Razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima žena i muškaraca oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa liječenih u KBC-u Split od 2007. do 2017.

Žuvan, Leona

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:673803

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Leona Žuvan

RAZLIKE U KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA I KOMORBIDITETIMA ŽENA I MUŠKARACA OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA LIJEČENIH U KBC-U SPLIT OD 2007. DO 2017.

Diplomski rad

Akademska godina 2017./2018.

Mentor:
Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Leona Žuvan

RAZLIKE U KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA I KOMORBIDITETIMA ŽENA I MUŠKARACA OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA LIJEČENIH U KBC-U SPLIT OD 2007. DO 2017.

Diplomski rad

Akademska godina 2017./2018.

Mentor:
Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Definicija 2

1.2. Epidemiologija 2

1.3. Etiologija 2

1.4. Patogeneza 3

1.5. Kliničke manifestacije 4

1.5.1. Opći simptomi 5

1.5.2. Kožne promjene 5

1.5.3. Mišićno- koštani sustav 6

1.5.4. Serozitis 6

1.5.5. Lupus nefritis 6

1.5.6. Periferni i središnji živčani sustav 7

1.5.7. Antifosfolipidni sindrom 7

1.5.8. Vaskulitis 8

1.6. Laboratorijske promjene u SLE-u 8

1.6.1. Hematološke promjene 9

1.6.2. Imunološke promjene 10

1.7. Dijagnoza 10

1.8. Komorbiditeti u SLE-u 11

1.8.1. Koncept komorbiditeta 11

1.8.2. Incidencija SLE komorbiditeta (epidemiologija) 12

1.8.3. Kardiovaskularne bolesti 12

1.8.4. Hipertenzija 13

1.8.5. Neoplazme 14

1.8.6. Pridružene autoimune bolesti 15

1.8.7. Hipotireoza 15

1.8.8. Gastritis 15

1.8.9. Sistemske infekcije 16

1.8.10. Dislipidemija 17

1.8.11. Šećerna bolest tip II 17
1.8.12. Sjögrenov sindrom (SS) 18
1.8.13. Osteoporoza 18
1.8.14. Reumatoidni artitis 19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 20
3. MATERIJAL I METODE 22
3.1. Ustroj i protokol istraživanja 23
3.2. Subjekti istraživanja 23
3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja 23
3.4. Statistička analiza 23
4. REZULTATI 25
5. RASPRAVA 36
6. ZAKLJUČCI 47
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 49
8. SAŽETAK 59
9. SUMMARY 61
10. ŽIVOTOPIS 63

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Danieli Marasović Krstulović na ukazanom povjerenju, strpljenju i prenesenom znanju. Zahvaljujem se i svojim roditeljima koji su mi bili najveća podrška tijekom studiranja. Hvala mojoj sestri koja me naučila da upornošću i radom mogu ostvariti sve svoje snove. Veliko hvala mojim prijateljima koji su uvijek unosili radost i smijeh u moj život te time razvedravali i najtmurnije dane.

1. UVOD

1.1. Definicija

Sistemski eritemski lupus (SLE) je kronična upalna autoimuna bolest nepoznate etiologije koja zahvaća brojne organe i organske sustave. Obilježje bolesti je kronična upala karakterizirana stvaranjem autoprotutijela i imunokompleksa koji oštećuju tkiva i stanice. Klinička slika je obilježena naizmjeničnim egzarcebacijama i remisijama (1). Tijek i prognoza bolesti su nepredvidivi. Zadnjih pet desetljeća znato je poboljšano preživljenje od SLE-a, no još uvijek je manje od onog opće populacije (2).

1.2. Epidemiologija

Velike su spolne, dobne, geografske, etničke i vremenske razlike u prevalenciji i incidenciji SLE-a.

Čak 90% oboljelih su žene i to dominantno one reproduktivne dobi, što se pripisuje utjecaju hormona na razvoj SLE-a. Odnos između oboljelih žena i muškaraca je od 8:1 do 15: 1 ovisno o istraživanju. Bolest se može pojaviti i kod djece i starijih ljudi kada je razlika u spolnoj distribuciji znatno manja (3).

Što se tiče geografske raspodjele bolesti najviša incidencija je zabilježena u Sjevernoj Americi (23,2/100 000), a najniža u Afici i Ukrajini (0,3/100 000). Europske zemlje imaju nižu incidenciju SLE-a, dok je u Aziji, Australiji te Sjevernoj i Južnoj Americi viša incidencija.Ukupna prevalencija SLE-a varira u različitim studijama u svijetu od 12 do 50,8 bolesnika na 100.000 stanovnika. Najviša zabilježena prevalencija je bila u nacionalnom istraživanju u SAD-u gdje je zabilježena prevalencija od čak 241/100 000. Najveća incidencija SLE-a je između adolescentne i odrasle dobi, od 15. do 44. godine, a najviša prevalencija je u dobi 45-69 godine. U studiji provedenoj u Hrvatskoj prosječna dob bolesnika iznosila je 47 godina (4).

Poznata je razlika u prevalenciji SLE-a među različitim etničkim grupama, od kojih je najviša među crnom rasom. Prevalencija je 2-3 puta viša kod ljudi svih drugih rasa (Indijanci, žuta rasa) u usporedbi s bijelom (5). Primjećen je porast incidencije i prevalencije SLE-a zadnjih 20 godina (6).

1.3. Etiologija

Smatra se da SLE nastaje kombinacijom genetskih, hormonskih i okolišnih čimbenika. Na važnost genetskih čimbenika upućuju istraživanja provedena na blizancima. Bolest se 25-58% češće pojavljuje u monozigotnih nego u dizigotnih blizanaca. Učestalost je veća 10-15

puta ako je barem jedan član obitelji obolio od SLE (1). Pronađeno je više od 40 lokusa povezanih s povećanim rizikom od SLE-a. Najveći broj njih pripada regiji ljudskog leukocitnog antigena (HLA) dok su drugi lokusi unutar ili blizu gena važnih za imuni sustav. Istraživanja su pokazala čvrstu povezanost gena HLA-DR i HLA-DQ (HLA-DRB1 (DRB1*1501 i DRB1*0301)) iz HLA klase II koje su odgovorne za T- stanični odgovor. Iz HLA klase III su najznačajniji bili aleli za komponentu komplementa C4 i oni za tumorski čimbenik nekroze α (TNFα) (7). Značajno je i da je često pronađena velika zastupljenost gena poveznih sa stvaranjem, signaliziranjem i odgovorom interferona tipa I. Interferon alfa, koji je podtip interferona I, ključan je u patogenezi SLE-a. Uključen je u odgovor na virusnu infekciju i može uništiti toleraciju na vlastite antigene aktiviranjem antigen-prezentirajućih stanica nakon što prikupe vlastiti materijal (8).

Pretpostavlja se da su za razliku u spolnoj raspodjeli bolesti odgovorni ženski spolni hormoni jer se bolest pojavljuje u reproduktivnoj dobi, a težina kliničke slike ovisi o menstruacijskom ciklusu i trudnoći. U prospektivnoj studiji na 238 308 žena praćenih 27 godina kao faktori rizika dokazani su rana menarha, upotreba oralnih kontraceptiva, rana menopauza i postmenopauzalna primjena hormona (9). U prilog važnosti spolnih hormona ide i činjenica da su muškarci sa Klinefelterovim sindromom skloniji razviti SLE (10).

Od čimbenika okoliša koju mogu biti okidači za pojavu SLE-a poznati su: ultraljubičasto zračenje, pušenje, infekcije (osobito Ebstein-Barrovim virusom), cijepljenje, manjak vitamina D, vanjski estrogeni, lijekovi (hidralazin, d-penicilamin), pesticidi i kemijski agensi: nafta, ftalati, silicijska prašina, organska otapala (11).

1.4. Patogeneza

Glavni patološki poremećaji u SLE-u su stvaranje autoprotutijela, odlaganje imunokompleksa i kronična upala. Poremećaj u prepoznavanju vlastitih antigena započinje zbog greške u apoptozi, sadržaj jezgre se izlaže antigen prezentirajućim stanicama koje su u interakciji s T i B stanicama te se razvijaju autoprotutijela. Središnju ulogu imaju plazmocitne dendritičke stanice i interferon tip 1. Od citokina sudjeluju: B limfocitni stimulator, IL-6, IL-17, IL-18, tip 1 interferon i TNF-α. T stanice imaju poremećenu funkciju i ne reguliraju normalno B stanični odgovor te inflitriraju ciljna tkiva i uzrokuju oštećenje (12).

Protutijela koja nastaju u SLE-u su tipična protutijela na sastojke stanične jezgre, ali su prisutna i protutijela na staničnu membranu i cirkulirajuće proteine. Autoprotutijela na sastojke jezgre su: anti-Smith protutijela (Anti-Sm),antinuklearna (ANA) protutijela, protutijela protiv

dvostruke uzvojnice DNA (anti-ds-DNA) i antifosfolipidna protutijela (aPL). Autoprotutijela se pojave u cirkulaciji i nekoliko godina prije nego se pojave kliničke manifestacije bolesti. Protutijela stvaraju imunokomplekse s antigenima koji se odlažu u tkivima i uzrokuju oštećenje visceralnih organa (13). U stijenkama krvnih žila lokalni imunodepoziti uzrokuju lokalnu vaskulopatiju koja predstavlja poticaj za aktivaciju komplementa, oslobađanje kemotaksina te anafilatoksina koji uzrokuju upalu i složenu ozljedu tkiva. Aktivnost bolesti je praćena izrazitim padom komponenti komplementa što se tumači njegovom ekscesivnom potrošnjom (14).

1.5. Kliničke manifestacije

Kliničke manifestacije SLE-a se razlikuju od bolesnika do bolesnika te su nespecifične i često se mogu zamijenti s nekim drugim bolestima. Nerijetko bolesnici ignoriraju simptome i znakove. Zbog toga do dijagnosticiranja bolesti u prosjeku prođe pet godina, što pogoršava prognozu bolesti. Postoje slučajevi kada se bolest dijagnosticira tek biopsijom tkiva. U tablici 1 su prikazane pojedine kliničke manifestacije po učestalosti (15).

Tablica 1. Učestalost pojedinih kliničkih manifestacija SLE-a (%) (14).

Kliničke manifestacije	Estes i sur. (16.)	Hochberg i sur. (17.)
Mišićno-koštane	95	83
Artritis	95	76
Aseptička nekroza	7	24
Miozitis	5	5
Kožne	88	81
Leptirasti osip	39	61
Alopecija	37	45
Fotosenzitivnost	n.d.*	45
Kožni vaskulitis	21	27
Reynaudov fenomen	21	44
Diskoidni osip	14	15
Reumatski čvorići	11	12
Oralne ulceracije	7	23
Povišena temperatura	77	n.d.
Serozitis	n.d.	63

Pleuritis	40	57
Perikarditis	19	23
Peritonitis	n.d.	8
Neurološke/ psihijatrijske	59	55
Psihoza	37	16
Neuroza	5	n.d.
Grand mal epilepsija	13	26
Periferna neuropatija	7	21
Pareza kranijalnih živaca	n.d.	5
Hemipareza	n.d	5
Bubrežne	53	31
Nefrotski sindrom	26	13
Hipertenzija	46	n.d.
Plućne	n.d.	n.d
Lupus pneumonija	9	n.d.
Fibroza	6	n.d
Kardiološke	n.d.	n.d
Miokarditis	8	n.d.
Sinus tahikardija	13	n.d.
Zatajivanje srca	11	n.d.

*n.d.- nije dostupno

1.5.1. Opći simptomi

Opći simptomi najčešće su nespecifični, javljaju se na početku bolesti i tijekom faza egzacerbacija bolesti. Od općih simptoma najčešće se javljaju umor, opća slabost, povišena temperatura, gubitak tjelesne težine i adinamija. Umor se najčešće pojačava tijekom dana te kao simptom često zaostaje i nakon provedene terapije aktivne bolesti. Temperature su najčešće subfebrilne, dok visoke temperature ukazuju na popratnu infekciju (1,18).

1.5.2. Kožne promjene

Razlikujemo kožne promjene histološki karakteristične za SLE i one koje su nekarakteristične. Karakteristične se dijele na : akutne, subakutne i kronične kožne promjene. U akutne ubrajamo: leptirasti osip, bulozni lupus, toksični epidermalni nekrotični SLE,

makulopapulozni osip, fotosenzitivni osip te subakutni kožni lupus – psorijatične ili prstenaste policiklične lezije ili oboje. Kronični kožni lupus: klasični kožni lupus (generalizirani ili lokalizirani), hipertrofični lupus, *lupus paniniculitis,* lat., mukozni lupus, *lupus erithematosus* tumidus, lat., *chilblains lupus*, engl. i diskoidni lupus / *lihen planus,* lat. preklapanje.

Nekarakteristične kožne promjene za SLE su: vaskulitis, livedo reticularis, Reynaudov fenomen, fotosenzitivnost te neožiljkasta alopecija. Sluznice usne i nosne šupljine su često zahvaćene i najčešće se pojave bolne ulceracije dok su sluznice spolnih organa rijetko zahvaćene bolešću (18).

1.5.3. Mišićno-koštani sustav

Artritisi i artralgije su prisutni kod većine pacijenata. Da bi se ispunili kriteriji za dijagnosticiranje SLE-a ukoliko su zahvaćeni zglobovi potrebno je da sinovitis uključuje dva ili više zglobova i da je prisutna jutarnja zakočenost u trajanju od najmanje 30 minuta (19). Najčešće zahvaćeni zglobovi su mali zglobovi šaka i koljena. Tipična je Jaccoudova artropatija koja predstavlja neerozivni deformirajući artritis.

Zahvaćenost mišića očituje se miozitisom ili miopatijom, miozitis nastaje kao posljedica zahvaćenosti mišića bolešću dok se pretpostavlja da je miopatija posljedica lijekova (glukokortikoida, steroida ili antimalarika).

Kosti su rijetko zahvaćene avaskularnom nekrozom za koju još nije sigurno nastaje li kao posljedica same bolesti ili lijekova. Manifestira se lokaliziranim bolovima u zglobu, a najčešće je zahvaćen zgob kuka (18).

1.5.4. Serozitis

Serozne ovojnice mogu biti zahvaćene sistemskim lupusom što se najčešće manifestira perikarditisom, pleuritisom, a rjeđe peritonitisom. Serozitisi su često klinički asimpomatski, mogu se očitovati zaduhom i bolom u prsištu, odnosno bolovima u trbuhu i simptomima peritonealnog podražaja. Serozitis može uzrokovati nakupljanje tekućine, najčešće transudata. Perikardijalni izljev rijetko uzrokuje tamponadu. Izljevi u ovim šupljinama mogu biti i simptom zahvaćenosti drugih organa ili komorbiditeta (1,18).

1.5.5. Lupus nefritis

Lupus nefritis se dijagnosticira ukoliko je omjer proteina i kreatinina u urinu (ili 24-satnom urinu) veći od 0,5 ili ako su prisutni eritrocitni cilindri (19).

Pri dijagnosticiranju SLE-a u SAD-u kliničke dokaze lupus nefritisa ima 35% odraslih sa SLE-om, a tijekom prvih 10 godina trajanja bolesti 50-60% razvije lupus nefritis. Prevalencija je znatno viša među crncima i ljudima latinoameričkog podrijetla. Prisutnost lupus nefritisa smanjuje 10-godišnje preživljenje bolesnika. Lupus nefritis je češći kod mlađih bolesnika i povezan je s lošijom prognozom bolest (20,21).

Lupusna nefropatija najčešće nastaje zbog imunokompleksa koji uzrokuju glomerulonefritis, ali može nastati kao posljedica vaskulopatije i tubulointersticijske upale. Histološki se u gotovo svih bolesnika pronađu imunodepoziti, a gotovo polovica ima asimptomatske pomjene u urinu kao što su hematurija i proteinurija. Osim uobičajnih biokemijskih pretraga važna pretraga je biopsija bubrega kojom procjenjujemo zahvaćenost bubrega te na temelju koje odlučujemo o daljnjem liječenju (18).

1.5.6. Periferni i središnji živčani sustav

Bilo koji dio živčanog sustava može biti zahvaćen SLE-om pa je širok raspon manifestacija zahvaćanja središnjeg i perifernog živčanog sustava. Najčešće i najblaže manifestacije su diskretne promjene kongnitivnih funkcija i glavobolje. Od neuroloških manifestacija najčešće su koreja, epileptički napadaji, cerebrovaskularni inzult (često vezan uz sekundarni antifosfolipidni sindrom ili vaskulitis), transverzalni mijelitis, mononeuritis multiplex, mijelitis, periferna i kranijalna neuropatija. Što se tiče psihijatrijskih poremećaja najčešće su anksioznost i depresija te akutne ili kronične psihoze (1,18).

1.5.7. Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (APS) je protrombotsko stanje koje obilježavaju nedavne venske ili arterijske tromboze ili spontani pobačaj i trajna prisutnost antifosfolipidnih protutijela. Može biti primarni ili sekundarni u sklopu autoimunih bolesti. Tri protutijela za potvrdu dijagnoze su: lupus antikoagulans, antikardiolipinska protutijela i anti-β-2-glikoprotein 1. Točan mehanizam kako ova protutijela uzrokuju hiperkoagulabilnost još nije objašnjen.

APS ima raznolike kliničke manifestacije, ovisno o mjestu gdje se dogodila tromboza. APS komplicira tijek samo 10-15% slučajeva SLE-a iako su antikardiolipinska protutijela prisutna kod 30-40% bolesnika sa SLE-om (22). Neki bolesnici imaju takozvani katastrofični antifosfolipidni sindrom karakteriziran trombozom mnogih organa u kratkom vremenu (11).

1.5.8. Vaskulitis

Smatra se da je prevalencija vaskulitisa u oboljelih od SLE-a između 11 i 36%. Upalom mogu biti zahvaćene krvne žile svih veličina, koža ili bilo koji organ te klinička slika varira od posve blage do životno ugrožavajuće. Vaskulitis je jedan od najkarakterističnih procesa uključenih u nastanak uznapredovalog SLE-a. Do upale krvnih žila može doći odlaganjem imunih kompleksa, a proučava se i utjecaj antendotelnih autoprotutijela, koja su prisutna kod većine oboljelih od SLE-a s razvijenim vaskulitisom. Krvne žile su infiltrirane upalnim stanicama te se razvija nekroza stijenki krvnih žila. Epizode vaskulitisa najčešće su za vrijeme aktivne faze bolesti, ali mogu se razviti i u fazi remisije. Najčešći je kožni vaskulitis kod kojeg su zahvaćene male krvne žile. Kod visceralnih organa zahvaćene su srednje i velike krvne žile, a najzastupljeniji su mezenterični, koronarni, vaskulitis jetre, gušterače, pluća, bubrega i središnjeg živčanog sustava. Budući da je vaskulitis jedan od vodećih uzroka smrti kod oboljelih od SLE-a, rano prepoznavanje i odgovarajuće liječenje od iznimne su važnosti (23,24).

1.6. Laboratorijske promjene u SLE-u

U tablici 2 prikaza je učestalost pojedinih laboratorijskih promjena u oboljelih od SLE-a (15).

Tablica 2. Učestalost pojedinih laboratorijskih promjena u SLE-u (15)

Manifestacije	Estes i sur. (16)	Hochberg i sur. (17)
Hematološke		
Anemija	73	57
Leukopenija	66	41
Trombocitopenija	19	45
Pozitivan direktni Coombsov test	27	27
Imunološke		
Antinuklearna protutijela	87	94
Snižen komplement	n.d.	59
Reumatoidni faktor	21	34
Hiperglobulinemija	77	30
Lažno pozitivni test na sifilis	24	26
LE stanice	78	71
Anti- dsDNA	n.d.	28
Anti-Sm	n.d.	17
Anti-RNP	n.d.	34

*n.d.- nije dostupno

1.6.1. Hematološke promjene

Hematološki poremećaji u oboljelih od SLE-a su česti i raznovrsni. Mogu biti posljedica same bolesti, neke druge pridružene bolesti ili uzimanja lijekova. Većinu ovih manifestacija uzrokuje periferno uništavanje krvnih stanica cirkulirajućim imunokompleksima. SLE može zahvatiti i koštanu srž te uzrokovati mijelofibrozu, aplastičnu anemiju i aplaziju crvene krvne loze. Od hematoloških manifestacija u dijagnostičke kriterije su uključeni sljedeći: anemija, trombocitopenija (<100.000/mm^3), leukopenija (<4.000/ mm^3) ili limfopenija (<1.500/ mm^3).

Nekoliko je različitih etioloških tipova anemije u SLE-u. Najčešća je anemija kronične bolesti koja se razvija uslijed kroničnog upalnog procesa.

Autoimunahemolitička anemija (AIHA) može biti prvi simptom SLE-a i može se pojaviti i nekoliko godina prije nego se postavi dijagnoza SLE- a. U njenoj patogenezi sudjeluju antieritrocitna protutijela koja eritrocite oštećuju pomoću komplementa ili neovisno o

komplementu. Ova protutijela su pretežno topla IgG protutijela. Moguća je povezanost ove anemije s antikardiolipinskim protutijelima (22,25).

Ostali etiološki tipovi anemija u SLE-u su: sideropenična anemija, trombotska mikroangipatska anemija, aplastična anemija, anemija kronične bolesti, anemija uzrokovana lijekovima i druge.

Leukopenija povećava šansu za razvoj infekcija. Neutropeniju mogu uzrokovati antineutrofilna protutijela, periferna sekvestracija, inhibicija koštane srži ili apoptoza. Nije još jasno koja je točna meta antineutrofilnih protutijela, a poznato je da se često istodobno s neutropenijom pojave hemolitička anemija i trombocitopenija. Limfopenija se najčešće javlja u aktivnoj fazi bolesti

Trombocitopenija je česta manifestacija SLE-a i često je blaga. Nekoliko je različitih mehanizma nastanka trombocitopenije, a najčešći je uništavanje trombocita na periferiji antitrombocitnim protutijelima. Ostali mehanizmi su oštećenje koštane srži, sekvestracija u slezeni i ubrzano uništavanje (26).

1.6.2. Imunološke promjene

Od imunoloških promjena najviše bolesnika ima pozitivna ANA protutijela. Od ostalih protutijela mogu biti povišena anti-dsDNA, anti-Sm i aPL. Titar ANA može biti povišen i u zdravih ljudi zbog virusnh ili težih kroničnih infekcija te uz uzimanje nekih lijekova. Povišen titar ANA i anti dsDNA uz snižen komplement upućuju na aktivnost bolesti. Od komponenti komplementa najčešće su sniženi C3, C4 i CH50 (19).

1.7. Dijagnoza

Američko društvo za reumatolgiju (engl. *American College of Rheumatology*-ACR) je 1997. donijelo 11 kriterija za dijagnosticiranje SLE-a. Najmanje 4 kriterija su morala biti zadovoljena da bi se postavila dijagnoza. Internacionalna skupina liječnika (engl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*-SLICC) je 2012. predložila revidirane kriterije prikazane u tablici 3. Za postavljanje dijagnoze uz pomoć ovih kriterija potrebno je da bolesnik ispuni najmanje 4 kriterija od kojih je barem jedan klinički i jedan laboratorijski kriteriji ili da bolesnik ima biopsijom potvrđen lupus nefritis sa pozitivnim ANA ili Anti-DNA protutijelima.

SLICC kriteriji su pokazali veću osjetljivost, ali nižu specifičnost od ACR krterija iz 1997. Ipak, može se dogoditi da se, vodeći se ovim kriterijma, propusti dijagnosticirati neke bolesnike sa razvijenim SLE-om. SLICC i ACR kriteriji su razvijeni da budu visoko specifični

za istraživačke svrhe i ne bi ih trebalo koristiti za postavljanje dijagnoze iako se široko primjenjuju u kliničkoj praksi (27). Dijagnoza SLE-a treba biti utemeljena na kliničkoj procjeni i prepoznavanju znakova i simptoma uz pridružene serološke testove i isključenje moguće druge bolesti (28).

Tablica 3. SLICC klasifikacijski kriteriji za SLE 2012. godine

Klinički kirteriji	Imunološki kriteriji
1. Akutni kožni lupus	1. ANA
2. Kronični kožni lupus	2. Anti-dsDNA
3. Oralni ulkusi	3. Anti-Sm
4. Neožiljkavajuća alopecija	4. Antifosfolipidna antitijela
5. Sinovitis koji zahvaća 2 ili više zglobova	5. Snižen komplement
6. Serozitis	6. Pozitivan direktni Coombosv test
7. Bubrežne promjene	
8. Neurološki promećaji	
9. Hemolitička anemija	
10. Leukopenija	
11. Trombocitopenija	

1.8. Komorbiditeti u SLE-u

Posljednjih pedeset godina značajno se poboljšalo preživljenje bolesnika sa SLE-om što je dovelo do duljeg trajanja bolesti i pojave komorbiditeta. Komorbiditeti mogu loše utjecati na ishod SLE- a tako što smanjuju kvalitetu bolesnikova života, radnu produktivnost i njihovo preživljenje. Komorbiditeti su povezani s lošijim zdravstvenim ishodima i povećanim troškovima liječenja (29,30).

Kardiovaskularne komorbiditete i hematološke malignitete obično povezujemo s SLE-om dok su osteoporoza, sekundarna šećerna bolest i infekcije primarno rezultat primjene glukokortikoida i/ili drugih imunosupresiva (31).

1.8.1. Koncept komorbiditeta

Komorbiditet je medicinsko stanje ili bolest koja istodobno postoji s bolešću koju promatramo u istraživanju. Može se otkriti istodobno kada se dijagnosticira određena bolest ili poslije nje, ali nije posljedica bolesti koju promatramo (32).

1.8.2. Incidencija SLE komorbiditeta (epidemiologija)

Veliko istraživanje na 7 732 ispitanika sa SLE-om i kontrolnom skupinom od 28 079 dobno i spolno podudarnih je pokazala da je incidencija kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, terminalnog stadija bubrežne bolesti, raka, osteoporoze i infekcije 1,28-7,81 puta veća u oboljelih (33).

1.8.3. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne (KV) bolesti, glavni uzrok morbiditeta i ranijeg mortaliteta u lupusu događaju se učestalije i ranije u ovih pacijenata nego u zdravih (34). Autoimunost (antikardiolipinska protutijela) je pokazana kao važan čimbenik za ubrzanje ateroskleroze jer tradicionalni Framinghamski rizični faktori (hipertenzija, hiperkolesterolemija, dijabetes i pušenje) ne objašnjavaju u potpunosti povišen rizik za kardiovaskularne bolesti (35). U multinacionalnoj SLICC kohorti 50 od 97 vaskularnih događaja je bilo posljedica aktivnog lupusa, 31 ateroskleroze i 16 nekog drugog uzroka što upućuje na njihovo multifaktorijalno podrijetlo kod bolesnika sa SLE-om (36).

Dok se rizik u smrtnosti zbog aktivnosti bolesti znatno smanjio posljednih pet desetljeća, rizik od smrtnosti zbog kardiovaskularnih događaja je ostao isti. Bolesnici sa SLE-om imaju najmanje 2-3 puta viši rizik za smrtnost od KV bolesti od opće populacije, a rizik je najviši kod mlađih bolesnika (37,38).

Koronarna bolest srca

Jedno istraživanje dokazalo je da je čak 52 puta viši rizik za infarkt miokarda u žena sa SLE-om, dobi 35-44 godine, u usporedbi s dobno podudarnim ženama iz *Framingham Offspring Study*, žena s jako niskim apsolutnim rizikom (39). U svim istraživanjima u kojima se promatralo bolest koronarnih krvnih žila dokazan je 2- 10 puta viši rizik od infarkta miokarda od opće populacije sa višim relativnim rizikom u premenopauzalnih žena dok apsolutni rizik raste s dobi bolesnika (40-42).

Kongestivno zatajenje srca

Rizik za razvoj kongestivnog srčanog zatajenja je viši među bolesnicima sa SLE -om nego među zdravima. Mlađe bolesnice sa SLE-om (18-44 godina) imaju povećan rizik za kongestivno zatajenje srca te je 3,8-puta izglednije da budu hospitalizirane zbog srčanog zatajenja od zdravih mladih žena. Starije žene imaju samo 1,25-1,39 puta veći izgled za razvoj kongestivnog srčanog zatajenja (41).

Druga istraživanja su također pokazala značajno povišen rizik za razvoj kongestivnog zatajenja srca u SLE-u, kako kod prije navednog za žene, tako i kod mlađih muškaraca. U analizi multiplih varijabli u odnosu na hipertenziju, bolesti zalisaka i koronarnu arterijsku bolest, SLE je bio neovisan prediktor kongestivnog srčanog zatajenja, što upućuje na heterogenu etiologiju srčanog zatajenja, sa značajnom interakcijom između SLE-a i uobičajenih rizičnih faktora (43,44).

Cerebrovaskularna bolest

Bolesnici sa SLE-om imaju također povišen relativni rizik moždanog udara te je on viši u mlađih pacijenata nego u starijih kod kojih se u nekim studijama izjednači s rizikom opće populacija. Cerebrovaskularna događanja posljedica su vaskulitisa krvnih žila mozga, trombotskih događanja (APS-a) i ubrzane ateroskleroze u SLE (40,41,45-47).

Periferna arterijska bolest (PAOB)

Rizik periferne arterijske okluzivne bolesti je bio 9,38 puta viši nego u ne-SLE pacijenata. Također se povezuje s patološkom slonošću trombozama uslijed APS i ubrzanom aterosklerozom perifernih arterija. Rizik je značajno povišen u mlađih bolesnika i tijekom prvih godina praćenja, a smanjuje se tijekom vremena. SLE je sam po sebi bio neovisan rizični čimbenik za razvoj periferne okluzivne arterijske bolesti (48).

1.8.4. Hipertenzija

Hipertenzija (sistolički krvni tlak >140 mmHg i/ili dijastolički>90 mmHg) je česta kod SLE bolesnika te dostiže prevalenciju do 75% oboljelih od SLE-a (49-51).

Iako je hipertenzija u oboljelih česta, točan patofiziološki mehanizam njenog nastanka nije jasan. Pretpostavlja se da na razvoj hipertenzije utječe kombinacija tradicionalnih čimbenika rizika; dobi, spola, pretilosti, etniciteta i sa bolešću povezanih čimbenika rizika. Nekoliko je čimbenika vezanih za SLE za koje se smatra da uzrokuju razvoj hipertenzije: bubrežno oštećenje, renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS), spolni hormoni, upalni citokini, autoprotutijela i lijekovi za liječenje SLE-a (glukokortikoidi, nesteroidini i protu-upalni lijekovi, ciklosporini ili njihova kombinacija) (52).

Sa SLE-om povezana hipertenzija se može javiti i neovisno o lupus nefritisu, iako 50 % bolesnika ima lupus nefritis. Bubrezi imaju važnu ulogu u dugoročnoj regulaciji krvnog tlaka te stoga oštećena bubrežna funkcija sigurno utječe na pojavu hipertenzije. Renalna hemodinamika i tubularna funkcija su oštećene kod lupusnog nefritisa. Pretpostavka je da je

renalna hemodinamika poremećena zbog renalne vaskularne disfunkcije u sklopu generalizirane ateroskleroze. Primjećena je poremećena glomerularna filtracija i protok renalne plazme te česte tubularne lezije, ali nije opsežno istraženo koliko ove promjene utječu na krvni tlak (53).

Na značaj RAAS sustava kod hipertenzivnih bolesnika sa SLE-om upućuju povišene razine endotelina 1, koji se proizvodi kao odgovor na angiotenzin II u plazmi. Postoje i genetska istraživanja koja upućuju na vezu između polimorfizama angiotenzin konvertirajućeg enzima i SLE-a, ali još nisu pronađeni čvrsti dokazi. Generalno je prihvaćeno da poremećaj imunog sustava i niski stadij upale imaju ulogu u hipertenziji (54). Upalni citokini poput: IL-6, IL-17, IL-18, interferona tipa I, TNF α reagiraju s važnim regulacijskim mehanizmima krvnog tlaka poput RAAS-a i simpatičkog živčanog sustava i time djeluju na vrijednosti krvnog tlaka (55, 56).

Dokazano je da je hipertenzija povezana s 1,5 do 3,5 puta povećanim rizikom od KV događaja u SLE bolesnika. Hipertenzija je povezana s više od 2 puta većim rizikom ishemijskog moždanog udara i s 5 puta povećanim rizikom infarkta miokarda rano kod bolenika sa SLE-om. Hipertenzija je također povezana s mjerilima subkliničke ateroskleroze poput prisutnosti i napredovanja karotidnog plaka i debljine intime i medije tijekom razdoblja od 2 godine (33).

1.8.5. Neoplazme

Maligni tumori za koje je u istraživanjima dokazano da se češće pojavljuju kod oboljelih od SLE-a su: hematološki tumori, tumori pluća, rak i diplazije grlića maternice te tumori glave i vrata. Postoje i tumori koji imaju manju prevalenciju među oboljelima od SLE-a nego među općom populacijom, a to su: tumori dojke, endometrija i prostate.

Što se tiče hematoloških maligniteta dokazana je povećana incidencija i smrtnost od non- Hodgkinovog limfoma, povećan rizik za Hodgkinov limfom, leukemiju i multipli mijelom. Najčešći podtip limfoma kod ovih pacijenata je difuzni velikostanični B limfom. Obzirom da je primarni Sjögrenov sindrom također povezan s hematološkim tumorima pretpostavka je da i lupusom uzrokovan Sjögrenov sindrom pridonosi povećanom riziku od ovih tumora. Pronađene su i genetske promjene, poput translokacije 14:18 i polimorfizama IL-1, koje bi mogle objasniti veću pojavnost hematoloških maligniteta. Nije isključena ni mogućnost pojave hematoloških tumora zbog lijekova poput ciklofosfamida i visokih doza glukokortikoida.

Kada su u pitanju tumori pluća nije sigurno koliko je povećana pojavnost među ovim pacijentima posljedica samog SLE- a, a koliko pušenja koje je rizični faktor za obje bolesti (57).

Displazije i rak grlića maternice nastaju kao posljedica povećane prevalencije HPV-infekcije među ovim pacijenticama. Kao moguće objašnjenje ove infekcije je neadekvatno uklanjanje virusa uzrokovano genetskim imunološkim poremećajem, poremećenom urođenom imunošću ili djelovanjem imunosupresiva (58).

1.8.6. Pridružene autoimune bolesti

Prisutnost više od jedne autoimune bolesti nazivamo poliautoimunošću, a prisutnost tri ili više autoimunih bolesti autoimunim sindromom. Razlog čestoj istodobnoj pojavi više od jedne autoimune bolesti je sličan imunogenetički mehanizam nastanka. Prema brazilskom istraživanju poliautoimunosti na pedijatrijskoj populaciji sa SLE-om 10% djece je, u trenutku dijagnosticiranja lupusa, imalo pridruženu autoimunu bolest. Najčešće su to bile endokrine autoimune bolesti (Hashimotov tireoiditis, autoimuni hepatitis, šećerna bolest tip I.) i antifosfolipidni sindrom (59).

1.8.7. Hipotireoza

U istraživanju s 5018 pacijenata sa SLE-om i kontrolom od 25 090 zdravih pokazano je da je hipotireoza učestalija među oboljelima od SLE-a. Povezanost SLE-a i hipotireoze je bila prisutna u svim dobnim skupinama, ali viša kod mlađih i kod muškaraca (60).

1.8.8. Gastritis

Postojale su pretpostavke o tome da terapija glukokortikoidima uzrokuje gastritis kod oboljelih od autoimunih bolesti (61).

U jednom istraživanju o povezanosti gastritisa i bolesti vezivnog tkiva, provedena je biopsija želuca 17 bolesnika sa SLE-om je te je pronađeno 8 uzoraka s različitim stupnjem razvoja atrofičnog gastritisa. Zaključeno je da ovi gastritisi nisu povezani sa terapijom za SLE jer je u 8 od 20 ljudi iz kontrolne zdrave skupine pronađena ista histološka slika bioptata (15).

U prilog tvrdnji da lijekovi ne uzrokuju gastritis ide i istraživanje na bolesnicima koji su primali pulsne doze metilprednizolona. Kod njih je upotreba nestreroidnih antireumatika ili aspirina, a ne infekcija s Heliconbacter pylori povećavala rizik za gastritis u bolesnika sa SLE-om koji su primali pulsne doze metilprednizolona. Vrlo visoke doze steroida de novo nisu uzrokovale gastritis u tih pacijenata (62).

1.8.9. Sistemske infekcije

Infekcije mogu imitirati egzacerbaciju SLE što otežava dijagnozu i odgovarajuće liječenje. U nekim djelovima svijeta zabrinjavajuće raste smrtnost od SLE-a povezanog s infekcijom, najviše od pneumonije i septikemije. Preživljenje za SLE je, u zemljama u razvoju, niže od onog u industrijskim zemljama, s ranom smrti od infekcija i aktivne bolesti. Infekcije su jedan od tri najčešća uzroka morbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa SLE-om uz aktivni SLE i tromboze te su drugi uzrok hospitalizacija SLE bolesnika, odmah iza pogoršanja osnovne bolesti (63,64).

Rizični čimbenici za razvoj infekcija kod oboljelih od SLE-a su leukopenija, stečena hipokomplementenemija, urođeni manjak komplementa, hipogamaglobulinemija, splenektomija, funkcionalni hiposplenizam i lijekovi. Provedeno je nekoliko istraživanja koja opisuju karakteristike sistemskih infekcija u bolesnika sa SLE-om koje su zahtjevale hospitalizaciju. Infekcije koje pogađaju bolesnike sa SLE-om uzrokuju isti patogeni kao i u općoj populaciji. Najučestalije su u društvu stečena pneumonija, infekcije mokraćnog sustava i vaginalne infekcije, a neki razvijaju tuberkulozu. Kliničke manifestacije infekcije bolesnika sa SLE-om se mogu razlikovati od onih kod zdrave populacije zbog poremećenog imunološkog odgovora ili lijekova za SLE (65).

Od bakterijskih uzročnika najčešći su: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli i Pseudomonas aeruginosa*. Ovi uzročnici su kod SLE bolesnika agresivniji nego kod zdrave populacije. Primjećena je povišena incidencija salmoneloze i pneumokokne sepse (66).

Prevalencija infekcije *Mycobacterium tuberculosis* ovisno o istraživanju iznosi od 5-30 %. Viša prevalencija tuberkuloze uzrokovana je brojnim abnormalnostima imunog sustava ovih bolesnika i imunosupresivima. Kliničke manifestacije tuberkuloze u oboljelih od SLE-a su različite od opće populacije, češće su izvanplućne manifestacije kao i opsežna plućna zahvaćenost i visoki stupanj relapsa čak i pri profilaktičkoj primjeni izonijazida (67).

Od oportunističkih infekcija u oboljelih od SLE-a su opisane: listerioza, nokardioza, kandidijaza, kriptokokni meningitis, pneumonija uzrokovana *Pneumocistis jiroveci* i invazivna aspergiloza. Najčešće zabilježene virusne infekcije u bolesnika sa SLE-om su: parvovirus B19 (više od 30 izvještaja primarne B19 infekcije opisano je kao *lupus-like* sindrom) i citomegalovirus (većinom primjećen kod bolesnika pod imunosupresivima). Zanimljivo je da je incidencija infekcije HIV-om niža nego u općoj populaciji (68,69).

Kao najbolji markeri za razlikovanje infekcije od aktivne bolesti su omjer sedimetacija eritrocita i CRP- a. Nekoliko je strategija na koji način umanjitit rizik infekcije u oboljelih od SLE-a, a uključuju: cijepljenje, antibotsku ili antiviralnu profilaksa i intravenske imunoglobuline (70).

1.8.10. Dislipidemija

Dislipidemija označava poremećenu koncentraciju lipoproteina u plazmi. U ovom metaboličkom poremećaju masti povišen je ukupni kolesterol, lipoprotein niske gustoće (LDL), trigliceridi i apolipopotein B,a snižen lipoprotein visoke gustoće (HDL). Dislipidemija je česta u SLE-u, pri dijagnosticiranju bolesti iznosi 30%, a kroz 3 godine trajanja bolesti naraste na 60% . Učestalija je kod bolenika koji imaju lupus nefritis. (71,72).

Mnogo je patogenetskih mehanizama povezanih s upalom i imunošću uključeno u njen razvoj. Reaktanti upale mogu sniziti HDL i povisiti trigliceride,a cirkulirajući upalni medijatori smanjuju aktivnost lipoprotein lipaze. Autoanitijela uzrokuju ozljedu endotela. Povećan oksidativni stres može biti okidač za razne aterogene modifikacije. Dislipidemija, kao tradicionalni rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti, treba biti agresivno liječena kako bi se spriječilo razvoj ubrzane ateroskleroze i posljedičnih kardiovaskularnih bolesti i smanjio moratalitet oboljelih od SLE-a (73).

1.8.11. Šećerna bolest tip II

Prevalencija šećerne bolesti među bolesnicima sa SLE-om iznosi od 2,7- 7 %, ovisno o istraživanim skupinama, te raste s godinama kao što je prikazano u SLICC kohorti u kojoj je u vrijeme dijagnoze bila 3,4 % a nakon trogodišnjeg praćenja 14% (49,74-78).

Šećerna bolest je povezana sa 2 puta većim rizikom od prisutnosti i napredovanja karotidnog plaka (79). Upotreba glukokortikoida povećava rizik od šećere bolesti te se preporuča što manje ih koristiti da bi se izbjegli popratni metabolički poremećaji (80). S druge strane hidroksiklorokin snižava razine glukoze (81). Svakako se preporuča bolesnicima savjetovati da vode zdrav život, da budu fizički aktivni i slijede upute nutricionista kako bi se spriječilo početak i razvoj šećerne bolesti (82).

1.8.12. Sjögrenov sindrom (SS)

Sjögrenov sindrom je sutoimuna bolest obilježena suhoćom očiju i suhoćom usta do kojih dolazi uslijed oštećenja suznih žlijezda i slinovnica. Primarni oblik ili sicca sindrom se pojavljuje samostalno, u oko 40 % slučajeva. Sekundarni oblik čine preostali slučajevi povezani s drugim autoimunim bolestima. U četvrtine bolesnika promjene se mogu naći i u bubrezima, plućima, koži, središnjem živčanom sustavu i drugdje (13).

SS je usko povezan sa SLE-om; zajedničko im je to što su u obje bolesti dominantno zahvaćene žene, prisutne su multisistemske manifetacije i imunološke značajke. Serološko obilježje SS je prisutnost anti-Ro/SSA (60-70%) i anti-La/SSB (50-60%) protutijela, a SLE bolesnici imaju prisutna ova protutijela sa učestalošću od 15% do 40%. Kod oboljelih od SLE-a koji nemaju antidsDNA protutijela anti-Ro/SSA protutijela služe kao pomoćni test za dijagnozu. Prevalencija SS u SLE-u iznosi 15%; te se većinom odnosi na pacijente s duljim trajanjem bolesti (83).

1.8.13. Osteoporoza

Incidencija osteoporoze u bolesnika sa SLE-om je 2,53 puta veća nego u općoj populaciji. Prevalencija osteopenije među SLE bolesnicima varira od 25 do 74% dok prevalencija osteoporoze iznosi od 14-68 %. Ovako velika razlika incidencija i prevalencija može se objasniti razlikom u veličini uzorka ispitanika u istraživanju, spolu, nacionalnosti bolesnika te težini bolesti i lijekovima koje uzimaju (31,84-87).

Simptomatske frakture su zabilježene u 4,4-18,8% bolesnika sa SLE-om, a uključuju prijelome kuka, kralješka, gležnja, rebra, podlaktice i potkoljenice kao najčešće. Visoka prevalencija kompresivnih lomova kralježaka (13,7-50 %) koja se ne može objasniti niskim indeksom gustoće kosti, jer je kod nekih gustoća bila normalna, upućuje na multifaktorijalnu etiogiju (88).

Etilogija osteoporoze u SLE-u je multifaktorijalna, a uključuje tradicionalne i sa SLE-om povezane čimbenike rizika. U tradicionalne čimbenike rizika ubrajamo: stariju životnu dob, menopauzu, nisku tjelesnu masu, konzumaciju alkohola, dok su sa SLE-om povezani kronična sistemska upala, hormonski i metabolički faktori te lijekovi .

Vitamin D važan je za zdravlje kosti zbog svoje sposobnosti da koregulira parathormon, potiče resorpciju kosti, stimulira crijevnu i bubrežnu apsorpciju kalcija; te njegov manjak

uzrokuje gubitak kosti. Nekoliko čimbenika poput fotoosjetljivosti, upotrebe krema za sunčanje, bubrežnog zatajenja i upotrebe kortikosteroida može uzrokovati manjak vitamina D.

Teško oštećenje bubrežne funkcije uslijed lupus nefritisa može uzrokovati gubitak kosti zbog sekundarnog hiperparatireoidizma s povećanom osteokastičnom koštanom resorpcijom i sniženom sintezom aktivne forme vitamina D zbog manjaka bubrežnog enzima što dovodi do smanjenja crijevne apsorpcije kalcija.

Sekundarna osteoporoza u SLE-u je najčešća zbog dugotrajne primjene glukokortikoida. Ciklofosfamid može indirektno sniziti gustoću kostiju utjecajem na jajnike, a produžena antikoagulantna terapija (zbog antifosfolipidnog sindroma) također smanjuje gustoću kostiju (89).

1.8.14. Reumatoidni artitis

Artritis je jedna od najčešćih manifetasija SLE-a. Osim tipičnog za SLE, može se razviti i teži, erozivni i deformirajući artritis, koji je u klinici poznat kao sindrom preklapanja SLE-a i reumatoidnog artritisa. Točna prevalencija, klinička slika i priroda ovog sindroma su zabilježene u literaturi prikazima slučajeva i malim kohortama sa značajnim razlikama među istraživanjima (90)

.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga rada bio je istražiti postoje li razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima oboljelih od SLE- a između muškaraca i žena te ih usporediti s obilježjima oboljelih od SLE-a iz literature.

U našem istraživanju hipoteze o razlikama u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima među spolovima su bile sljedeće. Kliničke manifestacije i komorbiditeti se razlikuju između muškaraca i žena. U žena su od kliničke manifestacija zastupljenije kožne promjene, hematološke promjene i zahvaćenost zglobova. U muškaraca su češći lupus nefritis i APS. Što se tiče komorbiditeta, u žena je veća pojavnost sistemskih infekcija i osteoporoze. U muškaraca je zastupljenija hipertenzija i ostale kardiovaskularne bolesti te neoplazme.

3. MATERIJAL I METODE

1.9. Ustroj i protokol istraživanja

Naše istraživanje ubraja se u temeljna istraživanja, a s obzirom na nepostojanje intervencije istraživača, radi se o opažajnom presječnom istraživanju. Kako je cilj ovoga rada bio opisati obilježja bolesti kod odabranog uzorka bolesnika, ovo istraživanje smatra se opisnim. Budući da su podatci prikupljeni iz povijesti bolesti bolesnika, riječ je o primarnom istraživanju.

1.10. Subjekti istraživanja

U istraživanje je uključeno 268 bolesnika, od kojih je 26 bilo muškog spola (10%), a 242 ženskog spola (90%). Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 52 godine (raspon od 22 do 88god.; Q1-Q3: 41-62,75 god.). Korišteni su podaci iz ambulanti, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split, a obuhvatili su razdoblje od 2007. do 2017. godine. Kao kriterij uključenja uzeli smo dijagnosticiran SLE.

1.11. Intervencije, mjerenja i druga opažanja

Iz povijesti bolesti smo prikupili podatke o dobi, spolu, te kliničkim manifestacijama i komrbiditetima. Od kliničkih manifestacija smo uzeli u obzir: kožne promjene, zahvaćenost srca, lupus nefritis, depresiju, zahvaćenost CNS-a, zahvaćenost zglobova, antifosfolipidni sindrom, anemiju, trombocitopeniju, plueuritis, psihozu, osteonekrozu, vaskulitis. Od komorbiditeta smo zabilježili: osteoporozu, osteopeniju, Sjögrenov sindrom, šećernu bolest, kronični tireoiditis, hipertenziju, dislipidemije, sistemske infekcije, reumatoidni artritis, gastritis, pridružene neoplazme. U varijablu zahvaćenost srca uključili smo: bolesti endokarda, miokarda i perikarda te koronarnih krvnih žila. U sistemske infekcije smo uključili sve infekcije koje su zahtijevale hospitalizaciju bolesnika. U pridružene neoplazme smo uključili i benigne i maligne neoplazme. U vaskulitis smo uključili sve vrste vaskulitisa, osim CNS vaskulitisa kojeg smo računali kao zahvaćenost CNS-a.

Podatci su, za vrijeme prikupljanja, unošeni u programski paket Microsoft Office, odnosno u Microsoft Excel, program namijenjen izradi tabličnih proračuna.

1.12. Statistička analiza

Prikupljeni podatci su uneseni u računalnu bazu podataka pri čemu smo koristili program SPSS 25 for Windows (IBM, New York, SAD). Koristili smo $\chi 2$ test, univarijantnu

logističku regresiju i multivarijantnu logističku regresiju. *P*-vijednost manja od 0,05 je uzeta za statistički značajnu. Podatci su prikazani kao apsolutne vrijednosti, postotci i OR (engl. odds ratio). Rezultati su prikazani tekstualno, tablično i grafički.

4. REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 268 bolesnika sa SLE-om liječenih u ambulanti, stacionaru i dnevnoj bolnici Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split u razdoblju od 2007. do 2017. godine. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 52 godine (min-maks: 22-88 god., Q1-Q3: 41 -62,75 god.). Ispitanike smo prema životnoj dobi podijelili u 3 skupine: <50 godina, 50-70 godina, >70 godina. Od ukupnog broja ispitanika bilo je 26 (10 %) muškaraca i 242 (90 %) žena (Tablica 4).

Analiza kliničkih manifestacija i komorbiteta prema spolu:

U tablici 4 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta u odnosu na spol. Kod kliničkih manifestacija i komorbiditeta u tablici 1 nismo dokazali statistički značajnu povezanost sa spolom.

Tablica 4. Broj (%) bolesnika prema dobnim skupinama, vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta ukupno i u odnosu na spol.

			Spol		
		Ukupno (n=268)	muškarci (n=26)	Žene (n=242)	*P**
Dobne skupine (god)	<50	116 (43)	14 (54)	102 (42)	0,189
	50-70	128 (48)	12 (46)	116 (48)	
	>70	24 (9)	0	24 (10)	
Kožne promjene	da	112 (42)	14 (54)	98 (40)	0,270
Srčane tegobe	da	38(14)	3 (11)	35 (14)	0,906
Bubrezi	da	64 (24)	8 (31)	56 (23)	0,532
Osteoporoza	da	42 (16)	1 (4)	41 (17)	0,144
Depresija	da	36 (13)	1 (4)	35 (14)	0,228
CNS	da	30 (11)	3 (11)	27 (11)	1
Zglobovi	da	78 (29)	11 (42)	67 (28)	0,183
Šećerna bolest	da	17 (6.4)	1 (4)	16 (7)	0,895
Kronični tireoiditis	da	41 (15)	1 (4)	40 (16)	0,155
Sistemska infekcija	da	58 (22)	9 (35)	49 (20)	0,153
RA	da	35 (13)	3 (11)	32 (13)	1
Trombocitopenija	da	43(16)	4 (15)	39 (16)	1
Anemija	da	136 (51)	14 (54)	122 (51)	0,916
Gastritis	da	43 (16)	3 (11)	40 (16)	0,706
Osteopenija	da	20 (7)	2 (8)	18 (7)	1

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak
* $\chi 2$ test

Razdioba bolesnika nije se statistički značajno razlikovala između muškaraca i žena ($\chi 2$= 0; *P*= 1) (Tablica 5).

U tablici 5 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta u odnosu na spol. Kod komorbiditeta u tablici 2 smo dokazali statistički značajnu povezanost sa spolom.

Tablica 5. Broj (%) bolesnika prema vrsti komorbiditeta ukupno i u odnosu na spol

			Spol				
		Ukupno (n=268)	muškarci (n=26)	Žene (n=242)	*P**	OR (95% CI)	*P***
Sjögrenov sindrom	da	60 (23)	1(4)	59 (25)	0,031	8(1.1-61)	0,042
APS	da	45 (17)	10 (38)	35 (15)	0,005	3,7 (1,5-8,7)	0,003
Hipertenzija	da	93 (35)	4 (15)	89 (37)	0,05	3,2 (1,1-9,5)	0,038
Dislipidemija	da	120 (45)	6 (23)	114 (47)	0,033	2,9 (1,1-7,6)	0,024
Pridružene neoplazme	da	66 (25)	1 (4)	65 (27)	0,019	9.2 (1,2-69)	0,031
Vaskulitis	da	17 (6)	5 (19)	12 (5)	0,016	4,5 (1,4-14)	0,009

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak
* $\chi 2$test; **logistička regresija

Udio Sjögrenova sindroma za 6 puta je veći u žena nego u muškaraca ($\chi 2$=4,6, *P*=0,031). Izgled za pojavnost Sjögrenova sindroma za 8 puta je veći u žena nego u muškaraca (*P*= 0,042)

Udio APS-a za 2,5 puta je veći u muškaraca nego u žena ($\chi 2$= 7,9, *P*= 0,005). Izgled za pojavnost APS-a za 3,7 puta je veći u muškaraca nego kod žena (*P*= 0,003)

Udio hipertenzije za 2,5 puta je veći u žena nego u muškaraca ($\chi 2$= 3,84, *P*= 0,05). Izgled za hipertenziju za 3,2 puta je veći u žena nego kod muškaraca (*P*= 0,003)

Udio dislipidemije za 2 puta je veći u žena nego u muškaraca ($\chi 2$= 4,5, *P*= 0,033). Izgled za dislipidemiju za 2,9 puta je veći u žena nego kod muškaraca (*P*= 0,024)

Udio pridruženih neoplazmi za 6,75 puta je veći u žena nego u muškaraca ($\chi 2$= 5,52, *P*= 0,019). Izgled za pridružene neoplazme je za 9,2 puta veći u žena nego kod muškaraca (*P*= 0,031).

Udio vaskulitisa za 3,8 puta je veći u muškaraca nego u žena ($\chi 2$= 5,8, *P*= 0,016). Izgled za vaskulitis je za 4,5 puta je veći u muškaraca nego u žena (*P*= 0,009) (Tablica 2).

Samo su dvije žene imale pleuritis. Psihozu je imalo sedam bolesnika od kojih je jedan muškarac i šest žena.Osteonekrozu je imalo njih troje, jedan muškarac i dvije žena.

Analiza kliničkih manifestacija i komorbiteta prema dobnim skupinama:

Nijedan muškarac nije bio stariji od 70 godna, pa smo analizu kliničkih manifestacija i komorbiditeta napravili u odnosu na dvije dobne skupine (<50 i 50-70 godina) jer su te dvije dobne skupine usklađene prema spolu (Tablica 6).

U tablici 6 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta u odnosu na dobne skupine (<50; 50-70 godina). Kliničke manifestacije i komorbiditeti u tablici 3 nisu pokazali statistički značajnu povezanost s dobnim skupinama.

Tablica 6. Broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta ukupno i u odnosu na dobne skupine

			Dobne skupine		
		Ukupno (n=244)	<50 (n=116)	50-70 (n=128)	*P**
Spol	Muškarci	26 (11)	14 (12)	12 (9)	0,636
	Žene	218 (89)	102 (88)	116 (91)	
Depresija	da	34 (14)	11 (9)	23 (18)	0,084
CNS	da	28(11)	10 (9)	18(14)	0,258
Zglobovi	da	66(27)	30 (26)	36 (28)	0,800
Sjögrenov sindrom	da	56 (23)	21 (18)	35 (28)	0,103
Šećerna bolest	da	11 (4)	3 (3)	8 (6)	0,279
APS	da	40 (16)	22 (19)	18 (14)	0,388
Kronični tireoiditis	da	37 (15)	14 (12)	22 (18)	0,269
Sistemska infekcija	da	51(21)	29 (25)	22 (217)	0,180
RA	da	28 (11)	11 (9)	17 (13)	0,466
Trombocitopenija	da	38(16)	18 (15)	20 (16)	1
Anemija	da	125 (51)	69 (60)	56(44)	0,06
Pridružene neoplazme	da	57 (23)	22 (19)	35 (27)	0,164
Vaskulitis	da	17 (7)	7 (6)	10 (8)	0,784
Osteopenija	da	17 (7)	5 (4)	12 (9)	0,194
Trajanje bolesti (godine)	> 13	70 (47)	32 (39)	38 (55)	0,082

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak
* $\chi 2$test

Razdioba ispitanika prema dobnim skupinama (<50 i 50-70 godina) nije se statistički značajno razlikovala prema: spolu, prisutnosti depresije, zahvaćenosti CNS-a, zahvaćenosti

zglobova, Sjögrenovom sindromu , pojavnosti šećerne bolesti, antifosfolipidnom sindromu, kroničnom tireoiditisu, pojavnosti sistemske infekcije, pojavnosti reumatoidnog artritisa, trombocitopeniji, anemiji, pridruženim neoplazmama, vaskulitisu, osteopeniji i trajanju bolesti (Tablica 6).

U tablici 7 prikazan je broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta u odnosu na dobne skupine (<50 i 50-70 godina). Komorbiditeti u tablici 7 su statistički značajno povezani s dobnim skupinama.

Tablica 7. Broj (%) bolesnika prema vrsti kliničkih manifestacija i komorbiditeta ukupno i u odnosu na dobne skupine (<50 i 50-70 godina).

			Dob (godina)					
		Ukupno (n=244)	<50 (n=116)	50-70 (n=128)	*P**	OR (95% CI)		*P***
Kožne promjene	da	104(43)	58(50)	46 (36)	0,037	1,8(1,1-3)		0,027
Srčane tegobe	da	35 (14)	10 (9)	25 (20)	0,023	2,6 (1,2-5,7)		0,017
Lupus nefritis	da	61 (25)	38(33)	23(18)	0,012	2,2 (1,2-4)		0,008
Osteoporoza	da	33 (13)	5 (4)	28 (22)	<0,001	6,2 (2,3-17)		<0,001
Hipertenzija	da	80(32)	24(21)	56 (44)	<0,001	3 (1,7- 5,3)		<0,001
Dislipidemije	da	102 (42)	35 (30)	67(52)	0,001	2,5 (1,5-4,3)		0,001
Gastritis	da	38 (16)	10 (9)	28 (22)	0,007	3 (1,4-6,4)		0,006

Podatci su prikazani kao apsolutna vrijednost i postotak
* $\chi 2$test; **logistička regresija

Udio kožnih promjena za 1,4 puta je veći u skupini bolenika životne dobi <50 godina u odnosu na bolesnike 50-70 godina ($\chi 2$= 4,4; *P*= 0,037). Izgled za pojavnost kožnih promjena u

skupini bolesnika <50 godina za 1,8 puta je veći nego u skupini bolesnika 50-70 godina (*P*= 0,027).

Udio srčanih tegoba za 2,2 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina ($\chi 2$= 5,1; *P*= 0,023). Izgled za pojavnost srčanih tegoba u skupini bolesnika 50-70 godina za 2,6 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina (*P*= 0,017).

Udio lupus nefritisa za 1,8 puta je veći u skupini bolenika životne dobi <50 godina u odnosu na bolesnike 50-70 godina ($\chi 2$= 6,3; *P*= 0,012). Izgled za zahvaćenost bubrega u skupini bolesnika <50 godina za 1,8 puta je veći nego u skupini bolesnika 50-70 godina (*P*= 0,027).

Udio osteoporoze za 5,5 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina ($\chi 2$= 14,6; *P*< 0,001). Izgled za pojavnost osteoporoze u skupini bolesnika 50-70 godina za 6,2 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina (*P*< 0,001).

Udio hipertenzije za 2,1 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina ($\chi 2$= 13,6; *P*<0,001). Izgled za hipertenziju u skupini bolesnika 50-70 godina za 3 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina (*P*<0,001).

Udio dislipidemije za 1,7 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina ($\chi 2$= 11,4; *P*= 0,001). Izgled za dislipidemiju u skupini bolesnika 50-70 godina za 2,5 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina (*P*=0,001).

Udio gastritisa za 2,4 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina ($\chi 2$= 7,1; *P*= 0,007). Izgled za pojavnost gastritisa u skupini bolesnika 50-70 godina za 3 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina (*P*= 0,006) (Tablica 7).

U 150 bolesnika ovih dviju dobnih skupina imali smo podatak o duljini trajanja bolesti. U multivarijantnoj analizi u koju kao nezavisne varijable uzimamo dobne skupine (<50 i 50-70 godina) i spol nismo uključili trajanje bolesti zbog toga što smo imali premali broj muškaraca, a i nedovoljno podataka o duljini trajanja bolesti. Trajanje bolesti smo temeljem medijana podijeli u dvije skupine ≤13 godina i >13 godina. Razdioba bolesnika prema trajanju bolesti (≤13 godina i >13 godina) u odnosu na dobne skupine (<50 i 50-70 godina) nije se statistički značajno razlikovala (*P*>0,05). Imali smo podjednako trajanje bolesti u starijoj i u mlađoj dobnoj skupini.

U dobnoj skupini <50 godina u 49 bolesnika bolest je trajala <13 godina, a u 32 > 13 godina.

U dobnoj skupini 50-70 godina u 31 bolesnika bolest je trajala </= 13 godina, a u 38 >13 godina ($\chi 2$= 3; *P*= 0,082)

U tablici 8 prikazani su OR (95% CI) onih kovarijabli koje su pokazale statistički značajnu povezanost sa spolom ili dobnim skupinama (*P*<0,05)-sumarna tablica univarijatne logističke regresije.

Tablica 8. Sumarna tablica univarijantne logističke regresije

	Spol	Referentni nivo za spol	Dobne skupine	Referntni nivo za dob
Kožne promjene			1,8 (1,1-3)	50-70 godina
Srčane tegobe			2,6 (1,2-5,7)	<50 godina
Lupus nefritis			2,2 (1,2-4)	50-70 godina
Osteoporoza			6,2 (2,3-17)	<50 godina
Hipertenzija	3,2 (1,1-9,5)	Muškarci	3 (1,7- 5,3)	<50 godina
Dislipidemija	2,9 (1,1-7,6)	Muškarci	2,5 (1,5-4,3)	<50 godina
Gastritis			3 (1,4-6,4)	<50 godina
Sjögrenov sindrom	8(1,1-61)	muškarci		
APS	3,7 (1,5-8,7)	žene		
Pridružene neoplazme	9,2 (1,2-69)	muškarci		
Vaskulitis	4,5 (1,4-14)	žene		

Podatci su prikazani kao OR (95% CI)

$\chi 2$test;logistička regresija

Univarijantnom logističkom regresijom dobili smo statistički značajnu povezanost između hipertenzije i dislipidemije sa spolom i s dobi. Statistički značajno povezani samo sa spolom su bili Sjögrenov sindrom, APS-a, pridružene neoplazme i vaskulitis. Samo s dobi sa statističkom značajnošću dokazali smo povezanost između kožnih promjena, zahvaćenosti srca, lupus nefritisa i osteoporoze (Tablica 8).

Multivarijantna logistička regresija

Multivarijantnom logističkom regresijom u kojoj su nezavisne varijable spol i dobne skupine dobili smo da su samo za dobnu skupinu vezane slijedeće varijable: kožne promjene, srce, bubrezi, hipertenzija, dislipidemija, osteoporoza, anemija, gastritis.

Multivarijantnom logističkom regresijom, u kojoj smo kao zavisnu varijablu uzeli svaku od kliničkih manifestacija i komorbiditeta iz tablice 5, a kao nezavisne varijable spol i dobne skupine, potvrdili smo povezanost Sjögrenova sindroma, APS-a, pridruženih neoplazmi i vaskulitisa sa spolom (Tablica 9) (slike 1-4).

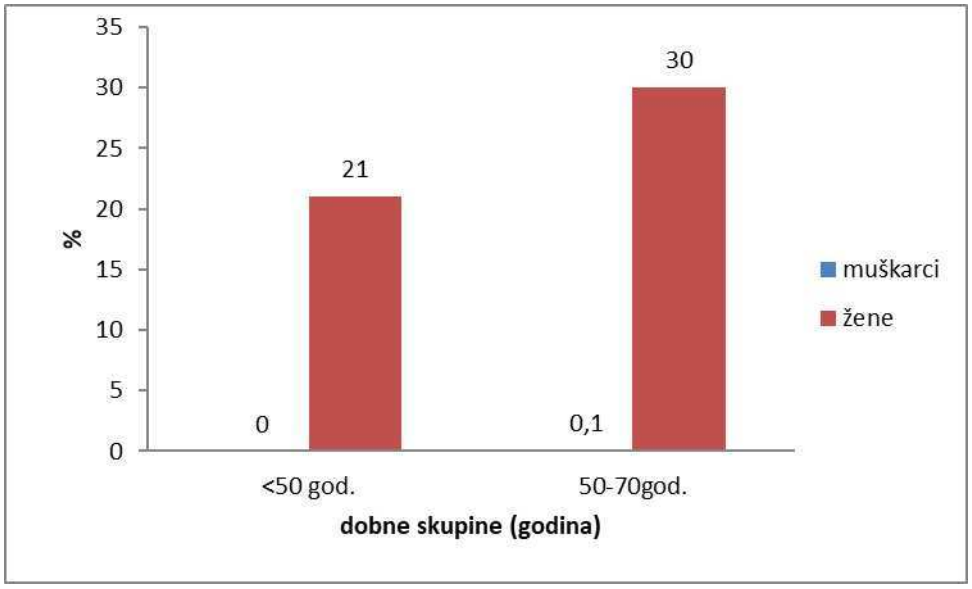
Tablica 9. Rezultati multivarijantne logističke regresije

Zavisna varijabla	Nezavisne varijable	OR (95 % CI)	*P***
Sjögrenov sindrom	Spol (muškarci *)	8,4 (1,1- 63)	0,04
	Dob	1,7 (0,92-3)	0,09
APS	Spol (žene*)	3,8 (1,6-9,2)	0,003
	Dob	0,72 (0,36-1,5)	0,363
Pridružene neoplazme	Spol (muškarci*)	8,5 (1,1-64)	0,039
	Dob	1,6 (0,5-2,9)	0,147
Vaskulitis	Spol (žene*)	4,2 (1,3-13)	0,014
	Dob	1,4 (0,51- 3,9)	0,515

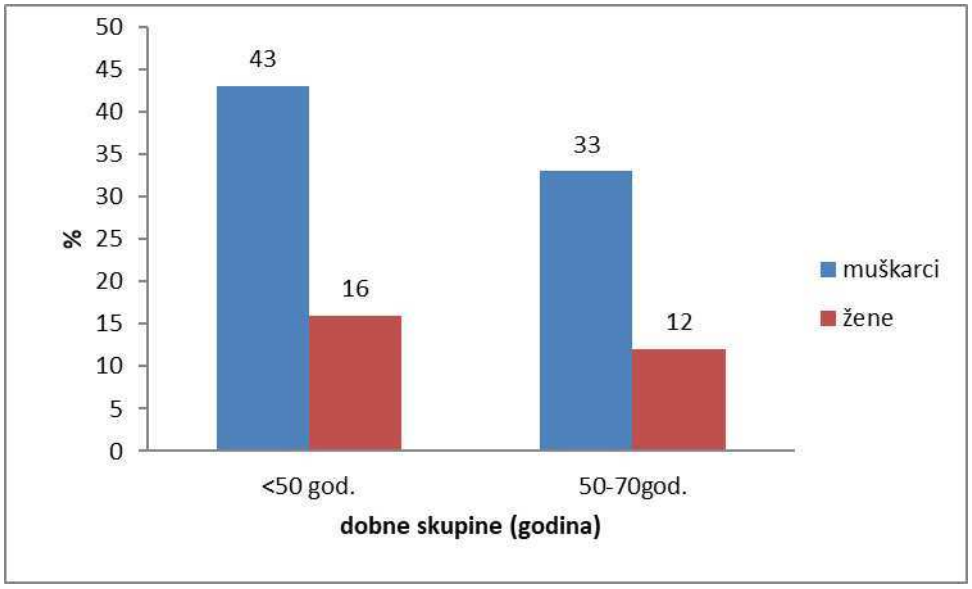
Podatci su prikazani kao OR (95 % CI)

*referentni nivo

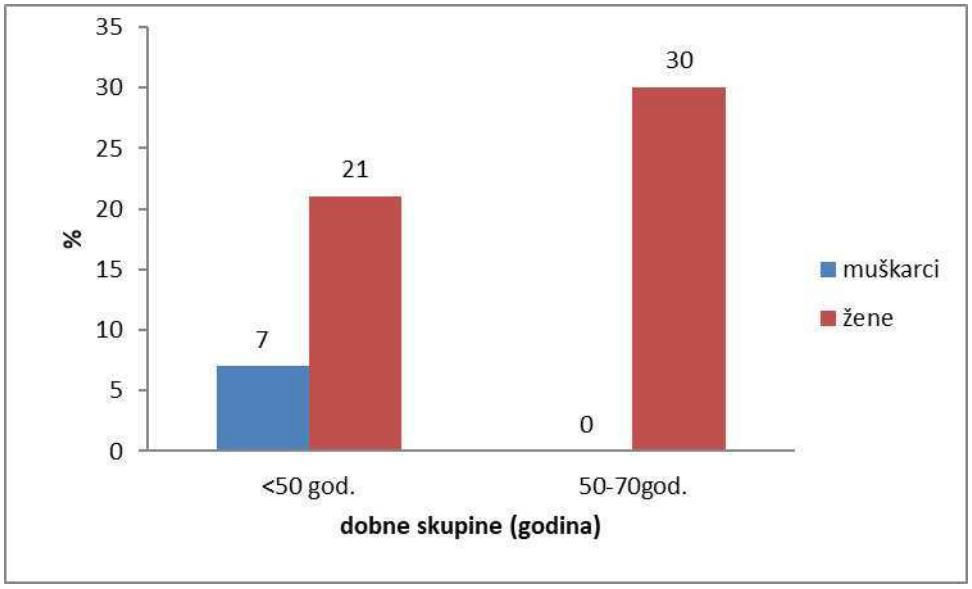
** logistička regresija



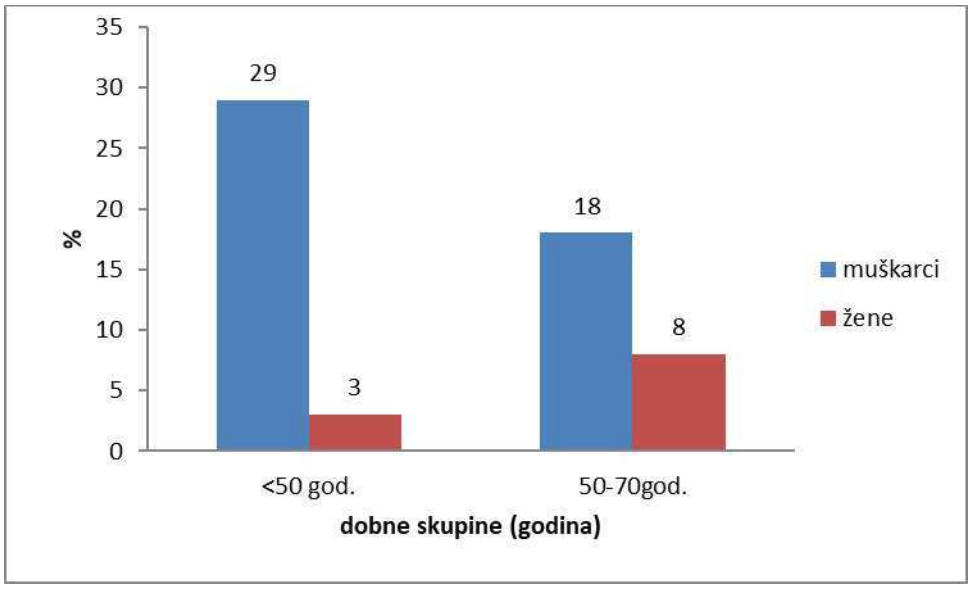
Slika 1. Udio (%) Sjögrenova sindroma prema spolu unutar dobne skupine <50 god (N muškaraca =14; N žena= 102) i dobne skupine 50-70 godina (N muškaraca = 12, N žena =116).



Slika 2. Udio (%) APS-a prema spolu unutar dobne skupine <50 godina (N muškaraca = 14, N žena = 102) i dobne skupine 50-70 godina (N muškaraca = 12, N žena =116).



Slika 3. Udio (%) pridruženih neoplazmi prema spolu unutar dobne skupine <50 god (N muškaraca =14; N žena= 102) i dobne skupine 50-70 godina (N muškaraca = 12, N žena =116)



Slika 4. Udio (%) vaskulitisa prema spolu unutar dobne skupine <50 god (N muškaraca =14; N žena= 102) i dobne skupine 50-70 godina (N muškaraca = 12, N žena =116)

5. RASPRAVA

Glavni rezultati našeg istraživanja upućuju na postojanje statistički značajnih razlika u pojavnosti pojedinih kliničkih manifestacija i komorbiditeta između muškaraca i žena oboljelih od SLE-a. Dokazali smo da je u muškaraca veća pojavnost APS-a i vaskulitisa, a u žena pridruženih neoplazmi i Sjögrenovog sindroma.

Ukupno smo imali 45 (17 %) bolesnika s APS-om, muškaraca je bilo 10 (38%), a žena 35 (15%). Sa statističkom značajnošću dokazali smo da su u naših pacijenata spol i APS povezani. U muškaraca je 2,5 puta veći udio, dok je izgled za pojavnost APS-a za 3,7 puta veći nego u žena. Ovakvi rezultati se podudaraju s rezultatima nekoliko objavljenih istraživanja. Gotovo u svim istraživanjima, u kojima je dokazana razlika u pojavnosti APS-a između muškaraca i žena oboljelih od SLE-a, u muškaraca je APS bio češći. Trombotske epizode su bile učestalije kod muškaraca u američkom, grčkom, španjolskom i njemačkom istraživanju (91-94). Uz trombozu su, u dva istraživanja, bila povišena i antikardiolipinska protutijela, dok su povišena antikardiolipinska protutijela bez zabilježenih tromboza bila prisutna u latinoameričkom i još jednom američkom istraživanju (91,93,95,96). U navedenim istraživanjima najčešće je bio povišen lupus antikoagulans. Jedno istraživanje je dokazalo povišen antiIgG-antikardiolipin (95). Samo je u jednom istraživanju dobiven u potpunosti suprotan statistički značajan rezultat od našeg, naime riječ je o britanskom istraživanju u kojem je u muškaraca dokazana snižena razina IgM antikardiolipina (97). U muškaraca koji imaju već povišena antifosfolipidna protutijela okidač za nastanak APS-a mogu biti duža nepokretnost, pušenje i dislipidemija.

Ukupno smo imali 17 (6 %) bolesnika s vaskulitisom, od kojih je 5 (19%) u skupini muškaraca i 12 (5%) u skupini žena. Sa statističkom značajnošću dokazali smo da su u naših pacijenata spol i vaskulitis povezani. Udio vaskulitisa je za 3,8 puta, a izgled za vaskulitis je za 4,5 puta veći u muškaraca nego u žena. Sthoeger je još 1987. uočio veću pojavnost vaskulitisa među muškarcima, no bez statistički značajnog rezultata (94). U meksičkom istraživanju vaskulitis je također zastupljeniji u muškog spola, ovo istraživanje opisalo je još neke karakeristike vaskulitisa u oboljelih od SLE-a. Ovi pacijenti imali su duže trajanje bolesti, vrijeme praćenja i bili su mlađe životne dobi pri otkrivanju bolesti. Kliničke manifestacije koje su univarijantnom logističkom regresijom pokazale povezanost sa vaskulitisom bile miokarditis, psihoza, Raynaudov fenomen, serozitis, leukopenija, limfopenija i pleuritis. Vaskulitis je također pokazao povezanost s APS-om (98). Katalonsko istraživanje donosi brojne informacije o vaskulitisu, ali nemamo podatak o povezanosti vaskulitisa sa spolom, samo je navedeno da je bio prisutan u 11% njihovih bolesnika, od čega je 68 slučajeva bilo kod žena, a 8 kod muškaraca. Trećina njihovih bolesnika imala je pridružene autoimune bolesti, uključujući APS, Sjögrenov sindrom, autoimuni hepatitis i sistemnu sklerozu. Što se tiče

lokalizacije bolesti najzastupljeniji je bio kožni vaskulitis. Utvrdili su specifičan profil oboljelih od SLE-a koji razvijaju vaskulitis, uključujući veću aktivnost bolesti, laboratorijske nalaze koji upućuju na upalu krvnih žila i APS. Prvo, pronašli su blisku povezanost između vaskulitisa i aktivnosti bolesti. Na veću aktivnost bolesti su upućivali: viša ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*) vrijednost, viša prevalencija limfopenije te hipokomplementemije u bolesnika zahvaćenih vaskulitisom. Drugo, pronašli su višu prevalenciju nekih hematoloških (povišena sedimentacija i anemija) i imunoloških parametara (hipokomplementenemija) koji inače ukazuju na vaskulitis što znači da se istodobno s aktivnom bolešću događaju vaskularni procesi. Treće, oboljeli od SLE-a s vaskulitisom su imali više manifestacija koje su povezane s APS-om poput *livedo reticularisa* i aPL u usporedbi s onima koji nisu imali razvijen vaskulitis (99). Moguća uloga aPL ili APS-a u patogenezi vaskulitisa u oboljelih od SLE-a je predložena budući da su neke manifestacije, poput arterijske okluzije, venskih tromoza, ulkusa nogu, *livedo reticularisa* i trombocitopenije pokazale korelaciju s APS-om kao i s vaskulitisom (100-104). Naš statistički značajan rezultat možda je posljedica toga što muškarci po nekim istraživanjima imaju težu kliničku sliku SLE-a s većom aktivnošću bolesti od žena (105). Svakako je povezano i s tim što muškarci u našem istraživanju imaju statistički značajno više APS-a od žena.

U našem je istraživanju Sjögrenov sindrom statistički značajno povezan sa ženskim spolom. Imali smo 60 (23%) bolesnika sa Sjögrenovim sindromom, što se tiče pojavnosti Sjögrenova sindroma bio je samo jedan muškarac (4%), a 59 (25%) žena. Udio Sjögrenova sindroma za 6 puta je veći u žena, dok je izgled za pojavnost Sjögrenova sindroma za 8 puta veći u žena nego u muškaraca .U istraživanjima, u kojima su promatrali razliku u pojavosti Sjögrenovog sidroma i/ili sicca sindroma, nije bilo statistički značajnog rezultata što se tiče spolne raspodjele, no u svima je pojavnost Sjögrenovog sidroma viša u žena nego u muškaraca. Tako je u grčkom istraživanju Sjögrenov sindrom imalo 1,7 % muškaraca i 3, 37 % žena, dok je sicca sindrom bio prisutan u 5,1% muškaraca, a 11 % žena (106). U istraživanju Renaua i Isenberga također je primjećeno da je Sjögrenov sindrom češći u žena (9,9%) dok je kod muškaraca pojavnost 6,7 % (107). Naš rezultat objašnjavamo činjenicom da je Sjögrenov sindrom inače učestaliji kod žena, omjer žena i muškaraca je 10:1 (108).

Pridružene neoplazme pokazale su, u našem istraživanju, statistički značajnu povezanost sa spolom i bile su češće kod žena. Moramo naglasiti kako smo u ovu varijablu uključili sve benigne i maligne neoplazme koje smo imali zabilježene u dokumentaciji. Kada su u pitanju benigni tumori primjetili smo veliku učestalost ženskih ginekoloških tumora koja

je svakako doprinijela statistički značajnom rezultatu. Benignih ginekoloških tumora bilo je 17 i to najviše mioma maternice, zatim polipa i cista jajnika. To objašnjavamo sljedećim činjenicama. Poznato je da su displazije i rak grlića maternice povezani sa HPV infekcijom koja je učestalija kod oboljelih od SLE-a. Ostali ginekološki tumori kao npr. polip i miom maternice povezani su sa ženskim spolnim hormonima, o čijoj smo važnosti u SLE-u već pisali u uvodu (57,20). Od ostalih benignih neoplazmi bilo je cista (osim jajnika, jetre, bubrega, parotidne žlijezde, pluća, dojke i slezene), hemangioma (6, većinom jetre), angiom (mozga), polipa (osim endmetrija maksilarnog sinusa, nosa, kolona). Primjetili smo 6 neoplazmi na endokrinim žlijezdama. Benignog karaktera bila su 2 adenoma, jedan na hipofizi, a drugi na paratiroidnoj žlijezdi. Maligni tumori bili su prisutni kod jednog bolesnika na paratireoidejii, a čak troje je imalo papilarni karcinom štitnjače. Samo je jedna bolesnica imala rak grlića maternice dok je još nekoliko žena imalo intraepitelnu neoplaziju. Ostale lokalizacije ginekoloških malignoma bile su vulva, jajovod i maternica. Preostali malignomi su bili karcinom pluća, bubrega, mokraćnog mjehura, valvule Bauchini, debelog crijeva i kože. Jedina neoplazma koju smo imali zabilježenu kod muškarca bio je hemangiom jetre.

Druga istraživanja na ovu temu većinom su se bavila razlikom u pojavnosti maligniteta između muškaraca i žena, a istraživanja o razlikama u pojavnosti benignim neoplazmi među spolovima nema. Istraživanje Antonellija i suradnika dokazalo je da je među oboljelima od SLE-a veća incidencija papilarnog karcinoma štitnjače (109). U velikom istraživanju o komorbiditetima pronašli su povišen ukupan rizik za razvoj malignoma i povišenu pojavnost među muškarcima (31). Potvrdili su povišen rizik za karcinom pluća, limfome (non Hodgkinov i Hodgkinov) i druge hematološke malignome koji su bili povišeni u prijašnjim istraživanjima (110,111). Nisu pronašli značajno povišen rizik za malignome vulve, štitnjače i gušterače ili snižen rizika za tumor dojke ili edometrija (112,113). Veliko multicentrično istraživanje pokazalo je da oboljeli od SLE-a imaju malo povišen rizik za razvoj malignoma (110). Crosslin i Wiginton su također imale više maligniteta u muškaraca, bili su prisutni u 6,9 % muškaraca i 3,3% žena (105). Pretpostavka je da povišen rizik od malignoma u bolesnika sa SLE-om posljedica oštećenog imunog sustava, imunosupresivnih lijekova i povišenih uobičajenih rizičnih faktora, poput pušenja (113).

Gore navedene rezultate dobili smo multivarijantnom logističom regresijom u kojoj su neovisne varijable bile dob i spol. Ovaj test koristili smo jer su se dislipidemija i hipertenzija pokazale statistički značajnima u univarijatnim logističkim regresijama s obzirom na spol i dob.

Dislipidemija je u našem istraživanju bila prisutna u120 (45%) bolesnika, u odnosu na spol bilo je 6 (23%) muškaraca i 114 (45%) žena. Udio dislipidemije za 2 puta je veći u žena

nego u muškaraca dok je izgled za dislipidemiju za 2,9 puta veći u žena nego kod muškaraca. U istraživanju je postojala statistički značajna razlika u razdiobi dislipidemije u korist muškaraca, te je 39,1 % muškaraca imalo dislipidemiju, dok je među ženama prevalencija bila 30,5% (93) . Ovu razliku u rezultatima možemo objasniti malim brojem analiziranih muškaraca te razlikom u dobi muškaraca i žena zbog čega smo multivarijantnom logističkom regresijom dobili da je dislipidemija ovisna i o dobi.

Hipertenzija se, kao i dislipidemija, pokazala kao ovisna o dobi i o spolu. Hipertenziju je imalo ukupno 93 (35%) bolesnika, od toga 4 (15%) muškaraca i 37 (89 %) žena. U našem istraživanju udio hipertenzije bio je za 2,5 puta veći u žena nego u muškaraca dok je izgled za hipertenziju bio 3,2 puta veći u žena u usporedbi s muškarcima. Ovaj rezultat u suprotnosti je s rezultatima ostalih istraživanja u kojima se promatrala pojavnost hipertenzije među spolovima. Hipertenzija je bila, sa statističkom značajnošću, učestalija u muškaraca u dvama istraživanjima od kojih su oba imala veći broj muškaraca nego mi. Dansko istraživanje je uključivalo 58 muškaraca što je više nego dvostruko veći uzorak od našeg uzorka (114). Britansko istraživanje je uključivalo gotovo 6 puta više odnosno 153 muškaraca. Promatrali su zabilježen povišen tlak u povijesti bolesti i hipertenziju koja traje duže od 6 mjeseci. Obje promatrane varijable vezane za tlak bile su povišene u muškaraca, dok je statistički značajan rezulat bio za hipertenziju koja traje duže od 6 mjeseci. Tako je 69,4% muškaraca, a 43,8% žena imalo hipertenziju (91). Kao mogući razlog različitog rezultata u našem istraživanju je mala skupina muškaraca i porast hipertenzije među ženama s porastom dobi.

S obzirom na dob svoje ispitanike smo podijelili prema medijanu životne dobi (52 godine) u tri skupine <50 godina, 50-70 godina, >70 godina. U skupini >70 godina nije bilo ni jednog muškarca. Zbog toga smo isključili žene >70 godina u analizi prema dobnim skupinama. Na taj način smo dobili usklađene skupine muškaraca i žena po dobi. U analizi kliničkih manifestacija i komorbiditeta prema dobnim skupinama statistički značajnu povezanost dobili smo za kožne promjene i lupus nefritis kod mlađih od 50 godina, a zahvaćenost srca, hipertenziju, dislipidemiju, gastritis i osteoporozu za dobnu skupinu 50-70 godina.

Kako bismo utvrdili jesu li pojedine manifestacije i komorbiditeti posljedica duljine trajanja bolesti ili samog procesa starenja pokušali smo uzeti u obzir duljinu trajanja bolesti. Moramo naglasiti da smo imali premalo podataka o duljini trajanja bolesti, samo za 150 bolesnika. Rezultati koje smo dobili tom analizom nisu pokazali statističku značajnost te se razdioba bolesnika prema trajanju bolesti u odnosu na dobne skupine nije razlikovala.

Udio kožnih promjena za 1,4 puta je veći u skupini bolesnika životne dobi <50 godina u odnosu na bolesnike 50-70 godina, dok je izgled za pojavnost kožnih promjena u skupini bolesnika <50 godina za 1,8 puta veći nego u skupini bolesnika 50-70 godina.

Ukupno je bilo 112 (42 %) naših bolesnika s kožnim promjenama, od čega je u odnosu na spol bilo 14 (54%) zahvaćenih muškaraca, a 98 (40 %) žena. U drugim istraživanjima kožne promjene nisu promatrane skupno već pojedinačno. Dobivene su razlike u pojedinim kožnim promjenama s obzirom na spol. Budući da je širok raspon kožnih promjena u oboljelih od SLE-a, nismo promatrali pojedine promjene jer bi to bilo presloženo za naše istraživanje. Tako su u drugim istraživanjima muškarci imali manji izgled da razviju leptirasti osip, fotosenzitivnost, oralne ulceracije, alopeciju, Raynaudov fenomen (91). Dosta sličan rezultat bio je i u latinoameričkom istraživanju u kojem je u muškaraca manje alopecije, fotosenzitvnosti, leptirastog osipa i Raynaudovog fenomena (95). Azijsko istraživanje je također pokazalo da su alopecija i Raynaudov fenomen češći u žena, a u grčkom su fotosenzitivnost, Raynaudov fenomen i oralne ulceracije povišene u žena (115,116). U još jednom španjolskom istraživanju u muškaraca je bio češći diskoidni lupus te subakutni kožni lupus (117). Nismo dobili razliku u pojavnosti kožnih promjena po spolu jer se samo pojedinačne kožne promjene razlikuju.

Lupus nefritis imalo je ukupno 64 (24%) oboljelih, od čega je bilo 8 (31%) muškaraca, a 56 (23%) žena. Iako nismo dobili statistički značajan rezultat po udjelu muških i ženskih bolesnika vidimo da je lupus nefritis češći u muškaraca. Nekoliko je istraživanja sa statističkom značajnošću dokazalo da je lupus nefritis učestaliji u muškaraca (91,93,95,96). Značajan rezultat smo dobili za povezanost lupus nefritisa i mlađe životne dobi bolesnika. Udio lupus nefritisa za 1,8 puta je veći u skupini bolenika životne dobi <50 godina u odnosu na bolesnike 50-70 godina, dok je izgled za lupus nefrits u skupini bolesnika <50 godina za 1,8 puta je veći nego u skupini bolesnika 50-70 godina. Već je poznato da se lupus nefritis češće javlja u mlađoj životnoj dobi i u muškaraca što se podudara s našim rezultatima (21).

Srce je bilo zahvaćeno u 38 (14%) oboljelih, slična je bila zastupljenost kod žena, njih 35 (14%), a 3 (11%) muškaraca. Udio zahvaćenosti srca za 2,2 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina, a izgled za pojavnost srčanih tegoba u skupini bolesnika 50-70 godina za 2,6 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina. U našem istraživanju smo promatrali zahvaćenost srca u bilo kojem obliku te smo u ovu varijablu uključili sve bolesti endokarda, miokarda i perikarda. Teško je usporediti razlike između spolova s drugim istraživanjima jer su u svakom na drugačiji način gledali zahvaćenost srca. Zato smo iz zahvaćenosti srca izdvojili zastupljenost perikardijalnog izljeva i infarkta

miokarda kako bi mogli bolje usporediti s drugim istraživanjima. To su bila dva najčešća razloga zašto smo bolesnike smatrali pozitivnima u zahvaćenosti srca. Ostali su bili zatajenje srca, greške zalistaka ili poremećaji ritma. Infarkt miokarda je bio zabilježen u tri (1%) žene i u jednog (4%) muškarca, a perikardijalni izljev kod 15 (6%) žena i 2 (8%) muškaraca. Latinoameričko istraživanje je promatralo zahvaćenost srca s obzirom na spol i na vrijeme pojavljivanja bolesti, ovisno o tome je li određena manifestacija ili komorbiditet bio prisutan pri otkriću bolesti ili se pojavio nakon nekoliko godina praćenja. Dobili su rezultate da je 6,5% muškaraca i 6,3% žena imalo bilo kakvu kardiovaskularnu bolest, dok je nakon nekoliko godina trajanja bolesti taj udio više narastao kod muškaraca i bilo ih je zahvaćeno 56,1%, a žena je bilo 41,4%. Također su gledali zastupljenost perikarditisa koji je bio prisutan u 4,6% muškaraca i 2,1% žena pri otkriću bolesti. Nakon nekoliko godina praćenja 22,8 % muškaraca i 16,6% žena imalo je perikarditis (95). U RELESSER kohorti kod muškaraca, sa statističkom značajnošću, bili su češći infarkt miokarda, periferna arterijska bolest i srčano zatajenje. Perikarditis je bio prisutan u 15,3 % žena i 22, 8 % muškaraca (93).

Od naših bolesnika 43 (16 %) je imalo gastritis, od kojih je 3 (11%) bilo muškaraca, a 40 (16%) žena. Gastritis je sa statističkom značajnošću bio povezan s dobi bolesnika. Udio gastritisa je za 2,4 puta veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina, a izgled za pojavnost gastritisa u skupini bolesnika 50-70 godina za 3 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina. U drugim istraživanjima nisu promatrali gastritis kod svojih bolenika. Činjenicu da je gastritis učestaliji u starijoj dobnoj skupini možemo objasniti time da je rizični faktor za gatritis starija životna dob zbog toga što stijenka želudca postaje sve tanja, stariji ljudi češće imaju infekciju s Helicobacter pylori i skloniji su autoimunim bolestima od mlađih.

Osteoporozu je imalo 42 (16 %) naših bolesnika, od kojih je u skupini muškaraca bio samo jedan (4%), a u žena 41 (17 %). Osteopeniju je imalo 20 naših bolesnika, dvoje muškaraca (8 %) i 18 (7) žena. Udio osteoporoze za 5,5 puta je veći u skupini bolenika životne dobi 50-70 godina u odnosu na bolesnike <50 godina, a izgled za pojavnost osteoporoze u skupini bolesnika 50-70 godina za 6,2 puta je veći nego u skupini bolesnika <50 godina. Iako nemamo statističku značajnost naši rezulati pokazuju da je osteoproza češća u žena nego u muškaraca oboljelih od SLE-a. Španjolskom istraživanje na RELESSER kohorti pokazalo je da je osteoporoza s frakturama bila je češća u žena, ali razlika nije dosegla statističku značajnost slično kao i u našem istraživanju (93). Činjenica da je osteoporoza češća u žena i u starijoj dobi se podudara s našim poznavanjem prevalencije osteoporoze u općoj populaciji koja je najviše

uvjetovana ulaskom u menopauzu. Rees i suradnici su u velikom istraživanju slučajeva i kontrola o komorbiditetima u SLE-u dobili značajan rezultat o većoj pojavnosti ostoporoze u žena oboljelih od SLE-a nego u zdravoj kontrolnoj skupini. Muškarci su imali jako povišen relativni rizik za razvoj osteoporoze u usporedbi sa kontrolnom skupinom (31). Ostali faktori, koji mogu utjecati na pojavnost osteoporoze i u muškaraca, su upotreba glukokortikoida i aktivnost SLE-a. Salman-Monte i suradnici su istraživali smanjenu gustoću kostiju i prijelome u žena oboljelih od SLE-a. Zaključili su da je osteoporoza prisutna u 8.9% bolesnica, a do prijeloma je došlo u 4.4% žena. Svakoj od tih žena je denzitometrijom dokazana osteopenija. Nisu pronašli povezanost između gustoće kostiju i glukokortikoida ili aktivnosti bolesti. Zaključili su da je prevalencija smanjene gustoće kostiju u žena sa SLE-om povišena, jer je do 46% njih pokazalo smanjenu gustoću kostiju. Najčešće pronađeni nalazi, povezani sa niskom gustoćom kosti, bili su osteopenija na zglobu kuka i vratu femura (92).

Rees i suradnici su uspoređivali svoje bolesnike sa zdravom kontrolom te su utvrdili da je incidencija kardiovaskularnih bolesti, malignoma i osteoporoze rasla s godinama, dok je incidencija infekcije jednaka neovisna o dobi, a incidencija terminalnog stadija zatajenja bubrega se s godinama smanjuje. Rizik za sve komorbiditete, osim infekcije, u mlađoj životnoj dobi bio je povećan u usporedbi s kontrolom (31). Kada usporedimo te rezultate s našima vidmo da se, što se tiče dobi, neki rezultati podudaraju iako smo drugačije definirali varijable i podijelili dobne skupine. Pošto smo mi pod zahvaćenošću srca ubrajali perikardijalne izljeve i sve bolesti endokarda, miokarda i perikarda kao i koronarnih krvnih žila tu varijablu ne možemo uspoređivati sa varijablom kardiovaskularne bolesti iz ovog istraživanja. Varijable hipertenzija i dislipidemija su tradicionalni rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti te se jednako kao varijabla kardiovaskularne bolesti u ovom istraživanju povećavaju sa dobi bolesnika. Ipak ostaje otvoreno pitanje koliko je to posljedica dobi, a koliko SLE-a. U našem istraživanju nemamo kontrolnu skupinu zdravih da vidimo postoji li i u naših bolesnika povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti u usporedbi sa dobno podudarnom kontrolom.

Depresiju je imalo 36 (13%) naših bolesnika, od kojih je bio samo jedan muškarac (4%), a 35 (14 %) žena. Pretpostavlja se da je prevalencija depresije među oboljelima od SLE-a 24 %, iako je veliki raspon prevalencije u provedenim istraživanjima (118). U RELESSER kohorti je dokazana statistički značajna razlika u pojavnosti depresije. Češća je kod žena (17,8 %), dok je 10,3% muškaraca imalo depresiju (93). Više muškaraca s depresijom nego žena imale su i Crosslin i Wiginton (105). Iako naš rezultat nije bio statistički značajan vidimo da je pojavnost depresije bila veća u muškaraca nego u žena. Ukupna zastupljenost depresije među našim bolesnicima je manja što može se objasniti njihovim neprepoznavanjem ili skrivanjem te

manifestacije SLE-a. U našem društvu se još uvijek ne gleda jednako na psihičke i somatske bolesti te bolesnici ne žele potražiti pomoć za takve poremećaje.

CNS lupus je bio prisutan kod 30 (11%) bolenika, a raspodjela u skupinama po spolu je bila jednaka; 3 (11%) muškaraca i 27 (11 %) žena. Budući da smo mi u ovu varijablu uključili bolesnike sa CNS vaskulitisom, koreom i moždanim udarom ne možemo ih valjano usporediti s drugim istraživanjima. U ostalim objavljenim istraživanjima za CNS lupus uzimali sve neurološke i psihijatrijske manifestacije, od kojih smo mi depresiju i psihozu izdvojili kao posebne varijable. Tako su Riveros i suradnici proučavali prisutnost demencije, koju je imalo 5% muškaraca i 0,6 % žena, i psihozu sa 2,6% muškaraca i 2,3 % žena. Što se tiče psihoza u našem istraživanju je bilo sedam bolesnika od kojih je jedan muškarac i šest žena

Zglobovi su zahvaćeni kod 78 (29%) naših bolesnika, od toga je muškaraca 11 (42%),a žena 67 (28 %). Samo je u istraživanju Renaua i Isenberga u dvije skupine muškaraca bilo više njih sa artritisima i artralgijama. Imali su ukupno četiri skupine ispitanika podijeljenje s obzirom na vrijeme dijagnosticiranja bolesti. Razlika je bila mala i to u jednoj skupini 1%, a u drugoj 4%. Ostale dvije skupine su imale više zglobnih manifestacija u žena (97). U dva su istraživanja zglobne manifestacije bile gotovo jednako zatupljene u muškaraca i žena, uvijek sa blagom prednošću žena (93,105). Ipak, većina istraživanja upućuje na veću pojavnost zahvaćenosti zglobova u žena (91,95,115,118). Istraživanja koja nisu pokazala statistički značajnu razliku u zahvaćenosti zgobova također su imala veću prevalenciju u žena (92,97). Ovu razliku u rezultatima možemo objasniti malim uzorkom muškarca i manjkom dostupnih podataka.

Šećernu bolest imalo je 17 (6,4 %) bolesnika, u skupini muškaraca 1 (4%), a u skupini žena 16 (7%). Naši rezulati su slični onima u španjolskoj RELESSER kohorti gdje je bilo 5,7% muškaraca i 4,9 % žena oboljelih od SLE-a sa šećernom bolešću (93). Nešto veća prevalencija šećerne bolesti među oboljelima od SLE-a bila je u američkom istraživanju gdje je bilo 11 % muškaraca i 13 % žena (105). Kao što vidimo ni u našoj studiji ni u drugima nema velike razlike u pojavnosti šećerne bolesti među bolesnicima sa SLE-om s obzirom na spol.

Kronični tireoidits bio je prisutan kod 41 (15%) bolesnika od kojih je 1 (4%) muškaraca dok je 40 (16 %) žena. Statistički značajan rezultat za autoimunu bolest štitnjače bio je u RELESSER kohorti u kojoj 3,9% muškaraca, a 8,8% žena imalo Hashimotov tireoiditis (93). Iako nismo dobili statistički značajan rezultat iz naših rezulata se vidi da je Hashiomotov tireoiditis učestaliji kod žena. Uzrok tome može biti to što je Hashiomotov tireoidits, kao i većina, autoimunih bolesti češći kod žena i u općoj populaciji.

Sistemske infekcije su bile prisutne u 58 (22 %) bolesnika, nešto češće u muškaraca, njih devet (35%) nego u žena 49 (20 %). Latinoameričko istraživanje na GLADEL kohorti također

nije dobilo statistički značajnu razliku u pojavnosti infekcija između muškaraca i žena (95). Kod njih je 1,8% žena i 4,8% muškarca pri dijagnozi imalo zabilježenu infekciju. Ti postotci se znatno povećavaju trajanjem bolesti te je nakon nekoliko godina 27,6 % muškaraca imalo infekciju, dok je među ženama bilo 25,9% s preboljelom infekcijom.

Reumatoidni artritis je u našem istraživanju imalo 35 (13 % bolesnika), od toga 3 (11 %) muškaraca i 32 (13 %) žena. U literaturi nismo našli podataka o učestalosti pridruženog reumatoida u SLE-u.

Trombocitopeniju je imalo 43 (16 %) bolesnika i to 4 (15 %) muškaraca 39 (16%) žena. Azijsko istraživanje je pokazalo statistički značajnu povezanost trombocitopenije s muškim spolom, te je trombocitopenija bila prisutna u 32,4% muškaraca i 12,1% žena. Još je jedno američko istraživanje pokazalo veću pojavnost trombocitopenije među muškarcima, dok je drugo, također američko pokazalo da je veća pojavnost trombocitopenije među ženama (118,119).

U naših bolesnika anemija je bila prisutna kod 136 (51 %) bolesnika, 14 (54 %) muškaraca i 122 (51 %) muškaraca. U drugim istraživanjima anemija je bila nešto češća kod žena. Tako je sveukupno anemiju imalo 66% žena i 33% muškaraca. Od toga je hemolitička anemija bila prisutna u 14%, a anemija kronične bolesti u 5% muškaraca. Hemolitičku anemiju je imalo 22% žena, a anemiju kronične bolesti njih 13% (115).

Nekoliko je ograničenja našeg istraživanja. Prvo i najvažnije je velika razlika u zastupljenosti muškaraca i žena. U naše istraživanje uključeno je 268 oboljelih od SLE-a, od čega je 90% žena, a 10% muškaraca. Imali smo svega 26 muškaraca dok je žena bilo 242. Spolna raspodjela slična našoj bila je prisutna u većini provedenih istraživanja o komorbiditetima i o kliničkim manifestacijma te se postotak muškarac kretao od 7,9% do 14% (91. 92, 95, 118). Od objavljenih i nama dostupnih istraživanja koja su se bavila istom problematikom dva su sa velikom skupinom ispitanika. Jedna je multietnička na *Hopkins Lupus* kohorti iz SAD-a s 157 (7,9 %) muškaraca na 1979 ispitanika, a druga južno-američka lGLADEL kohorta s 123 (10%) muškaraca na 1214 SLE bolesnika (91,95).

Pronašli smo nekoliko istraživanja u kojima su odabrani ispitanici tako da se smanji razlika u spolnoj raspodjeli. Takva su bila dva azijska istraživanja u kojima je postotak muškaraca iznosio 20% i 33,3% (120,115).

Dva istraživanja se izdvajaju jer su brojem ispitanika kao i udjelom muškaraca gotovo jednaka našem. To su španjolska studija na 261 ispitaniku sa 11,5 % muškaraca i još jedna multietnička američka studija na LUMINA kohorti od 265 bolesnika s 9% muškaraca (118,119).

Budući da smo podatke uzimali iz medicinske dokumentacije, istraživanje nam je uvelike ovisilo o tome kako je ta medicinska dokumentacija vođena. Često su nalazi sadržavali jako malo informacija, nismo imali nalaze drugih specijalista pa nismo imali dokazane bolesti koje su bile u promatranju. Mnogo bolesnika nije dolazilo na redovite kontrole te smo ih izgubili iz praćenja. Moguće je da su ti bolenici razvili nove manifestacije ili komorbiditete koji bi utjecali na naše rezultate.

.

6. ZAKLJUČCI

1. Omjer žena i muškaraca oboljelih od SLE-a i liječenih u Kliničkom bolničkom centru Split je 9:1.
2. Postoje razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima između žena i muškaraca oboljelih od SLE-a.
3. Izgled za pojavnost Sjögrenovog sindroma za 6 puta je veći u žena nego u muškaraca oboljelih od SLE-a.
4. Izgled za pojavnost pridruženih neoplazmi za 6,75 puta je veći u žena nego u muškaraca oboljelih od SLE-a.
5. Hipertenzija se pojavljuje 2,5 puta češće u žena nego u muškaraca oboljelih od SLE-a.
6. Dislipidemija se pojavljuje 2 puta češće u žena nego u muškaraca oboljelih od SLE-a.
7. Kod muškaraca oboljelih od SLE-a je 2,5 puta veći izgled za pojavnost APS-a.
8. Muškarci oboljeli od SLE-a imaju 3,8 puta viši izgled za razvoj vaskulitisa.
9. Neovisni o dobi, a povezani sa ženskim spolom u SLE-u su Sjögrenov sindrom i pridružene neoplazme.
10. Povezani s muškim spolom, a neovisni o dobi u oboljelih od SLE-a su APS i vaskulitis.
11. Lupus nefritis i kožne promjene se javljaju kod oba spola u SLE bolesnika mlađe životne dobi.

Za jasnije istraživanje ovog problema potrebno je istražiti puno veću populaciju bolesnika te ih pratiti značajno dulje vrijeme.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Anić B, Bosnić D. Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1386-90.
2. Jönsen A, Clarke AE, Joseph L, Belisle P, Bernatsky S, Nived OA, i sur. Association of the Charlson Comorbidity Index With Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(9):1233-7.
3. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF,Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(8):799-814.
4. Anić B, Cerovec M, Čikeš N. Epidemiologic characteristics od 328 Croatian SLE patients based on ACR classification criteria. Lupus. 2005;14(3):240.
5. Lau CS, Yin G, Mok MY. Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15(11):715-95.
6. ReesF, DohertyM, Grainge MJ,Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology. 2017;56(11):1945-61.
7. Martens HA, Nolte IM, van der Steege G, Schipper M, Kallenberg CG, Te Meerman GJ,i sur. An extensive screen of the HLA region reveals an independent association of HLA class I and class II with susceptibility for systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 2009;38(4):256-62.
8. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:125-36.
9. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW.Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupuserythematosus in women. Arthritis Rheum.2007;56:1251-62.
10. French MA, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. Ann Rheum Dis.1983;42:471-3.
11. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014;384:1878-88.
12. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. Lancet. 2013;382:819-31.
13. Kos M, Zamolo G, Hlupić Lj. Poremećaji imunosnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, editors. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 85-117.
14. Kaliterna DM, Radić M, Salamuzić I. Systemic lupus eritematosus. Reumatizam. 2009;56(2):16-21.

15. Lahita RG. The Clinical Presentations of Systemic Lupus Eritematosus. U: Lahita RG, Tsokos G, Buyon JP, Koike T, urednici. Systemic Lupus Erythematos. Academic Press, 2010. str. 525-41.
16. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus byprospective analysis. Medicine. 1971;50(2):85-96.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40(9):1725-34.
18. Cerovec M. Obilježja bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa u Republici Hrvatskoj (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
19. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677-86.
20. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, i sur. AmericanCollege of Rheumatologyguidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis.Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(6):797-808.
21. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, i sur. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic S cohort (LUMINA LVII). Lupus. 2008;17:314-22.
22. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients, Curr Rheumatol Rep. 2011;13(4):291-9.
23. Pyrpasopoulou A, Chatzimichailidou S, Aslanidis S.Vascular disease in systemic lupus erythematosus. Autoimmune Dis. 2012;2012:876456.
24. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA.Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(9):440.
25. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, i sur. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000078.
26. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016;74:139-60.
27. Larosa M, Iaccarino L, Gatto M, Punzi L, Doria A. Advances in the diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2016;8:1-12.
28. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. Clin Med (Lond). 2017;17(1):78-83.

29. Alarcón GS, McGwin GJ, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, i sur. Systemic lupus erythematosus in a multiethniclupuscohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health related quality of life early in the disease course. Arthritis Rheum. 2004;51(3):465-74.
30. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for survival in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002;29:1398-400.
31. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W.Burden of Comorbidity in SystemicLupusErythematosus in the UK, 1999-2012. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(6):819-27.
32. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. Ann Fam Med. 2009;7(4):357-63.
33. González LA, Alarcón GS. The evolving concept of SLE comorbidities. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(8):753-68.
34. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum.1999;42(2):338-46.
35. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, i sur. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2001;44(10):2331-7.
36. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, i sur. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(6):881-7.
37. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, i sur. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2550-7.
38. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. J. Rheumatol. 2004;31(4):713-9.
39. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, i sur. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am. J Epidemiol. 1997;145(5):408-15.
40. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, Stampfer MJ, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease:results from the nurses' health study. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1396-402.

41. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999;42(2):338-46.
42. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Rantapää Dahlqvist S. Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study. Lupus. 2012;21(4):452-9.
43. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE. Arthritis Rheum. 2013;43(1):77-95.
44. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B, Askari AD, Zacharias M, Oliveira GH. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. Heart. 2017;103(3);227-33
45. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 2005;118(12):1415.
46. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. BMC Neurol. 2012;12:41.
47. Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 2009;38(5):362-8.
48. Chuang YW, Yu MC, Lin CL, Yu TM, Shu KH, Kao CH. Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with systemic lupus erythematosus:a nationwide population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2015;94(46):e2121.
49. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, i sur.Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. Lupus. 2007;16(9):731-5.
50. 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(11):3159-67.
51. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Durán S, i sur. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). Ann Rheum Dis. 2007;66(5):618–22.
52. Tselios K, Koumaras C, Urowitz MB, Gladman DD. Do current arterial hypertension treatment guidelines apply to systemic lupus erythematosus patients? Arthritis Rheum 2014;43(4):521-5.

53. Shaharir SS, Mustafar R, Mohd R, Mohd Said MS, Gafor HA. Persistent hypertension in lupus nephritis and the associated risk factors. Clin Rheumatol. 2015;34(1):93-7.
54. Mathis KW, Venegas-Pont M, Flynn ER, Williams JM, Maric-Bilkan C, Dwyer TM, i sur. Hypertension in an experimental model of systemic lupus erythematosus occurs independently of the renal nerves. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013;305(7):711-9.
55. JulkunenH, Kaaja R, Jouhikainen T, Teppo AM, Friman C. Malignant hypertension and antiphospholipid antibodies as presenting features of SLE in a young woman using oral contraceptives Br J Rheumatol. 1991;30(6):471-2.
56. Pongratz G, StraubRH. The sympathetic nervous response in inflammation. Arthritis Res Ther. 2014;16(6):504.
57. Bin J, Bernatsky S, Gordon C, Boivin JF, Ginzler E, Gladman D, i sur. Lung cancer in systemic lupus erythematosus. Lung Cancer. 2007;56(3):303e6.
58. Choi MY, Flood K, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. A review on SLE and malignancy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(3):373-96.
59. Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, Nastri MM, Novak GV, Molinari BC, i sur. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus. Autoimmun Rev. 2018;pii:S1568-9972(18)30141-1.
60. Watad A, Mahroum N, Whitby A, Gertel S, Comaneshter D, Cohen AD, i sur. Hypothyroidism among SLE patients: Case-control study. Autoimmun Rev. 2016;15(5):484-6.
61. Luo JC, Chang FY, Lin HY, Lu RH, Lu CL, Chen CY, i sur. The potential risk factors leading to peptic ulcer formation in autoimmune disease patients receiving corticosteroid treatmen. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(7):1241-8.
62. Luo JC, Chang FY, Chen TS, Ng YY, Lin HC, Lu CL i sur. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. Br J Clin Pharmacol. 2009;68(2):252-9.
63. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxoa A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2009;11:R109.
64. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, i sur. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. 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(5):299-308.
65. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27(3):377-89.

66. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;25:29-40.
67. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, i sur. The incidence and clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:127-32.
68. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. Autoimmunity. 2005;38:473-85.
69. Carugati M, Franzetti M, Torre A, Giorgi R, Genderini A, Strambio de Castilla F, i sur. Systemic lupus erythematosus and HIV infection: a whimsical relationship. Clin Rheumatol. 2013;32(9):1399-405.
70. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:358-65.
71. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, i sur. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. Arthritis Rheum. 2015;59(2):176-80.
72. Liu L, Zhang T, Ye Y, Zhang S, Chen L. Analysis of traditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2014;42(9):753-8.
73. Szabó1 MZ, Szodoray P, Kiss E. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. Immunologic Research. 2017;65(2):543-50.
74. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1976;60(2):221-5.
75. Kiani AN, Post WS, Magder LS, Petri M. Predictors of progression in atherosclerosis over 2 years in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2011;50(11):2071-9.
76. Burgos PI, McGwin G Jr, Reveille JD, Vilá LM, Alarcón GS. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII). Rheumatology (Oxford). 2010;49(9):1720-5.
77. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, i sur. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. Arthritis Res Ther. 2012;14(2):46.
78. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. Chest. 2007;131(5):1557-66.
79. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. Am J Epidemiol. 2012;176(8):708-19.

80. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum. 2000;43(8):1801-8.
81. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. Lupus. 1996;5(l):16-22.
82. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2013. 2013;36(1):11-66.
83. Hernández-Molina G, Zamora-Legoff T, Romero-Díaz J, Nuñez-Alvarez CA, Cárdenas-Velázquez F, Hernández-Hernández C, i sur. Predicting Sjögren's syndrome in patients with recent-onset SLE. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1438-42.
84. Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, Gladman D, Touma Z. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017;26(4):365-72.
85. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(1):2-8.
86. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2044-50.
87. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2005;14(2):106-12.
88. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):426-32.
89. Lee C, Ramsey-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. Rheum Dis Clin North Am. 2005;31(2):363-85.
90. Min JK, Lee KA, Kim HR, Kim HY, Lee SH. Rhupus syndrome. Korean J Intern Med. 2015;30(1):131.
91. Tan TC, Fang H, Magder L, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. J Rheumatol. 2012;39:759-69.
92. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. Lupus. 2011;20:1090-4.
93. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, i sur. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupu Registry (RELESSER) cohort. Lupus. 2017;26(7):698-706.
94. Sthoeger ZM, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. Clin Exp Rheumatol. 1987;5:233-40.

95. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. Lupus. 2005;14:938-46.
96. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, i sur. Association betweenclinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000;27:680-4.
97. Renau AI, Isenberg DA. Maleversusfemalelupus: a comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcomeover a 30 year period. Lupus. 2012;21(10):1041-8.
98. Drenkard AR, Villa E, Reyes M, Abello D, A1larcon-Segovia A. Vasculitis in systemic lupus erythematosus, Lupus. 1997:6;235-42.
99. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and Clinical Characteristics in 670 patients. Medicine. 2006;85:95-104.
100. Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1992;21:275-86.
101. Danning CL, Illei GG, Boumpas DT. Vasculitis associated with primary rheumatologic diseases. Curr Opin Rheumatol. 1998;10:58-65.
102. Goldberger E, Elder RC, Schwartz RA, Phillips PE. Vasculitis in the antiphospholipid syndrome. A cause of ischemia responding to corticosteroids. Arthritis Rheum. 1992;35:569-72.
103. Toussirot E, Figarella-Branger D, Disdier P, Harle JR, Weiller PJ. Association of cerebral vasculitis with a lupus anticoagulant. A case with brain pathology. Clin Rheumatol. 1994;13:624-7.
104. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcon-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. Lupus. 1997;6:235-42.
105. Crosslin KL, Wiginton KL. Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus. Gend Med. 2011;8(6):365-71.
106. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with are view of the literature. Lupus. 2002;11(11):722-9
107. Renau AI, Isenberg DA. Male versus female lupus: a comparison of ethnicity, clinicalfeatures, serology and outcome over a 30 year period. Lupus. 2012;21(10):1041-8.

108. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander E, Tzioufas A, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16047

109. Antonelli A, Mosca M, Fallahi P, Neri R, Ferrari SM, D'Ascanio A, i sur. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):314-8.

110. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, i sur. Cancer risk in systemic lupus: anupdated international multi-centre cohort study. J Autoimmun. 2013;42:130-5.

111.Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an associationof malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysisof 276 patients under long-term review. Rheumatology (Oxford). 2000;39:1147-52.

112. Dey D, Kenu E, Isenberg DA. Cancer complicating systemiclupus erythematosus: a dichotomy emerging from a nestedcase-control study. Lupus. 2013;22:919-27

113. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. Lupus. 2009;18:479-85.

114. Jacobsen S, Petersen J, Ullman S. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 1999;28:75-80.

115. Mongkoltanatus J, Wangkaew S, Kasitanon N.Clinical features of Thai male lupus: an age matchedcontrolled study. Rheumatol Int. 2008;28:339-44.

116. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. Q J Med. 1999;92:211-8.

117. Walley T, Mantgani A. The UK General Practice Research Database. Lancet. 1997;350:1097-9.

118. Font J, Cervera R, Navarro M. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. Ann Rheum Dis. 1992;51:1050-2.

119. Andrade R, Alarcon G, Fernandez M. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus. XLIV. Results from a multiethnic US cohort. Arthritis Rheum. 2007;56:622-30.

120. Mok C, Lau C, Chan TS. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1999;8:188-96.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je ispitati razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima između muškaraca i žena oboljelih od SLE-a liječenih u KBC-u Split.

METODE: Istraživanje je obuhvatilo 268 bolesnika s dijagnozom SLE-a u razdoblju od početka 2007. godine do kraja 2017. godine. Podatci su prikupljeni iz ambulanti, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Podatci su za vrijeme prikupljanja unošeni u programski paket Microsoft Office, odnosno u Microsoft Excel. Za statističku analizu korišten je paket SPSS 25 (IBM, New York, SAD). Koristili smo $\chi 2$ test te univarijantnu i multivarijantnu logističku regresiju.

REZULTATI: Od ukupno 268 ispitanika bilo je 26 (10 %) muškaraca i 242 (90 %) žena. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 52 godine (min-maks: 22-88 god.; Q1-Q3: 41-62,75 god.). Hi kvadrat testom smo analizirali povezanost pojedinih kliničkih manifestacija i komorbiditeta sa spolom. Statistički značajnu poveznost smo dobili za Sjögrenov sindrom i pridružene neoplazme kod žena, a antifosfolipidni sindrom (APS) i vaskulitis kod muškaraca. S obzirom na medijan životne dobi podijelili smo svoje ispitanike u tri skupine. U najstarijoj dobnoj skupini >70 godina nije bilo muškaraca, stoga smo za povezanost dobi i pojednih kliničkih manifestacija isključili bolesnike >70 godina. Hi kvadrat testom dobili smo statistički značajnu povezanost izneđu mlađe dobne skupine i kožnih promjena te lupus nefritisa. Kod starijih je bolesnika statistička značajnost bila prisutna za dislipidemiju, hipertenziju, osteoporozu, gastritis i zahvaćenost srca. Multivarijantnom logističkom regresijom u kojoj su neovisne varijable bile dob i spol dobili smo statistički značajne rezulate. U žena je češća pojavnost Sjögrenova sindroma (P=0,04) i pridruženih neoplazmi (P=0,004), dok su u muškaraca učestaliji vaskulitis (P=0,014) i APS (P=0,03).

ZAKLJUČCI: U našem istraživanju bolesnika sa SLE-om u žena su bili učestaliji Sjögrenov sindrom i pridružene neoplazme, a kod muškaraca vaskulitis i APS. Lupus nefritis i kožne promjene se javljaju češće u bolesnika mlađe životne dobi u oba spola. Kod starijih bolesnika češće su dislipidemija, hipertenzija, zahvaćenost srca, osteoporoza i gastritis. Za jasnije istraživanje ovog problema potrebno je istražiti puno veću populaciju bolesnika te ih pratiti značajno dulje vrijeme.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: The differences between clinical manifestations and comorbididies between women and men with SLE treated in University Hospital of Split from January 2007 to Decembre 2017

OBJECTIVES: The aim of this study was to determine the defferences between clinical manifestations and comorbidities in women and men with SLE treated in University Hospital of Split from January 2007 to Decembre 2017.

METHODS: The study included 268 patients with SLE diagnosis from the beginning of 2007 to the end of 2017. The data were collected from outpatient clinics, stationers and daily hospital of the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of the Clinic for Internal Diseases of University Hospital of Split. During the collection process, the data is included in the Microsoft Office program package, or in Microsoft Excel, a program designed to create a table of budgets. For statistical analysis, SPSS 25 was used. We used chi square test and multivariate logistic regression.

RESULTS: Among 268 SLE patients, there were 26 (10%) males and 242 (90%) females. The median age of the patients was 52 years (min-max: 22-88 years; Q1-Q3: 41-62.75 years). We explored the association of individual clinical manifestations and comorbidities with gender with the chi square test. A statistically significant association was obtained for Sjögren's syndrome and associated neoplasms with female gender, and for antiphospholipid syndrome (APS) and vasculitis with male gender. According the median age we divided our respondents into three groups. In the oldest age group >70 years there were no males, so we excluded patients > 70 years. The chi square test showed statistically significant association between younger age and skin changes and lupus nephritis. In older patients, statistical significancant relation was found for dyslipidemia, hypertension, osteoporosis, gastritis and heart involvement. In multivariate logistic regression with the age and gender as independent variables, significantly higher frequency of Sjogren's syndrome (P = 0.04) and associated neoplasms (P = 0.004) were found in females, while vasculitis (P = 0.014) and APS (P = 0.003) were more frequent in males with SLE.

CONCLUSION: Women with SLE are more frequently affected by Sjögren's syndrome and associated neoplasms, while men with SLE suffer more frequently of vasculitis and APS. Lupus nephritis and skin changes usually occur in both sexes in younger patients. In older patients dyslipidemia, hypertension, heart failure, osteoporosis and gastritis are more frequent than in younger patients with SLE. .

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

IME I PREZIME: Leona Žuvan

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 21. 1. 1994., Split, Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Miševac 41, 21 220 Trogir, Hrvatska

E-ADRESA: leona.zuvan@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000.-2008. Osnovna škola „Kralja Zvonimira“ Seget Donji

2008.-2012. Opća gimnazija Ivana Lucića,Trogir

2012. → Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Poznavanje njemačkog jezika

Vozač B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI

2017.-2018. Demonstratorica na Katedri za medicinsku propedeutiku

PUBLICIRANI RAD:

Filipović N, Zuvan L, Mašek T, Tokalić R, Grković I. Gender and gonadectomy influence on neurons in superior cervical ganglia of sexually mature rats. Neurosci Lett. 2014;563:55-60.