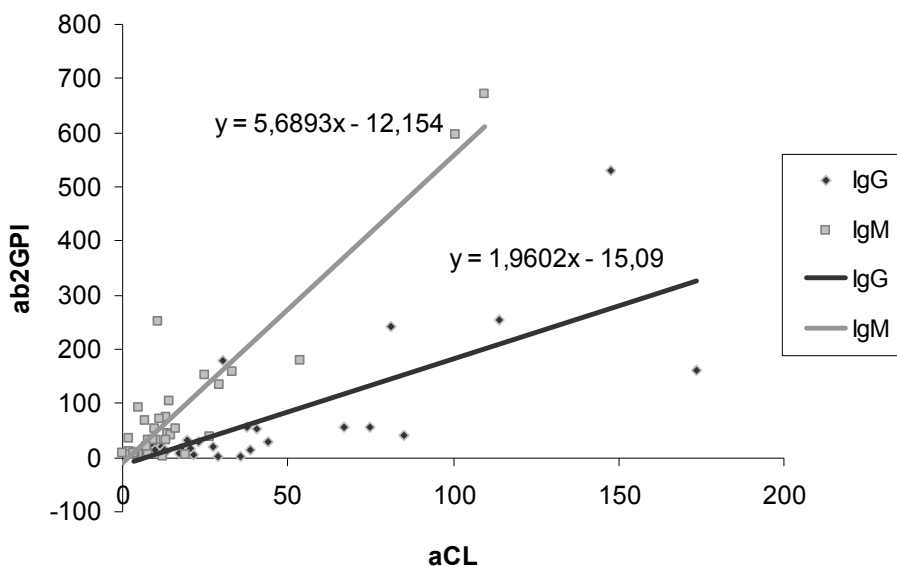
Nem volt szignifikáns különbség az aPL+ és APS csoportok között az aKL és az aβ2GPI antitestek gyakoriságában és koncentrációjában egyik izotípusban sem (23. táblázat).

	aPL+ (n=81)		APS (n=84)	referencia tartomány
aKL IgG				
Gyakoriság	28+32=60	n.s.	31+26=57	
koncentráció (GPLU/ml)				
medián (min-max)	27,3 (3,5-147,8)		20,7 (4,6-173,8)	< 22 GPLU/ml
aKL IgM				
Gyakoriság	6+32=38	n.s.	15+26=41	
koncentráció (MPLU/ml)				
medián (min-max)	10,7 (0,2-109,6)		11,2 (2,4-101)	< 16 MPLU/ml
aβ2GPI IgG				
Gyakoriság	12+13=25	n.s.	15+18=33	
koncentráció (SGU/ml)				
medián (min-max)	20,3 (1,5-530,7)		14,5 (5,8-255,2)	< 14,6 SGU/ml
αβ2GPI IgM				
Gyakoriság	13+13=26	n.s.	5+18=23	
koncentráció (U/ml)				
medián (min-max)	38,1 (0,7-671,2)		40,8 (5,4-596,4)	< 34 U/ml

23. Táblázat Antifoszfolipid antitestek előfordulási gyakorisága és koncentrációja antitest pozitív és definitív antifoszfolipid szindrómás betegekben. Az aPL+ csoportban 32 és az APS csoportban 26 beteg mind IgG, mind IgM izotípusú aKL-re pozitív. Az aPL+ csoportban 13 és az APS csoportban 18 beteg mind IgG, mind IgM izotípusú anti-β2GPI-re pozitív.

Az aPL+ és az APS csoportban 32, illetve 26 beteg mind IgG, mind IgM izotípusban aKL pozitív volt. Az aβGPI-re vonatkozóan az aPL+ csoportban 13, az APS csoportban 28 beteg volt egyszerre IgG és IgM pozitív.

Pozitív korrelációt igazoltunk az anti-kardiolipin és az anti-β2-glikoprotein IgG és IgM izotípusai között (11. ábra).



11. ábra. Korreláció az anti-kardiolipin (aKL) és a béta2-glikoprotein I elleni antitest (aβ2GPI) megfelelő (IgG és IgM) izotípusai között.

dc_643_12

Mivel a klinikai tünetekre hatása lehet az aPL izotípusának is, a leggyakoribb aKL pozitívak között megnéztük, hogyan alakul a különféle klinikai tünetek gyakorisága az izotípus függvényében. A 24. táblázat adatai arra engednek következtetni, hogy a vénás thrombosis és embólia inkább az IgG aKL, míg agyi keringészavar inkább az IgM izotípus mellett alakul ki (24. táblázat).

	Magzatvesztés	Mélyvéna thrombosis	Pulmonális embólia	Cerebrovascularis esemény	Myocardiális infarktus
aKL IgG (n=31)	8 (25,8%)	20 (64,5%)	5 (16,1%)	9 (29%)	4 (12,9%)
aKL IgM (n=15)	2 (13,3%)	7 (46,7%)	1 (6,7%)	6 (40%)	0
aKL IgG+IgM (n=26)	12 (46,1%)	7 (26,9%)	6 (23,1%)	7 (26,9%)	4 (15,4%)

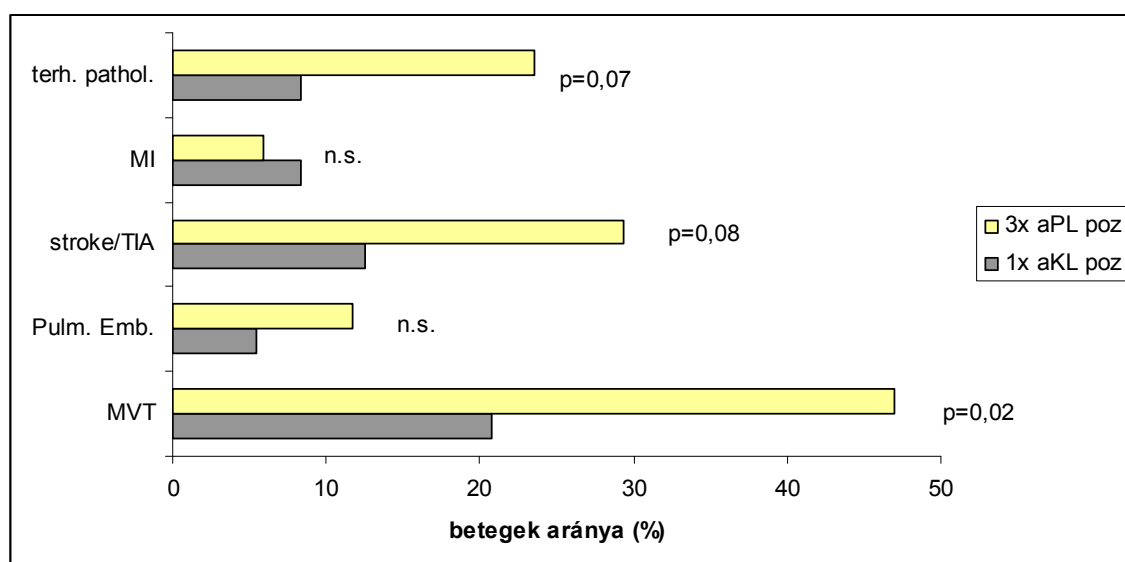
24. Táblázat Klinikai thromboticus manifesztációk előfordulási gyakorisága antifosfolipid antitest pozitív SLE-s betegek körében az aKL antitest izotípusának függvényében.

Az aPL antitestek több esetben társultan is jelen lehetnek egy ugyanazon betegben. Leggyakrabban (n=50) aKL társult a β 2GPI antitesttel. Anti-KL és LA együttes előfordulása 9 betegben igazolódott. Egy betegben társul LA és a β 2GPI. Mindhárom típusú antitest együttes jelenlétére 17 betegben (10,3%) derült fény. Az aPL antitest mintázatot a 25. táblázat mutatja.

Antifosfolipid antitestek	n= (%)
aKL	72 (43,5%)
a β 2GPI	8 (4,8%)
LA	8 (4,8%)
aKL+a β 2GPI	50 (30,3%)
aKL+LA	9 (5,5%)
a β 2GPI+LA	1 (0,6%)
aKL+a β 2GPI+LA	17 (10,3%)

25. Táblázat Különféle antigén specifikitású antiszfolipid antitestek izolált és egymással társuló előfordulása.

Ha összevetettük a mindhárom aPL-re pozitív (n=17) és a leggyakoribb, csak aKL pozitív (n=148) betegek esetében az APS klinikai tüneteinek a gyakoriságát az igazolódott, hogy a mélyvéna thrombosis (8/17 vs. 31/148, p=0,02) szignifikánsan gyakoribb volt a többszörös aPL pozitívak között. Gyakoribb volt a pulmonális embólia, a stroke/TIA (5/17 vs. 18/148, p=0,08) és a szülészeti szövődmeny is (4/12 vs. 12/136, p=0,07) az aPL-ek halmozott jelenlétében, de nem bizonyult szignifikánsnak a különbség. A szívizom infarktus esetén a statisztikai elemzés értéke kérdéses a csoportok alacsony elemszáma miatt (12. ábra).



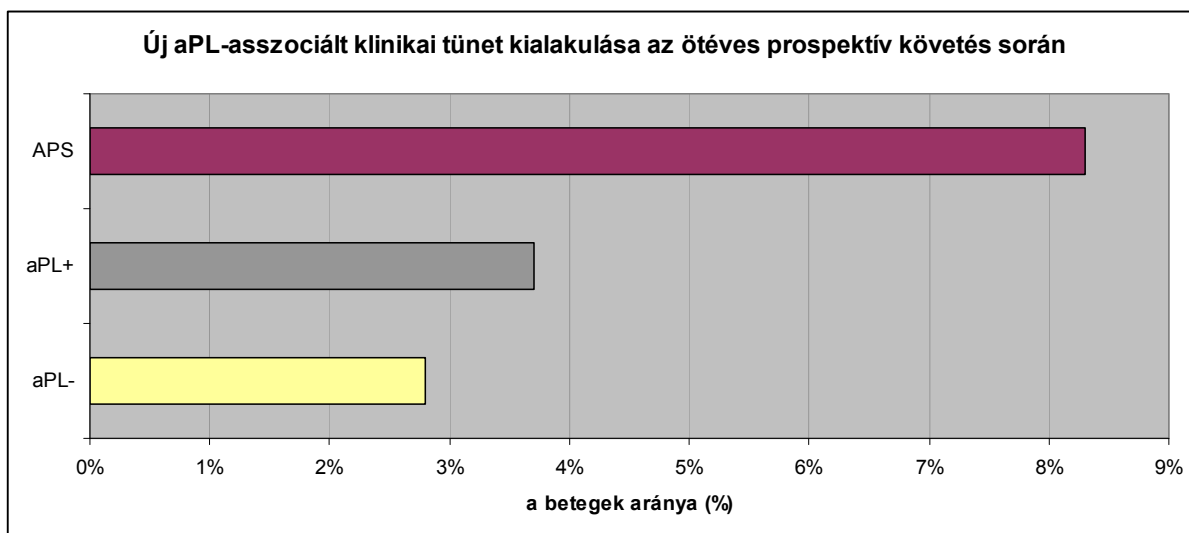
12. Ábra Antifoszfolipid szindróma klinikai tüneteinek gyakorisága egyszeres anti-kardiolipin pozitívitás mellett (1x aKL poz), illetve mindhárom (lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin és anti- β 2-glikoproteinI antitest) együttes (3x aPL poz) jelenléte esetén. Terh. pathol: magzatvesztés, MI: myocardialis infarktus, TIA: zranziens ischaemiás attack, Pulm. Emb: pulmonális embólia, MVT: mélyvéna thrombosis).

4.2.2. Ötéves prospektív követés eredményei

Az előzőleg bemutatott 272 SLE-s beteg kórlefolysát 5 éven keresztül prospektív módon követtük. Különös tekintettel voltunk új aPL és új aPL-asszociált tünet megjelenésére. A követési idő alatt az aPL profil 15 esetben változott: α 2GPI 15 betegben, LA 3 betegben és aKL 2 betegben jelent meg újonnan. A 15-ből 8 beteg eredetileg aPL negatív volt (26. táblázat). Új thromboticus klinikai tünet is kialakult az ötéves követés során, még hozzá az aPL-, aPL+ és APS csoportokban egyre növekvő arányban: 2,8%, 3,7% és 8,3% gyakorisággal (13. ábra). Az aPL- csoportban mélyvéna thrombosis alakult ki 1 betegben aKL egyidejű megjelenésével, 2 betegben stroke alakult ki anti- β 2-glikoproteinI megjelenésével és 1 betegben súlyos thrombocytopenia alakult ki LA megjelenése mellett. Az aPL+ csoportban 3 beteg szenvedett stroke-ot vagy TIA-ot. Az APS csoportban 2 stroke jött létre újonnan megjelenő α 2GPI-tel együtt, 3 újabb stroke/TIA és 2 myocardialis infarktus, ahogy ezt a 26. táblázat is mutatja.

	aPL- (n=107)	aPL+ (n=81)	APS (n=84)
Új aPL+/Új klinikai tünet+	1 aKL→ 1 MVT 2 aβ2GPI→ 2 CVA 1 LA→ 1 thrombocytopenia	2 aβ2GPI→ 2CVA	2 aβ2GPI→ 2 CVA
Új aPL+/Új klinikai tünet-	1 aKL 2 aβ2GPI 1 aKL+aβ2GPI	2 LA	1 aβ2GPI
Új aPL-/Új klinikai +	-	1 CVA	3 CVA 2 MI
Összes új aPL	8 (7,5%)	4 (4,9%)	3 (3,6%)
Összes új klinikai tünet	4 (3,7%)	3 (3,7%)	7 (8,3%)

26. Táblázat Új antifoszfolipid antitest és új thromboticus klinikai esemény jelentkezése az ötéves követési idő alatt a bevásztáskor antifoszfolipid antitest negatív (aPL-), antifoszfolipid antitest pozitív (aPL+) és antifoszfolipid szindrómás (APS) betegcsoportokban.



13. Ábra Új antifoszfolipid antitesthez asszociált klinikai tünet kialakulása az ötéves prospektív követés során a bevásztáskor antifoszfolipid antitest negatív (aPL-), antifoszfolipid antitest pozitív (aPL+) és antifoszfolipid szindrómás (APS) betegcsoportokban.

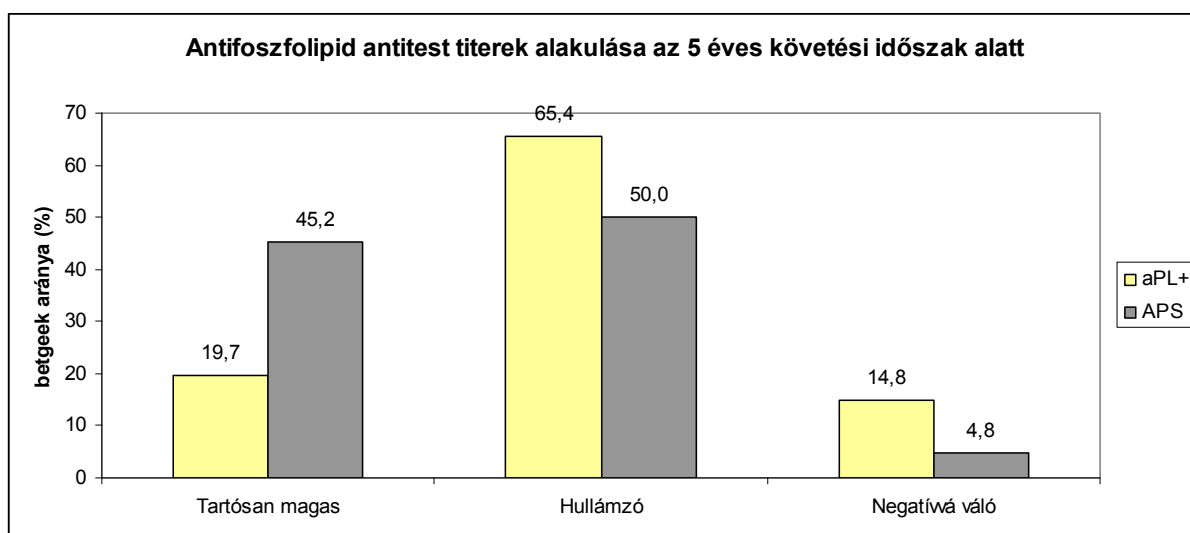
Mivel a thromboticus tünetek kialakulását jelentősen befolyásolhatja az anti-thromboticus, anti-aggregáns kezelés, regisztráltuk az erre vonatkozó adatokat is (27. táblázat).

Terápia	aPL+ (n=81)	APS (n=84)
Aszpirin	50	37
Kumarin	1	23
Clopidogrel	1	2
Aszpirin+Kumarin	0	17
Egyik sem	29	5

27. Táblázat Antikoaguláns és thromboctya aggregáció gátló kezelés a vizsgálatba történő bevásztáskor antifoszfolipid antitest pozitív és definitív antifoszfolipid szindrómás betegek csoportjában.

dc_643_12

Az aPL+ csoportban 81 betegből 52-en részesültek primer profilaxisban, míg az APS csoportban 84-ből 79 beteg kapott szekunder profilaxist. Az aPL+ csoportban terhelő cardiovascularis családi anamnézis, vagy rizikófaktorok jelenléte esetén tanácsoltunk kezelést. Érdekes megjegyezni, hogy ebben a csoportban a követési idő alatt kialakult 3 stroke/TIA közül 1 alakult ki aszpirin profilaxis mellett (1/52, 1,9%), míg kettő a nem-kezelt betegek közül került ki (2/29, 6,9%). Az APS csoportban csak azok nem kaptak anti-thromboticus kezelést, akiknél ez kontraindikált volt (pl. gastro-intestinális vérzés, májelégtelenség, rossz compliance miatt), vagy akik nem fogadták el a terápiát. Céltértékként 2,5-3,0 közötti INR beállítására törekedtünk. Terápiás INR érték ellenére 2 beteg szenvedett infarktust. Mind az 5 Stroke/TIA kezelés ellenére alakult ki, 4 betegben kumarin+aszpirin kombinált kezelés ellenére, 1 betegben aszpirin profilaxis mellett. Mind a 7 betegnek volt más cardiovascularis rizikófaktora is: 1 beteg erős dohányos volt, 2 betegnek 2-es típusú cukorbetegsége, hypertóniája és hyperlipidaemiája volt, a többiek hypertóniás, hyperlipidaemiás betegek voltak. Meglepő módon, az APS csoportban azok a betegek, akik nem részesültek profilaxisban, egyiknél sem alakult ki athero-thromboticus szövődmény. Ezek olyan nőbetegek voltak, akiknek a vizsgálatba vonásig klinikailag vetéléseik voltak és hullámzó aPL pozitívak voltak. Ez a megfigyelés fordította figyelmünket az aPL titer változásának jelentőségére. Az aPL+ és APS csoportban megvizsgáltuk az aPL-ek, elsősorban az aKL titerének változását a követési idő alatt. A betegeket tartósan magas, hullámzó aPL titerű csoportokba tudtuk sorolni, míg a 3. csoportot azok képezték, akik a vizsgálatba vonáskor vagy addig aPL pozitívak voltak, de az 5 év alatt egyszer sem volt a továbbiakban aPL kimutatható. Az aPL pozitív és az APS csoport közötti különbség, amely statisztikai szempontból is szignifikáns ($p < 0,001$) azt jelzi, hogy a klinikai tünetekkel is rendelkező APS csoportban több volt a tartósan magas aPL titerű beteg és jelentősen sok betegnek volt hullámzó titere, míg elenyésző volt azon beteg aránya, akiknél az 5 év alatt nem volt aPL kimutatható. Ezzel szemben a klinikai tünetekkel nem szövődőtt aPL+ pozitív betegek között kevés volt a tartósan magas titerű beteg és az APS csoporthoz képest jelentősen magasabb volt az aPL negatívvá váló betegek aránya (14. ábra).



14. Ábra Antifoszfolipid antitestek titerének alakulása az ötéves prospektív követési időszakban antifoszfolipid antitest pozitív és definitív antifoszfolipid szindrómás betegek körében.

4.2.3. Ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek vizsgálata SLE-ban

A hagyományos, kritériumok között szereplő aPL-eken (aKL, ab2GPI, LA) túl ritkább foszfolipid (foszfatidil-szerin; aPS) és fehérje kofaktor (prothrombin; aPT és annexin V; aANX) elleni antitest vizsgálatot végeztünk az Orgentec cég ELISA kitjével 85 szelekciós kritérium nélkül kiválasztott SLE-s betegben. A 11 férfi és 74 nő közül 14 betegben igazolódott a Sapporói kritérium alapján definitív APS. A betegek életkora $43 \pm 13,2$ év, a követési idő $8,0 \pm 7,1$ év, az SLE-DAI $4,12 \pm 3,27$ volt. A különböző antigén specificitású aPL gyakoriságát, átlagos koncentrációját a 28. táblázat mutatja be.

	Átlagos koncentráció (U/ml)	A pozitív esetek	
		Száma	Aránya (%)
LA	-	9	10,6
aKL IgG	$13,72 \pm 54,9$	14	16,5
aKL IgM	$10,64 \pm 46,5$	8	9,4
a β 2GPI IgG	$34,74 \pm 283,8$	4	4,7
A β 2GPI IgM	$20,87 \pm 175,7$	5	5,9
aPS IgG	$7,58 \pm 17,4$	7	8,2
aPS IgM	$12,20 \pm 63,3$	9	10,6
aPT IgG	$6,20 \pm 4,2$	9	10,6
aPT IgM	$2,16 \pm 1,5$	0	0
aANX IgG	$1,59 \pm 0,6$	0	0
aANX IgM	$2,00 \pm 0,9$	0	0

dc_643_12

28. Táblázat Hagyományos és ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek koncentrációja és a pozitív teszteredmények gyakorisága SLE-ban.

Összefüggést kerestünk a három ritkább PL/kofaktor elleni antitest (vagyis az aPS, aPT és aANX) IgG és IgM izotípusának koncentrációja között, valamint ezek és a hagyományos aPL-ek (aKL, aβ2GPI) koncentrációi között. Részletesen a 29. táblázat mutatja az eredményeket, melyet a szöveges részben tételeken nem sorolok fel, mindössze megjegyzem, hogy a vizsgált paraméterek többsége között szignifikáns pozitív korreláció mutatható ki.

	aKL IgG	aKL IgM	aβ2GPI IgG	aβ2GPI IgM	aPS IgG	aPS IgM	aPT IgG	aPT IgM	aANX IgG	aANX IgM
aKL IgG	1	0,558	0,784	-	0,499	-	-	-	-	-
aKL IgM	0,558	1	0,518	-	0,308	0,64	-	-	-	0,382
aβ2GPI IgG	0,784	0,518	1	-	0,341	-	-	-	-	-
aβ2GPI IgM	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
aPS IgG	0,499	0,308	0,341	-	1	0,371	0,397	-	0,423	-
aPS IgM	-	0,64	-	-	0,371	1	-	0,372	-	0,567
aPT IgG	-	-	-	-	0,397	-	1	0,357	-	-
aPT IgM	-	-	-	-	-	0,372	0,36	1	-	0,597
aANX IgG	-	-	-	-	0,423	-	-	-	1	0,346
aANX IgM	-	0,382	-	-	-	0,567	-	0,597	0,346	1

29. Táblázat Összefüggés a különböző antifoszfolipid antitestek koncentrációi között. A táblázatban lévő számok a Sparman-féle teszttel nyert korrelációs együtthatót (r) jelentik. Csak a 0,05 alatti valószínűségi szinten 0,3-nél nagyobb r-értékeket tüntettem fel.

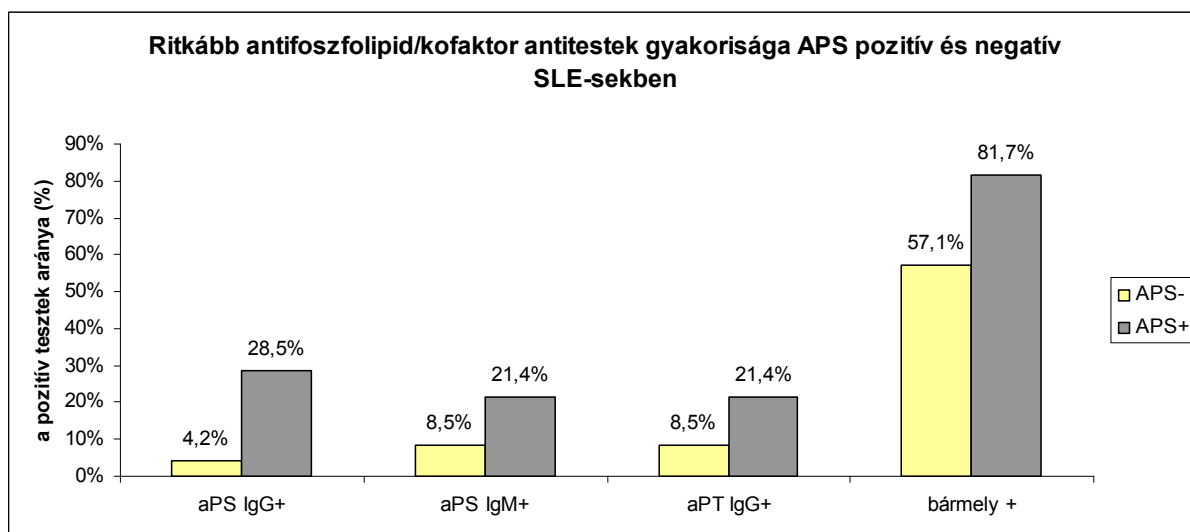
Az aPS és aPT antitestek szintje mindkét izotípusban magasabb volt az LA pozitív esetekben (30. táblázat).

	LA+	LA-	p<
aPS IgG (E/ml)	7,28±11,2	2,47±6,2	0,05
aPS IgM (E/ml)	13,2±11,3	3,5±7,6	0,05
aPT IgG (E/ml)	8,2±10,2	3,2±1,8	0,05
aPT IgM (E/ml)	2,09±7,2	0,4±2,0	0,05

30. Táblázat IgG és IgM izotípusú foszfatidil-szerint (aPS) és prothrombin elleni antitestek (aPT) koncentrációja lupus antikoaguláns (LA) pozitív és negatív SLE-s betegekben.

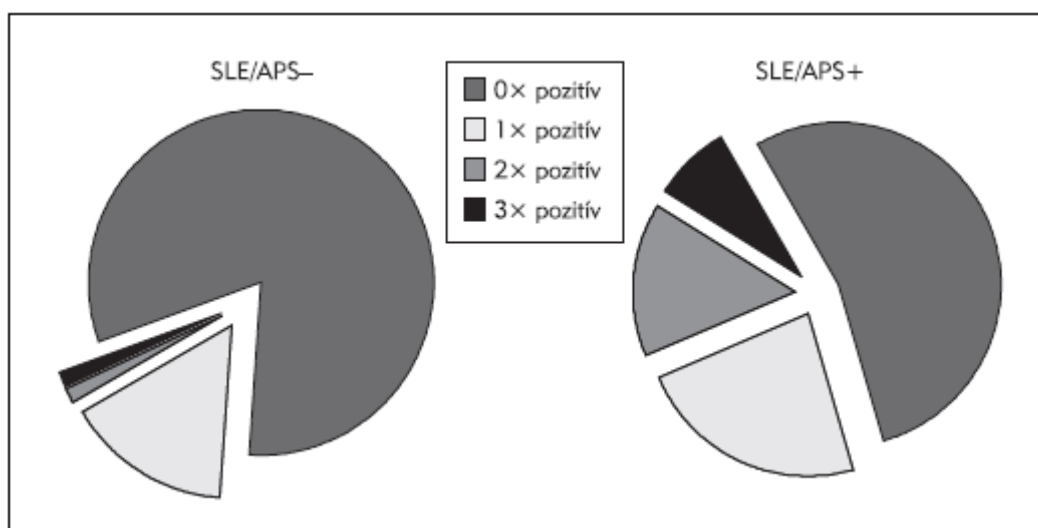
Nem kerestünk statisztikai összefüggést az egyes aPL-ek jelenléte között a pozitív teszt eredményt adók egyes csoportokban való alacsony elemszáma miatt.

Igazoltuk, hogy az APS-val szövődött SLE-s betegekben gyakrabban fordult elő pozitív aPS IgG és IgM, valamint aPT IgG is, melyek közül az első szignifikánsnak ($p<0,05$) bizonyult (15. ábra).



15. Ábra Ritkább antifoszfolipid/kofaktor antitestek gyakorisága antifoszfolipid szindrómával kísért és nem kísért SLE-s betegekben.

Antifoszfolipid szindrómás SLE-s betegekben a ritka aPL/kofator antitestek gyakrabban együttesen fordultak elő (1x 21,4%, 2x 14,3%, 3x 7,1%), míg APS negatív SLE-ban ez ritkábban (1x 15,5%, 2x 1,4%, 3x 1,4%) észlelhető jelenség volt. Ez szemlélteti a 16. ábra.



16. Ábra Antifoszfolipid antitestek együttes előfordulása antifoszfolipid szindrómával szövődött és APS negatív SLE-s betegekben.

dc_643_12

Elemeztük, hogyan változnak az APS klinikai tünetei, illetve egyéb aPL-asszociált tünetek a ritka aPL-ek típusának függvényében. Terhespathológiai szövödmények közül csak spontán vetélés fordult elő. Gyakoriságát azok között elemeztük, akiknek volt terhességük. Az 55 nőbeteg közül spontán vetélés 5 betegben jelentkezett. A teljes vizsgált betegcsoportban (n=85) ISZB 24 betegnél fordul elő, TIA 12, stroke 6, mélyvéna thrombosis 13, pulmonális embólia 6, valvulopathia 30, livedo reticularis 7, Raynaud szindróma 25, thrombocytopenia 14 esetben jelentkezett. A 31. táblázatból az olvasható, hogy a teljes vizsgált SLE-s betegcsoporton belül livedo reticularis és a Raynaud szindróma kivételével valamennyi tünet gyakoribb volt a ritka aPL jelenlétében (bár statisztikai értelemben nem kaptunk szignifikáns különbséget). Úgy tűnik, hogy a TIA és spontán vetélés esetén elsősorban az aPS IgG, míg thrombocytopeniánál leginkább az aPT IgG pozitivitás növelte a tünet jelentkezését.

	aPS IgG+ (n=7)	aPS IgG– (n=78)	aPS IgM+ (n=9)	aPS IgM– (n=76)	aPT IgG+ (n=9)	aPT IgG– (n=76)
ISZB (n=24)	3	21	3	21	3	21
TIA (n=12)	2	10	1	11	1	11
Stroke (n=6)	2	4	1	5	1	5
MVT (n=13)	2	11	2	11	3	10
Tüdőembolia (n=6)	2	4	2	4	1	3
Valvulopathia (n=30)	3	27	4	26	4	26
Livedo reticularis (n=7)	0	7	1	6	0	7
Raynaud-szindróma (n=25)	1	24	2	23	1	24
Thrombopenia (n=14)	2	12	2	12	4	10
Spontán abortusz (n=5)	1	4	0	5	1	4

31. Táblázat Klinikai tünetek gyakoriságának alakulása ritka antifoszfolipid antitest pozitív és negatív betegekben a teljes vizsgált SLE-s populáción belül (n=85)

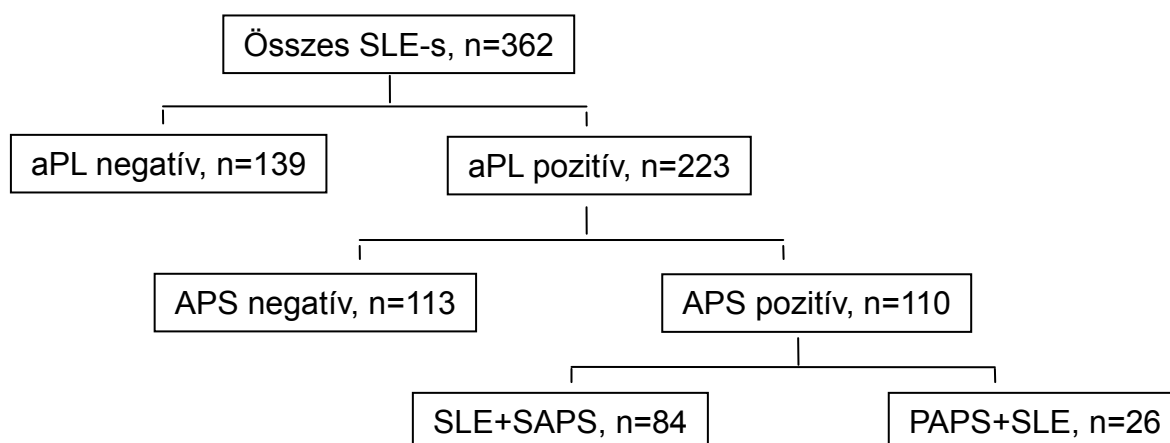
Megvizsgáltuk, hogy a ritka aPL-ek a hagyományos aPL pozitív betegek körében tovább növelik-e a klinikai tünetek előfordulási gyakoriságát. Habár a pozitív tesztek kis száma miatt az egyes csoportokon belül az elemszám alacsony volt, és valószínűleg ezért statisztikai értelemben nem volt szignifikáns eltérés kimutatható, az adatok azt jelzik, hogy aPS IgG és IgM, valamint aPT IgG pozitivitása esetén, még a hagyományos aPL pozitív betegek körében is magasabb volt az egyes klinikai tünetek előfordulása, mint a nevezett ritka aPL-ek hiányában (32. táblázat).

	aPS IgG+ (n=6)	aPS IgG- (n=56)	aPS IgM+ (n=8)	aPS IgM- (n=54)	aPT IgG+ (n=7)	aPT IgG- (n=55)
ISZB (n=14)	3	11	3	11	2	12
TIA (n=9)	2	7	1	8	1	8
Stroke (n=2)	2	0	1	1	1	1
MVT (n=10)	2	8	2	8	3	7
Tüdőembolia (n=5)	2	3	2	3	1	4
Valvulopathia (n=23)	3	20	4	19	3	20
Livedo reticularis (n=6)	0	6	1	5	0	6
Raynaud-szindróma (n=22)	1	21	2	20	1	21
Thrombopenia (n=9)	2	7	2	7	3	6
Spontán abortusz (n=3)	1	2	0	3	0	3

32. Táblázat A klinikai szövödmények alakulása hagyományos antifoszfolipid antitest pozitív betegek körében (n=62) ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitest jelenlétében és hiányában

4.2.4. Primer APS-val induló SLE-ba progrediáló betegcsoport jellemzése. Primer APS és SLE lehetséges társulása.

Először 3 beteg kórlefolrásának azonosságára figyelünk fel, akiknél a kórkép primer APS-ként indult, majd tüneteik az évek során fokozatosan bővültek, színesedtek, végül az SLE klasszifikációs kritériumainak is megfeleltek. Ezt követően szisztematikus keresésbe kezdünk és 362 SLE miatt gondozott beteg (331 nő és 31 férfi) dokumentációját elemeztük tüzetesen az SLE és APS kapcsolódására vonatkozóan. Az alapján, hogy SLE önmagában zajlott-e vagy APS is kísért, továbbá, hogy az APS jelentkezése megelőzte-e (primer APS) vagy követte-e (szekunder APS) az SLE kifejlődését a betegeket 3 csoportba soroltuk: SLE, PAPS+SLE és SLE+SAPS. A 362 beteg közül 223-nak volt antifoszfolipid antitest pozitivitása, közülük 110 kimerítette az APS Sapporoi és Sydney-i klasszifikációját. Ezen belül 26 esetben az APS megelőzte átlagosan 5,5 évvel (1-29) az SLE jelentkezését (7,2%), primer APS-ként indult (PAPS+ SLE csoport) (17. ábra).



17. Ábra SLE-s betegcsoport megoszlása az antifoszfolipid antitestek, illetve klinikai manifesztációval kísért definitív antifoszfolipid szindróma jelenlétének függvényében.

dc_643_12

A 252 APS-val nem társuló SLE-s beteg között voltak aPL pozitív és negatív egyének, akik közül 26, betegségstartam és nem tekintetében illesztett beteget választottunk ki - egyéb vonatkozásban random módon - a (csak) SLE csoportba. Hasonlóan a 84 SLE-s beteg közül, akikben a lupus mellett később szekunder APS is kifejlődött, 26 beteg került bevonásra az SLE+SAPS csoportba. Az így kialakított esetkontrollált tanulmányban összehasonlítottuk a két betegcsoportban és a 26 fős PAPS+SLE csoportban a demográfiai és betegség-specifikus adatokat. Az SLE-s csoportban a betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a SLE indulásakor, mint a két másik csoport betegei, azonban a PAPS+SLE csoportban ugyan olyan fiatalon indultak az APS tünetei. Éppen emiatt történt részletes thrombophilia átvizsgálás, amely fény derített az aPL pozitivitásra. Az SLE+SAPS csoportban mind a lupus, mind az APS későbbi életkorban kezdődött. Nem meglepő módon az APS-asszociált tünetek – a tüdőembólia és a szívizom infarktus kivételével – szignifikáns mértékben gyakoribbak voltak a PAPS+SLE csoportban, mint az SLE csoportban, és magasabb volt az SLE+SAPS csoportban is a pusztán SLE-sokhoz képest. A habituális vetélők és a vetélések száma is szignifikáns mértékben magasabb a PAPS+SLE csoportban nemcsak az SLE-s, hanem az SLE+SAPS csoporthoz viszonyítva is. Ahogy a 34. és 35. táblázat is mutatja, a PAPS+SLE csoportban 24 nő közül 12 vetélő volt (50%), akinek összesen 33 vetélése zajlott (ráta 2,75). Az SLE+SAPS csoportban 24 nő közül 4 betegnek (16,7%) összesen 7 terhessége szakadt meg (ráta 1,75). Az SLE-s csoportban pedig 24 nőből 1 betegnek (4,1%) 1 terhesség megszakadása (ráta 1,0) volt. Azt is láthatjuk, hogy az SLE+SAPS csoportban 1-1 betegnek szakadt meg 2 illetve 3 terhessége, míg a PAPS+SLE csoportban 4- és 5-szörös vetélő is volt. Az egyéb aPL-asszociált tünetek a 3 csoportban azonos gyakorisággal fordultak elő. Kivételt a PAPS+SLE csoportban gyakoribb livedo reticularis képezett, mely legtöbbször első tünetként jelentkezett (és ennek sok esetben az első thromboticus klinikai manifesztációig nem tulajdonítottak jelentőséget). Elemeztük az SLE egyéb klinikai és laboratóriumi tüneteinek gyakoriságát is a 3 csoportban, de nem volt szignifikáns különbség. Ezeket az eredményeket nem tüntettem fel. Egy kivételt találtunk, a WHO III+IV típusú lupus nephritist, amely a csak SLE-sokban volt szignifikáns módon gyakoribb mindkét APS-val társult csoporthoz képest. Feltehetőleg ennek tulajdonítható, hogy ebben a csoportban volt legmagasabb az átlagos napi szteroid adag és leggyakoribb a ciklofoszfamid alkalmazása (33. táblázat).

	PAPS+SLE	SLE	SLE+SAPS
Demográfiai adatok			
Nő:férfi	24:2	25:1	24:2
Követési idő (év)	9,5 (3-29)	10 (2-27)	13 (4-27)
Életkor az SLE kezdetekor (év)	33 (15-58) ^a	23,5 (11-48) ^a	33 (15-63)
Életkor az APS kezdetekor (év)	24,5 (10-58) ^b	n.é.	41 (17-71) ^b
A két diagnózis közti idő	5,5 (1-29)	n.é.	3 (0-20)
Thromboticus események			
Mélyvéna thrombosis (n)	15 ^c	1 ^{c,d}	14 ^d
a thrombosis gyakorisága	20	2	15
Tüdőembólia (n)	3	0 ^e	5 ^e
Stroke (n)	6 ^f	0 ^f	3
TIA (n)	10 ^g	3 ^g	8
Egyéb APS kritériumtünetek			
Koponya MRI-n vascularis laesio (n)	12 ^h	2 ^{h,i}	10 ⁱ
ISZB (n)	9 ^j	1 ^{j,k}	14 ^k
Myocardiális infarktus (n)	1	1	2
Vetélő nők száma	12 (50%) ^{l,m}	1 (4,1%) ^l	4 (16,7%) ^m
Vetélések aránya	33/12=2,75	1/1=1	7/4=1,75
APS-asszociált tünetek			
Valvulopathia (n)	8	3	4
Livedo reticularis (n)	9 ^{n,o}	3 ⁿ	3 ^o
Raynaud szindróma	11	8	7
Antifoszfolipid antitestek			
LA (n)	15 ^{p,q}	0 ^{p,r}	8 ^{q,r}
Anti-kardiolipin (n)	23 ^s	4 ^{s,t}	25 ^t
Anti-b2glikoprotein I (n)	12 ^u	2 ^{u,v}	9 ^v
Lupus nephritis			
szövettannal nem igazolt (n)	5	0	4
WHO II (n)	1	1	0
WHO III+IV (n)	2 ^{w,x}	11 ^w	7 ^x
WHO V n)	1	1	0
Aktív periódusok száma			
0 (n)	3	0	0
1 (n)	12	1	4
2 (n)	9	7	7
3 (n)	2	10	7
4 (n)	0	5	6
5 (n)	0	2	1
Összesen (n)	36	75	88
Immunszuppresszív kezelés			
Ciklofoszfamid (n)	7 ^y	14 ^y	10
Metilprednisolon (mg/nap)	6,84±3,54 ^{z,z*}	9,85±4,31 ^z	9,23±3,45 ^{z*}

33. Táblázat A három SLE-s betegcsoport sajátosságai. (PAPS+SLE: primer antifoszfolipid szindrómával induló és később SLE-ba progrediáló betegek, SLE: csak SLE-s, APS-val nem társult esetek, SLE+ SAPS: szekunder APS-val kísért SLE-s betegek.) a,e,g,m,n,o,q,s,z,z* p<0,05 szignifikancia szintet jeleznek a két megjelölt adat között, b,c,d,f,h,i,j,k,l,p,r,s,t,u,v,w,x p<0,005 szignifikancia szintet jeleznek a két megjelölt adat között,

dc_643_12

Betegcsoport	Habituális vetélők aránya a csoporton belüli nők között	Megszakadt terhességek aránya a vetélők között
PAPS+SLE	12/24 (50%)	33/12=2,75
SAPS+SLE	4/24 (16,7%)	7/4=1,75
SLE	1/25 (4,1%)	1/1=1

34. Táblázat Habitualis vetélők és megszakadt terhességek aránya a három betegcsoportban a csoportban lévő nőkre, illetve a vetélő asszonyokra vonatkoztatva. (PAPS+SLE: primer antifoszfolipid szindrómával induló és később SLE-ba progrediáló betegek, SLE: csak SLE-s, APS-val nem társult esetek, SLE+ SAPS: szekunder APS-val kísért SLE-s betegek.)

Betegcsoport	A terhesség megszakadás gyakorisága és a megszakadt terhességek száma a csoportokon belüli összes nőre vonatkoztatva					
	1x	2x	3x	4x	5x	Összesen
PAPS+SLE	2	5	1	2	2	33/24
SAPS+SLE	2	1	1	0	0	7/24
SLE	1	0	0	0	0	1/25

35. Táblázat Egyszeres és többszörös vetélések száma a három betegcsoportban. (PAPS+SLE: primer antifoszfolipid szindrómával induló és később SLE-ba progrediáló betegek, SLE: csak SLE-s, APS-val nem társult esetek, SLE+ SAPS: szekunder APS-val kísért SLE-s betegek.)

Felmerült, hogy az észlelt klinikai fenotípusos különbségek hátterében nem a genetikai háttér különbözősége, vagyis genotípusos eltérés áll-e. Ezért néhány jellegzetes, az irodalomból ismert allélra terjedő genotipizálást végeztünk a 3 csoportban. Az eredeti 26 fős csoportokból a genetikai vizsgálat a PAPS+SLE csoportban 15 betegnél, az SLE+SAPS csoportban 22 betegnél volt csak kivitelezhető (részben meghaltak, részben nem tudták vállalni a soron kívüli kontrollt betegségük szövődményei, pl. stroke, infarktus vagy kórházi kezelés miatt). Az SLE csoportból mind a 26 beteg genotipizálása megtörtént. A 36. táblázat a HLA-DRB1 és HLA-DQB1 allélok gyakoriságát mutatja. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan azt találtuk, hogy a DRB1*03 és a DQB1*0201 allélok előfordulása (a DR3 és DQ2 gyakran egy haplotípusban öröklődnek) magasabb volt az SLE csoportban, mint kontrollban (46% vs. 26%, n.s.) és ritkán fordultak elő a PAPS+SLE csoporton belül (13% vs 46%, $p=0,02$, $OR=0,1795$, 9%CI= 0,033-0,96). Ezek az allélok az SLE+SAPS csoportban is gyakoribbak voltak a kontrollhoz és a PAPS+SLE csoporthoz képest (32% vs 26% és vs 13%). A magyar lupusos populációban leírt DRB1*15 gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a csoportok között, ill. a csoportok és a kontrollok között (a táblázat oszlopainak megfelelően

dc_643_12

27%, 27%, 26% és 16%). A HLA-DRB1*04 allél, mely APS-asszociált génként ismert, gyakoribb volt a PAPS+SLE és az SLE+SAPS csoportokban, mint az SLE-s vagy a kontrollcsoportban (27% és 23% v.s. 15% és 18%). Nem találtunk szignifikáns különbséget a DRB1*07 allél frekvenciájában. A DRB1*13 allél gyakrabban fejeződött ki a PAPS+SLE csoportban az összes többihez viszonyítva (33%, vs. SLE 7%, SLE+SAPS 13% és kontroll 16%), de az eltérés statisztikailag nem szignifikáns. A DQB1 allélok közül a DQB1*0301 igen ritkának, míg DQB1*0302 és a DQB1*06 gyakorinak bizonyult a PAPS+SLE csoportban. A számszerű adatokat a 36. táblázat tartalmazza. Az SLE-hoz asszociálható DRB3 (DRw52) allélok csak mérsékelten voltak gyakoribbak az SLE és az SLE+SAPS csoportban, mint a kontrollban (69% és 77% vs. 66%, n.s.). A DRB4 (DRw53) allélok, melyeket jellemzőnek mondanak APS-ban, gyakoribbak voltak akár a primer, akár a szekunder APS-val szövődött esetekben, mint az APS negatívokban és a kontrollban (53% és 54% vs. 38% és 40%). Egyéb allélok vonatkozásban nem találtunk eltérést.

Felmerült a kérdés, hogy a genotípusos különbségek nem az egyes aPL-ek jelenlétével mutatnak-e összefüggést. Az anti-kardiolipin és az anti- β 2-glikoprotein I antitestek megoszlását a csoportokban a 37. táblázat tartalmazza. Az aKL vonatkozásában nem találtunk összefüggést a genotípusos eltérésekkel (részletes adatokat nem tüntettem fel). Az a β 2GPI-re vonatkozóan a PAPS+SLE csoportba tartozó 15 beteg közül 9-ben volt kimutatható és ezek közül 5 DRB1*12/DQB1*06 pozitív volt. A fennmaradó 4-ből 2 DRB1*07/DQB1*0202 haplotípusú volt. A másik két csoportban azonban nem találtunk hasonló egybeesést az a β 2GPI antitest és a DB1*13/DQB1*06 haplotípus között. Az SLE+SAPS csoportban azonban a 8 a β 2GPI pozitív beteg közül 4 DRB1*07/DQB1*0202 allélokra pozitív volt.

dc_643_12				
Allélok	PAPS+SLE (n=15) n (%)	SLE+SAPS (n=22) n (%)	SLE (n=26) n (%)	Kontroll (n=57) n (%)
DRB1				
*01	2 (13)	1 (4)	6 (23)	7 (12)
*15	4 (27)	6 (27)	7 (26)	9 (16)
*16	2 (13)	3 (13)	5 (19)	9 (16)
*03	2 (13)	7 (32)	12 (46)	15 (26)
*04	4 (27)	5 (23)	4 (15)	10 (18)
*11	2 (13)	5 (23)	5 (19)	17 (30)
*12	1 (7)	2 (9)	0 (0)	7 (12)
*13	5 (33)	3 (13)	2 (7)	9 (16)
*14	2 (13)	1 (4)	0 (0)	4 (7)
*07	4 (27)	8 (36)	6 (23)	15 (26)
*08	0	1	1 (4)	4 (7)
*09	0	0	0	1 (2)
*10	0	0	0	2 (3)
DRB3 (52)	8 (53)	17 (77)	18 (69)	38 (66)
DRB4 (53)	8 (53)	12 (54)	10 (38)	23 (40)
DRB5 (51)	4 (26)	9 (40)	11 (42)	15 (26)
DQB1				
*0201	2 (13)	7 (32)	12 (46)	15 (26)
*0202	4 (26)	6 (27)	4 (15)	11 (19)
*0301	2 (13)	6 (27)	7 (27)	25 (44)
*0302	4 (26)	4 (18)	2 (7)	8 (14)
*0303	0	1 (4)	2 (7)	5 (9)
*0305	0	0	0	1 (2)
*04	0	1 (4)	2 (7)	4 (7)
*05	6 (40)	5 (23)	12 (46)	19 (33)
*06	7 (47)	8 (36)	6 (23)	15 (26)

36. Táblázat HLA-DRB1 és HLA-DQB1 allélok gyakorisága a három betegcsoportban és egészséges kontrollokban. (PAPS+SLE: primer antifoszfolipid szindrómával induló és később SLE-ba progrediáló betegek, SLE: csak SLE-s, APS-val nem társult esetek, SLE+ SAPS: szekunder APS-val kísért SLE-s betegek.)

Antitest	PAPS+SLE, n=15	SLE+SAPS, n=22	SLE, n=26
Anti-kardiolipin	13	21	3
Anti-β2GPI	9	8	2

37. Táblázat Anti-kardiolipin és béta2-glikoprotein I elleni antitest pozitív betegek száma a három vizsgált betegcsoportban. (PAPS+SLE: primer antifoszfolipid szindrómával induló és később SLE-ba progrediáló betegek, SLE: csak SLE-s, APS-val nem társult esetek, SLE+ SAPS: szekunder APS-val kísért SLE-s betegek.)

4.3. Osteoporosis és D-vitamin ellátottság SLE-ban

4.3.1. Osteoporosis SLE-s férfiakban

A csont status komplex felmérése 23 SLE férfiban történt meg. Életkoruk 45 (24-69) év, a követési idő átlagosan 10 (1-29) év volt. Kontrollként 40 egészséges, korban és egyéb kockázati tényezőkben illesztett férfi szolgált. Az alapvető demográfiai és klinikai adatokat a 38. táblázat tartalmazza. Nem volt szignifikáns különbség sem a paraméterek, sem a mért BMD értékek vonatkozásában a lupusos és a kontrollt alkotó férfiak között.

	SLE (n=25)	Kontroll (n=40)	p érték
Életkor (év) átlag $\pm$ SD	45,6 $\pm$ 12,6	48 $\pm$ 10	0,543
Életkor (é) median (min-max)	45 (24-69)	51,5 (22-55)	-
Testsúly (kg)	78,9 (43,6-102)	77,2 (42-96)	0,437
Testmagasság (cm)	171,8 (156-187)	171,6 (155-183)	0,869
BMI (kg/m ²)	25,3 $\pm$ 4,5	26,1 $\pm$ 3,2	0,588
Napi kalcium bevitel (g) átlag $\pm$ SD	509,6 $\pm$ 191,2	502,4 $\pm$ 193,3	0,912
Napi kalcium bevitel (g) median (min-max)	500,4 (191,2-877)	448 (296,8-827,6)	-
BMD LS (g/cm ²)	1,058 $\pm$ 0,166	1,117 $\pm$ 0,189	0,329
BMD FN (g/cm ²)	0,947 $\pm$ 0,141	0,988 $\pm$ 0,154	0,421
BMD RUD (g/cm ²)	0,397 $\pm$ 0,065	0,416 $\pm$ 0,070	0,4
BMD R33% (g/cm ²)	0,773 $\pm$ 0,070	0,769 $\pm$ 0,071	0,834

38. Táblázat SLE-s és egészséges kontroll férfiak demográfiai, klinikai és osteodensitometriás adatai. BMD: bone mineral density (csont ásványianyagsűrűség). BMI: body mass index (testtömeg index). LS: ágyéki gerinc, FN: femurnyak, RUD: radius ultra distális része. R33%, a radius középső harmada. N.é. nem értékelhető.

Az SLE-s férfiak SLE-szal kapcsolatos paramétereit – betegség tartam, aktivitás, krónikus szervkárosodás, funkcionális állapot, szteroid szedők aránya, szteroid napi dózisa - a 39. táblázatban összegeztem. 2 beteg sosem kapott szteroidot, a többség viszont igen, 18 a felmérés során is szteroid kezelés alatt állt. A szteroid átlagos napi dózisa 5 (0-20) mg PED, a kumulatív dózis 33,5 g. Egyik beteg sem szedett a szteroidon túl a csontanyagcserét befolyásoló készítményt.

SLE-specifikus paraméterek	
Betegségtartam (év)	11,9±6,9 10 (1-29)
Valaha szteroid szedő (n)	21 (91%)
Napi szteroid dózis (mg/nap)	7,5±6,5 5 (0-20)
Adott szteroid adagot szedők; n (%)	
0 mg/nap	5 (21,7%)
≤7,5 mg/nap	10 (43,5%)
>7,5 mg/nap	8 (34,8%)
Kumulatív szteroid dózis (g)	33,41 (0-144,13)
Pathológiás csonttörés (n)	2 (8,6%)
SLE-DAI	2,1 (0-15)
SLICC/ACR DI	3,9±2,1 2 (2-9)
Steinbrocker-féle funkcionális stádium (n)	
I. Stádium	21 (91,3%)
II. Stádium	2 (8,7%)
Citosztatikum-szedés az anamézisben (n)	7 (30,4%)

39. Táblázat Betegség-specifikus paraméterek a vizsgált SLE-s férfiak körében. SLE-DAI: SLE aktivitási index, SLICC/ACR DI: SLE kórnikus szervkárosodási index.

Ha a napi szteroid adag alapján csoportokba soroltuk a betegeket, nem mutatkozott szignifikáns eltérés a vizsgált paraméterek egyikében sem (életkor, BMI, SLE-DAI, SLICC/ACR DI, napi kalcium bevitel, kumulatív szteroid dózis), illetve egyik helyen mért BMD értékben sem (40. táblázat).

	Napi szteroid dózis (mg/nap)		
	0 (n=5)	≤ 7,5 (n=10)	>7,5 (n=8)
Életkor (év) átlag±SD	47,8±16,9	44,3±14,4	45,7±7,8
Életkor (é) median (min-max)	56 (24-62)	40 (27-69)	45,5 (32-59)
Követési idő (év)	13 (8-29)	10 (2-21)	8,5 (1-23)
BMI (kg/m ²)	16,2±8,4	10,7±5,1	10,7±7,5
Kumulatív szteroid dózis (g)	5,85 (0-10,05)	34,22 (4,27-68,4)	34,65 (5,68-137,4)
Napi kalcium bevitel (g)	578,8 (377,7-775)	474,6 (191,2-705,4)	510,3 (242-877)
SLE-DAI	0 (0-4)	1,5 (0-6)	0 (0-15)
SLICC/ACR DI	3 (2-7)	3,5 (2-9)	3,5 (2-8)
BMD LS (g/cm ²)	1,071±0,159	10,50±0,118	10,60±0,234
BMD FN (g/cm ²)	0,941±0,169	0,962±0,129	0,932±0,157
BMD RUD (g/cm ²)	0,398±0,062	0,382±0,066	0,415±0,070
BMD R33% (g/cm ²)	0,742±0,039	0,754±0,086	0,817±0,041

40. Táblázat SLE-s férfiak demográfiai és klinikai adatainak alakulása a napi szteroid adag függvényében. BMI: testtömeg index, SLE-DAI: SLE aktivitási index, SLICC/ACR DI: krónikus szervkárosodási index. BMD: csont ásványianyag sűrűség. LS: ágyéki gerinc, FN: femur nyak, RUD: radius ultra distális része. R33%, a radius középső harmada.

A különböző mérési helyeken a betegek következő arányában igazolódott osteopenia/osteoporosis: LS: 43,5/17,4%, FN: 56,5/4,3%, RUD: 26,1/13% és R33%:

dc_643_12

21,7/4,3%. 2 beteg (vagyis a definitív osteoporoticus betegek fele) szenvedett pathológiás csonttörést (1 borda és 1 sarokcsonttörést). Nem igazolódott korreláció az SLE-ra jellemző paraméterekkel (SLE-DAI, SLICC/ACR DI, betegségstartam), illetve a szteroid napi és kumulatív dózisával, továbbá a hormon és biokémiai markerek koncentrációjával. Ez utóbbiak normál tartományba estek a DHEAS és a tesztoszteron kivételével, melyek közül a DHEAS szint a teljes betegpopulációban (100%) csökkent volt, alacsony tesztoszteron szint a betegek 62,5%-ában volt kimutatható. D-vitamin hiány a betegek 65,2%-ában igazolódott. Insufficiencia (25-OH D-vitamin szint ≤ 45 nmol/l $\geq 12,5$ nmol/l) 52,2%-ban (n=12), deficiencia (25-OH D-vitamin szint $< 12,5$ nmol/l) 13%-ban (n=3) volt igazolható (41. táblázat).

Csont-biokémiai markerek és hormon szintek	SLE (n=23)		Referencia tartomány
	átlag	Tartomány	
BSAP (U/l)	16,38	7,89-33,09	15,0-41,3
Szérum CTx (pM)	3497,64	197,45-10900	302-7208
Vizelet CTx (μ g/mmol kreatinin)	299,18	60381-1659,37	79-335
			0,67-3,35 (21-30 év)
Osteocalcin (nmol/l)	1,9	0,6-4,0	0,67-2,01 (>30 év)
Parathormon (pmol/l)	4,5	1,1-12,2	1,2
25OH-D-vitamin (nmol/l)	39,8	6-97,5	23-125
DHEAS (mmol/l)	1,9	0,3-4,9	5,4-9,1
Tesztoszteron (nmol/l)	8,9	3,3-17	9-38

41. Táblázat Az SLE-s férfi betegeink csont-biokémiai markerei és hormon értékei. BSAP: csont-specifikus alkalikus foszfatáz. CTx: I-es típusú kollagén C-terminális degradációs terméke. DHEAS: dehidro-epiandrosteron-szulfát.

Korreláció igazolódott a csont-biokémiai markerek között, illetve ezek és a szteroid dózisa között, melyek közül a szignifikánsakat a 42. táblázatban tüntettem fel.

Az abban felsorolt összefüggéseken túl negatív korreláció igazolódott a DHEAS és napi (r, -0,511 P=0,013) valamint a kumulatív szteroid (r, -0,486 P= 0,019) dózisok között, továbbá a 25-OH D-vitamin és a PTH között (r, -0,431 P=0,040).

	BSAP	napi szteroid	kumulatív szteroid	OC	Szérum crosslaps	Vizelet crosslaps
BSAP	-	r, -0,500 p=0,018	r, -0,441 p=0,040	r, 0,565 p=0,006	r, 0,512 p=0,015	r, 0,672 p=0,002
OC	r, 0,565 p=0,006	n.s.	n.s.	-	r, 0,543 p=0,007	r, 0,628 p=0,004
Szérum crosslaps	r, 0,512 p=0,015	n.s.	n.s.	n.s.	-	r, 0,622 p=0,004
Napi szteroid	r, -0,500 p=0,018	-	r, 0,608 p=0,002	n.s.	n.s.	n.s.
Kumulatív szteroid	r, -0,441 p=0,040	r, 0,608 p=0,002	-	n.s.	n.s.	n.s.

42. Táblázat Összefüggések elemzése a csont-biokémiai markerek és a szteroid dózis között. BSAP: csont-specifikus alkalikus foszfatáz. OC: osteocalcin.

4.3.2. Osteoporosis SLE-s nőkben

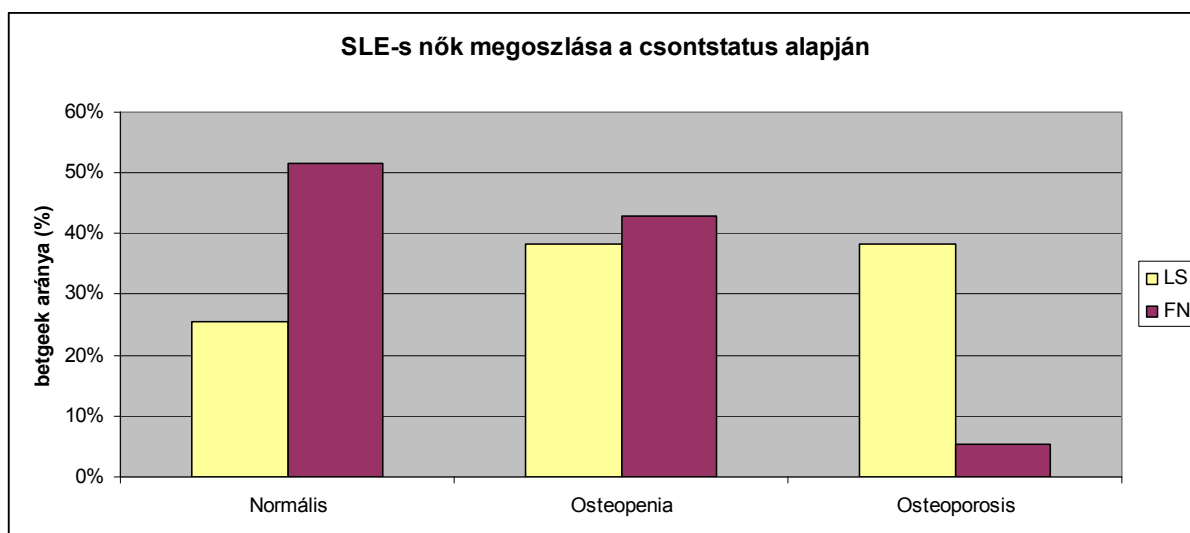
Összesen 79 SLE-s nőben végeztünk osteodensitometriát. A betegek életkora 49 (22-73) év volt. Összességében egy közel 10 éve követett betegcsoportról van szó. Ennek megfelelően az SLE aktivitása nem volt magas és habár a betegek közel 90%-a szedett valaha szteroidot, a vizsgálat idején az SLE-s nők 20%-a szteroid-mentes volt. Az egyéb demográfiai és klinikai adatokat, a lumbális gerincen (LS) és a femurnyakon (FN) mért BMD értékeket a 43. táblázat foglalja össze. Kiemelem, hogy a ≤ 1 Z scorú betegek aránya különösen a lumbális gerincen mért adatok alapján szignifikánsan magasabb, mint a populációs görbe alakulása alapján várható 15,9%.

Betegek jellemzői	Összes beteg (n=79)	Premenopausás (n=30)	Postmenopausás (n=49)
Életkor (év)	49±11 49 (22-73)	39±7 42 (22-47)	55±8 54 (36-73)
BMI (kg/m²)	26±4,7	25±4,5	27±4,7
Betegségtartam (év)	9±8,6 6 (1-37)	7±7 4 (1-24)	10±9 8 (1-37)
Szteroidot valaha szedők N (%)	70 (89,7%)	28 (93,3%)	42 (87,5%)
Szteroid napi dózisa (mg/nap)			
0	16 (20,3%)	6 (20%)	10 (20,4%)
≤7,5	26 (32,9%)	17 (56,7%)	9 (18,4%)
>7,5	37 (46,8%) 13,895 (0-94,717)	14 (46,7%) 14,589 (0-60,505)	23 (47%) 13,883 (0-94,717)
Kumulatív szteroid dózis (g)			
Kóros csonttörés n (%)	13 (16,5%)	4 (13,3%)	9 (18,4%)
SLE-DAI	4 (0-16)	4 (0-16)	4 (0-12)
Steinbroker-féle funkcionális állapot			
I. Stádium	26 (32,9%)	17 (56,7%)	9 (18,4%)
II. Stádium	39 (49,4%)	10 (33,3%)	29 (59,2%)
III. Stádium	13 (16,5%)	3 (10%)	10 (20,4%)
IV. Stádium	1 (1,3%)	0	1 (2%)
Menopausa	49 (62%)	-	-
Manopausa tartama (év)	-	-	8 (1-24)
Korai menopausa n(%)	-	-	9 (18,4%)
Citosztatikum az anamnézisben	11 (13,9%)	4 (13,3%)	7 (14,3%)
BMD ágyéki gerincen (g/cm²)	1,032±0,178	1,099±0,156*	0,983±0,177*
BMD femurnyakon (g/cm²)	0,867±0,133	0,901±0,123	0,844±0,137
Megoszlás a T score alapján (LS)			
Normál	38,20%	53,50%	28,20%
Osteopenia	38,20%	36,70%	39,10%
Osteoporosis	23,70%	10%	32,60%
Megoszlás a T score alapján (FN)			
Normál	51,80%	63,60%	44,10%
Osteopenia	42,90%	31,80%	50%
Osteoporosis	5,40%	4,50%	5,90%
L2-L4 Z score ≤1,0	44,70%	43,40%	42,90%
Femurnyak Z score ≤1,0	17,90%	20%	8,20%

43. Táblázat SLE-s nők demográfiai és klinikai adatai a teljes betegpopulációban, valamint a pre- és postmenopausás betegek csoportjában. BMI: testtömeg index, SLE-DAI: lupus aktivitási index. BMD: csont

ásványianyag sűrűség. LS: ágyéki gerinc, FN: femurnyak, L2-L4: a II és IV ágyéki csigolyák felett mért érték. (* p=0,014.)

Osteopenia/osteoporosis az LS mérés szerint 38,2/38,2%, a FN mérése alapján 42,9/5,4% volt (18. ábra).



18. Ábra Normális csontstatus, osteopenia és osteoporosis aránya SLE-s nők körében az ágyéki gerincen és a femurnyakon végzett mérések alapján. LS: ágyéki gerinc, FN: femurnyak.

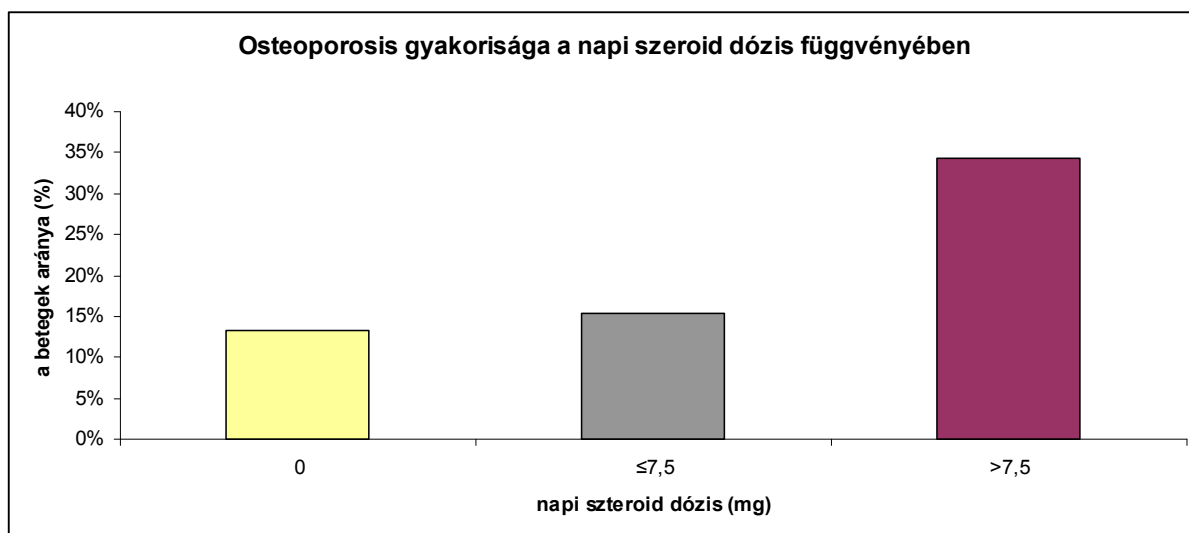
Kóros csonttörése 13 (16,5%) betegnek volt, 6 csigolyatörést, 3 alkar, 2 medence és 1-1 beteg proximális femur, illetve humerus fracturát szenvedett.

A betegeket 2 csoportba osztottam, 30 pre- és 49 postmenopausás volt. A LS BMD szignifikánsan különbözött a 2 csoportban az utóbbiak rovására (p=0,014).

Összefüggést kerestem a csontsűrűség és az egyes paraméterek között. A releváns korrelációkat a 44. táblázat tartalmazza. Elmondható, hogy a két mérési helyen végzett BMD egymással pozitív korrelációt mutat csakúgy, mint a BMI-szel. Negatív korreláció igazolható mindkét helyen mért BMD és a menopausa tartama között, illetve az LS BMD hasonló összefüggést mutat az életkorral is. Külön elemezve a premenopausás nők eredményeit azt találtam, hogy mind az LS, mind a FN BMD negatív korrelációt mutat a napi és a kumulatív szteroid dózissal. Menopausa esetén a BMD mindkét mérési helyen az életkorral és - valószínűleg ettől nem függetlenül - a menopausa tartamával mutatott fordított arányosságot. Direkt korreláció a postmenopauás csoportban nem igazolódott a BMD és a napi szteroid adag között (44. táblázat), azonban a szteroid dózis alapján 3 csoportot (0, ≤7,5 és >7.5 mg/nap PED) képezve -2,5 alatti LS T score-t a betegek 13,3-15,4-34,3%-ában igazoltam. ANOVA LSD teszt alapján a különbség szignifikáns volt a 2. és 3. csoport között (p=0,008) (19. ábra).

	Összes beteg (n=79)				Premenopausás (n=30)				Postmenopausás (n=49)			
	BMD LS		BMD FN		BMD LS		BMD FN		BMD LS		BMD FN	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FN BMD	0,688	<0,001			0,700	<0,001			0,667	<0,001		
Életkor	-0,421	<0,001	-0,405	0,002					-0,438	0,002	-0,596	<0,001
Menopausa Tartama	-0,362	0,013	-0,518	0,002					-0,362	0,013	-0,518	0,002
BMI	0,241	0,039	0,278	0,042	0,553	0,002						
Napi szteroid dózis	-0,275	0,016			-0,395	0,031	-0,489	0,021				
Kumulatív szteroid dózis	-0,248	0,031			-0,382	0,037	-0,428	0,047				

44. Táblázat A legfontosabb, sztatistikailag szignifikáns korrelációk a csont ásványianyag sűrűség és egyéb paraméterek között SLE-s nőkben. BMD: csont ásványianyag sűrűség. FN: femurnyak. LS: lumbális gerinc. BMI: testtömeg index. r: korrelációs együttható, p: szignifikancia érték



19. Ábra Osteoporosis (az ágyéki gerincen mért csont ásványianyag sűrűség alapján számított -2,5 alatti T score értékek) gyakorisága postmenopausás SLE-s nőkben a napi szteroid dózis függvényében.

Hasonló tendenciát a FN T score esetében nem tapasztaltam. Mivel a mozgásszegény életmód hatással lehet a csontsűrűségre, a Steinbroker-féle stádiumok hatását is elemeztem. Az I, II és III-as csoportban a -2,5 alatti LS T score értéket mutató betegek aránya 15,4-27,1 és 25% volt. Szignifikáns különbség igazolódott az I-II és az I-III csoport között ($p=0,027$ és $0,016$).

4.3.3. *Hormonpótló kezeléssel szerzett tapasztalatok*

Osteopeniás, postmenopausás SLE-s nőkben egyéves, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált tanulmányt kezdtünk. A vizsgálatba bevonási kritérium volt az SLE biztos diagnózisa, osteopenia igazolása, legalább 3 éve fennálló menopausa vagy 40 IU/l feletti FSH és 75 pmol/l alatti ösztadiol szint, 70 év alatti életkor, a vizsgálatba való beleegyezés. Kizárási kritériumnak számított thrombo-emboliás rizikófaktor (APC rezisztencia, faktor V Leiden féle mutáció, protein C, protein S és antithrombin III deficiencia, prothrombin polimorfizmus, alacsony prothrombin szint, antifoszfolipid antitest [lupus antikoaguláns, anti-kardiolipin és anti- β 2glikoprotein I elleni AT] pozitivitás) jelenléte, korábbi thrombosis, embólia, szívizom infarktus, agyi keringészavar, súlyos májbetegség (a normális felső határ 2,5-szeresét meghaladó GOT, GPT és ALP szint), 40 ml/min alatti kreatinin clearance-szel járó lupus nephritis, hysterectomia, ismeretlen eredetű vaginális vérzés, ösztrogén-dependens betegség (emlő és endometrium rák, endometriosis), kontrollálatlan hypertonia. Összesen 600 SLE-s nő dokumentációját áttekintve 70 beteg felelt meg előzetesen a vizsgálat kívánalmainak, 43 jelezte részvételi szándékát, de a szűrővizsgálatok során a létszám tovább csökkent 32-re. Életkoruk 55 (42-70) év volt. Random módon kerültek a kezelt és a placebo karba. A vizsgálatban a Good Clinical Practice szabályait betartottuk, illetve a vizsgálat kettős vak jellegnek megfelelően a betegeket jelző kódokat csak az 1 éves periódust követően törtük fel. Mindkét csoportban adtunk 5 mg medroxyprogesteron acetátot (Provera, Pharmacia et UpJohn, Mich., USA), 500 mg kalciumot és 400 IU D3 vitamint. A kezelt csoport 50 μ g 17 β -ösztadiolt tartalmazó transzdermális tapaszt kapott (Dermestril, Rottapharm, Italy), melyet 4 naponta cseréltek. A készítmény hazai forgalmazója (CSC Pharmaceuticals) biztosított minden külső jegyben megegyező, hatóanyagot nem tartalmazó mátrix tapaszokat, melyet a hatóanyag tartalmú tapaszokkal azonos módon alkalmaztak a betegek. ODM a 0.-6.-12. hónapban, csont-biokémiai marker mérés a 0.-3.-6.-9. és 12. hónapban, míg mammographia, nőgyógyászati vizsgálat, transvaginális ultrahang és rákszűrés kiinduláskor és a vizsgálat végén történt.

Nem volt szignifikáns különbség a 70 vizsgálatba meghívott és a 32 résztvevő demográfiai és betegség-specifikus adataiban (az eredményeket nem mutatom). Nem volt szignifikáns különbség a vizsgálat 2 karjában résztvevő 15 kezelt (HPK) és 17 placebót kapó beteg (PBO) azonos adataiban sem ($p > 0,05$) (45. táblázat).

	HPK	PBO
Életkor (év)	56,8 (43-70)	53,1 (42-70)
BMI (kg/m ²)	28,7±4,4	27,4±3,9
Követési idő (év)	19,5 (4-43)	14,8 (3-40)
SLE-DAI	2,5 (0-8)	2,5 (0-11)
SLICC/ACR DI	3,5 (0-7)	3,2 (0-8)
napi szteroid (mg)	4,7 (0-10)	7,2 (0-15)
	46,8 (0-	
kumulatív szteroid (g)	191,7)	52,6 (4,7-126)
17β-ösztadiol (pmol/l)	50,0±12,1	49,9±14,7
menopausa tartama (év)	12,7 (5-34)	12,1 (2-26)
korai menopausa (n=)	4	4

45. Táblázat Az egyéves transzdermális hormonpótló kezelés két karjában - hormonpótló kezelésben részesülő betegek (HPK), illetve placebót kapó betegek (PBO) - résztvevő betegek adatai a vizsgálat kezdetekor.

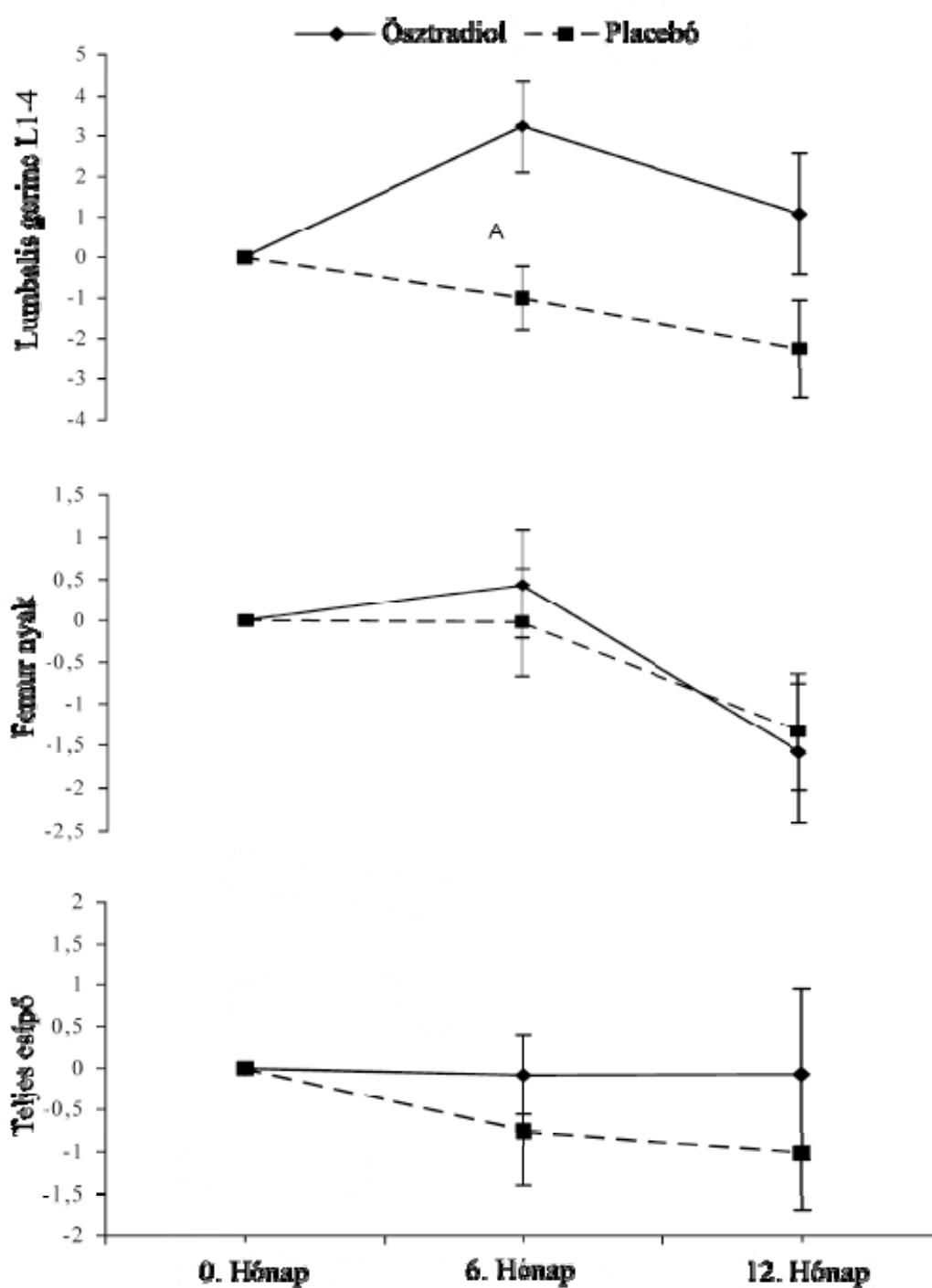
Az eredmények csoportok közötti és eltérő időben azonos csoporton belüli elemzése megtörtént mind a ténylegesen kezelt (on-treatment), mind a kezelni szándékozott (intention-to-treat) statisztikai elemzési módszer szerint, mivel a kiesési arány mindkét karban magas volt. A kezelt csoportban (HPK) 8/15, placebo csoportban (PBO) 3/17. A HPK csoportban 1 beteg a 3. havi vizitnél vaginális vérzés, 1 beteg a 9. hónapban emlőfeszülés miatt lépett ki a vizsgálatból. Mindkét panasz rövid idő alatt spontán megszűnt. Egy betegnek a 3. hónapban thrombosisa alakult ki. Sem aPL, sem daganat nem igazolódott a háttérben. Két további beteg a 3. hónapban allergiás bőrtünet miatt hagyta el a kezelést. A PBO csoportban 1 betegnek a 9. hónapban stroke-ja alakult ki, ezzel egy időben aKL pozitív lett. Egy beteg az 1 éves vizit előtt néhány nappal hirtelen szívhalálban halt meg és 1 beteg eltűnt a vizsgálatból.

A gerincen (LS), femurnyakon (FN) és teljes csípőtájon (TH) végzett BMD méréseket a 46. táblázat mutatja.

Statistikai módszer/ A mérés helye	Vizsgálati csoport	A mérés időpontja		
		0. hónap BMD (g/cm ²) átlag±SD	6. hónap BMD (g/cm ²) átlag±SD	12. hónap BMD (g/cm ²) átlag±SD
On-treatment				
L1-4	Ösztradiol	0,835 ± 0,131	0,847 ± 0,149 ^a	0,825 ± 0,135
	Placebó	0,782 ± 0,128	0,762 ± 0,121 ^a	0,769 ± 0,136
Femurnyak	Ösztradiol	0,688 ± 0,119	0,678 ± 0,134	0,652 ± 0,147
	Placebó	0,666 ± 0,127	0,667 ± 0,126	0,677 ± 0,121
Teljes csípő	Ösztradiol	0,823 ± 0,126	0,809 ± 0,148	0,813 ± 0,150
	Placebó	0,803 ± 0,177	0,798 ± 0,188	0,827 ± 0,175
Intention-to-treat				
L1-4	Ösztradiol	0,835 ± 0,132	0,855 ± 0,140 ^b	0,849 ± 0,138 ^c
	Placebó	0,782 ± 0,128	0,774 ± 0,126 ^b	0,767 ± 0,137 ^c
Femurnyak	Ösztradiol	0,688 ± 0,119	0,689 ± 0,116	0,685 ± 0,118
	Placebó	0,666 ± 0,127	0,665 ± 0,122	0,659 ± 0,122
Teljes csípő	Ösztradiol	0, 823 ± 0,126	0,823 ± 0,128	0, 823 ± 0,123
	Placebó	0,803 ± 0,178	0,799 ± 0,182	0,794 ± 0,188

46. Táblázat Csont ásványianyag sűrűség (BMD) értékek az ágyéki gerincen (L1-4), femurnyakon és a teljes csípőtájon végzett mérések szerint hormonpótlásban részesülő (ösztradiol) és placebót alkalmazó (placebó) SLE-s betegek körében a vizsgálat kezdetén, annak 6. és 12. hónapjában. Az a jel $p < 0,005$, a b jel $p < 0,01$, a c jel $p = 0,01$ szignifikancia értéket jelöl az adott két érték között.

A kiindulási értékhez képest a BMD változás mértékét a 20. ábra szemlélteti.



20. Ábra A csont ásványianyag sűrűség (BMD) változása az egyéves vizsgálat során a lumbális gerincen, femurnyakon és a teljes csípő tájon a kiindulási értékhez viszonyítva a 6. és 12. hónapban a hormonpótló kezelésben részesülők (ösztradiol) és a placebo-n lévő (placebo) csoportok között az on-treatment elemzési adatok alapján. Az A jel $p < 0,005$ szignifikanciát jelez az L1-L4 BMD százalékos változásának értékében a kezelt és placebo csoport között a 6. hónapban.

Az osteocalcin és C-terminális telopeptid szintek alakulását a 47. táblázat foglalja össze, és értékük változását a kiindulási szinthez viszonyítva a 21. ábra mutatja be.

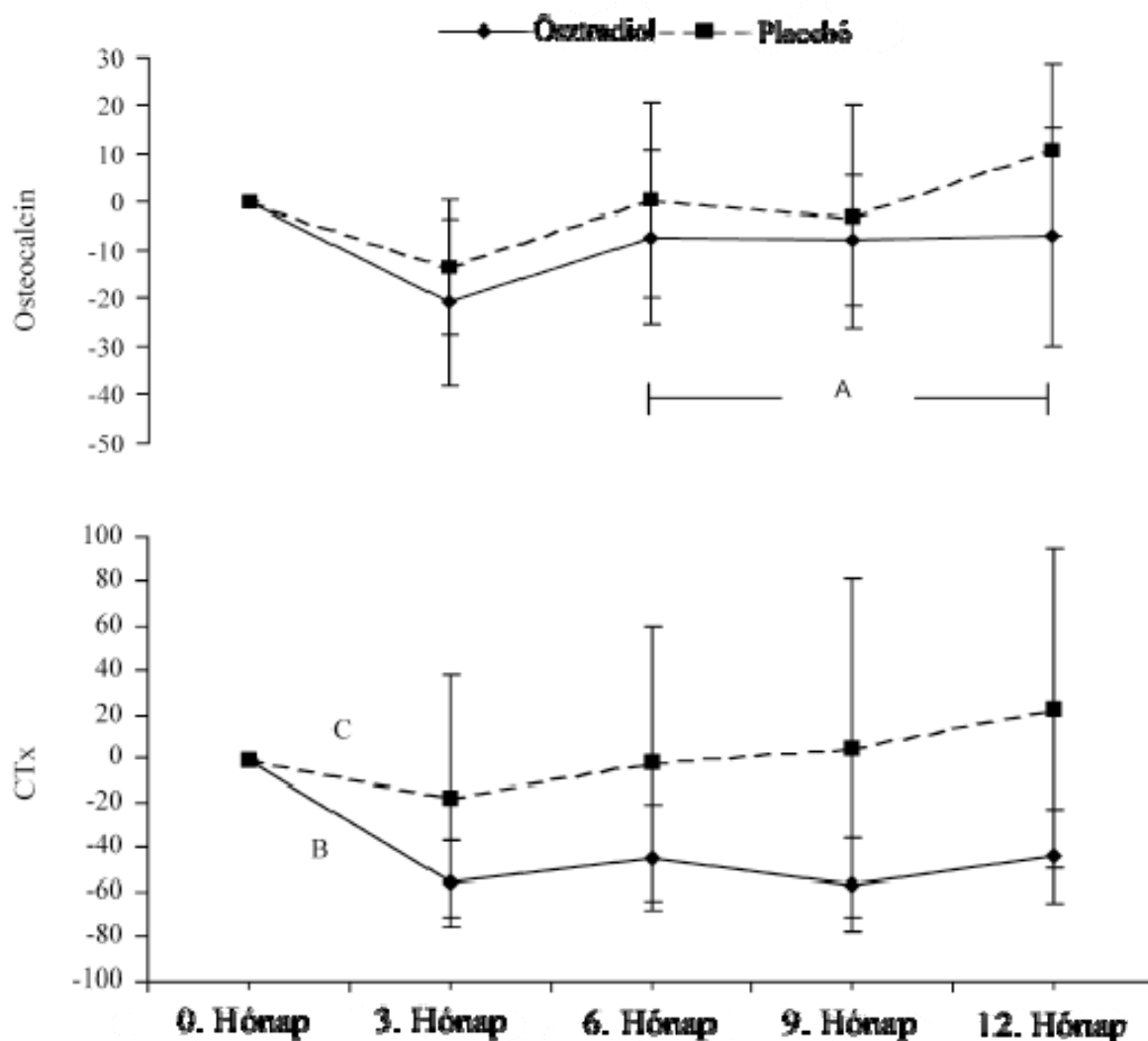
Statisztikai módszer,
Csont-biokémiai
marker

Vizsgálati
csoport

A vizsgálat időpontja

		0. hónap	3. hónap	6. hónap	9. hónap	12. hónap
On-treatment						
Osteocalcin (ng/ml)	Ösztradiol	25,32 (13,4-30,9)	19,21 (13,3-26,51)	23,89 (14,6-34,1)	25,9 (14,17-34,41)	18,82 (12,94-27,9)
	Placebo	19,62 (11,6-23,7)	17,51 (9,77-21,21)	19,63 (12,15-25,37)	19,70 (12,56-20,95)	22,47 (14,15-25,35)
CTx (ng/ml)	Ösztradiol	0,67 (0,22-0,72)a,b,c,d	0,27 (0,14-0,46)a	0,38 (0,15-0,57)b	0,37 (0,13-0,57)c	0,33 (0,18-0,54)d
	Placebo	0,50 (0,23-0,67)e	0,31 (0,16-0,39)e	0,38 (0,18-0,52)ö	0,39 (0,10-0,60)	0,46 (0,27-0,64)
Intention-to-treat						
Osteocalcin (ng/ml)	Ösztradiol	25,32 (13,55-30,25)	19,05 (13,45-26,0)	22,48 (14,68-29,56)	22,04 (14,18-26,35)	21,6 (14,57-26,58)
	Placebo	19,62 (11,7-22,6)	16,67 (9,31-17,73)	18,67 (12,09-22,03)	18,46 (12,56-20,90)	20,31 (14,08-25,17)
CTx (ng/ml)	Ösztradiol	0,67 (0,36-0,82)f,g,h,i	0,33 (0,15-0,49)f	0,41 (0,16-0,60)g	0,39 (0,14-0,58)h	0,42 (0,19-0,60)i
	Placebo	0,50 (0,27-0,67)j	0,29 (0,15-0,32)j	0,36 (0,18-0,51)	0,35 (0,10-0,58)	0,39 (0,21-0,54)

47. Táblázat Osteocalcin és C-terminális telopeptid (CTx) koncentrációk alakulása a feltüntetett vizit időpontokban hormonpótlásban részesülő (ösztadiol) és placebót kapó (placebó) SLE-s nők között mindkét (on-treatment és intention-to-treat) statisztikai módszer szerint. Az értékek átlag (1. és 3. kvartilis) módon vannak feltüntetve.



21. Ábra Osteocalcin és a C-terminális telopeptid (CTx) koncentráció változása a kiindulási értékhez viszonyítva a hormonpótlásban részesülő (ösztadiol) és a placebót kapó (placebó) SLE-s betegek között egyéves vizsgálat során. Az $p < 0,005$ szignifikanciát jelez a jelöltek paraméterek között.

dc_643_12

A C3 és C3 komplement komponens és anti-dsDNS antitest koncentrációk változását a 48. táblázat, az antifoszfolipid antitestek (aKL és ab2GPI) szintjének változását a 49. táblázat, végül az SLE-DAI és SCLICC/ACR értékeket az 50. táblázat mutatja be.

Statisztikai módszer, Immunológiai paraméter	Vizsgálati csoport	A vizsgálat időpontja									
		0. hónap		3. hónap		6. hónap		9. hónap		12. hónap	
		átlag ± SD	median	átlag ± SD	median	átlag ± SD	median	átlag ± SD	median	átlag ± SD	Median
On-treatment											
Total complement Aktivitás (CH50/ml)	Ösztradiol	58,9 ± 19,1	63,8	65,9 ± 20,0a,b	66,9	52,3 ± 17,3	48,1	46,5 ± 16,4a	41,4	47,8 ± 11,4b	41,1
	Placebo	66,1 ± 20,6	60,4	60,7 ± 25,5	60,4	57,0 ± 14,4	59	60,1 ± 18,2	67,1	63,9 ± 20,4	65,4
C3 (g/l)	Ösztradiol	1,25 ± 0,34	1,29	1,17 ± 0,39	1,15	1,14 ± 0,25	1,15	1,02 ± 0,26	0,99	1,09 ± 0,26	1,15
	Placebo	1,19 ± 0,29	1,1	1,30 ± 0,42c	1,16	1,10 ± 0,26	1,01	0,99 ± 0,15c	0,99	1,09 ± 0,25	1,06
C4 (g/l)	Ösztradiol	0,27 ± 0,13	0,25	0,26 ± 0,07d	0,25	0,26 ± 0,07e	0,25	0,21 ± 0,07	0,2	0,22 ± 0,08	0,23
	Placebo	0,20 ± 0,05	0,22	0,19 ± 0,06d	0,19	0,19 ± 0,06c	0,19	0,19 ± 0,06	0,19	0,18 ± 0,05	0,17
Anti-dsDNS (µg/ml)	Ösztradiol	18,9 ± 12,7f	14,8	13,1 ± 10,4	7,6	12,0 ± 9,5g	7,1	12,9 ± 9,2	11,5	8,9 ± 10,6f	5,9
	Placebo	20,0 ± 13,6	14,6	23,7 ± 21,7	15,1	35,9 ± 33,4g	19,7	31,8 ± 31,7	20,6	29,1 ± 37,7	18,45
Intention-to-treat											
Total complement Aktivitás (CH50/ml)	Ösztradiol	59,0 ± 19,1	63,8	63,9 ± 18,3	65	53,9 ± 16,1	57,3	54,7 ± 16,9	57,3	51,8 ± 15,6	52,7
	Placebo	66,1 ± 20,6	60,4	61,4 ± 24,8	69,6	57,9 ± 14,4	60,4	59,8 ± 17,9	67,1	64,0 ± 19,7	67,2
C3 (g/l)	Ösztradiol	1,25 ± 0,34	1,29	1,19 ± 0,35	1,25	1,18 ± 0,24	0,25	1,15 ± 0,25	1,22	1,15 ± 0,24	1,19
	Placebo	1,19 ± 0,29	1,1	1,30 ± 0,41	1,17	1,11 ± 0,25	1,02	0,99 ± 0,17	0,99	1,06 ± 0,24	1,03
C4 (g/l)	Ösztradiol	0,27 ± 0,13	0,25	0,25 ± 0,08	0,25	0,25 ± 0,08	0,25	0,23 ± 0,08	0,25	0,23 ± 0,08	0,24
	Placebo	0,20 ± 0,05	0,22	0,20 ± 0,06	0,2	0,20 ± 0,06	0,2	0,19 ± 0,06	0,19	0,19 ± 0,06	0,18
Anti-dsDNS (µg/ml)	Ösztradiol	18,9 ± 12,7	14,8	16,9 ± 13,7	11,7	16,1 ± 13,5h	11,8	15,2 ± 13,3	11,7	13,9 ± 14,4	9,5
	Placebo	20,0 ± 13,6	14,6	23,1 ± 21,1	14	34,6 ± 32,8h	18,8	29,3 ± 30,5	18,5	29,9 ± 18,2	18,2

48. Táblázat Komplement fehérjék aktivitásának (CH50), szintjének (C3, C4) és az anti-dsDNS antitest szintjének alakulása az egyéves vizsgálat során a hormonpótlásban részesülő (ösztradiol) és placebo (placebó) csoportokban mindkét statisztikai elemzés adatai szerint. A c jel p=0,005, míg a többi betűjel a táblázatban p<0,05 szignifikancia szintet jelez.

Statistikai módszer	Vizsgálati csoport	A vizsgálat időpontja									
Immunológiai paraméter		0. hónap		3. hónap		6. hónap		9. hónap		12. hónap	
		átlag ± SD	median	átlag ± SD	median	átlag ± SD	median	átlag ± SD	median	átlag ± SD	Median
On-treatment											
IgG-aKL	Ösztradiol	7,3 ± 8,1	6,6	7,3 ± 4,5	8,2	8,0 ± 6,6	9,3	7,3 ± 5,3	6,9	10,9 ± 5,4	12,2
(GPLU/ml)	Placebo	5,4 ± 4,5	3,4	5,1 ± 4,9	3	7,2 ± 6,9	3,4	7,1 ±5,8	4,3	9,1 ±5,2	8,85
IgM-aKL	Ösztradiol	6,1 ± 5,0	4,7	3,7 ± 4,3	2,3	4,4 ± 4,3	3,3	3,5 ± 3,9	2,2	4,1 ± 4,5	2,9
(MPLU/ml)	Placebo	3,6 ± 3,4	2,6	3,1 ± 3,4	2,15	3,3 ± 4,8	1,85	2,2 ± 1,5	2	2,4 ± 1,8	1,8
IgG-antiβ2GP	Ösztradiol	10,9 ± 1,5a,b,c	10,4	10,7 ± 2,0	10,9	4,1 ± 5,7a	0,7	6,0 ± 5,8b	4,8	6,3 ± 4,4c	5,8
(SGU)	Placebo	10,9 ± 2,0d,e,f	10,7	10,5 ± 2,45	10,95	3,4 ± 4,7d	1	2,6 ± 4,9e	0,3	3,6 ± 4,7f	1,7
IgM-antiβ2GP	Ösztradiol	10,9 ± 10,1	7,2	10,4 ± 9,8	7,1	7,8 ± 9,6	2,5	8,9 ± 11,8h	2,7	12,0 ± 12,3i	6,6
(U/ml)	Placebo	8,1 ± 8,1g	6,2	8,1 ± 7,4	6,2	4,4 ± 7,4	2,1	2,0 ± 2,6g,h	0,8	4,4 ± 2,9i	5,1
Intention-to-treat											
IgG-aKL	Ösztradiol	7,3 ± 8,1	6,6	6,6 ± 4,3	7,1	7,1 ± 6,0	7,8	5,9 ± 5,0	4,5	7,4 ± 5,8	7,2
(GPLU/ml)	Placebo	5,4 ± 4,5	3,4	4,9 ± 4,8	2,5	6,8 ± 6,8	0,4	6,6 ±5,7	4,1	8,1 ± 5,5	5,75
IgM-aKL	Ösztradiol	6,1 ± 5,0	4,7	5,4 ± 5,2	4	5,9 ± 5,0	4,6	5,2 ± 4,9	3,2	5,8 ± 4,9	4,3
(MPLU/ml)	Placebo	3,6 ± 3,4	2,6	3,3 ± 3,4	2,3	3,5 ± 4,7	1,9	3,3 ± 3,7	2,4	3,6 ± 3,7	2,4
IgG-antiβ2GP	Ösztradiol	10,9 ± 1,5,k,l	10,4	10,8 ± 1,8	10,9	6,0 ± 5,8j	5,8	6,2 ± 5,7k	5,8	7,3 ± 5,1l	7,75
(SGU)	Placebo	10,1 ± 2,0m,n,o	10,7	10,5 ± 2,4	10,9	3,8 ± 4,8m	1,5	2,9 ± 5,0n	0,3	3,7 ± ,8o	1,7
IgM-antib2GP	Ösztradiol	10,9 ± 10,1	7,2	12,1 ± 9,8	8,3	10,1 ± 10,1	66	9,6 ± 10,8	4,5	12,5 ± 11,2	8,3
(U/ml)	Placebo	8,1 ± 8,1	6,2	7,7 ± 7,2	6,2	4,3 ± 7,2	2,8	3,7 ± 7,2	0,8	6,0 ± 7,0	5,15

49. Táblázat Anti-kardiopilin (aKL) és béta2-glikoprotein I elleni antitest (antiβ2GPI) koncentrációjának változása az egyéves vizsgálat során a hormonpótlásban részesülő (ösztradiol) és placebo (placebo) csoportokban mindkét statisztikai elemzés adatai szerint.

Statistikai módszer	Vizsgálati csoport	A vizsgálat időpontja									
Paraméter		0. hónap		3. hónap		6. hónap		9. hónap		12. hónap	
		átlag (min- max)	median	átlag (min- max)	median	átlag (min- max)	median	átlag (min- max)	median	átlag (min-max)	median
On-treatment											
SLE-DAI	Ösztradiol	2,7 (0-8)a	3	0,9 (0-4)a	0	1,6 (0-6)	0	1,7 (0-6)	0	1,1 (0-2)	2
	Placebo	2,5 (0-11)b	2	1,6 (0-6)	1	1,4 (0-4)	2	0,8 (0-4)b	0	1,1 (0-6)	0
SCLICC/ACR	Ösztradiol	3,1 (0-7)	3			4,1 (0-9)	3			4,9 (0-11)	4
	Placebo	3,2 (0-8)	3			3,1 (0-8)	2,5			3,5 (1-8)	3
Napi szteroid (mg)	Ösztradiol	4,7 (0-10)	5	4,5 (0-20)	0	4,1 (0-10)	0	5,0 (0-10)	5	4,3 (0-10)	5
	Placebo	7,2 (0-15)	10	6,4 (0-15)	6,25	6,4 (0-15)	5	5,2 (0-10)	5	5,9 (0-15)	5
Intention-to-treat											
SLE-DAI	Ösztradiol	2,7 (0-8)c	3	0,9 (0-4)c	0	2 (0-6)	0	1,9 (0-6)	2	1,4 (0-4)	2
	Placebo	2,5 (0-11)d	2	1,5 (0-6)d	0	1,3 (0-4)	2	0,8 (0-4)	0	1,1 (0-6)	0
SCLICC/ACR	Ösztradiol	3,1 (0-7)	3			3,5 (0-9)	0			4,0 (0-11)	4
	Placebo	3,2 (0-8)	3			3,2 (0-8)	0			3,3 (1-8)	2,5
Napi szteroid (mg)	Ösztradiol	4,7 (0-10)	5	4,8 (0-20)	5	4,5 (0-10)	5	4,5 (0-10)	5	4,8 (0-10)	5
	Placebo	7,2 (0-15)	10	6,6 (0-15)	7,5	606 (0-15)	5	6,0 (0-15)	5	6,7 (0-15)	5

50. Táblázat A SLE aktivitásának (SLE-DAI), a krónikus szervkárosodás mértékének (SCLICC/ACR) és a szteroid napi dózisének alakulása az egyéves vizsgálat során a hormonpótlásban részesülő (ösztradiol) és placebo (placebó) csoportokban mindkét statisztikai elemzés adatai szerint.

Valamennyi táblázatban megjelöltem a szignifikáns különbségeket. A számszerű adatok szöveges felsorolása nélkül a legfontosabb eredményeket a következőkben sorolom fel. Szignifikánsan magasabb volt az LS BMD a 6. hónapban az on-treatment és az intention-to-treat statisztikai módszer szerint is, továbbá ez utóbbi módszer szerint a 12. hónap végén is. Ez a kezelés eredményességét jelzi. Magasabb volt a 17β -ösztadiol szint a kezelt csoportban a PBO csoporthoz képest a kezelés 3. hónapjától kezdve a vizsgálat végéig az on-treatment és intention-to-treat elemzés szerint is. Ez a transzdermális hormonpótlás eredményességét, illetve a betegek kooperációs készségét támasztja alá (51. táblázat).

		3.hó	6.hó	9.hó	12.hó
On-treatment	HPK	119,4 $\pm$ 12,7	121,1 $\pm$ 11,5	120,2 $\pm$ 9,9	120,9 $\pm$ 11,4
	PBO	50,1 $\pm$ 14,5	49,5 $\pm$ 13,8	50,6 $\pm$ 13,7	50,4 $\pm$ 13,9
Intention-to-treat	HPK	101,1 $\pm$ 33,8	102,3 $\pm$ 34,4	90,9 $\pm$ 34,1	90,9 $\pm$ 32,9
	PBO	49,8 $\pm$ 14,1	49,3 $\pm$ 13,4	49,6 $\pm$ 13,2	48,2 $\pm$ 12,2

51. Táblázat A 17β -ösztadiol szintek (pmol/l) alakulása az egyéves vizsgálat során.
HPK: hormonpótló kezelésben részesülő csoport, PBO: placebót kapók csoportja.

A HPK karon, a vizsgálat folyamán a CTx szintje a kiindulási értékhez képest szignifikáns mértékben csökkent akár az on-treatment, akár az intention-to-treat megközelítés szerint, míg a PBO csoportban nem volt ilyen változás. Ez szintén a HPK hatékonyságát erősíti meg. A biztonságosságot az immunológiai paraméterek, az SLE-DAI, valamint a SLICC/ACR DI alakulása jelzi, mivel semelyik csoportban nem tapasztaltuk a kezelés, illetve a vizsgálati idő folyamán a vizsgált paraméterek tendenciózus romlását, valamint az SLE aktiválódását, vagy a célszerv károsodás súlyosbodását.

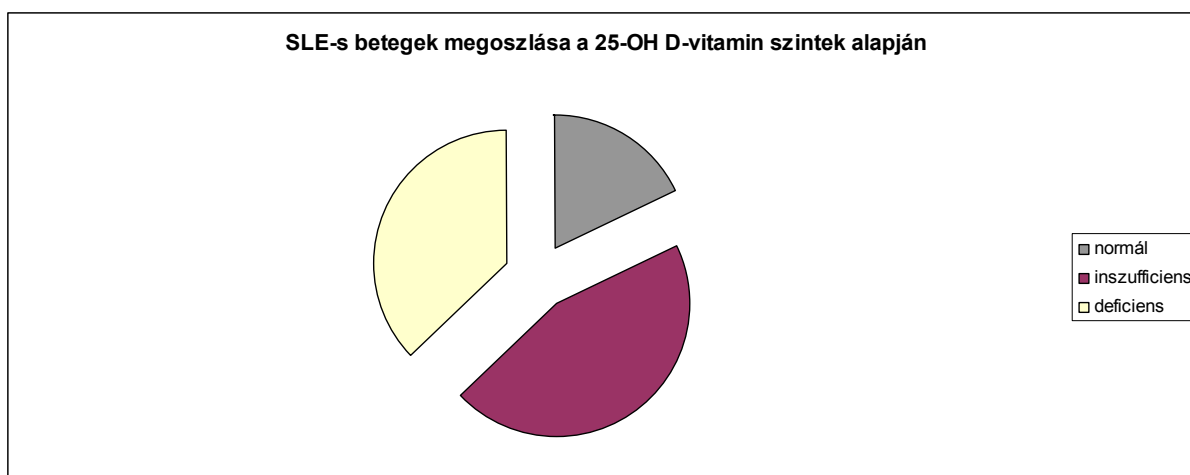
4.3.4. D-vitamin ellátottság SLE-s betegekben

Elsőként egy nemzetközi együttműködés keretén belül 31 SLE-s férfi és 347 nő 25-OH D-vitamin szint mérése történt meg CLIA módszerrel. A 378 beteg közé magyar betegek szérum mintáit is beválasztották. A betegek életkora $40,2\pm 14,2$ év volt, a követési idő $9,7\pm 7,5$ év. A D-vitamin szint nem mutatott korrelációt sem az életkorral, sem a követési idővel (Pearson-féle korrelációs együttható r , -0,07 $p=0,15$ illetve r , -0,05 $p=0,31$). Nem volt szignifikáns különbség a férfiak és a nők D vitamin koncentrációjában ($21,7\pm 13,2$ vs $20,5\pm 14,4$ ng/ml, $p=0,67$). Magyarországról, Szlovákiából és Izraelből együttesen 278 beteget választottak be véletlenszerűen a gyűjtött szérumminták közül. Ezen országokban az aktivitás megítélésére az SLE-DAI (2K) verzióját alkalmaztuk,

melynek értéke $3,6 \pm 4,0$ (0-24) volt, a D vitamin koncentráció $23,9 \pm 14,0$ ng/ml. Az olasz munkacsoport 100 betegében az aktivitást az ECLAM pontrendszer alapján határozták meg, értéke $3,2 \pm 2,0$ (1-9) volt, a D-vitamin szint kissé magasabb, $27,6 \pm 13,9$ ng/ml volt. A két aktivitást mérő pontrendszer standardizálásával (z-score) egységesítettük az SLE aktivitásának számszerű adatait és ez negatív korrelációt mutatott a D-vitamin szinttel ($r = -0,12$ $p=0,08$). Ha a betegeket aktív (SLE-DAI-2K>3, ECLAM>1) és nem aktív csoportra osztottuk, a D-vitamin szint szignifikáns különbségét tudtuk igazolni ($24,3 \pm 15,3$ vs $17,8 \pm 12,8$ ng/ml, $p<0,001$).

Ismerve azt, hogy a D-vitamin szérumszintje eltérő geográfiai területeken és eltérő évszakokban – a napsütéses órák számának függvényében – különbözhet, a vizsgálatot megismételtük 177 hazai SLE-s betegben, akik a DEOEC III. Belklinikán álltak gondozás alatt és 2007 júliusában 1 hónap alatt jelentkeztek az immunológiai szakambulancián. Közülük 160 nő és 17 férfi volt. A nők között 80 pre-, 80 postmenopausás. Életkoruk a diagnózis felállításakor 32 (11-69) év, a vizsgálat idején 45 (16-77) év. Az SLE-DAI a hosszabb betegség fennállásnak megfelelően 2 (0-12) volt. Az immunszuppresszív kezelést illetően a betegek megoszlása a következő: 42 beteg szteroid+ azathioprin, 27 beteg szteroid+ chloroquin, 11 beteg csak azathioprin, 18 csak chloroquin, míg 79 beteg csak szteroid terápián volt a vérvétel idején. A szteroid átlagos napi dózisa $9,5$ (5-30) mg PED volt.

A 25-OH D-vitamin szint (ng/ml) a teljes betegcsoportban: $26,88 \pm 13,25$, SLE-s férfiakban: $29,11 \pm 7,79$ és SLE-s nőkben: $26,67 \pm 13,65$ ng/ml volt. Nincs szignifikáns különbség a férfiak és nők között. Premenopausálisan a D-vitamin koncentráció $29,12 \pm 14,51$ és postmenopausálisan $24,22 \pm 12,33$ ng/ml ($p=0,012$). A D-vitamin ellátottság alapján a betegeket normál (25-OH vitD ≥ 30 ng/ml), inszufficiens (15-30 ng/ml) és deficiens (<15 ng/ml) csoportokra osztottam. A csoportokba a betegek 18,1-44,6-37,3%-a tartozott, vagyis közel 80%-ban a D-vitamin szint a normálisnál alacsonyabb (22. ábra).



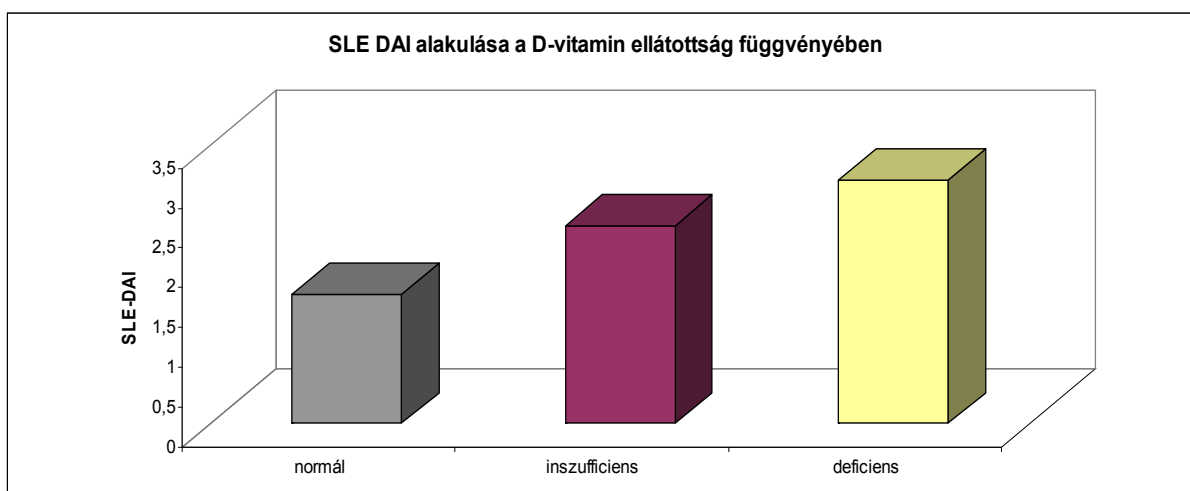
22. Ábra SLE-s betegek megoszlása a D-vitamin ellátottság (25-OH D-vitamin szintek) alapján.

Összefüggést igazoltam a D-vitamin szint és az ANA pozitivitás, pericarditis, neuro-pszichiátriai tünetek, valamint a mélyvéna thrombosis jelenléte vagy hiánya között. A felsorolt klinikai manifesztációk esetén a D-vitamin szint alacsonyabb volt (52. táblázat).

Paraméter	n=	25-OH D-vitamin szint (ng/ml) (átlag ± SD) ng/ml	p=
ANA +	119	28,51 ± 13,40	0,019
ANA -	58	23,49 ± 12,14	
Pericarditis +	42	22,46 ± 10,87	0,013
Pericarditis -	135	28,24 ± 13,66	
Neuro-pszichiátriai tünet +	65	23,57 ± 12,27	0,01
Neuro-pszichiátriai tünet -	112	28,91 ± 12,27	
Mélyvéna thrombosis +	24	20,66 ± 11,52	0,014
Mélyvéna thrombosis -	153	27,81 ± 13,31	

52. Táblázat Szignifikáns összefüggések a 25-OH D-vitamin szint és az SLE manifesztációi között.

A kvantitatív immunszerológiai eredmények és az SLE-DAI, valamint a D-vitamin szint között kerestem összefüggést, az anti-Sm antitest koncentráció és a 25-OH D-vitamin koncentráció között igazolódott korreláció (Spearman's korrelációs együttható r , 0,288 $p < 0,001$). Az SLE DAI esetében hasonló korreláció nem igazolódott. Azonban ha a D-vitamin ellátottság alapján a 3 csoportban határoztam meg az SLE-DAI-t, szignifikáns különbség igazolódott (normál: $1,63 \pm 2,31$, insuficiens $2,49 \pm 2,67$, deficiens $3,06 \pm 2,91$, $p = 0,038$, Kruskal-Wallis teszt) (23. ábra).



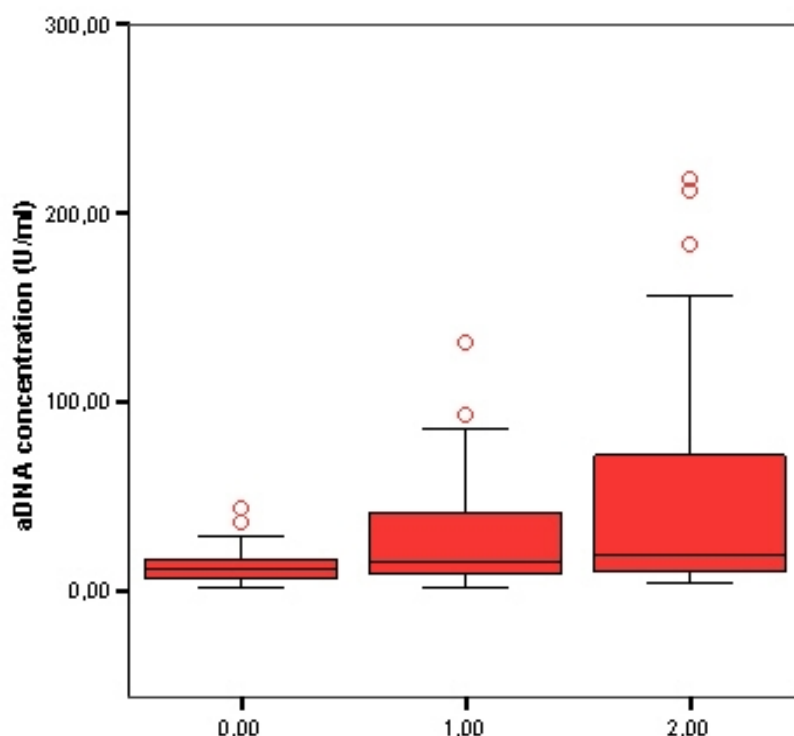
23. Ábra Az SLE aktivitásának alakulása (SLE-DAI) a D-vitamin ellátottság függvényében.

A további szignifikáns különbségeket a 3 csoportban az 53. táblázatban tüntettem fel.

	Normál 25OH vitD ≥ 30 ng/ml	Insufficiens 25OH vitD 15-30 ng/ml	Deficiens 25OH vitD < 15 ng/ml	p
Életkor a vizsgálat idején (év)	50,72 ± 19,06 36,5 (0-32)	44,81 ± 13,2 32 (0-32)	42,11 ± 14,91 11 (0-52)	0,027
SLE-DAI	1,63 ± 2,31 0 (0-8)	2,49 ± 2,67 2 (0-12)	3,06 ± 2,91 2 (0-12)	0,038
C4 (g/l)	0,291 ± 1,510 0,21 (0,05-0,84)	0,176 ± 0,096 0,18 (0,02-0,60)	0,161 ± 0,078 0,16 (0,01-0,40)	0,027
IgG (g/l)	9,57 ± 3,61 9,79 (1,72-18,3)	11,31 ± 4,69 10,03 (3,67-25,54)	13,01 ± 29,08 10,83 (6,42-35,5)	0,034
anti-Sm (U/ml)	10,0 ± 0,0 10 (10-10)	9,88 ± 1,01 10 (1-10)	12,92 ± 13,83 10 (10-98,7)	<0,001
anti-dsDNS (U/ml)	18,81 ± 22,56 10,7 (1-92,4)	57,16 ± 168,65 14,61 (1-1442)	74,84 ± 133,92 18,2 (4,2-688,7)	0,021

53. Táblázat Az SLE laboratóriumi tüneteinek alakulása különböző D-vitamin ellátottságú betegcsoportokban. SLE-DAI: lupus betegség aktivitási index, C4: komplement faktor 4, IgG: immunglobulin G, anti-Sm: Smith antigén elleni autoantitest, anti-dsDNS: kettőszálú DNS elleni autoantitest, 25OH vitD: 25-OH D-vitamin.

Az anti-dsDNS antitest szintek alakulását a 24. ábra mutatja.



24. Ábra Kettősszálú DNS elleni autoantitest koncentráció alakulása különböző D-vitamin ellátottságú SLE-s betegcsoportokban. aDNS: kettősszálú DNS elleni autoantitest. 0,00: normális D-vitamin ellátottságú csoport, 1,00: D-vitamin inszufficiens csoport, 2,00: D-vitamin deficiens csoport.

4.3.5. D-vitamin elleni antitest jelenléte SLE-ban

A korábban hivatkozott nemzetközi együttműködés keretében 171 SLE-s betegben történt D-vitamin elleni antitest meghatározás ELISA módszerrel. A szérumminták között magyar SLE-s betegek mintája is feldolgozásra került. Az eredmények doktori munkámban való felhasználására a szenior szerzőtől, aki egyúttal a munkacsoport vezetője, Yehuda Shoenfeld professzortól kaptam engedélyt. 171 lupusos beteg között 7 (4%) volt D-vitamin ellenes antitest pozitív. A betegcsoport jellemzőit az 54. táblázat foglalja össze.

Paraméter	Anti-vitamin D + (n=7)	Anti-vitamin D - (n=164)	p
Életkor a diagnózis idején (év)	27±11	33,4±12,6	0,096
Betegség követési idő (év)	7,4±6,8	12,3±8,7	0,07
Női nem aránya (%)	84	92	0,301
Bőrtünet (%)	84	66	0,14
Arthritis (%)	95	95	0,282
Serositis (%)	37	40	0,44
Veseérintettség (%)	32	35	0,34

dc_643_12

Neuro-pszichiátriai tünet (%)	42	37	0,15
hematológiai tünet (%)	73	68	0,42
SLE-DAI	2,57±2,9	2,59±2,7	0,49
ANA pozitivitás (%)	89	66	0,14
Anti-dsDNS pozitivitás (%)	100	88	0,16
Anti-dsDNS titer (IU/ml)	234,1±533	49,1±96,6	0,0004
Anti-Sm (U/ml)	10±8,7	11,2±9,1	0,39
Anti-SS-A (U/ml)	63,4±68,1	37,1±46,8	0,07
Anti-SS-B (U/ml)	34,4±42,3	19,1±25,6	0,07
Anti-KL IgG (GPLU/ml)	17,8±18,6	11,9±9,6	0,06
Anti-KL IgM (MPLU/ml)	7,25±0,7	22,9±162,3	0,39
anti-β2GPI IgG (SGU)	24,3±50,9	22,9±163	0,49
Anti-β2GPI IgM (U/ml)	5,3±0,7	73,9±813,3	0,41
C3 (g/l)	0,94±0,35	1,01±0,25	0,22
C4 (g/l)	0,13±0,07	0,19±0,1	0,07
25-OH D-vitamin (ng/ml)	28,4±9,6	26,4±13,9	0,35
25-OH D-vitamin <30 ng/ml (%)	57,1	57,9	0,37

54. Táblázat SLE-s betegek demográfiai, klinikai és laboratóriumi paraméterei a D-vitamin elleni antitest (Anti-vitamin D) negatív és pozitív csoportokban.

Egyik vizsgált demográfiai vagy betegség-specifikus paraméter sem mutatott összefüggést a D-vitamin elleni antitest jelenlétével, illetve a pozitív és negatív csoportok között nem mutatkozott szignifikáns eltérés. A 25-OH D-vitamin szint koncentrációja alacsonyabb volt antitest jelenlétben, de a különbség nem volt statisztikai tekintetben szignifikáns. Az egyetlen különbség az anti-dsDNS autoantitest szintben igazolódott a D-vitamin elleni antitest pozitív és negatív csoportok között.

4.4. Tumorok és tumor-asszociált antigének előfordulása SLE-ban

4.4.1. Tumorok gyakorisága, típusa, megoszlása

A vizsgálatban annak a 860 betegnek az adatai kerültek feldolgozásra, akik 1970. január és 2004. december között a DEOEC III. Belklinikán gondozás alatt álltak és a feldolgozás tekintetében megbízható adatokkal rendelkeztek. Legtávolabb 1954-ig visszanyúló adatokat találtunk, akik akkor kerültek felismerésre és 1970-ben még rendszeres ellenőrzés alatt álltak. 771 (89,6%) nő és 89 (10,4%) férfi adatai kerültek feldolgozásra. A betegek életkora az SLE diagnózisának felállításakor 33 (16-84), a daganat felismerésekor 47 (20-73) év volt. A daganat jelentkezéséig 13 (1-45) év telt el az SLE felismerését követően. A daganat felismerésétől számítva a betegek 4 (0-17) évig éltek. Összesen 37 (4,3%) betegben (36 nő, 1 férfi) fejlődött ki a vizsgált időszakban daganat. A SIR 0,89 (95% CI 0,6-1,2). A 164 összes elhunyt közül 18 beteg (11%) daganat

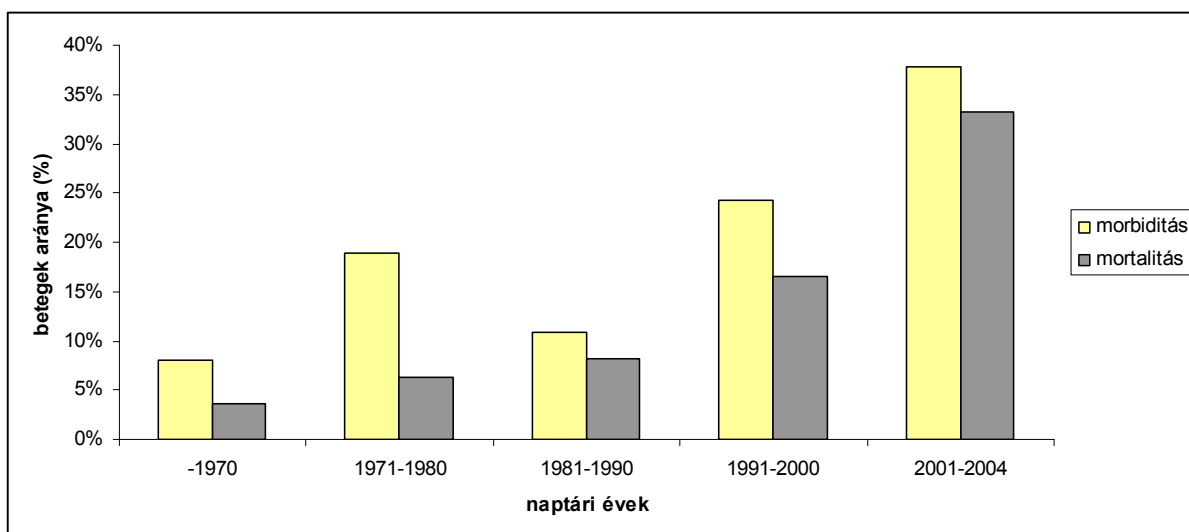
következtében halt meg. A halálozási arány 19%-nak (164/860), a daganatos mortalitás 2%-nak (18/860) adódott. A standardizált mortalitási ráta 1,64. A daganatos betegek közel fele 18/37 (48.6%) halt meg a követési idő alatt.

4.4.2. Összefüggések elemzése betegség-specifikus és egyéb tényezőkkel

Miután a vizsgálati időszakot 5-10 éves periódusokra osztottuk fel (1: 1970 előtt, 2: 1970-79, 3: 1980-89, 4: 1990-99 és 5: 2000-2004), növekvő daganatos morbiditást (8,1%, 18,9%, 24,3% és 37,8%) és mortalitást (3,7%, 6,25%, 8,2%, 16,6% és 33,3%) észleltünk. Az 55. táblázatban a morbiditást (a daganatos betegség gyakoriságát) első esetben az azonos periódusban gondozásba vett betegek arányában adtuk meg, második esetben pedig a vizsgált periódus alatt kifejlődött összes tumor megoszlását ábrázolom az adott naptári időszakra vonatkozóan. A mortalitás az adott periódusban meghalt összes beteg arányában lett kifejezve (55. táblázat és 25. ábra).

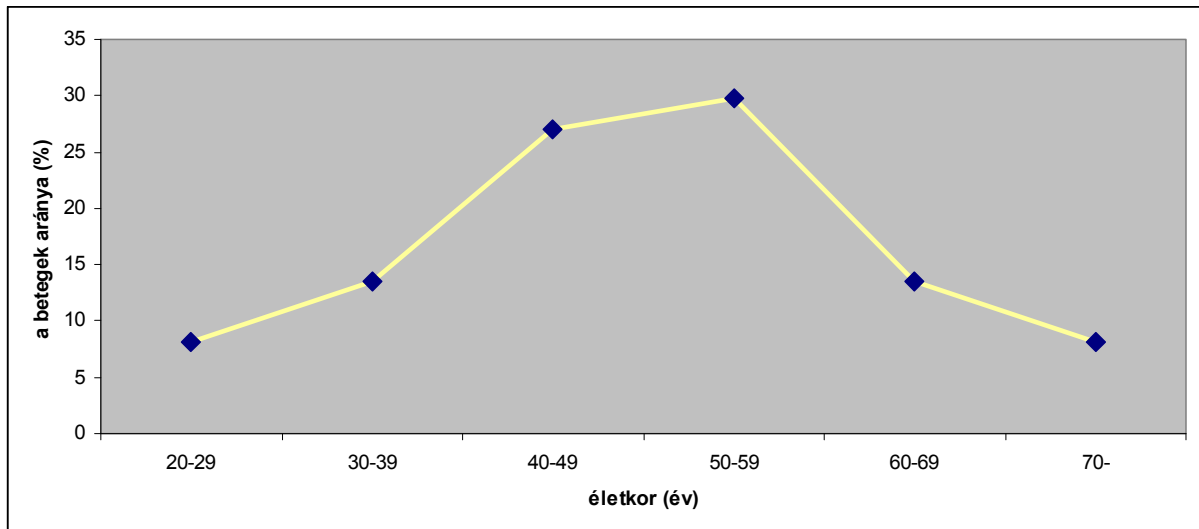
	- 1970	1971-1980	1981-1990	1991-2000	2001-2004
Daganatos morbiditás ¹	3/70 4,28%	7/224 3,12%	4/214 1,86%	9/292 4,08%	14/60 23,30%
Daganatos morbiditás ²	3/37 8,10%	7/37 18,9%	4/37 10,80%	9/37 24,30%	14/37 37,80%
Daganatos mortalitás	1/27 3,70%	4/64 6,25%	3/67 8,20%	2/12 16,60%	8/24 33,30%

55. Táblázat Daganatos morbiditás és mortalitás SLE-ban a vizsgálati periódus szerint



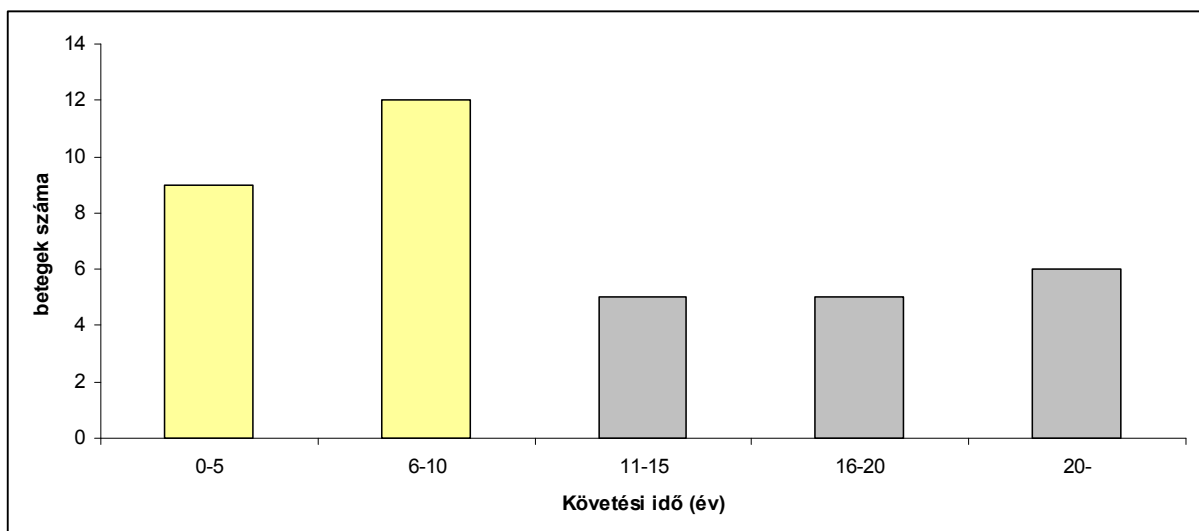
25. Ábra A daganatos morbiditás és mortalitás alakulása SLE-s betegek körében különböző periódusokban.

A daganatok jelentkezését az életkor függvényében is elemeztük. A betegeket 10 évenkénti korcsoportokba soroltam. A 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 éves és a 70 év feletti betegek között 3, 5, 10, 11, 5 és 3 volt tumoros (26. ábra).



26. Ábra Daganatok gyakorisága a különböző életkori csoportokban.

Az SLE diagnosztizálását követően a daganat felismeréséig eltelt időszakot 5 éves periódusokra (0-5, 6-10, 11-15, 16-20, >20 év) bontva daganat 9, 12, 5, 5 és 6 esetben jelentkezett. A várttól eltérően az igazolódott, hogy a tumorok nem késői szövődményként alakultak ki, hanem a betegek 56,7%-ában a követési idő első 10 évében (27. ábra).



27. Ábra Tumorok jelentkezése az SLE tartamának függvényében.

Legkorábban, az SLE első 10 évében hepato-biliaris, tüdő, bőr és hematológiai daganatok fejlődtek ki. Az emlő és cervix rák 11 illetve 16,3 év múlva alakult ki átlagosan. Petefészek, colorectalis, gyomor, szájüregi és húgyhólyag malignoma az SLE diagnózisát követően több mint 20 évvel igazolódtak. A különféle lokalizációjú daganatok gyakoriságának sorrendje a következő: emlőrák (n=11, 29,7%), gastro-intestinális tumorok (n=8, 21,6%), cervix rák (n=5, 13,5%), hematológiai malignomák (n=5, 13,5%), bronchus carcinoma (n=4, 10,8%), legvégül húgyhólyag rák, bőr daganat, hepato-biliaris tumor és petefészek rák, mely 1-1 esetben (2,7%) alakult ki. Azonban, ha a SIR-t kiszámoltuk egyedileg is az egyes tumorfélésegek vonatkozásában a NHL, továbbá a cervix rák frekvenciája volt jelentősen emelkedett, míg a bőrrákok ritkábban fordultak elő a vártnál (a bazálsejtes tumorokat nem vettük figyelembe) (56. táblázat).

Daganat típus	Követési idő (év)*	Észlelt Tumorfrekvencia	Várt Daganat gyakoriság	SIR	95% CI
Összes	13,4	37	41,6	0,89	0,626-1,226
Emlő	11	11	17,9	0,62	0,307-1,102
Petefészek	23	1	2,9	0,35	0,005-1,945
Méhnyak	16,3	5	2,9	1,74	0,563-4,080
Hematológiai	8	5	3,8	1,31	0,424-3,071
NHL	8	2	0,6	3,47	0,387-12,450
Bőr**	7	1	23,6	0,04	0,001-0,236
Tüdő	8	4	8,3	0,48	0,113-1,234
Colo-rectalis	25	5	9,6	0,52	0,169-1,221
Gyomor	23	2	2,4	0,83	0,094-3,009
Szájüregi	8,5	1	2,1	0,48	0,006-2,688
Húgyhólyag	28	1	1,8	0,34	0,007-3,024
Hepato-biliaris	6	1	1,5	0,67	0,009-3,709

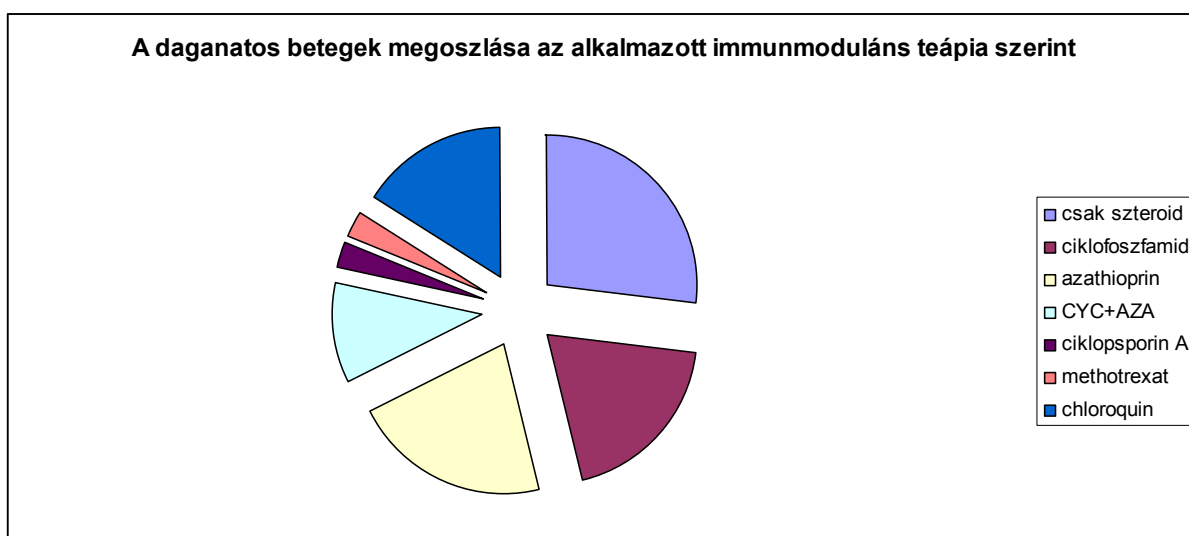
56. Táblázat Különböző szervi lokalizációjú daganatok száma és standardizált incidenciarátája SLE-s betegeink körében. NHL: non-Hodgkin lymphoma, SIR: standardizált incidenciaráta, 95% CI: 95% konfidencia intervallum. *: Átlagos követési idő az SLE felismerésétől számítva években. **: A bazálsejtes bőrdaganat kivételével.

Egy másik módszert alkalmazva, amikor a vizsgált SLE-s betegek körében észlelt tumor frekvenciát 100 000 főre vetítettük ki és ezt arányítottuk a referencia csoportban 100 000 főre megadott tumor előfordulási gyakorisággal, a relatív kockázatot (RR) kaptuk meg, amely szerint az előbb említett NHL és cervix rák RR-ja magasabb volt, míg a bőrrákoké szignifikánsan alacsonyabb (57. táblázat).

Daganat típus	Daganatok előfordulása a magyar női lakosság körében 100 000 főre vonatkoztatva	Daganatok előfordulása saját SLE-s betegeink körében 100 000 főre vonatkoztatva	Relatív kockázat	90%-os konfidencia intervallum
Összes	37	41,6	0,89	0,626-1,226
Emlő	11	17,9	0,62	0,307-1,102
Petefészek	1	2,9	0,35	0,005-1,945
Méhnyak	5	2,9	1,74	0,563-4,080
Hematológiai	5	3,8	1,31	0,424-3,071
NHL	2	0,6	3,47	0,387-12,450
Bőr**	1	23,6	0,04	0,001-0,236
Tüdő	4	8,3	0,48	0,113-1,234
Colo-rectalis	5	9,6	0,52	0,169-1,221
Gyomor	2	2,4	0,83	0,094-3,009
Szájüregi	1	2,1	0,48	0,006-2,688
Húgyhólyag	1	1,8	0,34	0,007-3,024
Hepato-biliaris	1	1,5	0,67	0,009-3,709

57. Táblázat Különböző daganat típusok előfordulása a magyar női lakosság és SLE-s betegeink körében 100 000 főre vonatkoztatva, valamint az egyes tumorok relatív kockázata.

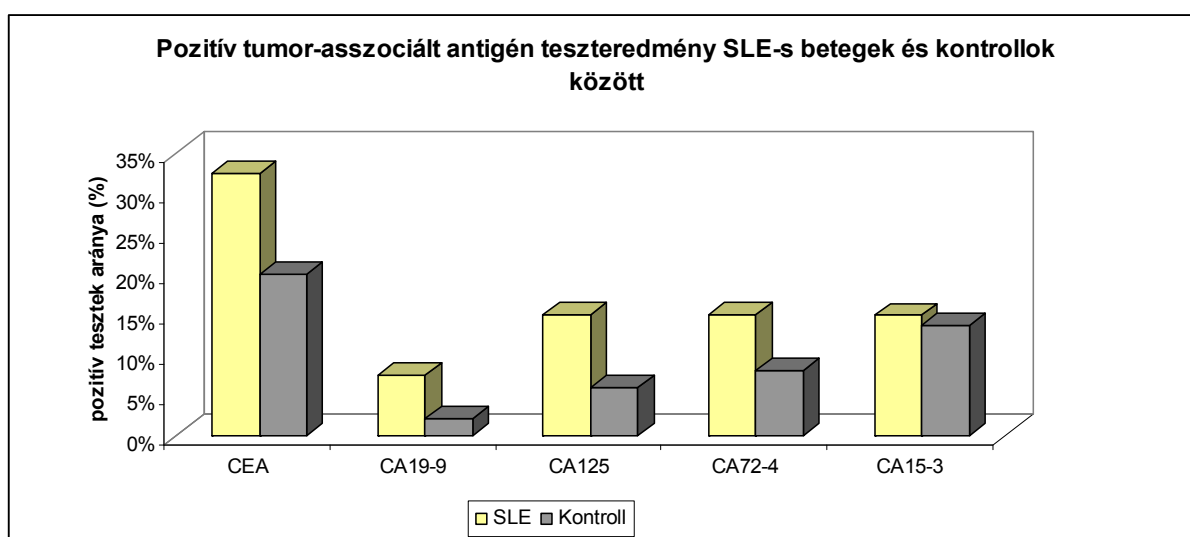
Legvégül összefüggést kerestünk a SLE kezelésében alkalmazott gyógyszerek és a daganatok kialakulása között. Minden beteg kapott a kórlefolyás során glükokortikoidot, 28 beteg (76%) emellett egyéb immunszuppresszív, immunmoduláns kezelésben is részesült: 7 beteg ciklofoszfamidot, 8 azathioprint, 4 betegek mindkettőt, 1-1 beteg ciklosporin A-t és methotrexatot, míg 6 beteg chloroquin kapott. Nem volt direkt korreláció igazolható a kezelés és a tumorok kialakulása között (28. ábra).



28. Ábra A daganatos betegek megoszlása az alkalmazott immunmoduláns terápia szerint

4.4.3. Tumor-asszociált antigének vizsgálata SLE-s betegek perifériás vérében

Összesen 40 SLE-s beteg (34 nő, 6 férfi) került bevonásra, akik életkora a vizsgálat idején $42,4 \pm 11,7$ [41 (22-68)] év volt. Részletes vizsgálattal daganat és fertőzés társulását kizártuk. 50 egészséges véradó szolgált kontrollként (41 nő, 9 férfi, életkoruk $54,5 \pm 9,3$ [54 (43-79)] év). Szignifikáns mértékben több volt CEA (32,5 vs. 20%), CA 19-9 (7,5 vs 2%), CA 125 (15 vs 6%) és a CA 72-4 (15 vs 8%) pozitív tesztek aránya SLE-ban, mint a kontrollban ($p < 0,05$ minden esetben), ilyen különbség nem volt a CA 15-3 vonatkozásában (29. ábra).



29. Ábra Pozitív (a normál tartomány felső határtékét meghaladó) tumor-asszociált antigén teszteredmények gyakorisága SLE-s betegeinkben és egészséges kontrollban. A különbség CA 15-3 kivételével valamennyi marker esetén szignifikáns volt ($p < 0,05$).

Az egyes TAA-ek szérumkoncentrációja egyik esetben sem különbözött szignifikáns mértékben a kontrollban mért eredményektől (58. táblázat).

	SLE	Kontroll
CEA (mg/l)	$3,5 \pm 2,8$	$1,8 \pm 1,4$
CA125 (kU/l)	$19,7 \pm 10,9$	$23,9 \pm 3,2$
CA19-9 (kU/l)	$14,5 \pm 3,1$	$14,0 \pm 1,7$
CA72-4 (kU/l)	$3,0 \pm 2,1$	$2,5 \pm 3,4$
CA 15-3 (kU/l)	$17,8 \pm 3,8$	$18,6 \pm 2,2$

58. Táblázat Tumor-asszociált antigének koncentrációja (átlag $\pm$ SD) SLE-s betegeinkben és egészséges kontrollban. A különbség egyik marker esetében sem volt szignifikáns.

A központi idegrendszeri tünetek ($n=4$) kivételével, mely jelenlétében szignifikánsan magasabb volt a CA 72-4 koncentrációja ($p < 0,05$), az SLE semely más szervi

dc_643_12

manifesztációja, vagy immunszerológiai paramétere nem mutatott összefüggést egyik TAA koncentrációjával vagy pozitivitásával sem (az eredményeket részletesen nem mutatom be). Ugyanakkor az egyes TAA-ek szérumszintje korrelált bármely másik TAA szérumszintjével és a CA 125 szintje az SLE aktivitását jelző SLE-DAI pontszámmal mutatott korrelációt ($r, 0,666$; $p=0,002$) (59. táblázat).

Paraméter1	Paraméter2	r	p
CA 19-9	CEA	0,58	0,009
CA 19-9	CA 125	0,5	0,029
CA 19-9	CA 15-3	0,589	0,008
CA 125	Ca 72-4	0,532	0,019
CA 125	CA 15-3	0,662	0,002
SLE-DAI	CA 125	0,666	0,002

59. Táblázat Releváns korrelációk a különböző tumor-asszociált antigének között, valamint a TAA-ek és lupus-specifikus adatok között. SLE-DAI: lupusos betegség aktivitási index

5. MEGBESZÉLÉS

Szisztémás lupus erythematosusban jelentős mértékben javult a túlélés és megváltozott a betegség arculata, kórlefolyása. Mindez új kihívásokat hozott. A lupus aktivitásával szemben a morbiditás és mortalitás meghatározó tényezőjévé váltak a szív-érrendszeri betegségek, melyek háttérében akcelerált atherosclerosis áll. Megfigyelések szerint főként a fiatalabb korcsoportban kell fokozott cardiovascularis kockázattal számolni SLE-ban. Az athero-thromboticus események gyakoriságát növeli a társuló antifoszfolipid szindróma is. A populáció egészében jelentős problémát jelent a daganatos betegségek előfordulása, magas prevalenciája. A tumorok mortalitása a diagnosztika és kezelés lehetőségeinek javulása ellenére magas. Mivel lupusos betegeinket már csak kivételesen veszítjük el rövid időn belül aktív SLE következtében, egyre inkább számolnunk kell a daganatos betegségek halmozódásával lupusos betegpopulációban is, melyhez hozzájárulhat a túlélés javítása érdekében alkalmazott agresszívabb immunszuppresszív terápia is. E készítmények jelentős része korai menopausát is eredményez, de egyre több nő éri meg a természetes menopausa szakát, melynek során fokozottan kell számolnunk osteoporosis jelentkezésével. Doktori munkámban döntően ennek a négy szövődménynek, társbetegségnek a gyakoriságát, kockázati tényezőit és jelentőségét kutattam és elemeztem részletesen.

5.1. Cardiovascularis szövődmények, akcelerált atherosclerosis, szív-érrendszeri kockázati tényezők és az SLE kapcsolata

Több vizsgálat sorozatban is törekedtünk a cardiovascularis események gyakoriságának felmérésére. Egy a valós helyzetet kellően reprezentáló tanulmányban 58 SLE-s beteg véletlenszerű bevonásával azt találtuk, hogy a betegek több mint felének volt szív-érrendszeri betegsége, cardiovascularis eltérést közelítve 30%-ban, cerebrovascularis betegséget 26%-ban találtam. SLE-ban az akcelerált atherosclerosis háttérében több tényező áll. A hagyományos rizikófaktorok ugyanúgy kifejtik hatásukat, mint a népesség egészében. Nem volt azonban ismert, hogy ezek gyakoribbak-e SLE-ban vagy sem. Felmérésünk azt igazolta, hogy az SLE-sok 77,5% elhízott, 41,5% hypertóniás, közel 50% dohányzott. Megerősítettük, hogy korreláció igazolható a hypertonia és a szív-érrendszeri betegségek jelenléte között. A diabetes mellitus nem volt gyakori, azonban jelentős

arányban igazolódott hyperlipidaemia. A lipidcsökkentő kezelést nem kapó betegek 30%-a volt dyslipidaemiás. Megdöbbentőbb volt az tény, miszerint a lipidcsökkentő kezelésben részesülő betegek 76,5%-ának nem volt célértékre korrigálva a lipid szintje. Ez arra hívja fel a figyelmünket, hogy célzottan és rendszeresen ellenőrizzük a lipid paramétereket SLE-s betegekben és kontrolláljuk a lipidcsökkentő terápia hatékonyságát (226). A zsírcsökkentő szerek közül lupusban kiemelt jelentősége van a sztatinoknak, mivel ezeknek endothel protektív és immunmoduláns hatásuk is van (227,228). Egy munkacsoport több tényező szerepét vizsgálva SLE-ban azt találta, hogy a cardiovascularis szövődménnyel rendelkező és nem rendelkező SLE-s betegcsoportok között egyedüli különbség a lipid paraméterekben mutatkozott. SLE-ban a dyslipidaemia hátterében számos lehetséges ok áll. Ezek közé tartozik a szteroid kezelés (104). Igazolták, hogy a szteroidok szerepet játszanak az összkoleszterin, a triglicerid és az LDL-C szint emelésében (105). Ezek a hatások 10 mg PED felett jelentkeztek, más szerzők 30 mg PED feletti dózis esetén tapasztaltak káros anyagcserehatásokat (229). A HDL-C szint csökkenése szteroidtól független lehet SLE-ban a gyulladásos citokinek hatására (230). A doktori munkám során végzett tanulmányban szignifikáns pozitív korrelációra derült fény a szteroid aktuális napi adagja és a HDL-C, továbbá az ApoAI koncentrációja között. Ez azt jelezheti, hogy ha a szteroid hatékonyan csökkenti a betegség aktivitását (mint ahogy az alacsony is volt), ezzel együtt a gyulladást mediáló citokinek szintjét, akkor ez utóbbiak HDL-C szintet csökkentő hatása nem érvényesül.

Saját vizsgáltunkban a betegek átlagos Lp(a) szintje a normál tartományba esett, azonban tág határok között változott és 25,6%-ban igazolódott 300 mg/l felső határértéket meghaladó Lp(a) koncentráció. Ennek jelentőségét egy másik vizsgálatsorozatban részletesebben is tanulmányoztuk SLE-ban különös tekintettel a lupus nephritis jelenlétére. Ismert ugyanis, hogy idült vesebetegségekben fokozott a cardiovascularis morbiditás és ennek egyik lehetséges okát itt is a dyslipidaemia jelenti. Ebben a munkában arra derült fény, hogy a lupus nephritis és a vese érintettséggel nem rendelkezők között az atheroscleroticus rizikót jobban kifejező LDL-C/HDL-C és az ApoB/ApoAI nem különbözött. Ez hívta fel a figyelmünket a Lp (a) lehetséges szerepére. Korábbi megfigyelés szerint a népesség 6%-ában mérhető kóros Lp(a) koncentráció (231). Saját munkánk szerint a LN- csoportban nem volt kórosan magas Lp(a), azonban 10%-ban a 100-300 mg/l közötti határzónába estek az értékek. A LN+ csoportban a betegek 27% mutatott határértéket, míg 13%-nak kórosan magas Lp(a) szintje igazolódott, vagyis ebben a csoportban kétszeres a kórosan magas Lp(a) szint, mint a népesség egészében.

Ismereteink szerint a magas Lp(a) szint kétszeresére növeli a coronariabetegség rizikóját vesebetegekben (107). Ezzel egyezően azt kaptam, hogy a LN negatív csoporthoz képest vese érintettség mellett 2x gyakoribb volt az ischaemiás szívbetegség (63,3 vs 35%). A különbség statisztikailag nem volt szignifikáns, azonban biológiai szempontból fontosnak tarjuk. Különösen úgy, hogy a LN-es betegek életkora mintegy 10 évvel alacsonyabb volt. Gyakoribb volt ugyan a hypertonia és magasabb volt az átlagos szteroid igény is, melyek a magas Lp(a) szint mellett hozzájárulhattak az ISZB gyakoribb jelentkezéséhez. A Lp(a) nemcsak proatherogén, hanem prothromboticus is (232). Nem meglepő, hogy a LN-es csoportban 3x gyakrabban alakult ki mélyvénathrombosis (16,5 vs 5%). A lipoprotein (a) szintézise döntően genetikusan determinált, azonban kb. 10%-ban környezeti tényezők is befolyásolják, mint az aPL jelenléte, a szteroid dózisa és krónikus veseelégtelenség (233). Az apo(a) génje a plazminogénéhez hasonlóan a 6-os kromoszómán található (234). A gén mérete korrelál a géntermék hosszával, és fordítottan arányos a plazmakoncentrációval (235). Nincs szignifikáns különbség a férfiak s nők Lp(a) szintjében (236). Egészségesekben nem észlelték a Lp(a) szint változását az élet során, kivéve az időskort és a menopausát (237). Maga az Lp(a) a májban szintetizálódik (238). Itt termelődik az apo(a), és itt kapcsolódik össze a VLDL-ből keletkező LDL-el. Az Lp(a) oxidáción és glikoziláción esik át, és az LDL-hez hasonlóan atherogén. Inkorporálódhat az érfalba, majd miután a macrophagok bekebelezték, lipid részével hozzájárul a habos sejtek keletkezéséhez. Az apo(a) révén fokozza a fibrin depozitumok lerakódását az atheroscleroticus plakkban, és annak instabilitását okozhatja. A plazminogén működésének befolyásolása a fibrinháló csökkent eliminációját okozza. Több közlemény foglalkozik a krónikus vesebetegség jelentőségével, ahol a Lp(a) koncentrációja magasabb és 2,8-szeresére növeli a szív-érrendszeri mortalitást. Nephrosis szindrómában a Lp(a) emelkedés a nagymértékű fehérjevesztésnek tulajdonítható. Ilyenkor nő a májban a Lp(a) szintézise. Végstádiumú veseelégtelenségben még magasabb Lp(a) értékekre lehet számítani, és peritoneális dialízis mellett magasabbak az értékek, mint hemodializáltakban. Szintje csökken vese transzplantáció után, melynek mértéke az apo(a) fenotípusától függ (111, 236, 239-241).

Mai ismereteink szerint az atherosclerosis kialakulása szempontjából a módosult lipideknek, így például az oxidált LDL-nek van jelentősége, amely cytotoxicus az érfal sejteire, a monocytákra kemotacticus és kemostaticus hatást fejt ki. Az oxLDL-t a sejtek a natív LDL-receptorokon keresztül nem tudják felvenni, hanem ez speciális scavenger receptoron keresztül történik. Ez nem indítja be azonban a szabályozó mechanizmusokat, a

macrophagok lipid tartalma megnő, és habos sejtekké alakulnak. Ez egy kulcsfontosságú lépése az atherogenesisnek. Igazolták, hogy az anti- β 2GPI fokozza az oxidált LDL felvételét a macrophagokba, emellett aktiválja a vascularis endothelt és a thrombocytákat. Saját eredményeink azt igazolták, hogy a szív-érrendszeri eseményen átesett SLE-s betegekben magasabb az anti-oxLDL szint, mint ilyen szövödmények hiányában, illetve, hogy magas anti-oxLDL szint mellett a betegek nagyobb hányadában mutatható ki cardiovascularis szövödmény. Más vizsgálatok rámutattak, hogy a HDL képes gátolni az atherosclerosis kialakulását. Ez a hatás részben a HDL által biztosított reverz koleszterin transzporttal, másrészt a HDL-hez kötött antioxidáns hatással magyarázható (242,127).

Ezért az antioxidáns hatásért a paraoxonáz enzim felelős, amely a HDL ApoAI és apolipoprotein J komponenséhez kötődik. A PON1 egy 43 kDa molekulatömegű glikoprotein, amely a májban termelődik. Génje a 7-es kromoszómán helyezkedik el. A keringésben 3 fenotípusa mutatható ki, az AA kis aktivitású, AB közepes- és a BB nagy aktivitású forma (220,243). Az enzim génjében számos polimorfizmust leírtak, melyek befolyásolhatják az enzim mennyiségét és aktivitását. Kimutatták, hogy az enzim arilészteráz aktivitását ezek a polimorfizmusok nem befolyásolják, így mércéje lehet a PON1 koncentrációjának (244,245). Legtöbb eredmény a PON géncsalád 1-es formájáról áll rendelkezésre, azonban az enzimnek 2 további formáját is leírták. Közös bennük - in vitro vizsgálatokkal igazolt - antioxidáns hatásuk. A legnagyobb PON1 aktivitást a HDL3 frakció hordozza, mely a reverz koleszterin transzportban is fontos szerepet tölt be (246). Irodalmi adatokból ismert, hogy számos fokozott atheroscleroticus kockázattal járó betegségben, pl. diabetes mellitusban, myocardialis infarktusbán, familiáris hyperlipidaemiában, krónikus veseelégtelenségben és vese transzplantációt követően a HDL-hez kötött PON aktivitás csökkent. Egyéb gyulladásos autoimmun betegségek közül rheumatoid arthritisben beszámoltak csökkent PON1 aktivitásról (247-249). Jelen betegcsoportban már nem volt magas a gyulladásos aktivitás sem az SLE-DAI, sem a CRP alapján, ennek ellenére kontrollhoz képest SLE-ban alacsony PON1 aktivitást mértünk. Ennek háttérében eltérő fenotípus megoszlást igazolunk, mely szerint a vizsgált lupusos csoportban nem volt BB magas PON-aktivitású beteg. Mivel az arilészteráz aktivitás normális volt és a HDL-re, ApoAI-re korrigált specifikus PON1 aktivitás szignifikánsan csökkent valószínű, hogy az enzim paraoxonáz aktivitásának csökkenése nem mennyiségi változás következménye és nem is a lipidek eltérő szintje áll a háttérben. Felvethető a PON-aktivitás csökkenés okaként genetikai polimorfizmus (L55M és Q192R) vagy a HDL remodelling enzimek (LCAT, CETP) esetleges eltérő megoszlása, de akár PON elleni

antitest is szerepet játszhat. Ezek további kutatás tárgyát képezik. Irodalomban leírták, hogy az anti-PON1 és anti-HDL antitest, valamint aPL-ek interferálhatnak az enzim aktivitásával. Ez utóbbi magyarázataként szolgálhat, hogy az enzim aktív tevékenységéhez módosított foszfolipid is szükséges szubsztrátként, és az aPL a foszfolipidhez kötődve gátolja annak a PON1-hez való kapcsolódását (123,250). Saját betegeink között nem találtam összefüggést a PON1 aktivitás és az aPL antitestek jelenléte között. Egyértelmű összefüggést mutattunk ki a csökkent PON1 aktivitás és a cardiovascularis szövődmények jelenléte között annak ellenére, hogy a betegcsoportban a Framinghami rizikófaktorok lehetséges szerepét kizárási kritériumok felállításával törekedtünk kiküszöbölni. Elsőként igazoltunk összefüggést nemcsak a macrovascularis eltérésekkel, hanem a microcirculatio zavarával is, minthogy a Raynaud szindrómával szövődött SLE-s betegekben alacsonyabb PON1 aktivitást mértünk. Az SLE egyéb manifesztációi közül a subcutan lupus mutatott összefüggést a csökkent PON1 aktivitással. Ennek jelentőségét még nem ismertjük. Kétségtől ez a lupusnak egy enyhébb formája, ritkábban társul belszervi manifesztációkkal és gyakrabban alkalmaztunk chloroquint a fotoszenzitív bőrtünetek miatt.

SLE-ban és különösen a cardiovascularis eseményekkel szövődött esetekben szignifikáns mértékben csökkent PON1 aktivitás következtében fokozódhat az oxidált lipidek kínálata. A fokozott oxidatív stressz miatt csökken az endogén nitrogénoxid elérhetőség, amely az endothel dysfunctio alapja (114). Ennek mérésére a 90-es évektől kezdve terjedt el az artéria brachiális átmérőváltozásának a mérése nagyérzékenyséű ultrahang készülék segítségével (128,129,221). Az endothel-dependens vasodilatatiót fokozott véráramlás, reaktív hyperaemia, megnövekedett nyírási erő váltja ki. Exogén nitrogénoxiddal vagy -donorral is kiváltható a vasodilatatio, de ennek hátterében vascularis simaizom-relaxatio áll, s ez endotheltől független folyamat. SLE-ban elsőként 2002-ben végeztek ilyen vizsgálatot. Lima egyaránt csökkent FMD-t és NMD-t talált. Az FMD csökkent volt coronaria-betegség nélküliekben is, de az NMD csak az aKL pozitívokban csökkent (251). Mi csökkent FMD találtunk SLE-s betegeink között megtartott NMD mellett. Később más szerzők is megerősítették ezt a megfigyelésünket (252). Eredményeinket életkor és nem szerint illesztett kontrollal vetettük össze. A megfigyelt eltérések nagy valószínűséggel függetlenek a hagyományos rizikófaktoroktól, mivel szelektált betegcsoporton végeztük a vizsgálatot. A miénkhez hasonlóan Karadag kizárta vizsgálataiból az ismert cardiovascularis kockázati tényezőket annak érdekében, hogy újabbakat tudjon azonosítani. Összefüggést igazolt a csökkent FMD és a magas hsCRP

között. Nem talált korrelációt, mint ahogy mi sem a szérumban homocisztein koncentrációval (253). Saját eredményeink nemcsak az SLE-s és kontrollcsoportot különítették el egymástól, hanem megkülönböztették SLE-n belül a cardiovascularis szövődménnyel rendelkező betegeket az e szempontból nem érintettektől. Ez azért fontos, mert a magas kockázatú betegek kiemelése mindenképpen szükséges. Ennek érdekében mind biológiai markerek (pl. anti-oxLDL, CRP, aHSP70, citokinek [TNF-alfa, IL-10, TGF-béta], kemokinek, adhézión molekulák, szekretoros PLA2, PAF-acetilhidroláz), mind képalkotók (szöveti Doppler, electron beam CT, intravasculáris ultrahang, pulzushullám terjedési sebesség mérés, ccIMT) segítségével felhasználható (254). E tekintetben az FMD mérése is jó módszernek bizonyul. Ráadásul nem invazív, könnyen ismételhető és jól reprezentálja az endothel dysfuncióját valószínű már a korai esetekben is. Az FMD-vel ellentétben az NMD nem változott a cardiovascularis szövődményektől függően sem. Ez azt jelzi, hogy exogén nitrát bevitelre az erek még megfelelő tágulékonyt mutatnak, a keringés javítható SLE-s betegekben még cardiovascularis szövődmények esetén is. Ez a megfigyelés arra is utal, hogy SLE-ban a kóros folyamatok károsítják az endothel funkcióját, de nem olyan mélyreható, hogy a vasculáris simaizmot is érintenék. Bár nem tudunk direkt összefüggést igazolni az FMD/NMD és a ccIMT között az igazolódott, hogy egyszeres szív-érrendszeri manifesztációval rendelkezőkhöz képest többszörös cardiovascularis szövődményekkel rendelkezőkben a ccIMT emelkedő, míg az NMD csökkenő tendenciát mutat, ugyanakkor az FMD nem súlyosbodik tovább. Korlátozza az FMD mérés gyakorlatban való elterjedését az, hogy számos tényező befolyásolja, közöttük leginkább a hypertensio és a dohányzás jelentősége emelhető ki, mely előbbi saját eredményeink is megerősítettek (255,256).

5.2. Antifoszfolipid antitestek és antifoszfolipid szindróma és az SLE kapcsolata

Az SLE pathogenesisében az immunkomplex mediált folyamatokon túl jelentős szerepet játszanak egyéb mechanizmusok is, így például az antifoszfolipid antitestek megjelenését követő thromboticus események. E szövődmények súlyossága változó lehet; az életveszélyes katasztrófa antifoszfolipid szindrómától a tünetmentes antifoszfolipid antitest pozitivitásig terjedhet (153, 257). A thrombosisok lokalizációja is változatos lehet. A betegek egy részében egy alkalommal lép fel thromboticus esemény, míg másokban kezelés ellenére is ismétlődően. Doktori munkám során 272 SLE-s beteg kórtörténetét

tanulmányoztam részletesen. Ez Shah megfigyeléséhez hasonlóan azt igazolta, hogy lupusos betegek közel 2/3-ában (61%) mutatható ki aPL, és ezek jelenlétét 51%-ban klinikai thromboticus szövődmény is kíséri, vagyis definitív APS az SLE-sok közel 1/3-ban igazolható (258). Ötéves prospektív követés során a kezdetben aPL negatív betegek 7,5%-ában jelent meg antifoszfolipid antitest – jelezve azt, hogy új antitest SLE-ban bármikor, még hosszú betegségtartam esetén is megjelenhet – és e betegek felében (4/8) ezt új thromboticus tünet megjelenése kísérte. A kiindulási és a követéses eredményeket összevetve elmondható, hogy SLE-ban az aPL-ek jelenlétét 50%-ban kíséri klinikai esemény. Ismert, hogy az aPL-ek és a thromboticus tünetek kialakulását precipitáló tényezők (tumor, fertőzés, terápia elhagyás,..) segíthetik, de betegeink körében a követési idő alatt az új tünetek kialakulása kapcsán ilyet nem tudtunk igazolni (259). Az aPL-ek szignifikáns mértékben növelték SLE-ban a thromboticus események gyakoriságát, azonban ilyen klinikai tünet az aPL negatív betegekben is jelentős számban volt észlelhető. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy SLE-ban törekedni kell az athero-thromboticus manifesztációk egyéb okainak minél teljesebb körű feltárására. Nem bizonyult statisztikai értelemben szignifikánsnak jelen munka során az eltérés a pathológiás terhességek vonatkozásában az aPL pozitív és negatív SLE-sok között, ennek ellenére a közel 2x-es különbséget biológiai értelemben mindenképpen fontosnak ítéljük, melet más munkánk e tekintetben meg is erősített (81). SLE-ban a terhességek kedvezőtlen kimeneteléért más tényezők (egyéb biológia, hormonális, immunológiai hatások) is felelősek (260). A beágyazódás zavarát és a terhesség megszakadását nemcsak thromboticus, hanem a placenta ereit érintő gyulladásos mechanizmusok is előidézhetik (261). Az APS-val a LA jelenléte mutatta a legszorosabb összefüggést, amely azon irodalmi közléssel vág egybe, mely azt jelzi, hogy a LA a thromboticus manifesztációk jobb prediktora, különösen a vénás thrombosisok és a központi idegrendszeri szövődmények vonatkozásában (262,263). Több szerző keresett összefüggést az aPL-ek együttes megjelenése és a kialakuló klinikai tünetek frekvenciája között. Nojima leírta, hogy az aKL és LA társulása növelte az artériás thrombosisok gyakoriságát (264). Mi a betegek 5,5%-ában mutattuk ki az aKL és LA társulását, de nem tudtuk igazolni ennek thrombosis kockázatot növelő hatását sem az artériás, sem a vénás thrombosisok vonatkozásában. A betegek kb. 10%-ában azonban mindhárom aPL együttesen volt kimutatható és ez szignifikáns módon növelte a stroke, mélyvéna thrombosis és a szülészeti szövődmények előfordulását. Vizsgálataink rámutattak arra is, hogy tartósan magas aPL titer szignifikánsan gyakrabban fordul elő thromboticus klinikai tünetekkel rendelkező, vagyis APS-s betegekben, tünetmentes aPL

pozitívakhoz képest. Ezt a megfigyelést erősíti Danowski, ill később Devreese publikációja is (263,265). Világosan igazolódott munkám során az is, hogy nagyobb a valószínűsége újabb thrombosis jelentkezésének, ha az egyénnek már korábban is volt hasonló szövődménye. Erre utal az a megfigyelés, miszerint az aPL-, aPL+ és APS csoportokon belül a követési idő alatt eltérő gyakorisággal (2,8%, 3,7% és 8,3%) jelentkezett új, illetve újabb thromboticus esemény. Ez az anamnézis felvétel fontosságára hívja fel a figyelmet.

A tünetek és azok ismétlődésének gyakoriságát természetesen az antithromboticus (antikoaguláns és/vagy anti-aggregáns kezelés) is befolyásolja. Konszenzus elérésére irányuló törekvések ellenére az APS profilaxisa és kezelése ma is kihívást jelent (158). Az egyértelmű, evidencián alapuló ajánlások hiánya részben a betegség komplexitásából, illetve annak heterogenitásából adódik (266,267). Ezért is nagyon szükséges randomizált, kontrollált tanulmányok kivitelezése. A terápia módját a klinikai manifesztációk határozzák meg. Egységes az álláspont a terhességi pathológia vonatkozásában, ahol aszpirin és kis molekulatömegű heparin (LMWH) együttes adása javasolt (268). Ismétlődő vénás thrombosis, pulmonális hypertonia, coronariabetegség esetén tartós antikoaguláns kezelést javasolnak (269,270). Ma is kérdéses azonban az antikoaguláns kezelés intenzitása (271). Egyre inkább úgy tűnik, hogy a nagyintenzitású antikoguláns kezelés hatékonysága nem haladja meg a moderált, szokványos antikoaguláns hatását. A stroke szekunder prevencióját illetően a vélemények eltérnek. Derksen kisdózisú aszpirint alkalmazott ebből a célból, és egyformán hatékonynak találta APS-ban és az attól függetlenül kialakult stroke-ok esetében (272). Saját vizsgálatunkban aPL+ csoportban 81 beteg közül 50 részesült primer aszpirin profilaxisban, és közülük 1 esetben jelentkezett agyi keringészavar, míg a profilaxisban nem részesülő 29 beteg közül 2 esetben jött létre definitív APS. Alargon-Segovia minden SLE-s betegnek kisdózisú aszpirinkezelést javasol primer profilaxisként (273). Ezzel ellentétben az újabb megfigyelések birtokában nem tartják indokoltnak az aszprin profilaxist (274,275). Megfigyeléseink szerint az APS-s betegek 8,3%-ában lépett fel ismételt thromboticus szövődmény effektív antikoaguláns kezelés ellenére. Urfer 23%-ban igazolt ismétlődő mélyvéna thrombosit 1,5-3,0 közötti INR érték mellett (276). Nemzetközi együttműködés keretében 1000 primer és szekunder, többségében SLE-hoz társult APS-s beteget követtünk prospektív módon. Öt év alatt 200 betegnek alakult ki APS-asszociált manifesztációja. Ismételt thromboticus esemény 166 betegben jelentkezett, közülük 90-en antikoaguláns, 49-en aszpirin kezelésben részesültek (67). Ezek a betegek hívják fel a figyelmet arra, hogy APS-ban új terápiás célpontok megtalálása sürgető, melyek feltérképezését követően innovatív készítmények kifejlesztése

fontos feladat (277-279). Jelenleg még nincs tapasztalat APS-ban clopidogrellel, a direkt hatású FX antagonistákkal sem. Nem ismert, hogy azonos arányban fordul-e elő aszpirin vagy kumarin rezisztencia, mint a népesség egészében. Ezek a jövő kutatási témái lehetnek.

A tanulmányozott 272 SLE-s betegben leggyakrabban aKL, ezt követően a β 2GPI, majd LA jelenlétét mutattuk ki. Az APS csoportban ezek frekvenciája megegyezett az Europhospholipid Project-ben tapasztaltakkal, ahol szintén APS-s betegeket követtünk (67). Függ a megadott aPL gyakorisága attól, hogy azt APS-s vagy SLE-s betegek körére vonatkoztatjuk-e. A klasszifikációs laboratóriumi kritériumok között szereplő aPL-eken túl egyéb foszfolipid/kofaktor elleni antitestek szerepéről kevesebb adat áll rendelkezésre. Meg kell jegyezni, hogy az a β 2GPI is csak a legutóbbi revízió során került be az APS kritériumai közé (218). Antigénje, a β 2-glikoprotein I, vagy apolipoprotein H, egy 50 kD molekulatömegű antikoaguláns, amely a véralvadás intrinsic útvonalát gátolja. Jelentős affinitással kötődik a kardiolipinhez és más foszfolipidekhez, pl. a foszfatidil szerinhez, de kötődik az oxidált LDL-hez is. A PL-ekkel való kapcsolódás konformáció-változást hoz létre, ami lehetővé teszi az ellenanyag kötődését (139). Oldott formához képest szolid fázisban az antitest kötődési erőssége sokszoros. Az a β 2GPI minden izotípusban fontos markere az APS-nak (30). A foszfatidil-szerin elleni AT-et (aPS) 1987-ben írták le. A későbbi elemzések alapján az APS hasznos markerének tartják, mert aKL negatív szérumban is kimutatható és infekciókban ritkábban jelenik meg, mint az aKL (280). A prothrombin elleni antitestet (aPT) annak kapcsán fedezték fel, hogy LA pozitív betegekben hypoprothrombinaemia jeleit észlelték, melynek hátterében a faktor II és az ellene képződött aPT kötődésekor kialakuló immunkomplex gyors eliminációja állt (281). Az annexin Ca-függő foszfolipid kötő fehérje. Vérrrel érintkező sejtekben – thrombocytákban, trophoblast- és endothelsejtekben – található általában, illetve apoptotikus sejtek is megjelenítik. Gátolja a véralvadást, emellett valószínűleg több sejtszintű funkcióban szerepet játszik (282,283). Korábban saját munkacsoportunk és mások is összefüggést találtak az APS klinikai tüneti és az aANX között (31). Bár ezek alapján úgy tűnik, hogy a ritka aPL-eknek kóroki szerepük lehet APS-ban, jelenlétüket és klinikai jelentőségüket nem vizsgálták szisztematikusan APS-val társuló és APS negatív lupusban. Doktori munkámban 85 SLE-s betegben végzett ritka aPL meghatározás eredményeit ismertetem, mely szerint ebben a betegcsoportban gyakoriságuk alulmaradt a korábban közöltekhez képest (aPS 45-53%, aPT 35-56/, aANX 19-29% körüli volt),

minden bizonnyal a hosszú betegségfennállás és a következményes alacsony SLE aktivitás miatt. Ezt erősíti meg az is, hogy a klasszikus aPL-ek frekvenciája is alulmaradt saját korábbi eredményeikhez viszonyítva is. Oka lehet az irodalomtól eltérő adatoknak az is, hogy a betegcsoportok más módon sem összehasonlíthatók. Volt, aki APS-s betegekben, mások artériás/és vagy vénás trombosison átesettek körében elemezték a ritka aPL-ek gyakoriságát (284). Kevés adat állt rendelkezésre szelektálatlan SLE-s betegekről e tekintetben. Eredményeink, bár az egyes csoportokba jutó betegek kis száma miatt statisztikai értelemben korlátozottan értékelhetők, arra utalnak, hogy a ritka aPL-ek koncentrációja és pozitivitása is korrelál egymással és a hagyományos aPL-ek koncentrációjával és jelenlétével, továbbá az APS tüneteivel, tovább növelve azok gyakoriságát még hagyományos aPL pozitív betegekben is. Irodalmi adatok azt jelzik, hogy ritka aPL antitest aKL és LA negatív betegekben is kimutatható lehet (283). Saját anyagunkban egy olyan beteget találtunk, aki sem korábban, sem az aktuális vizsgálat során nem volt hagyományos aPL pozitív, viszont IgG aPT-t tudtunk kimutatni. Ennek a betegnek ISZB-e, valvulopathiája volt és habituális spontán vetélő volt. További 6 betegben a ritka aPL meghatározással egy időben hagyományos aPL nem volt kimutatató, de korábban igen. Az 1. betegnél ISZB, valvulopathia és thrombocytopenia igazolódott, a 2.-nál mélyvéna thrombosis, a 3. betegnél szintén valvulopathia, a 4.-nél Raynaud szindróma, 2 betegben pedig nem alakult ki és korábban sem volt APS-asszociált tünet. Az eredmények szerint, ha a rutin vizsgálatokkal nem kapunk választ a beteg klinikai tüneteinek magyarázatára, érdemes tovább vizsgálni és elvégezni a szokványos aPL meghatározáson túl a ritka aPL kimutatását is.

APS-s betegekben az aPL-eken túl antinukleáris antitestek is megjelenhetnek. Ez történhet anélkül, hogy klinikai tekintetben bármilyen jelentőségük volna, de lehet, hogy SLE-ba való kifutást vetítenek előre. Fentoni arról számolt be, hogy 7 PAPS-s beteg közül 3 SLE-ba futott ki (285). Gomez-Puerta retrospektív módon elemezte 128 szelektálatlan PAPS beteg sorsát. Átlagosan 8,2 év követés után a betegek 8%-ban definitív SLE, további 5%-ában lupus-like szindróma alakult ki (286). Saját munkacsoportunk későbbi közlése ezzel egyező eredményeket igazolt: 165 PAPS betegből 14 (8%) progrediált SLE-ba 9.5 év átlagos követés után (156). Megfordítva a kérdést, jelen munka során mi SLE-s betegek közül emeltük ki a PAPS-val indulókat, 362 betegből 26 (7,2%) esetben előzte meg átlagosan 5,5 évvel a lupus kialakulását PAPS. Egy korábbi munkában legalább 5 éves követést javasolnak az APS primer jellegének biztos kimondásához (287). Saját betegeink, kimerítették az ajánlott 5 évet, sőt több beteg esetén a látencia a 10 évet is meghaladta. A

korábbi közlések nem terjednek ki arra, hogy PAPS betegek körében melyek azok a prediktív tényezők, amelyek SLE-ba való kifizutást vetítenek előre. Az már jól ismert – és jelen eredményeik is megerősítették –, hogy ha SLE-hoz szekunder APS társul, megváltozik a lupus kórlefolyása, gyakrabban alakulnak ki thromboticus események. Kevés adat áll viszont arról rendelkezésre arról, hogy a primer és az SLE-hoz társuló szekunder APS sajátosságai azonosak, vagy eltérőek-e. Munkacsoportunk korábban azt igazolta, hogy lupusban a cerebrovascularis események száma szignifikánsan magasabb, mint PAPS-ban (288). Jelen eredményeink azt igazolták, hogy ha az SLE nem társul APS-val (SLE), vagy ha APS-val társul és az megelőzi (PAPS+SLE) vagy követi (SLE+ SAPS) a lupust, mindkét kórkép sajátosságai megváltoznak. Nevezetesen a PAPS+APS csoportban több a thromboticus tünet, különösen a kóros kimenetelű terhesség, amely még az SLE+ SAPS csoporthoz képest is szignifikánsan gyakoribb. Kevesebb az aktív periódusok száma, míg a tisztán SLE-sok között gyakrabban fordul elő proliferatív (WHO III+IV) lupus nephritis, nagyobb a napi szteroid igény és több beteg szorul ciklofoszfamidra. Ezek a megfigyelések felvetik annak a lehetőségét, hogy a PAPS lehet az SLE előfutára, de önálló betegséggént társulhat is hozzá. Ebben az esetben mindkét betegség eredeti kórlefolyása és sajátosságai megváltoznak.

Megfigyeléseinket követően a független társulás lehetőségét és lehetséges okait Shoenfeld is elemezte (289). Mivel magunk nem találtunk különbséget az aPL profilban felmerült, hogy az eltérő klinikai fenotípusok hátterében eltérő genetikai meghatározottság áll. Korábbi irodalmi adatok már ismerették, hogy mely HLA allélekkel mutat asszociációt az SLE és az APS, azonban ezek társulása esetén nem állt rendelkezésre adat (290-295). Igazoltuk, hogy a HLADRB1 és HLA-DQB1 allélok eltérő gyakorisággal voltak jelen az egyes csoportok betegei között. Az SLE-ban gyakori HLA-DRB1*03 és –DQB1*0201 allélok a PAPS+SLE csoportban szignifikánsan ritkábban voltak kimutathatók, míg az APS-hoz asszociált HLA-DRB1*04 és a –DRB1*13 allél gyakoribb volt ebben a betegcsoportban. A HLA-DQB1 allélok közül a DQB1*0301 ritka volt a PAPS+SLE-ban, míg a DQB1*0302 és DQB1*06 allélok gyakrabban voltak kimutatatók a többi csoporthoz és kontrollhoz képest. A HLA-DRB4 allél, melyet APS-ban írnak le, gyakoribb volt mind a primer, mind a szekunder APS-s lupusos betegek között a csak SLE-sokhoz és kontrollhoz viszonyítva. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy a klinikumban észlelt fenotípusos különbségek legalább részben magyarázhatók az MHC gének kifejeződésében észlelt különbségekkel, a HLA-DRB1 és -DQB1 allélok eltérő frekvenciájával. Másrésről viszont a hasonló fenotípus ellenére a PAPS+SLE és az SLE+SAPS csoportok genetikai

hátterében is volt különbség. Ennek ellenére nem zárják ki eredményeink annak a lehetőségét, hogy az APS önálló betegségként társulhat az SLE-hoz, de annak egyik manifesztációjaként is kialakulhat. A kérdés megválaszolásához szükséges lesz egyéb fogékonysági gének vizsgálata. SLE részéről pl. a komplement, komplement receptorok, Fc γ receptorok polimorfizmusának, az apoptózisban és az eltakarításban résztvevő molekulák szabályozásában részt vevő gének, míg APS részéről ugyancsak az Fc γ receptorok, illetve a β 2GPI polimorfizmusának elemzése tűnik kézenfekvőnek.

5.3. Osteoporosis előfordulása és kockázati tényezői SLE-ban

Doktori munkámban SLE-s nők és férfiak körében elemeztem az osteoporosis gyakoriságát, illetve a BMD értékek összefüggését demográfiai, SLE-specifikus, terápia-asszociált paraméterekkel, hormon- és csont-biokémiai marker szintekkel. Nők vonatkozásában magasabb osteopenia és osteoporosis prevalenciát találtam mind az ágyéki gerincen (LS) (62% és 24%), mind a femurnyakon (FN) (48% és 5,5%) végzett mérések alapján ausztrál és norvég szerzőkhöz képest (296,297). Ennek oka részben geográfiai jellegű és feltehetőleg a magasabb napsütéses órák számával magyarázható, míg másik esetben eltérő táplálkozási szokások, nagyobb arányú halfogyasztás állhat a háttérben. Ha csak a menopausa előtti csoport adatait veszem figyelembe – annak érdekében, hogy annak zavaró hatását, illetve az összehasonlított csoportokon belüli eltérő arányának a hatását kiküszöböljem – az osteoporosis és osteopenia így is gyakoribbnak bizonyult az irodalomban közölt adatokhoz képest. Ennek oka lehet a premanopausás betegek eltérő száma a vizsgálatokban, az SLE eltérő súlyossága, valamint azt, hogy a betegek eltérő aránya krónikus szteroid szedő. Li az OP ritkább előfordulását eltérő kalcium anyagcserével magyarázta (169). Sinigaglia már magasabb OP arányt talált, nagyobb betegszámot is vizsgált és a betegek jelentős része szteroid szedő volt (298). Redlich a miénknél magasabb OP frekvenciát talált (299). Ezt azzal lehet magyaráznunk, hogy saját betegink döntően járóbeteg voltak, az SLE aktivitása összességében alacsony volt és ennek megfelelően a napi szteroid dózis relatíve alacsony. A kapott eredmény szerint a teljes betegcsoportban a napi és a kumulatív szteroid dózis csak az LS BMD-vel mutatott negatív korrelációt. Ennek egyik lehetséges oka, hogy a szteroid hatása kifejezettebben érvényesül a trabecularis csontokon. Az életkor és a BMD (LS és FN is) közötti korreláció is részben az évek során növekvő kumulatív szteroid dózissal is magyarázható. A

premenopausás csoportban viszont mind az LS, mind a FN BMD esetén szignifikáns negatív korreláció igazolódott a napi és kumulatív szteroid dózissal, hasonlóan Pons megfigyeléséhez (168). A szteroiddal kapcsolatban ismert, hogy már 7.5-10 mg/nap PED szteroidnak is negatív hatása van a csont anyagcserére, illetve az, hogy a legkifejezettebb csontvesztés az első 6-12 hónapban következik be. Hansen és más munkacsoportok nem tudtak összefüggést igazolni a szteroid dózis és a BMD értékek között (300), míg Pons (168) és mások az általam észleltekhöz hasonlóan, igen. Az ellentmondás oka ismét csak az lehet, hogy a vizsgált betegcsoportok nem vethetők össze, mert eltérő a betegszám, a menopausás status, a szteroidot szedők aránya, esetleg nemcsak nőkre vonatkozik a megfigyelés. A szteroid megítélése SLE-ban ennél sokkal komplexebb. Igaz, hogy napi 7.5 mg PED-nál magasabb szteroid bevitel mellett nő az OP kockázata, azonban a gyulladásos citokinek szintjének csökkentése, a mozgáskészség, funkcionális állapot javítása révén legalább ennyi haszonnal is járhat. Az érem harmadik oldala pedig az, hogy SLE-ban Dhillon az ösztradiol és metabolitjainak, valamint a 15α -hidroxiösztron és ösztriol fokozott 16α hidroxilációját észlelték, amely OP protektív hatású (166). Postmenopausás lupusos betegek között a FN és LS BMD a menopausa tartamának függvényben változott a várakozásnak megfelelően.

Ma már a postmenopauás OP pathomechanizmusáról sokkal többet tudunk. Az ösztrogén gátolja az osteoblastok általi RANK-L termelést, ezáltal csontreszorpció ellen hat. Menopausában a csökkenő ösztrogén szint következtében ez a gátló hatás marad el, relatív RANK-L túlsúly és fokozott csontvesztés jön létre (301). Nem találtam azonban összefüggést a BMD és egyéb paraméterek között, ú.m. az SLE tartama, súlyossága, megelőző citosztatikum szedés, a Steinbrocker-féle funkcionális stádium, pathológiás csonttörés. Ehhez hasonló eredményről számol be Dhillon, Kalla, Li, Hansen és Signaglia is (166, 167, 169, 298, 300). A Steinbrocker-féle funkcionális status kapcsán az egyre magatehetetlenebb betegek között alacsonyabb LS és FN BMD volt kimutatható. Ezzel ellentétben számos szerző nem talált ilyen összefüggést, de valamennyien csak I-II stádiumú betegeket vizsgáltak (167,168). Összességében jelen munka eredménye megerősíti, hogy SLE-s nők jelentős hányadában alakul ki osteopenia és osteoporosis, mely főként a trabeculáris csontot érinti. Az LS BMD korrelál a napi és a kumulatív szteroid dózissal, rosszabbak az eredmények súlyosabb funkcionális mozgásszervi status mellett és a menopausa után.

Ezért terveztünk egy egyéves, randomizált kettősvak, placebo kontrolllos tanulmányt postmeopausás, osteopeniás, SLE-s nőkben a transzdermális ösztrogénpótló

kezelés hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére. A munkaterv elkészítésekor a postmenopauás OP kezelésének első lépcsőjén a biszfoszfonátok mellett a hormonpótlás (HPK) szerepelt. A HPK érdekességét növelte az ösztrogének SLE-ban való ellentmondásos megítélése. Annak háttérében, hogy a SLE nőkben szignifikánsan gyakrabban manifesztálódik, mint férfiakban, biztosan szerepet játszanak hormonális hatások is. Ezért sem hormon tartalmú fogamzásgátlót, sem HPK-t nem javasoltunk korábban SLE-s betegeknek. Felvetették azonban, hogy az ösztrogéneknek lehet kedvező hatása is, mint pl. a hatékony fogamzásgátlás (a terhesség nem veszélytelen kiviselésével szemben), a perimenstruális ciklikus fellobbanások, vagy a citosztatikum által provokált korai petefészek kimerülés kivédése. Egy eset-kontrollált tanulmányban nem találtak különbséget a relapszus rátát illetően az OAC-t szedők és nem szedők között (302). A HPK sem abszolút ellenjavallt SLE-ban, ennek ellenére kevés adat állt rendelkezésre annak hatékonyságát és főként biztonságosságát illetően (172-175). Mivel ismert, hogy a lupus aktivitása fordítottan aránylik a betegség tartamhoz, valamint az, hogy a késő kezdetű lupus nem olyan florid, hozzánk hasonlóan Mok is feltételezte, hogy az SLE-s nők egy gondosan megválogatott csoportjában a HPK hatékony és biztonságos lehet (172). A két legfőbb aggály a lupus aktiválódása, illetve thromboticus komplikációk kialakulása. A kezelés bejezése után láttak napvilágot az NIH által felügyelt Women's Health Initiative tanulmány eredményei, melyet a kombinált ösztrogén+progeszteronpótló kezelést az addig is igazolt osteoporosisra gyakorolt hatékonysága ellenére felfüggesztettek halmozódó endometrium és emlőrákos esetek, valamint negatív cardiovascularis hatások miatt (170,171). Ennek ismertetében a HPK helye kérdésessé vált, mely vonatkozik a lupusos nőkre is. Vizsgálatunk közel egy időben indult a SELENA tanulmánnyal is, melyről később szereztünk tudomást (303). Eredményeink szerint, melyben külön kíváncsiak voltunk az ösztrogén transzdermális alkalmazásának hatásaira, mivel erre vonatkozóan korábbi adat nem volt ismert, a HPK hatékonynak bizonyult. Már a 6. hónapban szignifikáns különbség igazolódott a kezeltekben a kiindulási értékhez képest, valamint a placebo csoport értékeihez képest. A HPK hatása antireszorptív. Ennek megfelelően a kezeltekben csökkent az osteocalcin és a crosslaps szintje. A követési idő alatt egy betegnek sem aktiválódott a lupusa, az SLE-DAI, SLICC/ACR DI és a szteroid igény nem növekedett. Az immunszerológiai paraméterek sem vetítettek előre aktivitást. A kezelés végén ismételten végzett mammographia és részletes nőgyógyászati vizsgálat nem igazolt elváltozást. A kiesési arány mind a kezelt, mind a placebo csoportban magas volt. Az okok között leggyakrabban a HPK okozta ismert mellékhatások (mellfeszülés, vaginális vérzés)

emelhetők ki. Emellett cardiovascularis, thrombo-emboliás szövődmények (thrombosis, stroke, infarktus, hirtelen szívhalál) is előfordultak annak ellenére, hogy a thrombosis kockázati tényezők irányában igen részletes szűrővizsgálat alá vettük valamennyi betegünket a tanulmányba történő beválasztást megelőzően. Ilyen nem kívánt esemény azonban mindkét csoportban előfordult, mely alapján ezek összefüggése az alkalmazott készítménnyel megkérdőjelezhető. Felhívja továbbá a figyelmet arra, hogy az SLE-s betegek athero-thromboticus kockázata komplex, számos más tényező is befolyásolja. Az eredmények összességében arra utalnak, hogy SLE-s betegeknek a szokásosnál is nagyobb körülmétek mellett szabad indokolt esetben HPK-t alkalmazni.

SLE-s férfiakban a nőkével közel azonos arányban igazolódott osteoporosis (LS: 17,4%, FN: 4,3%), és hasonlóan a nőkhez itt is főként a trabecularis csont volt involvált. Ugyanakkor nem találtam szignifikáns különbséget egyik mérési helyen sem a BMD-t illetően az SLE- és kontroll férfiak között. Erre vonatkozó adatot korábban alig olvashattunk. Saját megfigyelésünkhöz hasonlóan Formiga sem talált különbséget a BMD-ben kontrollhoz képest (304). Nem talált továbbá összefüggést a betegség aktivitásával és tartamával sem csakúgy, mint mi. Ezzel ellentétben Gilboe összefüggést igazolt a csökkent BMD és magas SLE aktivitás között (297). Normálisnak igazolódott a csont-biokémiai markerek szintje is. Ismert, hogy az elnyújtott extrafiziológiás kortikoszteroid gátolja az osteoblastok szintetikus aktivitását. Ennek megfelelően negatív összefüggést mutattam ki a szteroid bevitel mértéke és a BSAP koncentrációja között. Alacsony DHEAS és tesztoszteron szintet találtam a betegek jelentős részében számos más szerzőhöz hasonlóan. Ennek magyarázata az lehet, hogy a szteroid terápia gátolja a DHEAS adrenális, valamint a tesztoszteron herében való szekrécióját. Ezt a fordított arányosságot a DHEAS és a napi szteroid dózis között sikerült is igazolni. Igen magas arányban igazolódott D-vitamin hiány. Ez alapján indokoltnak tűnt a D-vitamin ellátottság részletesebb elemzése.

5.4. D-vitamin és hiányának szerepe SLE-ban

Az SLE multifaktoriális betegség, melynek kialakulásában genetikai hajlam mellett környezeti faktoroknak jelentős szerepük van. Az utóbbi évtizedben terelődött ezek közül a figyelem a D-vitaminra (305). Számos in vitro vizsgálat igazolta sokrétű immun moduláns szerepét, mely döntően az autoimmunitás kialakulásával ellentétes irányba mutat (187-192, 306). A D-vitamin kedvező hatását igazolták számos experimentális autoimmun

állatmodellben is. Példaként, a kollagén-indukált arthritis tünetei enyhültek D-vitamin adagolására, illetve ha azt az immunizációt megelőzően adták, az állatok egy részében meggátolható volt a betegség létrejötte (307). MRL/lpr egérben D-vitamin hatására csökkent az SLE-s tünetek mértéke (308). Epidemiológiai megfigyelések a csökkent D-vitamin ellátottság szerepét erősítették meg számos autoimmun betegségben (RA, SM, T1 DM, SLE, NDC) (185). Jelen munkában az SLE-s betegek közel 80%-ában mértünk kórosan alacsony D-vitamin szintet. Ennek oka lehet a fényérzékenység miatti napfénykerülés, nem megfelelő táplálkozási szokások, gastro-intesztinális társbetegség következtében a D vitamin csökkent felszívódása, lupus nephritis, vagy súlyos májérintettség esetén a D3 vitamin aktiválódását eredményező hidroxilációs lépések zavara, vagy a szteroid kezelés (309). Cutolo alacsony D-vitamin szintet talált RA-es és SLE-s betegekben Európa különböző területein (185). Megfigyelése szerint az Egyenlítői től való távolságnál lényegesen nagyobb hatása volt a D-vitamin szintre a táplálékkal való D-vitamin bevitelnek, a hydroxychloroquin vagy szteroid terápiának és az SLE klinikai megjelenésének (310,311). Saját munkánkban összefüggést igazoltam az alacsony D-vitamin szint és a pericarditis, neuro-pszichiátriai tünetek, mélyvéna thrombosis jelenléte között. Több szerző is alacsony D- vitamin szintet talált SLE-ban, de nem tudtak összefüggést igazolni a betegség aktivitásával (312). Patel negatív korrelációt igazolt RA-ban a 28 ízületet figyelembe véve DAS28 aktivitási index és életminőséget jellemző HAQ pontszám között (313). Saját eredményeim szerint súlyosbodó D-vitamin hiány mellett növekszik az SLE-DAI. Ezt az összefüggést multicentrikus nemzetközi vizsgálatban is megerősítettük. Az aktivitással való összefüggés egyik lehetséges bizonyítéka az, hogy az immunszerológiai paraméterek közül a D-vitamin ellátottsággal ellentétesen változott az anti-dsDNA antitest koncentrációja, valamint negatív összefüggés volt kimutatható az anti-Sm szintjével is. Ritterhouse igazolta, hogy összefüggés áll fenn a D-vitamin hiány és az antitesttermelés (ANA) között nemcsak SLE-ban, hanem egészségesek között is. Megfigyelése szerint az INF α negatív korrelációt mutat a D-vitamin szinttel, valamint az SLE-s betegekben megjelenő autoantitest specificitások számával, vagyis a poliklonális B-sejt aktiváció mértékével. Ezt támasztja alá az is, hogy inverz összefüggés igazolható a D-vitamin szint és a B-sejt aktivitás mértékét jelző pERK-szint között (314). Ennek a kérdésnek egy másik aspektusa a D-vitamin elleni antitest kimutatása SLE-s betegek 4%-ában, mely pozitív korrelációt mutatott anti-dsDNA autoantissal. D-vitamin elleni antitest jelenlétében nem volt szignifikáns mértékben csökkent a szérumban 25-OH D-vitamin koncentrációja, amely arra utal, hogy a D-vitamin szint csökkenésnek az ellene termelődött

antitest csak az egyik lehetséges komponense. Ebben a nemzetközi kollaborációban végzett munkában antifoszfolipid szindrómás betegek 11%-ában volt D-vitamin elleni antitest kimutatható. Saját betegeink között nem találtam összefüggést aPL antitestek és a D-vitamin szint között, de összefüggés igazolódott a mélyvéna thrombosis, mint az APS szindróma egyik klinikai kritériuma között. Összességében a kapott eredmények megerősítik a csökkent D-vitamin szint lehetséges pathogenetikai szerepét SLE-ban.

A D-vitaminnak korábban elsődlegesen a kalcium anyagcserére kifejtett - és következményes csonthatásait - ismertük. Jelen munkában nem találtam összefüggést SLE-s férfiakban a BMD, illetve a csont-biokémiai markerek és a D-vitamin szint között annak ellenére, hogy a betegek 65,2%-ában különböző súlyosságú D-vitamin hiány állt fenn. Ez arra utal, hogy az osteoporosis kialakulása SLE-ban csakúgy, mint maga az alapbetegség több tényező együttes hatásán alapszik. Mára igazolást nyert, hogy a D-vitamin fontos sejtbioológiai feladatot lát el a sejtsztódás és -differentiálódás tekintetében, és összefüggés valószínűsíthető a D-vitamin hiány és a daganatok kialakulása között. SLE-ban ez egy érdekes és eddig nem vizsgált aspektusa a D-vitamin szerepének, melyet a jövőben szeretnék elemezni.

5.5. Daganatos morbiditás és mortalitás SLE-ban. A daganatok és SLE lehetséges kapcsolatának elemzése

A daganatok általános egészségügyi és társadalmi problémát jelentenek. Az érzékenyebb diagnosztikai lehetőségek és differenciáltabb terápiák ellenére a daganatos morbiditás és mortalitás folyamatosan növekvő tendenciát mutat (315). Számos közlemény tesz említést fokozott daganatos kockázatról autoimmun betegségekben, különösen Sjögren kórban, RA-ben és SLE-ban (316). A javuló lupusos túlélés következtében növekvő várható élettartam alapján valóban számítani kell a tumorok gyakoriságának növekedésére. Saját felmérésünkben 860 SLE-s beteg adatait elemezve a daganatok előfordulása 4.3% volt. Az irodalomban a daganat frekvenciára vonatkozó adatok ellentmondóak, 3.2-13.8%-nak találták. Mellemkjaer 1585 betegből 6.4%-ban talált tumort, ezen belül a NHL, a tüdőrák és a máj carcinoma gyakoribb előfordulását észlelte (200). Hasonló eredménnyel zárult egy másik multicentrikus tanulmány is, melyben 9547 SLE beteg adatait elemezték (198). Björndal 5715 SLE-s adatait tekintette át, 7,75%-ban alakult ki daganat. A NHL gyakorisága 3x-os volt a populációs adatokhoz képest, emellett a tüdő és laphám rákok bizonyultak gyakoribbnak (317). Nived ezen túl a húgyhólyag és

prostate rák fokozott kockázatáról is beszámolt (318). Ramsey-Goldman az emlő és tüdőrák magasabb kockázatát mutatta ki SLE-ban (319). Kanadai szerzők saját megfigyelésünkkel egyezően a NHL-t és a cervix rákot találták gyakoribbnak (320). Mivel mind a tumorok, mind az SLE gyakoriságát, sajátosságait, lefolyását környezeti és genetikai faktorok jelenősen befolyásolhatják, a valós kockázat megítélésére a SIR megadása tekinthető mérvadónak. Irodalmi adatok szerint összességében a tumorokra vonatkozó SIR SLE-ban 1.1 és 2.6 között változott. Magas SIR-t igazoltak tüdő, hepatocellularis, hematológiai és cervix tumorral kapcsolatban. Doktori munkámban végzett felmérés adatai nem igazoltak magas SIR-t az összes daganatra vonatkozóan, azonban a NHL és a cervix rák esetében ez igazolható volt. Szignifikánsan alacsony SIR-t igazoltam a bőrdaganatok vonatkozásában. A NHL és lupus összefüggését magunk és az irodalom is részletesen taglalja. Érdekes módon főként diffúz nagy B sejt lymphoma fordul elő gyakrabban. A felmerülő közös pathogenetikai útvonal alapján e két betegség társulása esetén a CD20 elleni monoklonális antitest kezelés kölcsönös előnyökkel járhat (321). Hodgkin kórra vonatkozóan Bernatsky szolgáltatott adatokat, a SIR 2,4 volt. Ugyancsak az EBV provokáló szerepét és kontrollálatlan B sejt proliferációt hozza fel magyarázatként (322). A tüdőrák vonatkozásában egy közel 9500 beteget felölelő tanulmányban 30 bronchus cc-t diagnosztizáltak. Leggyakoribb szövettani típus adenocarcinoma volt. A tumoros betegek 71% dohányos volt. Szerzők felvetik közös genetikai háttér (4p51.1-15.3 és 6p21), valamint a fibrosis lehetséges szerepét, melyről ismert, hogy 8-14x-es relatív kockázatnövekedést jelent (323). SLE-s betegekben a pneumonitis okozta fibrosis gyakorisága 9%-ra tehető (324). SLE-ban a rákszűrés során észlelt cervicalis dysplasia és hámatypia fokozott kockázatát igazolták (325, 326). Bernatsky 1015 SLE-s nő adatát elemezte. A cervixrák kialakulásáig átlagosan 9 év telt el a lupus felismerésétől. Pozitív összefüggést talált az STD és a hormonális fogamzásgátlók szedésével. Igazolta továbbá az immunuszuppresszív szerek provokáló szerepét, melyek mellett a lokális nyálkahártya-védelem sérülése gyakoribb HPV, Chlamydia infekció előfordulását eredményezheti (327). Egy 871 SLE-s nőre kiterjedő tanulmányban az emlőrákkal kapcsolatos SIR 2,1, melyet nem tudtak egyértelműen magyarázni a családi és a reprodukciós anamnézissel, sem a fokozott exogén ösztrogén bevitellel. Felmerül az ösztrogénreceptor polimorfizmusának és kóros ösztrogén metabolizmus lehetséges szerepe (328). Saját betegeink között a bőrrák alacsonyabb előfordulását azzal magyarázzuk, hogy a fényérzékenység miatt a betegek jelentős része kerüli a napfényt, illetve megfelelő fényvédő externát alkalmaz, ennek következtében az UV sugárzás káros hatása alól

mentesülnek. Érdekes azonban, hogy az UV sugárzásnak van egy szűk spektruma, az UVA1, amelynek korábbi munkában kifejezetten kedvező hatását igazoltuk SLE-ban (329).

A daganatok jelentkezését késői komplikációként vártuk, hiszen a krónikus célszervkárosodás jellemzésére szolgáló SLICC/ACR DI egyik pontját a tumorok jelentik. Ezzel szemben az találtam, hogy a tumorok közel 50%-ban az SLE első 10 évében alakulnak ki. Bernatsky ennél is korábban, az első éven belül találta magasnak a daganatokat (198). Saját munkámban, legkorábban a NHL jelentkezését észleltem. Felmerül, hogy paraneopláziás szindróma részeként alakult-e ki az SLE, hiszen a malignus B sejtek is termelhetnek autoantitest tulajdonságú immunglobulint. Ugyanakkor korai tumoros eseteinkben az SLE súlyosabb volt és agresszívabb immunszuppresszív kezelésben is részesültek a betegek, habár a teljes SLE-s populáción belül nem tudunk összefüggést igazolni a daganatok és az immunszuppresszív terápia között. Összességében elmondható, hogy SLE-s betegek fokozott daganat rizikónak vannak kitéve, különösen a NHL-t illetően, mely ráadásul tüneteiben is hasonló lehet, ezért differenciál diagnosztikai problémát is jelent. A betegek szoros követése és indokolt esetben részletes tumor irányú kivizsgálás szükséges.

5.6. Tumor-asszociált antigének jelentősége SLE-ban

A TAA-ek fontos szerepe a tumorok növekedése és a metasztázisképzés. Legtöbbjük szénhidrát oldalláncok révén sejtadhéziós molekulaként működik. Ezen sajátosságuk következtében segítik a gyulladásos leukocyták és az endothel sejtek kapcsolódását is, mivel a leukocyták bizonyos csoportjai is megjelenítik felszínükön ezeket a molekulákat (330,331). Habár számos autoimmun betegségben, köztük SLE-ban is leírták már a TAA-ek emelkedett szérumszintjét, illetve egy közleményben beszámoltak arról, hogy a CA 125 koncentrációja exsudatív pleuritis-szel mutatott korrelációt, patológiás szerepük még nem mindenben tisztázott (211, 213). Doktori munkámban a TAA-ek közül meghatároztuk SLE-s betegekben a CEA (colon, pancreas és bronchus rák marker), a CA15-3 (emlőrákban jellemző), a CA19-9 (colon, pancreas és epűt daganat marker), a CA125 (ovarium tumor marker) és a CA72-4 (GI, ovarium, tüdőrák marker) szérumszintjét és a pozitív tesztek eredményét normál kontrollhoz képest. A CA 72-4 kivételével a többi TAA ismert adhéziós sajátosságú molekula. Kontrollhoz viszonyítva a

CA15-3 kivételével szignifikánsan több SLE-s volt tumormarker pozitív, azonban a szérumszintekben nem volt számottevő különbség. Nem tudtuk igazolni a CA125 koncentráció magasabb voltát sem, azonban pozitív korreláció igazolódott a CA125 szint és az SLE-DAI (mint az SLE aktivitásának jellemzésére alkalmas komplex pontrendszer) között, mely felveti a CA125 gyulladásban betöltött jelentőségét, továbbá a CA125, mint aktivitási biomarker alkalmazásának lehetőségét SLE-ban. Ugyancsak a TAA-k gyulladásban betöltött szerepét erősíti meg az a tény, hogy több, az Eredmények fejezetben részletesen felsorolt TAA koncentrációja között pozitív korreláció igazolódott. A szervi tünetek közül egyedül a központi idegrendszeri manifesztáció és a CA72-4 között volt korreláció igazolható. Ennek jelentősége nem ismert. Ez a molekula ugyan nem bír szénhidrát oldalláncokkal és eddig a sejtadhézióban nem volt igazolt szerepe, mégis felmerül, hogy jelentősége lehet a sejtek (akár tumoros sejtek, akár gyulladásos sejtek) vér- vagy gáton való átjutásában. Érdekes, hogy éppen a CA 72-4-hez asszociálható tumorok közül a bronchus és ovarium daganatok is viszonylag gyakran adnak agyi áttétet (332). A TAA-ek és az autoimmun betegségek kapcsolata egy új terület, amelynek további vizsgálatai mind a TAA-ek sokszínűbb sejtbiológiai funkcióit, mind az autoimmun betegségek pathogenezisét világíthatják meg eddig nem ismert összefüggésben.

6. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Elsőként végeztünk komplex felmérést SLE-s betegek cardiovascularis állapotáról és a szív-érrendszeri betegségek rizikófaktorairól, amely közel 50%-os cardio- és cerebrovascularis morbiditást igazolt. Ennek hátterében 75-33% gyakorisággal hagyományos kockázati tényezők – obesitas, dohányzás, magas homocisztein szint, hypertonia, dyslipidaemia – állnak.

2. Elsőként igazoltunk SLE-s betegekben összefüggést a csökkent paraoxonáz aktivitás és a macrovascularis szív-érrendszeri betegségek, valamint a microcirculatio zavarával járó Raynaud szindróma között. Ez arra utal, hogy a csökkent PON1 aktivitás az atherosclerosis és más vascularis betegségek pathogenesisében jelentős oxidatív stressz egyik tényezője lehet.

3. Elsőként igazoltuk normális arilészteráz aktivitás, valamint kontrollhoz képest csökkent LDL-re és ApoAI-re korrigált specifikus PON1 aktivitás alapján, hogy a paraoxonáz aktivitás csökkenés hátterében nem az enzim mennyiségének csökkenése, és nem a lipid szintek változása áll. Elsőként írtuk le, hogy kontrollal ellentétben SLE-ban nem mutatható ki nagy aktivitású BB fenotípus, és ez a csökkent PON1 aktivitás genetikai hátterében mutatókozó különbségre utal.

4. Elsőként mutattuk ki, hogy SLE-ban egészséges kontrollhoz képest az áramlás-mediált vasodilatatio csökkenése ellenére a nitrát-mediált vasodilatatio megtartott. Ez alapján az FMD csökkenés az endothel funkciózavar korai markere lehet. Igazoltuk, hogy az FMD csökkenés csakúgy, mint az artéria carotis communis intima-media vastagsága összefügg a cardiovascularis szövődmények jelenlétével. Igazoltuk, hogy mindhárom paraméter (FMD, NMD és ccIMT) az életkor függvényében változik. Az FMD negatív korrelációt mutat normál kontrollban is, de az SLE-s betegek értéke mindvégig alatta marad a kontrollokénak.

5. Elsőként határoztuk meg SLE-ban a lipoprotein (a) szintjét főként a lupus nephritis vonatkozásában, amely rámutatott, hogy az átlagpopulációban közölt irodalmi 6%-kal ellentétben lupus nephritises betegek 13%-ában mutatható ki 300 mg/l értéket meghaladó

Lp(a) szint. Ez egyik oka lehet annak, hogy lupus nephritises betegekben szignifikánsan gyakoribb volt az ischaemiás szívbetegség és a mélyvéna thrombosis.

6. Igazoltuk, hogy SLE-ban a betegek 2/3-ában mutatható ki antifoszfolipid antitest, melyek jelenlétét az esetek felében thromboticus esemény, azaz definitív antifoszfolipid szindróma kíséri. Elsőként igazoltuk, hogy klinikai tünet gyakrabban jelentkezik lupus antikoaguláns jelenlétében, tartósan magas aPL titer és többszörös antifoszfolipid antitest pozitivitás esetén, valamint ha a betegnek már volt korábban thromboticus manifesztációja. Ez utóbbi még adekvát anti-thromboticus kezelés ellenére is igaz. Elsőként igazoltuk, hogy tünetmentes aPL pozitív betegek primer aszpirin profilaxisa csökkenti a klinikai szövődmények jelentkezését. Elsőként közöltük, hogy ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek, jelen munkában a foszfatidil-szerin elleni AT, hagyományos aPL jelenlétében is tovább fokozza a thromboticus szövődmények gyakoriságát. Ez utóbbiak hiányában pedig a thromboticus események magyarázatául szolgálhat.

7. Igazoltuk, hogy SLE-s betegek 7,6%-ában a lupus kialakulását átlagosan 5,5 évvel primer antifoszfolipid szindróma előzheti meg. Elsőként vetettük fel annak lehetőségét, hogy az APS nem a lupus manifesztációjaként jön létre, hanem önálló betegséggént társul az SLE-hoz. Ilyen esetben alacsonyabb a gyulladásos aktivitás (SLE-DAI, proliferatív lupus nephritis, hospitalizációs-, ciklofoszfamid- és szteroidigény), de gyakoribbak a thromboticus események. Elsőként írtuk le, hogy a magzatvesztés még az SLE után kialakuló szekunder APS-hoz viszonyítva is szignifikánsan nagyobb arányú. Elsőként igazoltuk, hogy az SLE-t megelőző PASP-ban a HLA-DRB1 és -DQB1 allélok gyakorisága nem hasonlít a csak SLE-s betegekéhez, de eltér a szekunder APS-ban észleltektől is.

8. Elsőként végeztünk hazai SLE-s betegcsoportban komplex felmérést a csont-anyagsere vonatkozásában elemezve a BMD mellett a csontbiokémiai markerek alakulását is összefüggésben endocrin és lupus-specifikus tényezőkkel, valamint a szteroid terápiával. Igazoltuk, hogy SLE-s férfiakban az alacsony D-vitamin ellátottság, tesztoszteron és DHEAS szintek ellenére a BMD nem csökkent szignifikáns mértékben a kontrollokhoz képest, és nem mutatott összefüggést az SLE aktivitásával, tartamával és az alkalmazott szteroid dózissal sem. SLE-s nőkben megerősítettük, hogy növeli az OP gyakoriságát a magasabb életkor és a post-menopausás állapot. Menopausa előtt a BMD csökkenés szignifikáns mértékben korrelál a szteroid dóziséval. Elsőként szolgáltatunk adatot post-menopausás SLE-s nőkben egyéves, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált

tanulmány során a transzdermális hormon (öszradiol)- pótlás effektív csonthatásáról, valamint annak lupusra és thromboticus szövődményekre vonatkozó biztonságosságáról.

9. Nemzetközi együttműködés keretében elsőként igazoltunk negatív korrelációt a 25-OH D-vitamin szint és az SLE aktivitása (SLE-DAI (2K) és ECLAM) között. Elsőként mutattunk ki D-vitamin elleni antitestet SLE-s betegek szérumból, amely anti-DNS antitest jelenlétével asszociálódott. Hazai SLE-s betegpopulációban elsőként igazoltunk a betegek 80%-ában különböző mértékű D-vitamin hiányt nyári időszakban, amely összefüggést mutat az ANA pozitivitás, pericarditis, neuro-pszichiátriai tünetek és a mélyvéna thrombosis jelenlétével. Megerősítettük, hogy a D-vitamin ellátottság súlyosbodásával növekszik az aDNS koncentráció és az SLE-DAI.

10. Elsőként tanulmányoztuk nemzetközi mércével is reprezentatívnak ítélt 860 fő hazai SLE-s betegcsoportban a daganatos morbiditást és mortalitást, amely mindkettő növekvő tendenciáját igazolta. Igazoltuk, hogy a tumorok a betegek közel felében korán, az SLE első 10 évében alakulnak ki. Legkorábban hepato-biliaris, tüdő, bőr és hematológiai daganatok jelentkezését észleltük. Leggyakoribb az emlőrák volt, de a standardizált incidencia ráta szerint a népesség egészéhez viszonyítva a non-Hodgkin lymphomák és a cervix rák prevalenciája magasabb. Magyarországon elsőként vizsgáltuk tumor-asszociált antigének szintjét, gyakoriságát és jelentőségét SLE-ban. Szignifikáns mértékben több volt CEA, CA 19-9, CA 125, CA 72-4 pozitív tesztek aránya SLE-ban, mint a kontrollban. A CA 125 az SLE aktivitásával (SLE-DAI), a CA 72-4 pedig központi idegrendszeri tünetek jelenlétével mutatott összefüggést.

7. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Eredményeink közül a klinikai gyakorlatban közvetlenül is hasznosíthatónak az alábbiakat véljük a szisztémás lupus erythematosus vonatkozásában:

- SLE-s betegekben – főként veseérintettség esetén - indokolt rendszeres és komplex cardiovascularis állapotfelmérés, a szív-érrendszeri betegségek agresszív primer és szekunder prevenciója, a rizikó faktorok – különösképpen a szérum lipidek és a vérnyomás - következetes ellenőrzése, erőteljes csökkentése diétás és életmódbeli változásokkal, illetve gyógyszeres kezeléssel. Ez csökkentheti a cardiovascularis és az össz mortalitást.
- Az áramás-mediált vasodilatatio mérése alkalmas lehet az endothel funkciózavarának korai igazolására, amely segítséget nyújthat a magas cardiovascularis kockázatú betegek kiemelésében. Az exogén nitrát bevitelre adott normális vasodilatatio terápiás lehetőséget rejt magában főként coronaria betegség esetén, kivédve a vasoconstrictio által előidézett akut szituációkat. A paraoxonáz aktivitás meghatározása az oxidatív stressz mértékének egyik biokémiai markere lehet.
- Primer antifoszfolipid szindrómás betegek követése szükséges SLE-ba való progresszió időben történő felismerése céljából. Az SLE-s betegekben viszont indokolt az aPL-ek rendszeres szűrése – amelyből a lupus antikoaguláns nemzetközi ajánlásnak megfelelő laboratóriumi diagnosztikája sem hiányozhat –, mivel az SLE klasszifikációs kritériumai között is szerepelnek, a kórlefolyás során bármikor megjelenhetnek, jelenlétük 50%-ban a prognózist jelentős mértékben rontó atherothromboticus eseményekkel szövődik, így terápiás konzekvenciával is járnak. APS-val szövődött esetekben olyan prognosztikai paramétereket kell keresnünk, amelyek segítségével az adekvát kezelés ellenére is fokozott rizikójú betegcsoport beazonosítása és kiemelése lehetővé válik. Különösen ebben a betegcsoportban nélkülözhetetlen újabb terápiás támadáspontok kutatása. A tartósan aPL pozitív betegekben ajánlott primer aszpirin profilaxis.
- Javasolt SLE-s férfiak és nők évenkénti osteodensitometriás ellenőrzése. Nőkben főként a menopausában, előtte pedig tartós szteroid szedőkben. Tanulmányozni kell a már igazoltakon túl más lehetséges rizikófaktorokat. Célszerű a D-vitamin status

felmérése és szükség esetén szubsztitúció. Ez csökkentheti az SLE aktivitását is. Igazolni kell az alkalmazható antiporotikumok hatékonyságát és biztonságosságát SLE-ban.

- Az SLE-sek körében végzett felmérés eredményei alapján magasabb tumor kockázattal kell számolnunk, ezért a betegek időszakos szűrése, gyanú esetén szigorúbb kritériumok alapján történő átvizsgálása javasolt. Törekedni kell a daganatok és az SLE asszociációját eredményező folyamatok, faktorok szerepének minél alaposabb feltárára. Bár direkt összefüggést sem mi, sem az irodalomban nem tudtak igazolni a daganatok jelentkezése és az SLE kezelésben alkalmazott immunszuppresszív kezelés között, törekedni kell a terápia optimalizálására.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt köszönettel tartozom Szegedi Gyula akadémikus úrnak azért, hogy friss diplomásként lehetővé tette az orvosi munkám megkezdését és folyamatos végzését a DEOEC (DOTE) III. sz. Belgyógyászati Klinikán, valamint azért, hogy nemcsak a belgyógyászat szépségére tanított meg, hanem elkötelezetté tett az immunológia, mint az orvostudomány egyik legizgalmasabb ága iránt. Vezetése alatt a klinikán, e területen a legmagasabb szintű elméleti és gyakorlati ismeretekre tehettem szert. Köszönettel tartozom azért a bizalomért is, hogy a számára korábban legértékesebbnek ítélt és saját gondozása alatt álló SLE-s betegek gondozásával bízott meg. Kutatómunkámat mindvégig figyelemmel kísérte és hasznos tanácsaival, ötleteivel jelentős mértékben elősegítette tudományos pályafutásom előmenetelét.

Köszönettel tartozom Bakó Gyula és Zeher Margit professzoroknak, akik lehetővé tették, hogy a megkezdett munkát a vezetésük alatt tovább folytathattam a klinikán. Hálával tartozom Poór Gyula professzornak, amiért alkalmasnak ítélt és lehetőséget teremtett arra, hogy új területeken és az immunológián, reumatológián belül is sokkal általánosabb értelemben, vezetőként tehessem próbára megszerzett tudásomat. Karádi István professzornak köszönöm, hogy a vezetésé alatt álló SE III. sz. Belgyógyászati Klinikához akkreditált Rematológiai Tanszéki Csoporton belül docensi pályázatomat elfogadva lehetővé tette, hogy bekerüljek a Semmelweis Egyetem oktatói közé, és hogy részben maradhassak a belgyógyászat kötelékében.

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezésem elkészítésében Kávai Mária professzornőnek tartozom köszönettel. Tudományos munkám és az igényes kutatás iránti elkötelezettség megalapozásáért tudományos diákköri témavezetőmnek, Szabolcs Márton tanár úrnak tartozom (*post humus* is) hálával. Az alapvető labordiagnosztikai módszerek elméletének megismertetéséért és precíz kivitelezésének megköveteléséért Muszbek László akadémikusnak ezúton mondok köszönetet. Az elsajátított ismereteknek későbbi gyakorló orvosi, klinikusi munkám során vettem felbecsülhetetlen hasznát.

Hálával tarozom Sonkoly Ildikónak (*post humus*), akitől rendezett és hálásan együttműködő betegcsoport gondozását vehettem át. Hálás vagyok pályatársaimnak is, Szekanecz Zoltán, Soltész Pál és Illés Árpád professzoroknak, valamint Szűcs Gabriella tanárnőnek, akikkel kialakult egészséges, baráti versenyszellem mindünket előbbre juttatott.

Szeretettel köszönöm meg Tarr Tünde és Szekanecz Éva fáradhatatlan munkáját. Az általuk vezetésem alatt elkészített PhD megkönnyítette a doktori értekezésem egyes fejezetinek megírását. Köszönöm a kitartó munkát TDK hallgatóimnak is (főként Kocsis Zsoltnak, Bótyik Balázsnak, Györfy Bertalannak, Buda Bernadettnek és Fazekas Brigittának), akik a doktori értekezésem egy-egy fejezetéhez kapcsolódó munkájukkal nagyban elősegítették annak megszületését. Bazsó Anna jelenlegi PhD hallgatómat köszönet illet, mert munkája révén új kutatási területek iránt is nyitottá váltam.

A vascularis vizsgálatok elvégzéséért Soltész Pál professzor úrnak és munkatársainak (Kerekes Györgynek, Végh Juditnak, Dér Henriettának – DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Cardiovascularis Részleg), a genetikai vizsgálatok elvégzéséért Kapitány Anikónak, az antifoszfolipid antitestek meghatározásának kidolgozásáért Lakos Gabriellának, az immunlaboratóriumi vizsgálatok elvégzéséért és az előzőekben felsoroltak lehetővé tételéért Sipka Sándor professzor úrnak (DEOEC Regionális Immunológiai Laboratórium) tartozom köszönettel. Az osteodensitometriás vizsgálatokért hálás vagyok Balogh Ádám tanár úrnak és Bhattoa Harjit Palnak (DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Regionális Osteoporosis Centrum). A rutin labordiagnosztikai vizsgálatok elvégzéséért és a tumorantigének méréséért a Laboratóriumi Medicina Intézet (korábban Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet) jelenlegi és korábbi vezetőjének, Kappelmayer János és Muszbek László professzoroknak és munkatársaiknak.

A nemzetközi együttműködésben való részvételért köszönettel tartozom Ricard Cervera professzornak, az Europhospholipid Project lelkes vezetőjének, valamint Tom Swaak és Hans Nossent professzoroknak az EULAR/ESCISIT által koordinált lupusos vizsgálatokba történő befogadásért. Nagyon hálás vagyok Yehuda Shoenfeld professzornak, aki kutatómunkámat elismeréssel illeti és lehetővé tette, hogy egy általa koordinált nemzetközi kutatócsoport részese legyek.

Hálás vagyok cikkeim társszerzőinek, minden jelenlegi és volt munkatársamnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez.

Végezetül hálás vagyok orvos szüleimnek és testvéremnek, amiért példamutatással előttem jártak, hittek képességeimben és feltétel nélkül támogattak a munkám és életem során. Köszönöm fiamnak, Pék Marcellnek, hogy szeretetével végig mellettem állt.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. **Kiss E**: Szisztémás lupus erythematosus. In: A reumatológia tankönyve. Ed.: Poór Gy, Medicina, 2008, 156-163. (ISBN 978 963 226 152 2)
2. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disorder. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 826-836.
3. Yang Y, Lhotta K, Chung EK, Eder P, Neumair F, Yu CY. Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2004; 173: 2803-2814.
4. Raman K, Mohan C. Genetic underpinnings of autoimmunity –lessons from studies in arthritis, diabetes, lupus and multiple sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:651-659.
5. Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 513-521.
6. Crow MK, Kirou KA, Wohlgemut J. Microarray analysis of interferon-regulated genes in SLE. *Autoimmunity* 2004; 36: 481-490.
7. Centola M, Szekanecz Z, **Kiss E**, Zeher M, Szegedi G, Nakken B, Szodoray P: Gene expression profiles of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3: 797-806.
8. **Kiss E**, Gergely P, Szegedi Gy: Újabb ismeretek a szisztémás lupus erythematosusról. *LAM* 2005; 15: 280-289.
9. Choi J, Kim ST, Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 651-657.
10. Jacob N, Stohl W. Autoantibody-dependent and autoantibody-independent roles for B cells in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Autoimmunity* 2010; 43: 84-97.
11. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chaara W, Geri G, Zahr N, et al. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R221. [Epub ahead of print]
12. Pan HF, Leng RX, Feng CC, Li XP, Chen GM, Li BZ, et al. Expression profiles of Th17 pathway related genes in human systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 391-399.
13. Alunno A, Bartoloni E, Bistoni O, Nocentini G, Ronchetti S, Caterbi S, et al. Balance between regulatory T and Th17 cells in systemic lupus erythematosus: the old and the new. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:823085. doi: 10.1155/2012/823085.
14. Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 744-755.
15. Csipo I, **Kiss E**, Bako E, Szegedi G, Kawai M. Soluble complement receptor 1 (CD35) bound to immune complexes in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2950-2951.
16. Csipo I, Barath S, **Kiss E**, Szucs G, Szegedi G, Kawai M. Determination of ligand binding capacity of soluble Fc gamma RII and Fc gamma RIII in sera of patients with SLE. *Autoimmunity* 2007; 40:165-168.
17. Elkon KB, Santer DM. Complement, interferon and lupus. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 665-670.

18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
20. Czirják L, **Kiss E**, Kiss Gy Cs, Szegedi Gy. Növekszik-e az autoimmun kórképű betegek száma, az autoimmun betegségek előfordulása? *Orv Hetil* 2007;148 (Suppl 1): 17-20.
21. Tarr T, **Kiss E**, Szegedi Gy, Zeher M: Rövid és hosszú távú túlélés, valamint a halálokok elemzése szisztémás lupus erythematosusban. *LAM* 2011; 21: 185-192.
22. **Kiss E**, Regéczy N, Sonkoly I, Karányi Zs, Szegedi Gy: Túlélési adatok systemas lupus erythematosusban. *Magyar Belorv Arch.* 1998; 4: 237-242.
23. **Kiss E**, Regéczy N, Szegedi G: Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single center. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 171-178.
24. Szegedi Gy, Bobory J, Kauk Gy, Leövey A, Petrányi Gy. A szisztémás lupus erythematosusos betegek gondozásának és gyógyításának 20 éves tapasztalata. *Magyar Belorv Arch (Suppl. Autoimmun betegségek)* 1973; 8: 189-204.
25. Leövey A, Szegedi Gy, Bonory J, Révényi I. Experimental hydralazine induced erythematoses of the guinea pig. *Acta Rheum Scand* 1967; 13: 119-122.
26. Sonkoly I, Szegedi Gy. Anti-DNS, szérum összkomplement és C3 komplement komponens szintek alakulása lupus erythematosusban szenvedő betegekben, összefüggésben a betegség súlyosságával és klinikai aktivitásával. *Magyar Reumatol* 1986; 27: 85-91.
27. Nagy G, Brozik M, Varga L, Füst G, Kirschfink M, **Kiss E** et al. Usefulness of detection of complement activation products in evaluating SLE activity. *Lupus* 1999; 8: 1-7.
28. Sonkoly I, Szolnoki E, Nagy J, Szegedi Gy. Időskori szisztémás lupus erythematosus. *Magyar Reumatol* 1990; 31: 19-25.
29. Soltész P, Sonkoly I, **Kiss E**, Horváth A, Szegedi Gy. Foszfolipid ellenes autoantitestek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban. *Magyar Belorv Arch* 1998; 42: 97-103.
30. Lakos G, **Kiss E**, Regeczi N, Tarján P, Soltesz P, Zeher M et al. Isotype distribution and clinical relevance of anti- β 2-glycoprotein I antibodies: importance of IgA isotype. *Clin Exp Immunol* 1999; 117: 574-579.
31. Lakos G, **Kiss E**, Regeczi N, Tarjan P, Soltesz P, Zeher M et al. Antiprothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2000; 27: 924-929.
32. Regeczi N, Lakos G, Balogh I, Ajzner E, **Kiss E**, Szegedi G: The Leiden mutation of coagulation factor V in Hungarian SLE patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6:41-45.
33. Vad S, Lakos G, **Kiss E**, Sipka S, Csorba R, Poka R: Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003; 14: 57-60.
34. Poka R, Vad S, Lakos G, Bereczki Z, **Kiss E**, Sipka S: Increased titre of anti-beta2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during contraceptive use. *Contraception* 2004; 69: 27-30.
35. Stenszky V, Kozma L, Sonkoly I, Szegedi G. HLA and systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 1980; 16: 1-8.
36. Tarr T, **Kiss E**, Győri N, Zeher M. Az eltérő klinikai fenotípusok jellemzése szisztémás lupus erythematosusban. *Magyar Belorv Arch* 2011; 64:93-98.

37. **Kiss E**, Lakos G, Német J, Sipka S, Szegedi Gy. Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban. *Orv Hetil* 2001; 142: 1731-1736.
38. **Kiss E**, Lakos G, Szegedi G, Poor G, Szodoray P. Anti-nucleosome antibody, a reliable indicator for lupus nephritis. *Autoimmunity* 2009; 42: 393-398.
39. **Kiss E**, Shoenfeld Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 37-46.
40. Bedő Z, Sonkoly I, Szegedi Gy. Plazmaferézis szisztémás lupus erythematosusban: utánkövetéses eredmények. *Magyar Belorv Arch* 1989; 42: 113-120.
41. **Kiss E**, Aleksza M, Tarr T, Veres K, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy. Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferézisével szerzett klinikai tapasztalataink. *Allergol Klin Immunol* 2003; 6: 15-22.
42. Csipo I, **Kiss E**, Soltesz P, Antal-Szalmas P, Szegedi G, Cohen JHM et al. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 458-464.
43. Soltesz P, Aleksza M, Antal-Szalmas P, Lakos G, Szegedi G, **Kiss E**. Plasmapheresis modulates Th1/Th2 imbalance in patients with systemic lupus erythematosus according to measurement of intracytoplasmic cytokines. *Autoimmunity* 2002; 35: 51-56.
44. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál S, Sipka S, Hunyadi J, **Kiss E**. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 925-931.
45. Barath S, Aleksza M, Tarr T, Sipka S, Szegedi G, **Kiss E**. Measurement of natural (CD4+CD25^{high}) and inducible (CD4+IL-10⁺) regulatory T-cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 489-496.
46. Baráth S, Soltesz P, **Kiss E**, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S. The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+CD25^(high)FoxP3⁺ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of lupus patients. *Autoimmunity*, 2007; 40: 521-528.
47. Gyimesi E, Kávai M, **Kiss E**, Csipő I, Szűcs G, Szegedi G: Triggering of respiratory burst by phagocytes in monocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Immunol.* 1993; 94: 140-144.
48. Szűcs G, Kávai M, Surányi P, **Kiss E**, Csipő I, Szegedi G. Correlation of monocyte phagocytic receptor expression with serum immune complex level in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 1994; 40: 481-484.
49. Szűcs G, Kávai M, Surányi P, **Kiss E**, Csipő I, Szegedi G. Correlation of IgG Fc receptors on granulocytes with serum immune complex level in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 1995; 42: 577-580.
50. Kávai M, **Kiss E**, Csipő I, Szűcs G, Szegedi Gy. Systemás lupus erythematosusban a fagocita receptorok szerepe az immunkomplex eliminálásában. *Magyar Belorv Arch* 1998; 4: 311-316.
51. Seres T, Csipő I, **Kiss E**, Szegedi Gy, Kávai M. Correlation of Fc gamma receptor expression of monocytes with clearance function by macrophages in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 1998; 48: 307-311.
52. Sipka S, Szantó S, Szűcs K, Kovács I, **Kiss E**, Antal-Szalmas P, Lakos G, Aleksza M, Illés A, Gergely P, Szegedi G. Decreased arachidonic acid release in peripheral blood monocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 2012-2017.
53. Sipka S, Szűcs K, Szantó S, Kovács I, Lakos G, **Kiss E**, et al. Glucocorticosteroid dependent decrease in the activity of calcineurin in the peripheral blood mononuclear

- cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 380-384.
54. Biro T, Griger Z, **Kiss E**, Papp H, Aleksza M, Kovacs I, et al. Abnormal cell-specific expressions of certain protein kinase C isoenzymes in peripheral mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: effect of corticosteroid application. *Scand J Immunol* 2004; 60: 421-428.
 55. Sumegi A, Antal-Szalmás P, Aleksza M, Kovács I, Sipka S, Zeher M, et al. Glucocorticosteroid therapy and CD14-mediated LPS-binding and activation of monocytes in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2005; 117: 271-9.
 56. **Kiss E**, Csipő I, Cohen J.H.M, Reveil B, Kávai M, Szegedi G. CR1 density polymorphism and expression on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 1996; 25: 53-58.
 57. Csipő I, Kávai M, **Kiss E**, Bedő Z, Csongor J, Szegedi G, et al. Serum complement activation of Systemic lupus erythematosus patients during plasmapheresis. *Autoimmunity* 1997; 25: 139-146.
 58. Csipo I, **Kiss E**, Bakó E, Szegedi G, Kávai M. Soluble complement receptor 1 (CD35) bound to immune complexes in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2950-2951.
 59. **Kiss E**, Kávai M, Csipő I, Szegedi G. Clinical and immunomodulatory effects of epoetin alfa in chronic anaemia of patients with systemic lupus erythematosus. *Erythropoiesis* 1997; 8: 74-79.
 60. **Kiss E**, Kávai M, Csipő I, Szegedi G. Recombinant human erythropoietin modulates erythrocyte complement receptor I functional activity in patients with lupus nephritis. *Clin Nephrology* 1998; 49: 364-369.
 61. Swaak AJG, van den Brink HG, Smeenk RJT, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 953-958.
 62. Swaak AJ, van-de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a diseases duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001; 10: 51-58.
 63. Swaak AJ, van-de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Incomplete lupus erythematosus: results of a multicenter study under the supervision of the EULAR-Sanding Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 89-94.
 64. Nossent J, **Kiss E**, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 949-956.
 65. Nossent J, Cikes N, **Kiss E**, Marchesoni A, Nassanova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007; 16: 309-317.
 66. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome. Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
 67. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, **Kiss E**, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicenter prospective study of 1,000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1428-1432.

68. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103-1112.
69. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA; et **ALMS Group**. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 211-21. Erratum in: *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3005.
70. **Kiss E**. A szisztémás autoimmun betegségek kezelésének új perspektívái. *Magyar Orvos* 2008; 16: 35-38.
71. **Kiss E**. A szisztémás lupus erythematosus kezelésének irányelvei. *Immunol Szemle* 2009; 3-4: 36-45.
72. Bazsó A, Poór G, Gergely P, **Kiss E**. Újabb terápiás lehetőségek szisztémás lupus erythematosusban. *Orv Hetil* 2010; 151: 735-740.
73. **Kiss E**, Szodoray P. Novel therapeutic approaches in systemic lupus erythematosus. *Front Biosci (Schol Ed)* 2010; 2: 221-228.
74. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, Boaz M, Amital H, Szekanecz Z, et al. Hyperferritinemia is Associated with Serologic Antiphospholipid Syndrome in SLE Patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 44: 23-30.
75. Orbach H, Zandman-Goddard G, Boaz M, Agmon-Levin N, Amital H, Szekanecz Z, et al. Prolactin and Autoimmunity: Hyperprolactinemia Correlates with Serositis and Anemia in SLE Patients. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42:189-98.
76. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, **Kiss E**, Szegedi G, Csiba L. Cerebral systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1994; 343: 1103, et erratum in *Lancet* 1994; 343: 1512.
77. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, **Kiss E**, Szegedi G, Csiba L. Transcranial Doppler may reveal asymptomatic cerebral vasculopathy in systemic lupus erythematosus. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 178-181.
78. Csépany T, Gulyás B, Trón L, Szakáll Sz ifj., **Kiss E**, Kollár J, et al. Agyi pozitron emissziós tomográfiai vizsgálatok systemas lupus erythematosusban. *Orv Hetil* 1997; 138: 1947-1925.
79. Csepány T, Bereczki D, Kollar J, Sikula J, **Kiss E**, Csiba L. MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension. *J Neurol* 2003; 250:1348-54.
80. **Kiss E**, Szegedi Gy. Systemas lupus erythematosusos betegek terhességeinek elemzése. *Allergol Klin Immunol* 1998; 4: 190-197.
81. **Kiss E**, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 129-134.
82. Tarr T, **Kiss E**, Szegedi G, Zeher M. Sikeresen kiviselt terhességek jellemzése szisztémás lupus erythematosusban. *Orv Hetil* 2012; 153:454-460.
83. **Kiss E**, Sonkoly I, Szegedi Gy. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével szerzett tapasztalataink. *Magyar Immunol* 2002; 1: 28-34.
84. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydinoglu AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev* 2006; 5: 180-186.
85. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.

86. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, Etchegaray Morales I, et al. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J* 2009;11: 486-491.
87. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-346.
88. Frostegård J. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 225.
89. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159-3167.
90. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
91. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15: 2073-2084.
92. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60:221-225.
93. Bukley BH, Roberts WC. The heart in SLE and the changes in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975; 53: 243-264.
94. Aranow C, Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 166-169.
95. Manzi S, Meilahn EN, Rairie J, Conte CG, Medsger TA, et al. Age-specific incidence rate of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-415.
96. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li YY, Panaritis C, du-Berger RR, et al. Myocardial infarction and stroke in SLE: Markedly increased incidence after controlling for risk factors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: SS 139
97. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, dr-Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997; 28: 1189-1194.
98. Roman MJ, Salmos JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano M, Schwartz JE, Et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 87: 663-666.
99. Lozada C, Levin RI, Huie M, Hirschhorn R, Naime D, Whitlow M, et al. Identification of C1q as the heat-labile serum cofactor required for immune complexes to stimulate endothelial expression of the adhesion molecules E-selectin and intercellular and vascular cell adhesion molecules. *J Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8378-8382.
100. Koshy M, Berger D, Crow MK. Increased expression of CD40 ligand on systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Clin Invest* 1996; 98: 826-837.
101. Hwang SJ, Galantine CM, Shared AR, Smith LC, Davis CE, Grotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The Atherosclerosis Risk In Communities (ACIR) study. *Circulation* 1997; 96: 4219-4225.
102. Harats D, George J. Beta2-glycoprotein I and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 543-546.

103. George J, Afek A, Gilburd B, Blank M, Levy Y, Aron-Maor A, et al. Induction of early atherosclerosis in LDL-receptor-deficient mice immunized with beta2-glycoprotein I. *Circulation* 1998; 98:1108-15.
104. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198-200.
105. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallett DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 2137-2143.
106. Ichikawa T, Unoki H, Sun H, Shimoyamada H, Marcovina S, Shikama H, et al. lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002;160: 227-236.
107. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matsuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199-204.
108. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-1499.
109. Chapman M, Huby T, Nigon F: Lipoprotein(a): Implication in atherothrombosis. *Atherosclerosis* 1994; 110: 69-75.
110. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H: Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:1-25.
111. Karádi I, Romics L, Pálos G, Domán J, Kaszás I, Hesz A, Kostner GM. Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin Chem* 1989; 35: 2121-2123.
112. Park SY, An SA, Lee HB, Kim Y, Kim NK, Kim SH, Kim OJ, Oh SH. Different impact of hyperhomocysteinemia on cerebral small vessel ischemia and cervico-cerebral atherosclerosis in non-stroke individuals. *Thromb Res* 2013; 131: e12-6. doi: 10.1016/j.thromres.2012.11.011.
113. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-1319.
114. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ res* 2001; 8: 756-62.
115. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-3488.
116. James RW. A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1052-1059.
117. Sampson MJ, Braschi S, Willis G, Astley SB. Paraoxonase-1 (PON-1) genotype and activity and in vivo oxidized plasma low-density lipoprotein in Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005;109: 189-197.
118. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 435-447.
119. Yamane T, Matsumoto T, Nakae I, Takashima H, Tarutani Y, Tamaki S, et al. Impact of paraoxonase polymorphism (Q192R) on endothelial function in intact coronary circulation. *Hypertens Res* 2006; 29: 417-422.

120. Jarvik GP, Rozek LS, Brophy VH, Hatsukami TS, Richter RJ, Schellenberg GD, et al. Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1(192) or PON1(55) genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2441-2447.
121. Hofer SE, Bennetts B, Chan AK, Holloway B, Karschimkus C, Jenkins AJ, et al. Association between PON 1 polymorphisms, PON activity and diabetes complications. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 322-328.
122. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-480.
123. Delgado Alves J, Ames PR, Donohue S, Stanyer L, Nourooz-Zadeh J, Ravirajan C, et al. Antibodies to high-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I are inversely correlated with paraoxonase activity in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2686-2694.
124. Tripi LM, Manzi S, Chen Q, Kenney M, Shaw P, Kao A, et al. Relationship of serum paraoxonase 1 activity and paraoxonase 1 genotype to risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1928-1939.
125. Frostergard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2005; 257: 485-495.
126. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* 2001; 22: 293-295.
127. Frostergard J. Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 233-237.
128. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgapoulos D, Robinson J, Thomas O et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial response: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-253.
129. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery reactivity Task Force: 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: 257-265.
130. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997; 28: 665-671.
131. Mitsias P, Levine SR. Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994; 44: 385-393.
132. Wolak T, Todosoui E, Szendro G, Bolotin A, Jonathan BS, Flusser D, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 2004; 31: 909-914.
133. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlations of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 2399-2406.
134. Hughes GHV: Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983; 287: 1088-1089..
135. Conley CL Hartman C. A haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulants in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1953; 31: 621-623.
136. Bowie EJ, Thompson JA, Pscuzzi CA, Owen CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-430.
137. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML. Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 2: 1211-1213.

138. Staub HL, Harris EN, Khamashta MA, Savidge G, Chahade WH, Hughes GR. Antibody to phosphatidylethanolamine in a patient with lupus anticoagulant and thrombosis. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48:166-169.
139. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJC, et al. Not cardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544-1547.
140. Cheng HM, Chamley L. Cryptic natural autoantibodies and co-potentiators. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 431-434.
141. Viard JP, Amoura Z, Bach JF. Association of anti-b2-glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 181-186.
142. Cariou R, Tobelem G, Belluci S. Effect of lupus anticoagulant on thrombogenic properties of endothelial cells: Inhibition of thrombomodulin dependent protein C activation. *Thromb Haemost* 1998; 60: 64-58.
143. Carreras L, Defreyn G, Manchin S. Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 1: 244-246.
144. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 2003; 168: 1675-1682.
145. Bondonza A, Sabbadini MG, Pellegatta F, Zimmermann VS, Tincani A, Balestrieri G, et al. Anti-b2-glycoprotein I antibodies prevent the de-activation of platelets and sustain their phagocytic clearance *J Autoimm* 2000; 15: 459-477.
146. Chen Q, Stone PR, Woon ST, Ching LM, Hung S, McCowan LME, et al. Antiphospholipid antibodies bind to activated but not resting endothelial cells: is an independent triggering event required to induce antiphospholipid antibody-mediated disease. *J Thromb Res* 2001; 114: 101-111.
147. Matsuura E, Kobayashi K, Koike T, Shoenfeld Y. Autoantibody-mediated atherosclerosis. *Autoimm Rev* 2002; 1: 348-353.
148. Blank M, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibody-mediated reproductive failure in antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010; 38: 141-147.
149. Gillis D, Wong RC. Rarer clinical associations of antiphospholipid antibodies. *Semin Thromb Hemost*. 2012; 38: 328-332.
150. Levin JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-763.
151. Cervera R, Asherson RA. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. *Immunobiology* 2003; 207: 5-11.
152. Ortega-Hernandez OD, Agmon-Levin N, Blank M, Asherson RA, Shoenfeld Y. The physiopathology of the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome: compelling evidence. *J Autoimmun*. 2009; 32: 1-6.
153. Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the 'CAPS Registry'. *Lupus*. 2010; 19: 412-418.
154. Vereckei E, Kriván G, Réti M, Szodoray P, Poór G, Kiss E: Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis. *Scand J Rheumatol*. 2010; 39: 175-177.
155. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1226-32.
156. Veres K, Szodoray P, Szekanecz Z, Lakos G, **Kiss E**, Laczik R, et al. Clinical and immunoserological characteristics of the transition from primary to overlap antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010; 19: 1520-1526.

157. Domenico Sebastiani G, Minisola G, Galeazzi M. HLA class II alleles and genetic predisposition to the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 387-394.
158. Khamashta MA, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: a consensus for treatment? *Lupus* 2003; 12: 495.
159. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991; 147: 117-123.
160. Mac Donald BR, Gowen M. Cytokines and bone. 1992; 31: 149-155.
161. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14:185-197.
162. Nguyen VH. Osteoporosis prevention and motivation for weight-bearing physical activity and calcium consumption. *Perspect Public Health*. 2012; 132: 276.
163. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun*. 2012; 38: J266-274.
164. Mac Adams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648-651.
165. Hoorewg-Nuijman JJ, Delemarre-van-de Waal HA, De-Waal F, Behrendt H. Cyclophosphamide-induced disturbance of gonadotropin secretion manifesting testicular damage. *Acta Endocrinol Copenh* 1992; 126: 143-148.
166. Dhillon BV, Davies MC, Hall ML, Round JM, Ell PJ, Jacobs HS, Snaith ML, Et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 624-626.
167. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1726-1734.
168. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 742-746.
169. Li EK, Tam LS, Young RP, Ko GT, Li M, Lau EM. Loss of bone mineral density in Chinese pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 405-410.
170. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 58-66.
171. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 49-57.
172. Mok CC, Lau CS, Ho CT, lee KW, Mok MY, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 342-349.
173. Buyon JP. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Woman Assoc* 1998; 53: 13-17.
174. Kredstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2149-2152.
175. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 1994; 3: 11-13.
176. Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41: 629-641.

177. Ward MM, Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990; 17: 220-224.
178. Holik MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
179. Holik MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66 (10 Suppl 2) S182-194.
180. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl6): 1689S-1696S.
181. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, Schlanger LE, Wang W, Someren JT, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract.* 2008; 14: 10-17.
182. Eelen G, Verlinden L, van Camp M, van Hummelen P, Marchal K, de Moor B, et al. The effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the expression of DNA replication genes. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 133-146.
183. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 611-614.
184. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis Int.* 2005; 16: 713-716.
185. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 210-121.
186. Nguyen TM, Lieberherr M, Fritsch J, Guillozo H, Alvarez ML, Fitouri Z, et al. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations. *J Biol Chem.* 2004; 279: 7591-757.
187. Berer A, Stöckl J, Majdic O, Wagner T, Kollars M, Lechner K, Geissler K, Oehler L. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol.* 2000; 28: 575-583.
188. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 270: 701-708.
189. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, Adorini L. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood.* 2005; 106: 3490-3497.
190. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol.* 1986; 136: 2734-2740.
191. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179: 1634-1647.
192. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007? *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-388.
193. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, Guduru RC, Huynh LM, John JS, et al. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Dec 10. doi: 10.1111/jcpt.12026. [Epub ahead of print]
194. Ho SL, Alappat L, Awad AB. Vitamin D and multiple sclerosis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012; 52: 980-987.
195. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and

- associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R216. doi: 10.1186/ar3195. Epub 2010 Nov 29.
196. Zold E, Szodoray P, Kappelmayer J, Gaal J, Csathy L, Barath S, et al. Impaired regulatory T-cell homeostasis due to vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Scand J Rheumatol*. 2010; 39: 490-497.
 197. Zold E, Szodoray P, Nakken B, Barath S, Kappelmayer J, Csathy L, et al. Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 155-162.
 198. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 1481-1490.
 199. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1507-1509.
 200. Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 761-768.
 201. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Urowitz M, et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 53: 781-784.
 202. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:370516. doi: 10.1155/2012/370516. Epub 2012 Jul 3
 203. Boneparth A, Davidson A. B-cell activating factor targeted therapy and lupus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14 Suppl 4:S2. doi: 10.1186/ar3920. Epub 2012 Nov 2.
 204. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin JF, Costenbader KH, Urowitz MB, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan 8. [Epub ahead of print]
 205. Gantzer A, Regnier S, Cosnes A, Ortonne N, Wolkenstein P, Bagot M, Duong TA. [Subacute cutaneous lupus erythematosus and cancer: two cases and literature review]. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138: 409-417
 206. Szekanecz Z, Szekanecz E, Bakó G, Shoenfeld Y. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology*. 2011; 57: 3-10.
 207. Szekanecz É, András Cs, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z: Reumatológiai kórképek és tumorok. Paraneoplasziás szindrómák. *LAM* 2006; 16: 453-460..
 208. Tarr T, Kiss E, Tóth L, Szűcs G, Illés Á. Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-lymphomában. *Hematológia Transzfuziol*. 2007; 40: 15-20.
 209. Kimura K, Ezoe K, Yokozeki H, Katayama I, Nishioka K. Elevated serum CA 125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol* 1995; 22: 28-31.
 210. Valerio-Marzano A, Morabito A, Berti E, Caputo R. Elevated circulating CA 15.3 levels in a subset of systemic sclerosis with severe lung involvement. *Arch Dermatol* 1998; 134: 645.
 211. Szekanecz E, Sandor Z, Antal-szalmas P, Soos L, Lakos G, Besenyei T, et al. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA 19-9, CA 125, and CA 15-3 in rheumatoid arthritis: Potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 59-371.
 212. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Szanto J, Tamasi L, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimm Rev* 2006; 6:42-47.

213. Takeda N, Ichn H, Teramoto S. Markedly increased levels of IL-6 and CA125 in pleural fluids of an elderly person with overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Ageing* 2001; 30: 171.
214. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72: 113-124.
215. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun; 35(6):630-40.
216. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 363-369.
217. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1309-1311.
218. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 295-306.
219. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol*. 2004; 39: 59-66.
220. La Du BN, Eckerson HW. Serum. *Fed Proc*. 1984; 43: 2338-2341.
221. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest*. 2005; 127: 2254-2263.
222. Lakos G, Kiss E, Zehner M, Regéczy N, Veres K, Tarján P, Soltész P, Kiss A, Sipka S, Szegedi Gy: Új ELISA módszer beta2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina* 25: 73-77, 1998.
223. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1991; 65: 320-322.
224. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost*. 1995; 74: 1185-90.
225. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 1137-1141.
226. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-3421.
227. van der Meij E, Koning GG, Vriens PW, Peeters MF, Meijer CA, Kortekaas KE, et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(1):e53882. doi: 10.1371/journal.pone.0053882. Epub 2013 Jan 22.
228. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Eng J med* 2005; 6: 29-38.

229. MacGregor AJ, Dhillon VB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ, et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 152-155.
230. Nuttall SL, Heaton S, Piper MK, Martin U, Gordon C. Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus – evidence of increased oxidative stress and dyslipidemia. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 758-762.
231. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PW, Jenner JL, Ordovas JM, Schaefer EJ, Castelli WP. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90: 1688-1695.
232. Berg KA. A new serum type system in man. The Lp(a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369-382.
233. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest*. 1987; 80: 458-465.
234. Murray JC, Buetow KH, Donovan M, Hornung S, Motulsky AG, Distèche C, Dyer K, Swisshelm K, Anderson J, Giblett E, et al. Linkage disequilibrium of plasminogen polymorphisms and assignment of the gene to human chromosome 6q26-6q27. *Am J Hum Genet*. 1987; 40: 338-350.
235. Klausen IC, Beisiegel U, Menzel HJ. Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentrations in offspring of men with and without myocardial infarction, the EARS study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1001-1008.
236. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein (a) and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1-25.
237. Farish E, Rolton HA, Barnes JF. Lipoprotein (a) and postmenopausal oestrogen. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129: 225-228.
238. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, Vogel W, Utermann G. Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest*. 1989; 83: 137-142.
239. Black IW, Wilcken DEL. Decreases in apolipoprotein (a) after renal transplantation: Implications for lipoprotein (a) metabolism. *Clin Chem* 1992; 38: 353-357.
240. Hong SY, Yang DH. Lipoprotein (a) levels and fibrinolytic activity in patients with nephrotic syndrome. *Nephron*. 1995; 69: 125-130.
241. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M, O'Connor B, Seed M, Brown EA. Lipoprotein (a) in patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1993; 8: 609-613.
242. Macness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 1995; 115: 243-253.
243. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*. 1995; 96: 2882-2891.
244. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q-->R genetic polymorphism. *J Lipid Res*. 1999; 40: 133-139.
245. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2005; 38:153-q63.
246. Bergmeier C, Siekmeier R, Gross W. Distribution spectrum of paraoxonase activity in HDL fractions *Clin Chem* 2004; 50: 2309-2315.

247. Murakami H, Tanabe J, Tamasawa N, Matsumura K, Yamashita M, Matsuki K, et al. Reduction of paraoxonase-1 activity may contribute the qualitative impairment of HDL particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99: 30-38.
248. Ghorbanihaghjo A, Kolahi S, Seifirad S, Rashtchizadeh N, Argani H, Hajjalilo M, et al. Effect of fish oil supplements on serum paraoxonase activity in female patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Iran Med.* 2012;15: 549-552.
249. Sztanek F, Seres I, Harangi M, Lőcsey L, Padra J, Paragh GJ, et al. Decreased paraoxonase 1 (PON1) lactonase activity in hemodialyzed and renal transplanted patients. A novel cardiovascular biomarker in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 2866-2872.
250. Alves JD, Grima B. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. *Curr Rheumatol rep* 2003; 5: 383-390.
251. Lima DS, Sato EI, Lia VC, Miranda Jr F, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 292-297.
252. Piper MK, Raza K, Nuttall SL, Stevens R, Toescu V, Heaton S, et al. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007; 16: 84-88.
253. Karadag O, Calguneri M, Atalar E, Yavuz B, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 695-699.
254. Jiminez S, Garcia-Criado MA, Tassies D, Reverter JC, Cervera R, Gilabert MR, et al. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 6: 756-761.
255. Sugiura T, Dohi Y, Yamashita S, Yamamoto K, Wakamatsu Y, Tanaka S, et al. Impact of lipid profile and high blood pressure on endothelial damage. *J Clin Lipidol.* 2011; 5: 460-466.
256. Heffernan KS, Kuvin JT, Patel AR, Karas RH, Kapur NK. Endothelial function and soluble endoglin in smokers with heart failure. *Clin Cardiol.* 2011; 34: 729-733.
257. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid syndrome and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25: 333-350.
258. Shah NM, Khamashta MA, Astumi T, Hughes GR. Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients. *Lupus* 1998; 7: 3-6.
259. Gharavi AE, Wilson W, Pierangeli S. The molecular basis of antiphospholipid syndrome.
260. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, Trovão R, Farinha F, Braga J, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010; 38: 302-306.
261. Han CS, Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Paidas MJ, Lockwood CJ, et al. Aspirin and heparin effect on basal and antiphospholipid antibody modulation of trophoblast function. *Obstet Gynecol.* 2011; 118: 1021-1028.
262. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2531-2536.
263. Devreese KM. Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk. *Thromb Res.* 2012;130 (Suppl 1): S37-40.

264. Nojima J, Suehisa E, Akita N, Toku M, Fushimi R, Tada H, et al. Risk of arterial thrombosis in patients with anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. *Br J Haematol.* 1997; 96: 447-450.
265. Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1775-1779.
266. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1177-1779.
267. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: multiple faces beyond the classical presentation. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 140-151.
268. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003; 12: 524-529.
269. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus.* 2003; 12: 518-523.
270. Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2009; 114: 2020-2030.
271. Pengo V, Ruiz-Irastorza G, Denas G, Andreoli L, Khamashta M, Tincani A. High intensity anticoagulation in the prevention of the recurrence of arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome: 'PROS' and 'CONS'. *Autoimmun Rev.* 2012;11: 577-580.
272. Derksen RH, de Groot PG, Kappelle LJ. Low dose aspirin after ischemic stroke associated with antiphospholipid syndrome. *Neurology.* 2003; 61: 111-114.
273. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus.* 2003; 12: 499-503.
274. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2382-2391.
275. Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13: 59-69.
276. Urfer C, Pichler WJ, Helbling A. [Antiphospholipid antibodies syndrome: follow-up of patients with a high antiphospholipid antibodies titer]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996; 126: 2136-2140.
277. Zandman-Goddard G, Blank M, Sherer Y, Ehrenfeld M, Chapman J, Orbach H, et al. 10th International Congress on Antiphospholipid Antibodies--summary. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 79-85.
278. Erkan D, Lockshin MD. New approaches for managing antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009; 5: 160-170.
279. Comarmond C, Cacoub P. Antiphospholipid syndrome: From pathogenesis to novel immunomodulatory therapies. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec 30. doi:pii: S1568-9972(12)00310-2. 10.1016/j.autrev.2012.12.006. [Epub ahead of print]
280. Bertolaccini ML, Hughes GR. Antiphospholipid antibody testing: which are most useful for diagnosis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32: 455-463.
281. Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood.* 1983; 61: 684-692.

282. Kaburaki J, Kuwana M, Yamamoto M, Kawai S, Ikeda Y. Clinical significance of anti-annexin V antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol.* 1997; 54: 209-213.
283. Nojima J, Kuratsune H, Suehisa E, Futsukaichi Y, Yamanishi H, Machii T, Iwatani Y, Kanakura Y. Association between the prevalence of antibodies to beta(2)-glycoprotein I, prothrombin, protein C, protein S, and annexin V in patients with systemic lupus erythematosus and thrombotic and thrombocytopenic complications. *Clin Chem.* 2001; 47: 1008-1015.
284. Hoxha A, Ruffatti A, Tonello M, Bontadi A, Salvan E, Banzato A, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2012; 21: 787-789.
285. Fetoni V, Grisoli M, Salmaggi A, Carriero R, Girotti F. Clinical and neuroradiological aspects of Sneddon's syndrome and primary antiphospholipid antibody syndrome. A follow-up study. *Neurol Sci.* 2000; 21:157-164.
286. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005; 84: 225-230.
287. Ashreson RA, Piette J-C, Cervera R. „Primary”, „Secondary”, „Seronegative”, „catastrophic” and other subsets of the antiphospholipid syndrome. In Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, Shoenfeld Y (Eds) *The antiphospholipid syndrome II: Autoimmune thrombosis.* Elsevier Science 2002; 285-296.
288. Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus.* 2003;12: 302-307.
289. Shoenfeld Y, Meroni PL, Toubi E. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: are they separate entities or just clinical presentations on the same scale? *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21: 495-500.
290. Galeazzi M, Sebastiani GD, Morozzi G, Carcassi C, Ferrara GB, Scorza R, et al. HLA class II DNA typing in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus: correlations with clinical and autoantibody subsets. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81: 169-178.
291. Skarsvåg S, Hansen KE, Holst A, Moen T. Distribution of HLA class II alleles among Scandinavian patients with systemic lupus erythematosus (SLE): an increased risk of SLE among non [DRB1*03, DQA1*0501, DQB1*0201] class II homozygotes? *Tissue Antigens.* 1992; 40: 128-133.
292. Endreffy E, Kovács A, Kovács L, Pokorný G. HLA class II allele polymorphism in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 1017-1018.
293. Galeazzi M, Sebastiani GD, Tincani A, Piette JC, Allegri F, Morozzi G, et al. HLA class II alleles associations of anticardiolipin and anti-beta2GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000; 9: 47-55.
294. Caliz R, Atsumi T, Kondeatis E, Amengual O, Khamashta MA, Vaughan RW, et al. HLA class II gene polymorphisms in antiphospholipid syndrome: haplotype analysis in 83 Caucasoid patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40:31-36.
295. Sebastiani GD, Morozzi G, Bellisai F, Fineschi I, Bacarelli MR, Simpatico A, et al. Anti-cofactor autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical and HLA class II associations. *Immunol Invest.* 2008; 37: 375-385.

296. Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol* 1997; 24: 1922-1929.
297. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 110-115.
298. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1280-1284.
299. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, Spitzauer S, Stohlawetz P, Bernecker P, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 308-310.
300. Hansen M, Halberg P, Kollerup G, Pedersen-Zbinden B, Hørslev-Petersen K, Hyldstrup L, et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol.* 1998; 27: 197-206.
301. Miller PD. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011; 3: 271-82.
302. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol.* 1991; 20: 427-433.
303. Petri M. Exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001; 10: 222-226.
304. Formiga F, Nolla JM, Mitjavila F, Bonnin R, Navarro MA, Moga I. Bone mineral density in men with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 623-626.
305. Cantorna M, Mahon BD. Mpunting evidence for vitamin D as an environmental actor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1136-1142.
306. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.
307. Cantorna MT, Hayhes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998; 128: 68-72.
308. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12: 143-148.
309. Kamen DL, Cooper GS, Bpuali H, Shaftmn SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 114-117.
310. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Serio B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 446-447.
311. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 427-433.
312. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 920-923.
313. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 2143-2149.
314. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in

- healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1569-1574.
315. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T, Gatta G, Berrino F, Capocaccia R; EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol.* 2002; 13: 840-865.
 316. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2006; 18: 129-134.
 317. Björnådal L, Löfström B, Yin L, Lundberg IE, Ekbom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31: 66-71.
 318. Nived O, Bengtsson A, Jönsen A, Sturfelt G, Olsson H. Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus.* 2001; 10: 500-504.
 319. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, Manzi S. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med.* 1998; 46: 217-222.
 320. Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus.* 2001; 10: 394-400.
 321. Simon Z, Tarr T, Ress Z, Gergely L, Kiss E, Illes A. Successful rituximab-CHOP treatment of systemic lupus erythematosus associated with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Rheumatol Int.* 2007; 28: 179-183.
 322. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Isenberg D, Rahman A, Dooley MA, Sibley J, et al. Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 830-832.
 323. Bin J, Bernatsky S, Gordon C, Boivin JF, Ginzler E, Gladman D, et al. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. *Lung Cancer.* 2007; 56: 303-306.
 324. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 1998; 19: 641-665.
 325. Dhar JP, Kmak D, Bhan R, Pishorodi L, Ager J, Sokol RJ. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2001; 82: 4-6.
 326. Bateman H, Yazici Y, Leff L, Peterson M, Paget SA. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: a preliminary study. *Lupus.* 2000; 9: 542-544.
 327. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 1386-1389.
 328. Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Hormonal exposures and breast cancer in a sample of women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 1178-1781.
 329. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál K, Sipka S, et al. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44: 925-931.
 330. Szekanecz Z, Haines GK, Harlow LA, Shah MR, Fong TW, Fu R, et al. Increased synovial expression of the adhesion molecules CD66a, CD66b, and CD31 in rheumatoid and osteoarthritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995; 76: 180-186.
 331. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem.* 2004; 279: 9190-9198.

332. Wilhelm I, Molnár J, Fazakas C, Haskó J, Krizbai IA. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 1383-1411

10. PUBLIKÁCIÓ

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények (tematikus sorrendben):

1. **Kiss E**, Sonkoly I, Szegedi Gy. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével nyert tapasztalataink
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 1: pp. 28-34. (2002)
2. **Kiss E**, Fazekas B, Tarr T, Muszbek L, Zeher M, Szegedi Gy. Lipidprofil vizsgálata szisztémás lupus erythematosusos betegekben, különös tekintettel a lipoprotein(a) jelentőségére lupusnephritisben.
ORVOSI HETILAP 145:(5) pp. 217-222. (2004)
Független idéző: 6 Függő idéző: 3 Összesen: 9
3. **Kiss E**, Seres I, Zsolt K, Tarr T, Csipo I, Szegedi G, Paragh G
Lipidprofil és paraoxonáz aktivitás vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban.
ORVOSI HETILAP 146:(47) pp. 2395-2402. (2005)
Független idéző: 1 Függő idéző: 3 Összesen: 4
4. **Kiss E**, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, Shoenfeld Y, Szegedi G.
Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients.
JOURNAL OF AUTOIMMUNITY 27:(4) pp. 211-217. (2006)
IF: 2.154
Független idéző: 25 Függő idéző: 8 Összesen: 33
5. **Kiss E**, Seres I, Tarr T, Kocsis Z, Szegedi G, Paragh G
Reduced paraoxonase I activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 83-91. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 13 Függő idéző: 2 Összesen: 15
6. **Kiss E**, Seres I, Csípő I, Tumpek J, Kappelmayer János, Poór Gy, Paragh Gy, Szegedi Gy
Metabolikus és gyulladásos faktorok szerepe az atherosclerosis kialakulásában szisztémás lupus erythematosusos betegekben.
MAGYAR REUMATOLÓGIA 49: pp. 10-14. (2008)
7. Tarr T, Muzes G, Pitlik E, Lakos G, Csepány T, Soltesz P, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**.
Primer antifoszfolipid szindróma: a szisztémás lupus erythematosus előfutára?
ORVOSI HETILAP 146:(5) pp. 203-207. (2005)
8. Tarr T, **Kiss E**, Bótyik B, Tumpek J, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy, Lakos G.
Ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása szisztémás lupus erythematosusban
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 5:(3) pp. 16-23. (2006)
9. Tarr T, Lakos G, Soltész P, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**.
Szekunder antifoszfolipid szindrómával szövődött szisztémás lupus erythematosusos betegek követésével szerzett tapasztalataink
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(3) pp. 193-199. (2006)

10. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Kiss E**. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients.
LUPUS 16:(1) pp. 39-45. (2007)
IF: 2.248
Független idéző: 22 Függő idéző: 3 Összesen: 25
11. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y, **Kiss E**. Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus.
LUPUS 16:(5) pp. 324-328. (2007)
IF: 2.248
Független idéző: 19 Függő idéző: 5 Összesen: 24
12. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Kiss E**. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up.
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 32:(2) pp. 131-137. (2007)
IF: 2.077
Független idéző: 11 Függő idéző: 5 Összesen: 16
13. Szodoray P, Tarr T, Tumpek J, Kappelmayer J, Lakos G, Poor G, Szegedi G, **Kiss E**. Identification of rare anti-phospholipid/protein co-factor autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus
AUTOIMMUNITY 42:(6) pp. 497-506. (2009)
IF: 2.813
Független idéző: 4 Összesen: 4
14. Kapitány A, Tarr T, Gyetvai Á, Szodoray P, Tumpek J, Poór Gy, Szegedi Gy, Sipka S, **Kiss E**. Human leukocyte antigen-DRB1 and -DQB1 genotyping in lupus patients with and without antiphospholipid syndrome
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1173: pp. 545-551. (2009)
IF: 2.670
15. Bhattoa HP, **Kiss E**, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 21:(3) pp. 97-102. (2001)
IF: 0.893
Független idéző: 16 Függő idéző: 2 Összesen: 18
16. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, **Kiss E**. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus.
CLINICAL RHEUMATOLOGY 21:(2) pp. 135-141. (2002)
IF: 0.976
Független idéző: 23 Függő idéző: 2 Összesen: 25
17. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, **Kiss E**. The Effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 15:(5) pp. 396-404. (2004)
IF: 2.954

Független idéző: 12 Függő idéző: 2 Összesen: 14

18. Carvalho JF, Blank M, **Kiss E**, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y.
Shoenfeld, Gershwin (szerk.)
Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: Preliminary results
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1109: pp. 550-557.
(2007)
IF: 1.731
Független idéző: 34 Függő idéző: 14 Összesen: 48

19. Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, **Kiss E**, Rovensky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D?
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 69:(6) pp. 1155-1157. (2010)
IF: 9.082
Független idéző: 43 Függő idéző: 12 Összesen: 55

20. Szodoray P, Tarr T, Bazso A, Poor G, Szegedi G, **Kiss E**. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 40:(2) pp. 122-126. (2011)
IF: 2.472
Független idéző: 10 Összesen: 10

21. Tarr T, Szekanecz E, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**. Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében.
ORVOSI HETILAP 147:(46) pp. 2229-2233. (2006)
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

22. Tarr T, Gyorfy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single centre.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 76-82. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 9 Függő idéző: 3 Összesen: 12

23. Szekanecz E, Szucs G, Szekanecz Z, Tarr T, Antal-Szalmas P, Szamosi S, Szanto J, **Kiss E**.
Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices.
JOURNAL OF AUTOIMMUNITY 31:(4) pp. 372-376. (2008)
IF: 7.881
Független idéző: 7 Függő idéző: 2 Összesen: 9

24. **Kiss E**, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 9:(4) pp. 195-199. (2010)
IF: 6.556
Független idéző: 15 Összesen: 15

A PhD fokozat megszerzése utáni egyéb publikációk
(Az MTMT által elfogadott publikációs lista alapján)

1. Csipo I, Kiss E, Soltesz P, Antal Szalmas P, Szegedi G, Cohen JH, Taylor RP, Kawai M
 Effect of Plasmapheresis on Ligand Binding Capacity And Expression of Erythrocyte
 Complement Receptor Type 1 (cr1) of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (sle).
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 118:(3) pp. 458-464. (1999)
 IF: 2.831
 Folyóiratcikk/Szakeikk/Tudományos
 Független idéző: 4 Függő idéző: 5 Összesen: 9

2. Kiss E, Regeczi N, Szegedi G
 Systemic Lupus Erythematosus Survival in Hungary. Results From a Single Centre.
CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 17:(2) pp. 171-177. (1999)
 IF: 1.348
 Folyóiratcikk/Szakeikk/Tudományos
 Független idéző: 14 Függő idéző: 13 Összesen: 27

3. Lakos G, Kiss E, Régécsy N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E, Szakony S, Sipka S,
 Szegedi G
 Isotype distribution and clinical relevance of anti-B2-glycoprotein I (B2-GPI) antibodies:
 importance of IgA isotype
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 117:(3) pp. 574-579. (1999)
 IF: 2.831
 Folyóiratcikk/Szakeikk/Tudományos
 Független idéző: 44 Függő idéző: 13 Összesen: 57

4. Prohászka Z, Duba J, Lakos G, Kiss E, Varga L, Jánoskúti L, Császár A, Karádi I, Nagy K,
 Singh M, Romics L, Füst G
 Antibodies against human heat-shock protein (hsp) 60 and mycobacterial hsp65 differ in their
 antigen specificity and complement-activating ability
INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 11:(9) pp. 1363-1370. (1999)
 IF: 2.897
 Folyóiratcikk/Szakeikk/Tudományos
 Független idéző: 34 Függő idéző: 22 Összesen: 56

5. Swaak A J, van Den Brink H G, Smeenk R J, Manger K, Kalden J R, Tosi S, Marchesoni A,
 Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorný G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos P G,
 Moutsopoulos H M, Chwalinska Sadowska H, Dratwianka B, Kiss E, Cikes N, Branimir A,
 Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Smolen J S
 Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10
 years, first evaluation.
RHEUMATOLOGY 38:(10) pp. 953-958. (1999)
 Folyóiratcikk/Szakeikk/Tudományos
 Független idéző: 42 Függő idéző: 12 Összesen: 54

6. Szántó S, Kiss E, Szegedi GY
 A lupus nephritis és a vesetranszplantáció
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 2:(1) pp. 11-15. (1999)
 Folyóiratcikk/Szakeikk/Tudományos

7. Gal I, Kiss E, Zeher M, Szodoray P, Szegedi G
 Felnőttkori Still-betegség; észrevételek két eset kapcsán. [Adult onset Still disease: comment
 on two cases]
ORVOSI HETILAP 140:(49) pp. 2763-2765. (1999)

Folyóiratcikk/Rövid közlemény/Tudományos

8. Bodolay E, Lakos G, Kiss E, Végh J, Soltész P, Muszbek L, Szegedi GY
Antifoszfolipid antitestek kevert kötőszöveti betegségekben
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 3:(3) pp. 54-58. (2000)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
9. Kiss E, Gal I, Simkovics E, Kiss A, Banyai A, Szakall S, Szegedi G
Myelofibrosis in Systemic Lupus Erythematosus.
LEUKEMIA & LYMPHOMA 39:(5-6) pp. 661-665. (2000)
IF: 1.252
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 5 Összesen: 5
10. Lakos G, Kiss E, Régéczy N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E, Szűcs G, Szakony Sz, Sipka S, Szegedi Gy
Antiprothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 27:(4) pp. 924-929. (2000)
IF: 2.910
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 39 Függő idéző: 5 Összesen: 44
11. Nagy G, Brózik M, Varga L, Füst G, Kirschfink M, Kiss E, Gergely P
Usefulness of detection of complement activation products in evaluating SLE activity
LUPUS 9:(1) pp. 19-25. (2000)
IF: 2.514
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 12 Függő idéző: 5 Összesen: 17
12. Régéczy N, Balogh I, Lakos G, Zeher M, Bodolay E, Szűcs G, Kiss E, Ajzner E, Szegedi GY
Hypercoagulability in various autoimmune diseases: no association with factor V Leiden mutation
HAEMATOLOGIA (BUDAPEST) 30:(1) pp. 35-39. (2000)
IF: 0.405
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
13. Regecgy N, Lakos G, Balogh I, Kappelmayer J, Kiss E
Membranous glomerulonephritis in a patient with inherited activated protein C resistance.
CLINICAL NEPHROLOGY 53:(5) pp. 390-393. (2000)
IF: 1.638
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
14. Régéczy N, Lakos G, Balogh I, Ajzner E, Kiss E, Szegedi GY
The Leiden mutation of coagulation factor V in Hungarian SLE patients
CLINICAL AND APPLIED THROMBOSIS-HEMOSTASIS 6:(1) pp. 41-45. (2000)
IF: 0.567
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 8 Összesen: 8
15. Soltész P, Veres K, Kiss E, Lakos G, Sonkoly I, Muszbek L, Szegedi GY
Az antifoszfolipid-szindróma klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlító vizsgálata
ORVOSI HETILAP 141:(52) pp. 2821-2825. (2000)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

16. Antal Szalmas P, Szollosi I, Lakos G, Kiss E, Csipo I, Sumegi A, Sipka S, van Strijp JA, van Kessel KP, Szegedi G
A Novel Flow Cytometric Assay to Quantify Soluble Cd14 Concentration in Human Serum.
CYTOMETRY 45:(2) pp. 115-123. (2001)
IF: 2.220
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2
17. Kiss E, Lakos G, Németh J, Sipka S, Szegedi Gy
Nucleosma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 142:(32) pp. 1731-1736. (2001) Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 1 Összesen: 4
18. Póka R, Kiss E, Balogh I, Ajzner E
Hormonális fogamzásgátlás, gesztációs események és a Leiden-mutáció előfordulása mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegek között
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 64:(3) pp. 191-195. (2001)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
19. Sipka S, Szántó S, Szűcs K, Kovács I, Kiss E, Antal-Szalmás P, Lakos G, Aleksza M, Illés Á, Gergely P, Szegedi GY
Decreased arachidonic acid release in peripheral blood monocytes of patients with systemic lupus erythematosus
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 28:(9) pp. 2012-2017. (2001)
IF: 2.591
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 9 Összesen: 12
20. Sipka S, Szűcs K, Szántó S, Kovács I, Lakos G, Kiss E, Antal-Szalmás P, Szegedi GY, Gergely P
Glucocorticoid dependent decrease on the activity of calcineurin in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 60:(4) pp. 380-384. (2001)
IF: 3.188
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 2 Összesen: 4
21. Schwaak AJG, van de Brink H, Smeenk RJT, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovács L, Kovács A, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneirder M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graininger W, Smolen JS
Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with disease duration of at least 10 years: second evaluation
LUPUS 10:(1) pp. 51-58. (2001)
IF: 1.875
Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos
Független idéző: 36 Függő idéző: 6 Összesen: 42
22. Swaak A J, van de Brink H, Smeenk R J, Manger K, Kalden J R, Tosi S, Marchesoni A, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos P G, Moutsopoulos H M, Chwalinska Sadowska H, Dratwianka B, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graninger W, Smolen J S
Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT).

RHEUMATOLOGY 40:(1) pp. 89-94. (2001)

IF: 3.062

Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos

Független idéző: 38 Függő idéző: 17 Összesen: 55

23. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RHW, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hughes GRV, Ingelmo M, for the Euro-Phospholipid Project Group

Egyéb szerzőség: Kiss Emese (kollaborációs közrem.);

Antiphospholipid syndrome - Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients

ARTHRITIS AND RHEUMATISM 46:(4) pp. 1019-1027. (2002)

IF: 7.379

Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos

Független idéző: 391 Függő idéző: 180 Összesen: 571

24. Kiss E, Zeher M, Szegedi GY
A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája és klasszifikációja

MAGYAR IMMUNOLÓGIA 1:(1) pp. 38-40. (2002)

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

25. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G
Pregnancy in Women With Systemic Lupus Erythematosus.

EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 101:(2) pp. 129-134. (2002)

IF: 0.854

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

Független idéző: 28 Függő idéző: 2 Összesen: 30

26. Kiss E, Facskó A, Dévényi K, Dankó K, Zeher M
Szemizomra lokalizált myositis

MAGYAR IMMUNOLÓGIA 1:(2) pp. 25-28. (2002)

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

27. Prohaszka Z, Singh M, Nagy K, Kiss E, Lakos G, Duba J, Fust G
Heat shock protein 70 is a potent activator of the human complement system

CELL STRESS & CHAPERONES 7:(1) pp. 17-22. (2002)

IF: 2.916

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

Független idéző: 50 Függő idéző: 11 Összesen: 61

28. Rigó A, Gergely P, Kiss E, Szongoth M
Fáradtság és alvászavar systemás lupus erythematosusban szenvedő betegek esetében: klinikai tanulmány

MAGYAR REUMATOLÓGIA 43:(1) pp. 9-18. (2002)

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

29. Soltesz P, Aleksza M, Antal Szalmas P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E
Plasmapheresis Modulates Th1/th2 Imbalance in Patients With Systemic Lupus Erythematosus According to Measurement of Intracytoplasmic Cytokines.

AUTOIMMUNITY 35:(1) pp. 51-56. (2002)

IF: 0.921

Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

Független idéző: 7 Függő idéző: 6 Összesen: 13

30. Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes L, Lakos G, Gyimesi E, Kiss E, Ujj G, Szegedi GY
No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 31:(4) pp. 211-215. (2002)
IF: 2.000
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 20 Összesen: 20

31. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szucs G, Danko K, Szegedi G
Five-year Follow-up of 665 Hungarian Patients With Undifferentiated Connective Tissue Disease (uctd).
CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 21:(3) pp. 313-320. (2003)
IF: 1.919
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 45 Függő idéző: 10 Összesen: 55

32. Csepány T, Bereczki D, Kollar J, Sikula J, Kiss E, Csiba L
MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension
JOURNAL OF NEUROLOGY 250:(11) pp. 1348-1354. (2003)
IF: 2.778
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 22 Összesen: 22

33. Kiss E, Szegedi Gy
Gyulladásos betegségek szerepe az atherogenesisben
CSALÁDORVOSI FÓRUM 4:(5) pp. 16-20. (2003)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

34. Kiss E, Aleksza M, Tarr T, Veres K, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy
Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferézisével szerzett klinikai tapasztalataink
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 6:(1) pp. 15-22. (2003)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

35. Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi GY
Evaluation of clinical laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients.
LUPUS 12:(4) pp. 302-307. (2003).
IF: 1.808.
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos.
Független idéző: 31 Függő idéző: 8 Összesen: 39

36. Vad S, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, Poka R
Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use
BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS 14:(1) pp. 57-60. (2003)
IF: 1.319
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 4 Függő idéző: 2 Összesen: 6

37. Biro T, Griger Z, Kiss E, Papp H, Aleksza M, Kovacs I, Zeher M, Bodolay E, Csepány T, Szucs K, Gergely P, Kovacs L, Szegedi G, Sipka S
Abnormal cell-specific expressions of certain protein kinase C isoenzymes in peripheral mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: Effect of corticosteroid application
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 60:(4) pp. 421-428. (2004)
IF: 1.912

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

Független idéző: 4 Függő idéző: 7 Összesen: 11

38. Gyimesi E, Sipka S, Dankó K, Kiss E, Hídvégi B, Gál M, Hunyadi J, Irinyi B, Szegedi A
Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes - A useful method in chronic autoimmune urticaria
BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 151:(2) pp. 388-396. (2004)
IF: 2.445
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 31 Függő idéző: 3 Összesen: 34

39. Póka R, Vad S, Lakos G, Bereczki Z, Kiss E, Sipka S
Increased titer of anti- β 2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use
CONTRACEPTION 69:(1) pp. 27-30. (2004)
IF: 1.488
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

40. Szollosi Z, Tarr T, Kiss E
Crohn disease versus systemic lupus erythematosus: An autopsy diagnosis of predominantly extraintestinal Crohn disease [4]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 10:(5) pp. 702-703. (2004)
Folyóiratcikk/Hozzászólás, helyreigazítás/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

41. Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, Orso E, Zeher M, Kiss E, Szekanecz Z, Zilahi E, Marienhagen J, Aslanidis C, Paragh G, Bolstad AI, Jonsson R, Schmitz G
Homozygosity for the 168His variant of the minor histocompatibility antigen HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjogren's syndrome.
EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 35:(1) pp. 305-317. (2005)
IF: 4.876
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 9 Függő idéző: 7 Összesen: 16

42. Kiss Emese, Gergely Péter, Szegedi Gyula
Újabb ismeretek a szisztémás lupus erythematosusról
LEGE ARTIS MEDICINAE 15:(4) pp. 280-288. (2005)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

43. Sumegi A, Antal Szalmas P, Aleksza M, Kovacs I, Sipka S, Zeher M, Kiss E, Szegedi G
Glucocorticosteroid Therapy Decreases Cd14-expression And Cd14-mediated Lps-binding And Activation of Monocytes in Patients Suffering From Systemic Lupus Erythematosus.
CLINICAL IMMUNOLOGY 117:(3) pp. 271-279. (2005)
IF: 3.217
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4

44. Szanto A, Kiss E, Sas A, Szegedi G, Zeher M
Szisztémás lupus erythematosus és Sjögren- szindróma társult eseteinek elemzése [association of Systemic Lupus Erythematosus And Sjögren's Syndrome]
ORVOSI HETILAP 146:(50) pp. 2533-2538. (2005) Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 1 Összesen: 4

45. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál K, Sipka S, Hunyadi J, Kiss E
Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th 1/Th 2 and Tc 1/Tc 2 balance in patients with systemic lupus erythematosus

- RHEUMATOLOGY** 44:(7) pp. 925-931. (2005)
IF: 4.226
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 12 Fügő idéző: 2 Összesen: 14
46. Tarr T, Zeher M, Szegedi G, Kiss E
Ciclosporin A kezeléssel szerzett tapasztalataink szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 146:(49) pp. 2485-2489. (2005)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
48. Csípő I, Kiss E, Bakó É, Szegedi Gy, Kávai M
Soluble complement receptor 1 (CD35) bound to immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 52:(9) pp. 2950-2951. (2005)
IF: 7.421
Folyóiratcikk/Rövid közlemény/Tudományos
Fügő idéző: 2 Összesen: 2
49. Tarjan P, Sipka S, Lakos G, Kiss E, Ujj G, Szegedi G
Influenza Vaccination And The Production of Anti-phospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 35:(3) pp. 241-243. (2006)
IF: 2.273
Folyóiratcikk/Rövid közlemény/Tudományos
Független idéző: 11 Összesen: 11
50. Kiss E, Tarr T, Soltesz P, Szegedi G
Krisisállapotok szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 147:(51) pp. 2469-2473. (2006)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
Független idéző: 1 Fügő idéző: 1 Összesen: 2
51. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Szanto J, Tamasi L, Kiss E, Szekanecz Z
Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 6:(1) pp. 42-47. (2006)
IF: 3.760
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
Független idéző: 23 Fügő idéző: 4 Összesen: 27
52. Szekanecz É, András C, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z
Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia következtében kialakuló szekunder tumorok
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 5:(3) pp. 10-15. (2006)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
53. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szücs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G
Association of systemic and thyroid autoimmune diseases
CLINICAL RHEUMATOLOGY 25:(2) pp. 240-245. (2006)
IF: 1.459
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 59 Fügő idéző: 2 Összesen: 61
54. Brugos B, Kiss E, Szodoray P, Szegedi G, Zeher M
Retrospective Analysis of Patients With Lupus Nephritis: Data From a Large Clinical Immunological Center in Hungary.

SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 64:(4) pp. 433-437. (2006)

IF: 2.090

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

Független idéző: 3 Függő idéző: 2 Összesen: 5

55. Szanto A, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi G, Zeher M
Clinical, Serologic, And Genetic Profiles of Patients With Associated Sjogren's Syndrome And Systemic Lupus Erythematosus.
HUMAN IMMUNOLOGY 67:(11) pp. 924-930. (2006)
IF: 2.605
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 10 Függő idéző: 1 Összesen: 11
56. Szegedi A, Irinyi B, Gal M, Hunyadi J, Danko K, Kiss E, Sipka S, Szegedi G, Gyimesi E
Significant Correlation Between The Cd63 Assay And The Histamine Release Assay in Chronic Urticaria.
BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 155:(1) pp. 67-75. (2006)
IF: 3.334
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 17 Függő idéző: 1 Összesen: 18
57. Szekanecz É, András Cs, Kiss E, Tamási L, Szántó J, Szekanecz Z
Reumatológiai paraneoplasziás szindrómák
LEGE ARTIS MEDICINAE 16:(8-9) pp. 749-756. (2006)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
59. Barath S, Aleksza M, Tarr T, Sipka S, Szegedi G, Kiss E
Measurement of Natural (cd4+cd25high) And Inducible (cd4+il-10+) Regulatory T Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
LUPUS 16:(7) pp. 489-496. (2007)
IF: 2.248
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 29 Függő idéző: 3 Összesen: 32
60. Barath S, Soltesz P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S
The Severity of Systemic Lupus Erythematosus Negatively Correlates With The Increasing Number of Cd4(+)cd25(high)foxp3(+) Regulatory T Cells During Repeated Plasmapheresis Treatments of Patients.
AUTOIMMUNITY 40:(7) pp. 521-528. (2007)
IF: 2.887
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 23 Függő idéző: 2 Összesen: 25
61. Csipo I, Barath S, Kiss E, Szucs G, Szegedi G, Kawai M
Determination of Ligand Binding Capacity of Soluble Fc Gamma RII and Fc Gamma RIII in Sera of Patients With SLE.
AUTOIMMUNITY 40:(3) pp. 165-168. (2007)
IF: 2.887
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1
62. Kiss E, Danko K, Suto G, Zeher M
A szisztémás autoimmun betegségek közös és eltérő sajátosságai
ORVOSI HETILAP 148 Suppl 1: pp. 44-51. (2007)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1

63. Nossent JC, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nassonova V, Mosca M, Olesinska M, Pokorny G, Rozman B, Schneider M, Vlachoyiannopoulos PG, Swaak A
Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000-2004: Relation to disease activity and damage accrual
LUPUS 16:(5) pp. 309-317. (2007)
IF: 2.248
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 34 Függő idéző: 9 Összesen: 43
64. Simon Z, Tarr T, Rész Z, Gergely L, Kiss E, Illes A
Successful rituximab-CHOP treatment of systemic lupus erythematosus associated with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 28:(2) pp. 179-183. (2007)
IF: 1.270
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 2 Összesen: 5
65. Simon Zs, Tarr T, Gergely L, Kiss E, Illés Á
Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes Rituximab-CHOP kezelése
MAGYAR REUMATOLÓGIA 48:(2) pp. 106-110. (2007)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
66. Szekanecz E, Sándor Z, Antal-Szalmas P, Soos L, Lakos G, Besenyei T, Szentpetery A, Simkovics E, Szanto J, Kiss E, Koch AE, Szekanecz Z
Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation?
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 359-371. (2007)
IF: 1.731
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 12 Függő idéző: 2 Összesen: 14
67. Tarr T, Kiss E, Tóth L, Szűcs G, Illés Á
Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban
HEMATOLÓGIA-TRANSZFIZIOLÓGIA 40:(1) pp. 15-19. (2007)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
68. Centola M, Szekanecz Z, Kiss E, Zeher M, Szegedi G, Nakken B, Szodoray P
Gene expression profiles of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY 3:(5) pp. 797-806. (2007)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2
69. Cziráj L, Kiss CG, Kiss E
Növekszik-e az autoimmun kórképű betegek száma, az autoimmun betegségek előfordulása?
ORVOSI HETILAP 148:(Suppl. 1) pp. 17-20. (2007)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
70. Kiss E, Shoenfeld Y
Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus?
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 32:(1) pp. 37-46. (2007)
IF: 2.077
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
Független idéző: 14 Függő idéző: 5 Összesen: 19
71. Soltesz P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y
Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome

AUTOIMMUNITY REVIEWS 6:(6) pp. 379-386. (2007)

IF: 3.862

Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos

Független idéző: 32 Függő idéző: 8 Összesen: 40

72. Kiss E, Soltész P, Réti K, Poór Gy, Szegedi Gy
 Krízisállapotok szisztémás autoimmun betegségekben
LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(11) pp. 751-757. (2008)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
73. Kiss Emese
 A colostrum immunológiai hatásai. Az immunológiai homeosztázis fenntartása és helyreállítása természetes anyag segítségével.
STUDIUM AND PRACTICUM 2:(8) pp. 10-12. (2008)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
74. Kiss Emese
 A szisztémás autoimmun betegségek kezelésének új perspektívái
MAGYAR ORVOS 16:(7-8) pp. 35-38. (2008)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
75. Szekanecz Éva, Szűcs Gabriella, Kiss Emese, Szabó Zoltán, Szántó Sándor, Tarr Tünde, Szántó János, Szekanecz Zoltán
 Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben
LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(12) pp. 886-892. (2008)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
76. Varoczy L, Illes A, Kiss E, Szekanecz Z, Soltesz P, Sipka S, Kiss A, Udvardy M, Szegedi G, Zeher M
 Nagy dózisú kemoterápia és autolog CD34+ összejt-transzplantáció alkalmazása súlyos felnőttkori terápia-refrakter poliszisztémás autoimmun kórképek kezelésében - az első hazai tapasztalatok
ORVOSI HETILAP 149:(30) pp. 1405-1412. (2008)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
 Függő idéző: 2 Összesen: 2
77. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Kiss E, Balogh Z
 Megacolon és ízületi gyulladás
ORVOSI HETILAP 150:(23) pp. 1083-1087. (2009)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
78. Kiss E, Lakos G, Szegedi Gy, Poór Gy, Szodoray P
 Anti-nucleosome antibody, a reliable indicator for lupus nephritis
AUTOIMMUNITY 42:(5) pp. 393-398. (2009)
 IF: 2.813
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
 Függő idéző: 5 Összesen: 5
79. Kiss E, Bazsó A, Poór Gy
 Osteoporosis kezelése, gondozása a napi gyakorlatban az immunológus szemével
MAGYAR REUMATOLÓGIA 50:(1) pp. 10-12. (2009)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
80. Kiss E
 Szemléletváltás a gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésében
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62:(Suppl 3) pp. 54-57. (2009)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos

81. Kiss E
Szisztémás lupus erythematosus és polymyositis kezelése a háziorvosi gyakorlatban
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 14:(5) pp. 281-285. (2009)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
82. Pal Z, Kiss E, Gal A, Csepany T, Lengyel A, Molnar MJ
Genetically determined neuropathy (CMT 1A) accompanied by immune dysfunction – a case report
INFLAMMATION RESEARCH 58:(7) pp. 359-361. (2009)
IF: 1.586
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1
83. Polgár A, Kiss E, Poór Gy
A köszvény kezelése
MEDICUS ANONYMUS 17:(2) pp. 19-21. (2009)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
84. Szekanecz É, Szekanecz Z, Kiss E, Keszthelyi P, Szántó J, Szűcs G
Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban
MAGYAR REUMATOLÓGIA 50:(1) pp. 4-9. (2009)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
85. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Sütő G, Poór Gy, Kiss E, Balogh Zs
Association of juvenile idiopathic arthritis and functional constipation
INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY 4:(6) pp. 673-680. (2009)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
86. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, CA Aspreva Lupus Management Study Grp
Egyéb szerzőség: Kiss Emese (kollaborációs közrem.);
Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY 20:(5) pp. 1103-1112. (2009)
IF: 7.689
Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos
Független idéző: 152 Függő idéző: 34 Összesen: 186
87. Cervera R, Khamashta MA, Kiss E, Hughes GRV
Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 68:(9) pp. 1428-1432. (2009)
IF: 8.111
Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos
Független idéző: 52 Függő idéző: 21 Összesen: 73
88. Kiss E
A szisztémás lupus erythematosus kezelésének irányelvei
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 1:(3-4) pp. 36-45. (2009)
Folyóiratcikk/Jelentés/Tudományos
89. Brugos B, Kiss E, Dul C, Gubisch W, Szegedi G, Sipka S, Zeher M
Measurement of interleukin-1 receptor antagonist in patients with systemic lupus erythematosus could predict renal manifestation of the disease
HUMAN IMMUNOLOGY 71:(9) pp. 874-877. (2010)
IF: 2.872

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Fügő idéző: 1 Összesen: 4

90. Kiss E, Kuluncsics Z, Kiss Z, Poór Gy
Biotechnológiai fejlesztések a monoklonális antitest-terápiában: a -RANK-ligand-gátló antitest
ORVOSI HETILAP 151:(52) pp. 2137-2144. (2010)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
91. Kiss E, Szodoray P
Novel therapeutic approaches in systemic lupus erythematosus.
FRONTIERS IN BIOSCIENCE (SCHOLAR EDITION) 2: pp. 221-228. (2010)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Fügő idéző: 1 Összesen: 1
92. Kiss E
Sztémás lupus erythematosus és a vasculatura
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(3) pp. 28-29. (2010)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
93. Kovacs L, Szodoray P, Kiss E
Secondary tumours in Sjogren's syndrome.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 9:(4) pp. 203-206. (2010)
IF: 6.556
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 14 Összesen: 14
94. Meszaros T, Fust G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Nagy G, Kiss E, Gergely P, Zehér M, Griger Z, Czirkák L, Hobor R, Haris A, Polner K, Varga L
C1-inhibitor autoantibodies in SLE
LUPUS 19:(5) pp. 634-638. (2010)
IF: 2.600
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Fügő idéző: 2 Összesen: 5
95. Nossent J, Kiss E, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M, Marchesoni A, Mosca M, Pá S, Manger K, Schneider M, Nielsen H, Van Vollenhoven R, Swaak T
Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus
LUPUS 19:(8) pp. 949-956. (2010)
IF: 2.600
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 7 Fügő idéző: 2 Összesen: 9
96. Szekanecz Z, Soltész P, Kerekes Gy, Szűcs G, Szántó S, Tímár O, Dér H, Bodolay E, Kiss E, Zehér M, Bodnár N, Szamosi Sz, Szabó Z, Váncsa A, Szegedi Gy
Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségben
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(2) pp. 4-14. (2010)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
97. Szodoray P, Kiss E
Progressive Systemic Sclerosis- from the molecular background to innovative therapies.
FRONTIERS IN BIOSCIENCE (ELITE EDITION) 2: pp. 521-525. (2010)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
98. Tarr T, Kiss E
Az SLE leggyakoribb klinikai tünetei és azok diagnosztikájának jelentősége.

FOCUS MEDICINAE 12:(3) pp. 16-22. (2010)

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

99. Vereckei E, Mester A, Hodinka L, Temesvari P, Kiss E, Poor G
Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 30:(4) pp. 455-460. (2010)
IF: 1.431
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 2 Összesen: 5
100. Veres K, Szodoray P, Szekanecz Z, Lakos G, Kiss E, Laczik R, Sipka S, Bodolay E, Zeher M, Muszbek L, Szegedi G, Soltesz P
Clinical and immunoserological characteristics of the transition from primary to overlap antiphospholipid syndrome.
LUPUS 19:(13) pp. 1520-1526. (2010)
IF: 2.600
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
101. Bazsó A, Poór G, Gergely P, Kiss E
Új terápiás célpontok szisztémás lupus erythematosusban a patogenezis tükrében
ORVOSI HETILAP 151:(18) pp. 735-740. (2010)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
102. Vereckei E, Kiss E
Citokinek és más mediátorok szerepe a fibromyalgia etiopatogenezisében
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(2) pp. 15-18. (2010)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
103. Vereckei E, Poor G, Kiss E
Genetikai és immunológiai tényezők a gluténszenzitív enteropathia és az asszociált csontmetabolikus eltérések patogenezisében
ORVOSI HETILAP 151:(10) pp. 372-377. (2010)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
104. Vereckei E, Krivan G, Reti M, Szodoray P, Poor G, Kiss E
Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 39:(2) pp. 175-177. (2010)
IF: 2.594
Folyóiratcikk/Rövid közlemény/Tudományos
105. Kiss E, Kiss CG, Poór G
Szisztémás autoimmun betegségek és terhesség
ORVOSI HETILAP 152:(43) pp. 1715-1723. (2011)
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
106. Polgár A, Rózsa Cs, Müller V, Matolcsi J, Poór Gy, Kiss E
Devic's syndrome and SLE. Challenges in diagnosis and therapeutic possibilities based on two overlapping cases
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(3) pp. 171-174. (2011)
IF: 6.624
Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
107. Soltesz P, Kerekes G, Der H, Szucs G, Szanto S, Kiss E, Bodolay E, Zeher M, Timar O, Szodoray P, Szegedi G, Szekanecz Z
Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases:

Considerations of prevention and treatment
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(7) pp. 416-425. (2011)
 IF: 6.624
 Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
 Független idéző: 12 Függő idéző: 1 Összesen: 13

108. Vereckei E, Szodoray P, Poor G, Kiss E
 Genetic and immunological processes in the pathomechanism of gluten-sensitive enteropathy and associated metabolic bone disorders **AUTOIMMUNITY REVIEWS** 10:(6) pp. 336-340. (2011)
 IF: 6.624
 Folyóiratcikk/Összefoglaló cikk/Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
109. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E
 Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: A case report **RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL** 31:(5) pp. 695-698. (2011)
 IF: 1.885
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
110. Bazsó A, Molnár MJ, Kiss E, Poór Gy
 Szisztémás lupus erythematosus és spinalis muscularis atrophia együttes előfordulása **MAGYAR REUMATOLÓGIA** 52:(3) pp. 172-175. (2011)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
111. Kiss E
 B-limfocita-stimulátor és gátlásának jelentősége szisztémás lupus erythematosusban **ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE** 18:(Klnsz) pp. 29,31-36. (2011)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
112. Kiss E
 Céltott terápías lehetőségek szisztémás lupus erythematosusban **IMMUNOLÓGIAI SZEMLE** 3:(Különszám) pp. 45-49. (2011)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
113. Sevcic K, Orbán I, Brodszky V, Bazsó A, Balogh Z, Poór G, Kiss E
 Experiences with tumour necrosis factor- $\{\alpha\}$ inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry **RHEUMATOLOGY** 50:(7) pp. 1337-1340. (2011)
 IF: 4.058
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
114. Tarr T, Kiss E, Győri N, Zeher M
 Az eltérő klinikai fenotípusok jellemzése szisztémás lupus erythematosusban **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 64:(2) pp. 93-98. (2011)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
115. Tarr T, Kiss E, Szegedi Gy, Zeher M
 Rövid és hosszú távú túlélés, valamint a halálokok elemzése szisztémás lupus erythematosusban **LEGE ARTIS MEDICINAE** 21:(3) pp. 185-191. (2011)
 Folyóiratcikk/Szaccikk/Tudományos
116. Vereckei E, Susánszky É, Kopp M, Ratkó I, Czimbalmos Á, Nagy Zs, Palkonyai É, Temesvári I P, Kiss E, Törő K, Poór Gy
 Környezeti faktorok és a pszicho-szociális állapot hatásának elemzése a krónikus derékfájással

kezelt betegek körében.

MAGYAR REUMATOLÓGIA 52:(2) pp. 79-84. (2011)

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

117. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N, CA ALMS Grp
Egyéb szerzőség: Kiss Emese (kollaborációs közrem.);
 Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 365:(20) pp. 1886-1895. (2011)
 IF: 53.298
 Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos
 Független idéző: 24 Független idéző: 5 Összesen: 29
118. Hodinka L, Kiss E, Donáth J
 Az Amerikai Reumatológus Kollégium (ACR) és az Európai Reumaellenes Liga (EULAR)
 2010. évi rheumatoid arthritis osztályozási kritériumai **MAGYAR REUMATOLÓGIA**
 52:(1) pp. 6-11. (2011) Folyóiratcikk/Jelentés/Tudományos
119. Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horváth HC, Bittner N, Várbiro S, Lakatos P
 Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében:
 Állásfoglalás
ORVOSI HETILAP SUPPL 153:(Suppl.) pp. 5-26. (2012)
 Folyóiratcikk/Jelentés/Tudományos
120. Juhász P, Mester Á, Bálint P, Kiss E, Poór Gy
 A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi rheumatoid arthritises betegekben: az ABRAB-vizsgálat első eredményei
MAGYAR REUMATOLÓGIA 53:(2) pp. 63-73. (2012)
 Folyóiratcikk/Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény/Tudományos
121. Kiss E, Poór Gy
 Újabb adatok a Behcet-kór molekuláris patogenezisééről
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 4:(4) pp. 21-26. (2012)
 Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
122. Kiss E, Barkóczi B, Hittner Gy, Poór Gy
 Fertőzések szerepe autoimmun és más gyulladásos reumatológiai betegségek kialakulásában
MAGYAR REUMATOLÓGIA 53:(3) pp. 187-192. (2012)
 Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
123. Orbach H, Zandman-Goddard G, Boaz M, Agmon-Levin N, Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Rovensky J, Kiss E, Doria A, Ghirardello A, Gomez-Arbesu J, Stojanovich L, Ingegnoli F, Meroni PL, Rozman B, Blank M, Shoenfeld Y
 Prolactin and Autoimmunity : hyperprolactinemia Correlates with Serositis and Anemia in SLE Patients
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 42:(2) pp. 189-198. (2012)
 IF: 3.677*
 Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
 Független idéző: 2 Összesen: 2
124. Tarr T, Kiss E, Szegedi G, Zeher M
 Sikeresen kiviselt terhességek jellemzése szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 153:(12) pp. 454-460. (2012)
 Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

125. Zandman-Goddard G, Orbach H, Agmon-Levin N, Boaz M, Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, Rovensky J, Kiss E, Corocher N, Doria A, Stojanovich L, Ingegnoli F, Meroni PL, Rozman B, Gomez-Arbesu J, Blank M, Shoenfeld Y
Hyperferritinemia is Associated with Serologic Antiphospholipid Syndrome in SLE Patients
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 44:(1) pp. 23-30. (2013)
IF: 3.677**
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

126. Kremlitzka M, Polgár A, Fülöp L, Kiss E, Poór Gy, Erdei A
Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a potent inhibitor of B-cell functions in rheumatoid arthritis patients
INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 25:(1) pp. 25-33. (2013)
IF: 3.415**
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

A PhD fokozat megszerzése előtti publikációk
(Az MTMT által elfogadott publikációs lista adatai alapján)

1. Kiss E, Cziráj L, Szabó G
A retroperitonealis fibrosisról, 3 eset ismertetése kapcsán.
ORVOSI HETILAP 129:(35) pp. 1857-1860. (1988)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

2. Kiss E, Berény E
Functional and biochemical activities of neutrophil granulocytes from patients with Hodgkin's disease.
ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA 29:(1-2) pp. 217-218. (1988)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

3. Berényi Ernő, Kiss Emese
Polychemoterápia okozta hányás és kezelése Hodgkin-kórban
ORVOSI HETILAP 130:(26) pp. 1383-1386. (1989)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

4. Soltesz P, Sonkoly I, Kiss E, Horváth A, Szegedi Gy
Foszfolipid ellenes antitestek előfordulása systemas lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 42: pp. 97-103. (1989)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

5. Berényi E, Kiss E, Illés Á, Surányi P, Szegedi Gy
Isoprinosine in vivo hatása teljes remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegek immunreaktivására
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 43:(1) pp. 1-7. (1990)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1

6. Soltesz P, Sonkoly I, Kiss E, Horváth A, Szegedi Gy
Lupus antikoaguláns és kardiolipin ellenes antitestek összehasonlító vizsgálata
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 44:(3) pp. 149-154. (1991)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

7. Gyimesi E, Kawai M, Kiss E, Csipo I, Szucs G, Szegedi G
Triggering of Respiratory Burst by Phagocytosis in Monocytes of Patients With Systemic

Lupus Erythematosus.

CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 94:(1) pp. 140-144. (1993)

IF: 2.546

Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

Független idéző: 8 Függő idéző: 3 Összesen: 11

8. Surányi P, Kiss E, Szegedi Gy
Immunoregulatory lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus
NEW EUROPEAN RHEUMATOLOGY 1: pp. 1-7. (1994)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
9. Szucs G, Kawai M, Suranyi P, Kiss E, Csipo I, Szegedi G
Correlations of Monocyte Phagocytic Receptor Expressions With Serum Immune Complex Level in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 40:(5) pp. 481-484. (1994)
IF: 1.679
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 12 Függő idéző: 4 Összesen: 16
10. Csepány T, Valikovics A, Fulesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L
Cerebral Systemic Lupus Erythematosus.
LANCET 343:(8905) p. 1103. (1994)
Folyóiratcikk/Hozzászólás, helyreigazítás/Tudományos
11. Csepány T, Valikovics A, Fulesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L
Transcranial doppler may reveal asymptomatic cerebral vasculopathy in systemic lupus-erythematosus
CEREBROVASCULAR DISEASES 5:(3) pp. 178-181. (1995)
IF: 1.565
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 4 Összesen: 9
12. Szucs G, Kawai M, Kiss E, Csipo I, Szegedi G
Correlation of Ig Fc Receptors on Granulocytes With Serum Immune Complex Level in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 42:(5) pp. 577-580. (1995)
IF: 1.836
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 8 Függő idéző: 2 Összesen: 10
13. Kiss E, Csipo I, Cohen JH, Reveil B, Kawai M, Szegedi G
CR1 Density Polymorphism And Expression on Erythrocytes of Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
AUTOIMMUNITY 25:(1) pp. 53-58. (1996)
IF: 1.608
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 4 Függő idéző: 8 Összesen: 12
14. Szegedi Gy, Bodolay E, Dankó K, Kiss E
Az atópiás allergiás és poliszisztémás autoimmun betegségek kapcsolata
TÁPLÁLKOZÁS ANYAGCSERE DIÉTA 1:(5-6) pp. 46-49. (1996)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
15. Szegedi Gy, Kiss Emese, Bodolay E, Zeher M, Dankó K, Czirják L, Szűcs G, Szekanecz Z, Sipka S
Polysystemic autoimmune diseases- Clinical and basic research made in Hungary

ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY INTERNATIONAL 8:(90) p. 93. (1996)
Folyóiratcikk/Ismertetés/Tudományos

16. Csepány T, Gulyás B, Tron L, Szakall S, Kiss E, Kollar J, Sikula J, Szegedi G, Csiba L
Agyi pozitronemissziós tomográfiai vizsgálatok systemás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 138:(31) pp. 1947-1952. (1997)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3
17. Csipo I, Kawai M, Kiss E, Bedo Z, Csongor J, Szegedi G, Philbert F, Cohen JH
Serum Complement Activation of SLE Patients During Plasmapheresis.
AUTOIMMUNITY 25:(3) pp. 139-146. (1997)
IF: 1.133
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Független idéző: 4 Összesen: 7
18. Kiss E, Kawai M, Csipo I, Szegedi G
Clinical and immunomodulatory effects of epoetin alfa in chronic anaemia of patients with systemic lupus erythematosus
ERYTHROPOIESIS 8:(3) pp. 74-79. (1997)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
19. Bíró É, Sipka S, Szegedi Gy, Kiss E, Bodolay E, Bakó Gy, Dankó K, Zeher M, Cziráj L, Szekanecz Z, Szűcs G
Autoimmun pajzsmirigybetegségek társulása egyéb autoimmun betegségekkel
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 273-275. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
20. Kawai M, Kiss E, Csipő I, Szűcs G, Szegedi Gy
A fagocita-receptorok szerepe az immunkomplex eliminálásában systemás lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 311-316. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
21. Kiss E, Kawai M, Csipő I, Szegedi Gy
Komplement receptor 1 befolyásolásának lehetőségei és jelentősége lupus nephritisben
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 1:(3) pp. 120-128. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
22. Kiss E, Kawai M, Csipo I, Szegedi G
Recombinant Human Erythropoietin Modulates Erythrocyte Complement Receptor 1 Functional Activity in Patients With Lupus Nephritis.
CLINICAL NEPHROLOGY 49:(6) pp. 364-369. (1998)
IF: 1.323
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 3 Független idéző: 3 Összesen: 6
23. Kiss E, Szegedi Gy
Systemás lupus erythematosusos betegeink terhességeinek elemzése
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 1:(4) pp. 190-197. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
25. Kiss E, Regéczy N, Sonkoly I, Karányi Zs, Szegedi Gy
Túlélési adatok systemás lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 237-242. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos

25. Lakos G, Kiss E, Zeher M, Regéczy N, Veres K, Tarján P, Soltész P, Kiss E, Sipka S, Szegedi Gy
A B2-glikoprotein I elleni antitest az antifoszfolipid szindróma specifikus laboratóriumi markere
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 307-310. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
26. Lakos G, Kiss E, Zeher M, Regéczy N, Veres K, Soltész P, Tarján P, Kiss A, Sipka S, Szegedi Gy
Új ELISA módszer béta2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására
KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES LABORATÓRIUMI MEDICINA 25:(2) pp. 73-77. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
27. Seres T, Csipo I, Kiss E, Szegedi G, Kawai M
Correlation of Fc Gamma Receptor Expression of Monocytes With Clearance Function by Macrophages in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 48:(3) pp. 307-311. (1998)
IF: 1.781
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
Független idéző: 9 Függő idéző: 2 Összesen: 11
28. Sipka S, Szántó S, Kiss E, Szűcs K, Kovács I, Gergely P, Szegedi GY
Új közös biokémiai utak a glükokortikoszteroidok és a ciklosporin A immunszuppresszív hatásaiban: együttes gátló hatás a citoplazma foszfolipáz-A2 és calcineurin enzimekre
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 295-299. (1998)
Folyóiratcikk/Szakcikk/Tudományos
29. Regéczy N, Kiss E, Balogh I, Kappelmayer J, Muszbek L, Szegedi Gy
Öröklött és szerzett thrombophilia együttes előfordulása egy systemás lupus erythematosusban szenvedő betegben: esetismertetés
MAGYAR REUMATOLÓGIA 39:(2) pp. 105-108. (1998)
Folyóiratcikk/Ismertetés/Tudományos

Könyvrészletek

(Az MTMT általelfogadott publikációs lista adatai alapján)

Szaktanulmány

1. Kiss E, Lakos G, Soltész P, Szegedi Gy
Antifoszfolipid szindróma
In: Kakuk Gy, Kárpáti I (szerk.) Nephrologia 2000
Debrecen: Airport Travel Kft., 2000. pp. 267-273.
2. Kiss E
Az antifoszfolipid-syndroma és a vese
In: Kakuk György (szerk.) Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 287-292.
(ISBN:963-242-824-2).
3. Kiss E
Lupus nephritis
In: Kakuk György (szerk.) Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 203-227.
(ISBN:963-242-824-2)
4. Kiss E
Szisztémás lupus erythematosus.

In: Szarvas Ferenc, Csanády Miklós, Vécsei László (szerk.)
Diagnosztika a rendelőben és a betegágyánál
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 450-458.
(ISBN:963-242-898-6)

Könyvfejezet

5. Kiss E
Szakmai irányelvek a szisztémás lupus erythematosus kezelésére. Szerkesztőségi irányelv.
In: Szekanecz Z, Czirják L (szerk.)
Immunológiai Útmutató: Klinikai Irányelvek kézikönyve
Budapest: Medition Kiadó, 2008. pp. 99-113.

Konferenciaközlemény

6. Gyimesi E, Kiss E, Gergely L, Szegedi G
Myeloid blind panel flow cytometric analysis: Reactivity of myeloid monoclonal antibodies with polymorphonuclear leucocytes and monocytes In: T Kishimoto, H Kikutani, AEG Kr von dem Borne, SM Goyert, DY Mason, M Miayasaki, L Moretta, K Okumura, S Shaw, TA Springer, K Sugamura, H Zola (szerk.) Leucocyte Typing VI: White cell differentiation antigens. Konferencia helye, ideje: Kobe, Japán, 1996.11.10-1996.11.14. New York: Garland Publishing Inc, 1998. pp. 1057-1059. (ISBN:0815327455)
7. Lakos G, Kiss E, Soltész P, Kiss A, Gyimesi E, Gergely L, Szegedi G
Platelet clinical studies: Reactivity of platelet monoclonal antibody panel with platelets of patients with antiphospholipid syndrome. In: T Kishimoto, H Kikutani, AEG Kr von dem Borne, SM Goyert, DY Mason, M Miayasaki, L Moretta, K Okumura, S Shaw, TA Springer, K Sugamura, H Zola (szerk.) Leucocyte Typing VI: White cell differentiation antigens
Konferencia helye, ideje: Kobe, Japán, 1996.11.10-1996.11.14. New York: Garland Publishing Inc, 1998. pp. 686-688. (ISBN:0815327455)

Szócikk

8. Kiss E
Antifoszfolipid szindróma In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1037-1039. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
9. Kiss E
Cogan-szindróma In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. p. 1046. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
10. Kiss E
Dermatomyositis. In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1047-1049. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)

11. Kiss E
Discoid lupus erythematosus (DLE). In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1050-1051. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
12. Kiss E
Febris Rheumatica. In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1052-1053. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
13. Kiss E
Gyógyszer indukálta lupus erythematosus. In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1056-1057. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
14. Kiss E
Hereditaer angioneuroticus oedema. In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1058-1059. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
15. Kiss E
Immundeficienciák. In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1060-1062. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
16. Kiss E
Kevert kötőszöveti betegség (MCTD). In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II. Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1066-1067. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
17. Kiss E
Nem differenciált kollagenosis. In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1072-1074. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
18. Kiss E Polymyositis
In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1083-1084. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
19. Kiss E
Raynaud –szindróma. In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1084-1085. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
20. Kiss E
Sjögren-szindróma In: Kornya L (szerk.). Betegség enciklopédia I-II Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1090-1092. (ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
21. Kiss E
Szeptémás lupus erythematosus (SLE). In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II

- Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1095-1100.
(ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
22. Kiss E
Szubakut cutan lupus erythematosus. (SCLE). In: Kornya L (szerk.) Betegség enciklopédia I-II.
Budapest: Springer Tudományos Kiadó Kft., 2002. pp. 1101-1102.
(ISBN:963-699-159-6, 963 699 158 8, 963 699 171 5)
Felsőoktatási tankönyv része
 23. Kiss E, Szegedi Gy
Systemás lupus erythematosus In: Gömör B (szerk.). Reumatológia
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2001. pp. 209-215.
(ISBN:963-242-676-2)
 24. Kiss Emese
Allergiás/atópiás betegségek. In: Boda Z, Bakó G (szerk.)
Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak Budapest: Medicina
Könyvkiadó, 2001. pp. 386-393. (ISBN:963-242-736-X)
 25. Kiss Emese
Szisztémás lupus erythematosus. In: Boda Z, Bakó G (szerk.)
Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2001. pp. 361-364.
(ISBN:963-242-736-X)
 26. Kiss Emese
Szisztémás lupus erythematosus. In: Tulassay Zs (szerk.). A belgyógyászat alapjai
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2007. pp. 1196-1204.
1-2 kötet.
(ISBN:978-963-226-072-3)
 27. Kiss Emese
Antifoszfolipid szindróma. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 164-167.
(ISBN:978-963-226-152-2)
 28. Kiss Emese
Gyulladásos izombetegségek. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 175-178.
(ISBN:978-963-226-152-2)
 29. Kiss Emese
Kevért kötőszöveti betegség (MCTD). In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 178-180.
(ISBN:978-963-226-152-2)
 30. Kiss Emese
Nem differenciált collagenosis. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 154-156.
(ISBN:978-963-226-152-2)
 31. Kiss Emese
Overlap szindrómák. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 180-181.
(ISBN:978-963-226-152-2)

32. Kiss Emese
Sjögren-szindróma. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 168-170.
(ISBN:978-963-226-152-2)

33. Kiss Emese
Szisztémás lupus erythematosus. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 156-163.
(ISBN:978-963-226-152-2)

35. Kiss Emese
Szisztémás sclerosis. In: Poór Gy (szerk.). A reumatológia tankönyve
Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2008. pp. 171-174.
(ISBN:978-963-226-152-2)

Scientometria

Tudományos in extenso közlemények száma:	152
Első szerzős közlemények száma:	36
Utolsó szerzős közlemények száma:	30
In extenso közlemények impakt faktora:	227,9
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt:	13,4
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta:	214,5
Hirsch index:	25
Könyvfejezetek száma:	17
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora:	50,2
Idézettségi mutatók:	
Független citáció:	1142
Összes citáció:	1448