

MTA DOKTORA PÁLYÁZAT
DOKTORI ÉRTEKEZÉS

IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI, KLINIKAI ÉS IMMUNOLÓGIAI KUTATÁSOK
REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

GAÁL JÁNOS



Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház

2019

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	6
I. KUTATÁSI ELŐZMÉNYEK.....	10
II. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	11
II.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	11
II.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	11
II.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata	11
II.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata	14
II.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	19
II.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarai MCTD/UCTD-ben	19
II.1.2.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiáról	20
II.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	22
II.2.1. A D3 vitamin ellátottság és a parathormon szint jelentősége osteoporosisban ...	22
II.2.2. A D3 vitamin ellátottság és hatás jelentősége immunmediált kórképekben	26
II.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	29
II.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	29
II.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásairól	36
II.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	38
III. CÉLKITŰZÉSEK.....	39
III.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	39
III.1.1. Gyulladás-szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	39
III.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata	39
III.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata	39
III.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső-szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	40
III.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	40
III.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	40
III.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával.....	40
III.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására	40
III.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	41
III.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában.....	41
III.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvető betegekben	41
III.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	41

III.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	41
III.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban	41
III.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	41
IV. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	42
IV.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	42
IV.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben	42
IV.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata	42
IV.1.1.2. A reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata ..	45
IV.1.1.2.1 A Reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata	45
IV.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocyta szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben	49
IV.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben	52
IV.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben (MCTD).	52
IV.1.2.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)	56
IV.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	57
IV.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	57
IV.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával	57
IV.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés hatékonyságára	59
IV.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	61
IV.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában	61
IV.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben	64
IV.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	65
IV.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	65
IV.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban	67
IV.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	71
V. EREDMÉNYEK	73
V.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN	73
V.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben	73
V.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata	73
V.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata	75
V.1.1.2.1 A reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata	75
V.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocyta szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben	76

V.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	77
V.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben	77
V.1.2.1. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)	80
V.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	83
V.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	83
V.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával	83
V.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására	87
V.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	90
V.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában	90
V.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben	94
V.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN/ARTHRITIS PSORIATICABAN.	100
V.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	100
V.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban.....	104
V.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN	108
VI. MEGBESZÉLÉS.....	112
VI.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	112
VI.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben.....	112
VI.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata	112
VI.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata ..	113
VI.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben...	115
VI.1.2.1. Kevert kötőszöveti betegségben szenvedők nyelőcső motilitás zavarainak Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata	115
VI.1.2.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)	116
VI.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	117
VI.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban	117
VI.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával	117
VI.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására	118
VI.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben	119
VI.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában	119
VI.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben	120

VI.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	122
VI.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban	122
VI.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban.....	124
VI.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN...	126
VII. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁGA	128
VII.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	128
VII.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN.....	129
VII.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN	130
VII.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN..	131
VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK	132
IX. IRODALOMJEGYZÉK	134
X. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	157
XI. IN EXTENSO SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	160
XII. TUDOMÁNYMETRIAI ÉRTÉKEK	169

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACR: American College of Rheumatology

ACPA: anti-citrullinált protein/peptid antitestek

AOD: az aorta gyök átmérője

AP: alkalikus foszfatáz

ARA: American Rheumatism Association

ATP: adenosin trifoszfát

AV: atrioventrikuláris

AVD: az aorta billentyű nyitási átmérője

BASDAI: Bath Ankylosig Spondilitis Disease Activity Index

BK: bal kamra

BP: bal pitvar

BSA: Body Surface Area

BTM: csontanyagcsere biokémiai markerei

Ca: calcium

CCP: ciklikus citrullinált peptid

CD: cluster of differentiation

CDAI: klinikai betegség aktivitási index

CK: creatin foszfokináz

CO: cardiac output

COMP: cartilage oligometric matrix protein

CRI: kumulatív radiofarmakon felvételi index

CRP: C-reaktív protein

CT: computer tomográfias vizsgálat

CTD: definitív kötőszöveti betegség

CTX: serum collagen crosslinked C-telopeptide

DAS: Disease Activity Score

DEOEC: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

DLQI: Dermatology Life Quality Index

DT: az E hullám decelerációs ideje

DTPA: dietilén-triamin-pentaecetsav

E: telődési csúcssebesség

EDD: végdiasztolés átmérő

EDV: bal kamrai végdiasztolés volumen

EF: ejekciós frakció

ERA: korai reumatoid arthritis

ESD: végszisztolés átmérő

ESV: bal kamrai végszisztolés volumen

ET: ejekciós idő

EULAR: European League Against Rheumatism

FS: funkcionális rövidülés

Ga: gallium

GERD: gastroesophagealis reflux betegség

GH: a beteg általános egészségi állapota 100mm-es vizuális analóg skálán mérve

GMCSF: granulocyta-macrophag kolónia stimuláló faktor

GOT: glutamát-oxalacetat transzamináz

GPT: glutamát-piruvát transzamináz

HMPAO: hexamethyl propilénamin oxim

IBD: gyulladásos bélbetegségek

IDA: Index of Disease Activity

IFN γ : gamma interferon

IL: interleukin

In: indium

IVCT: izovolumetriás kontrakciós idő

IVRT: isovolumiás relaxációs idő

IVS-DT: interventriculáris szeptum szisztolés és diasztolés vastagsága

IVS-ST: interventriculáris szeptum szisztolés vastagsága

IVSTH: a szeptum végszisztolés vastagsági rátája

JK: jobb kamra

Kr: króm

KS: kortikosteroid

LAD: bal pitvari átmérő

LER: késői korai RA

LDH: laktát dehidrogenáz

MAPK: mitogén aktivált protein kináz

MARRS: membrane associated rapid response steroid binding proteins

MCP: metacarpo-phalangealis

MCTD: kevert kötőszöveti betegség

MCV: mutáns citrullinált vimentin

MDGA: az orvos átfogó értékelése a betegség aktivitásáról

MIET: a mitrális Doppler ejekciós időtartama

MPI: myocardial performance index

MRI: mágneses magrezonancia vizsgálat

NDC: nem differenciált kollagenózis

NOD: non obes diabetic

NSAID: nem-steroid gyulladásgátló

OC: osteocalcin

PASI: psoriasis activity and severity/ index

PET: pozitron emissziós tomográfia

PGA: beteg átfogó értékelése a betegség aktivitásáról

P: foszfor

PIP: proximális interphalangealis

PKA: protein kináz A

PKC: protein kináz C

PRD: a pulmonális gyök átmérője

Ps: psoriasis

PsA: arthritis psoriatica

PT: csúcsidő

PTH: parathormon

PWDT: a hátsó fal diasztolés vastagsága

PWST: a hátsó fal szisztolés vastagsága

PWESTH a hátsó fal végszisztolés vastagsági rátája

Pyri: deoxypyridinolin keresztkötés

RA: reumatoid arthritis

PASI: psoriasis area severity index

RAI: Ritchie artikuláris index

RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

RADAR: Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology

RF: reumatoid faktor

ROI: region of interest

RVD: jobb kamrai átmérő

RXR: retinoid X-receptor

Ssc: progresszív szisztémás sclerosis

SDAI: egyszerűsített betegség aktivitási index

SJC: duzzadt ízületek száma

SLE: szisztémás lupus erythematosus

Swjcs: duzzadt ízületek száma

SV: stroke volumen

TAPSE: a tricuspidális annulus síkjának szisztolés elmozdulása

Tc99m: metastabil technécium izotóp

TE28: nyomásérzékeny ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve

Th: T helper

TJC: nyomásérzékeny ízületek száma

dc_1724_19

Tl: thallium

TNF: tumor necrosis faktor

TRPV6: transient receptor potential cation channel subfamily V member 6

Treg: regulatív T-sejt

TSH: thyroidea stimuláló hormon

UCTD: nem differenciált kötőszöveti betegség

U-creat: urina creatinin

VAS: vizuális analóg skála

VDR: vitamin D receptor

VERA: nagyon korai RA

Vm: átlagos áramlási sebesség

VmPp: átlagos nyomásgradiens

Vp: áramlási csúcssebesség

VpPP: csúcssebesség gradiens

We: vörösvértest süllyedési sebesség

28T&S: duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma 28 ízületet figyelembe véve

I. KUTATÁSI ELŐZMÉNYEK

A tudományos kutatói munkával az egyetem befejezése után néhány évvel kezdtem el foglalkozni. Nagy segítséget jelentett ebben, hogy a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karon való végzésemet követően az I.sz. Belgyógyászati Klinikáján kezdtem dolgozni. Munkába állásom után már az első évben részt vettem az akkori nevén Központi Izotópdiaosztikai Labor munkájában, mely kollaborációs lehetőséget és kapcsolódási pontot biztosított számos szakterülettel (immunológia, reumatológia, nefrológia, gyermekgyógyászat, neurológia stb.). Az a szerencse ért, hogy lehetőségem nyílt a rutin klinikai vizsgálatokon túl egyéb, saját kezdeményezésű vizsgálatokkal kidolgozására és kivitelezésére is.

A belgyógyászatban belül érdeklődésem viszonylag korán az immunológia, illetve a reumatológia felé fordult, első tudományos vizsgálatom is ezen a területen valósult meg. A III.sz. Belgyógyászati Klinikával való jó személyes és munka kapcsolatok nagyban közrejátszottak abban, hogy az autoimmun reumatológiai kórképek izotópdiaosztikai vizsgálatával tapasztalatokat szerezhettem és azokat több közleményben ismertethettem.

Reumatológiai, majd immunológiai szakvizsgám után időm nagy részében mozgásszervi betegekkel foglalkoztam, ezen belül az immunpathogenezisű reumatológiai kórképek (ezen belül elsősorban az arthritis psoriatica) iránt mindig különösen érdeklődtem. Ez az érdeklődés vezetett oda, hogy ezeknek a betegségeknek, illetve azok terápiájának több vonatkozását is vizsgálni kezdtem. A másik érdeklődési területem a D3 vitamin hatás klinikai vonatkozásainak vizsgálata volt, különösen a D3 vitamin ellátottságnak különböző betegségekkel, így az osteoporosis és az immunmediált reumatológiai betegségekkel való kapcsolata. Ennek kapcsán jutottam el a D3 vitamin státusz és az osteoporosis kezelésének összefüggéseihez is. Ezzel együtt kezdtem el vizsgálni az osteoporosis kezelésének egyéb aspektusait, az osteoporosisnak az allergiás betegségekkel és a psoriasis/arthritis psoriaticaval való kapcsolatát és egyéb gyakorlati aspektusokat, köztük a törési rizikót becslő eszköz (FRAX) használhatóságát és a betegek terápia hűségét javító lehetőségeket is.

Az értekezésben összegzett munka témájául a fentiek közül a következő területeken végzett kutatásokat választottam:

1. Izotópdiaosztikai vizsgálatok reumatológiai kórképekben
2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata osteoporosisban és immunmediált reumatológiai kórképekben
3. Komorbiditások és a TNF gátlók kardinális hatásainak vizsgálata psoriasisban
4. A szoros kontroll elvének alkalmazása az osteoporosis kezelésében

II. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

II.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

II.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

A reumatológiai kórképekben kialakult gyulladásos folyamatok klasszikus szcintigráfiás módszerekkel történő ábrázolására többféle radiofarmakont használtak és használnak. Ezek teljesítőképessége, szenzitivitása, specificitása jelentősen eltér egymástól (II.1. Táblázat).

II.1. Táblázat. Gyulladás-szcintigráfiás módszerek

<i>Tc99m jelzett radiofarmakonok</i>	<i>Egyéb radiofarmakonok</i>
Tc99m HMPAO jelzett leukocyták	In 111 jelzett leukocyták
Tc99m pertechnetát	Gallium 67 citrát (Ga 67)
Tc99m metilén difoszfónát	Indium 111 klorid (In 111)
Tc99m nanokolloid	J 131 jelzett IL-8
Tc99m liposzómák	
Tc99m HMPAO jelzett lymphocyták	
Tc99m jelzett humán poliklonális IgG	In 111 jelzett humán poliklonális IgG
Tc99m jelzett J001	In 111 jelzett J001
Tc99m jelzett speciális antitestek (anti CD66C (sulesomab, besilesomab, fanolesomab), anti-CD3, anti-CD4, anti-E-selectin, anti-TNF α , anti-IL1,-IL2, -IL6, -somatostatin receptor)	In 111 jelzett speciális antitestek (anti-CD3, anti-CD4, anti-E-selectin, anti-TNF α , anti-IL1,-IL2, -IL6, -somatostatin receptor)

Az utóbbi években már a metabolikus aktivitás leképező és elsősorban a tumordiagnosztikában használatos PET, illetve a PET/CT is egyre nagyobb szerepet nyer a gyulladások kimutatásában, de a hagyományos módszerek szerepét még nem sikerült átvennie.

II.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata

A szív érintettségének formái Ssc-ben

Ssc-ben az elsődleges kardiális érintettség gyakoriságát postmortem vizsgálatok alapján 50% körüli értékre becsülik¹. Ezen belül a fő formákat a pericarditis, a krónikus,

myocardiális fibrózis talaján kialakult bal kamra elégtelenség, a myocarditis, a ritmuszavarok, szívbillentyű betegség képezik.

Nekropsziás tanulmányok a pericardium érintettségének gyakoriságát 33-72% közötti értéknek találták². Ide tartoznak az akut és krónikus fibrines pericarditis, valamint az exudatív pericarditis. Klinikai tünetekkel nem járó pericardiális folyadékgyülem és a pericardium megvastagodása gyakori lelet PSS-ben, D'Angelo és társai 58 beteg autopsziás vizsgálata kapcsán 53%-ban találtak pericarditist szemben a korban és nemben illesztett kontroll csoport 12%-os gyakoriságával³. A kifejezett tünetekkel járó forma, illetve a szívtamponád jóval ritkábban, mintegy 7-20%-ban fordul elő és leginkább a diffúz és antitopoizomeráz pozitív esetekben látható. Akut mellkasi fájdalommal, lázzal, pericardiális dörzszörejssel járó formát ritkán lehet látni, ennél jóval gyakoribb a lappangva kialakuló fulladás jelentős, pericardiális folyadékkal².

Myocardiális fibrosis talaján kialakult szívégtelenség a betegek kevesebb, mint 5%-ában látható és szintén a diffúz bőrérzettséggel együtt fordul elő. Az alapvető pathomechanizmusnak az intermittáló, hosszú időn át fennálló Raynaud jelenséggel kapcsolatos vazospasmus és krónikus ischaemia tekinthető⁴. Ezt megerősíteni látszanak azok az autopsziás adatok, melyek a perivascularis régiókban a myocardiális rostok kiterjedt degenerációját és helyettesítő fibrosist mutatták. Szintén emellett szól az úgynevezett „contraction band necrosis” jelenség is, melynek jelenlétét szintén az „intramyocardiális Raynaud jelenség”-gel hozzák összefüggésbe⁵. Egyes vizsgálok szívizom perfúziós szcintigráfias vizsgálattal is bizonyították az utóbbi jelenség fennállását⁶, mások a TI-201 szívizom perfúziós szcintigráfias vizsgálattal észlelt defektusok szignifikáns csökkenését figyelték meg Ca^{2+} -csatorna blokkoló nifedipin hatására⁷. Néhány tanulmány az intramurális coronaria artériák és arteriolák koncentrikus intimális hypertrophiáját, szűkületét, fibrosist és fibrinoid necrosist talált³. Priméren a myocardium fibrosist mutatták ki magyar szerzők, melyet echocardiográfias vizsgálatok adatai szerint kezdetben aszimmetrikus, a bal kamra hátsó falát és a septumot érintő hypertrophia formájában jelentkezik. A jelenség hátterében a relatíve korán jelentkező intramyocardiális oedemat, kezdődő gyulladást, valamint kollagén depozíciót feltételezik, és azon betegekben észlelték, akiknél a betegség viszonylag rövidebb ideje állt fenn. A hosszabb betegségtartammal jellemezhető betegpopulációban a bal kamra falának inkább az elvékonyodása volt látható⁸.

A klasszikus tünetekkel és enzimemelkedéssel is járó myocarditis ritkán fordul elő Ssc-ben és diagnózisa az esetek jó részében nehezen állítható fel. Ennek oka részben az, hogy

endomyocardiális biopszia hazánkban ritkán végzett diagnosztikus beavatkozás, részben pedig az, hogy az álnegativitási arány relatíve magas és a diagnosztikában ez esetben is főleg a klinikai képre vagyunk kénytelenek támaszkodni. Ennek ellenére feltételezhető, hogy a gyulladásos komponens a szívizomzat érintettségének különböző formáiban egyaránt részt vesz. Autopsziás tanulmányok szövettanilag is igazolható, fibrózissal járó myocarditist a betegek akár 30%-ában is ki tudtak mutatni⁹. A vázizomzatot érintő myositis és a myocarditis között egyes szerzők kapcsolatot tételeznek fel¹⁰. A szívizomzatban zajló gyulladás az esetek egy részében tünetmentesen zajlik és csak hosszabb fennállás után vezet manifeszt tünetekhez.

A különféle ingerképzési zavarok közül a leggyakoribbak egyes szupraventrikuláris tachyarrhythmiák (pitvarfibrilláció és flutter, szupraventrikuláris ES-ek, valamint a sinus tachycardia) és a kamrai ektopiák (kamrai ES-ek, kamrai tachycardia), de a gyakran totál AV blokkig menő vezetési zavarok sem ritkák PSS-ben. Egy különös, szeptális infarktust utánzó vezetési zavart is leírnak, mint a sclerodermás szívérntettségre jellemző tünetet¹⁰. PSS-ben szenvedő betegekben a potenciálisan az életet is veszélyeztető major ritmuszavarok előfordulási gyakorisága a korban és nemben illesztett kontroll populációval összehasonlítva nagyobb. A 24 órás EKG monitorozással szerzett tapasztalatok alapján nem szelektált sclerodermás beteganyagban 63%-nak találták a ritmuszavarok prevalenciáját¹¹. A háttérben leginkább az ingerképzésre és vezetésre speciálisan preformált szívizomsejtek degenerációja és fibrózisa áll¹². Egyesek ezt a szív autonóm innervációjának zavarával, autonóm neuropathiával magyarázzák, amit a szívfrekvencia 24 órás variabilitásának vizsgálatával szerzett tapasztalatok is alátámasztanak¹³.

A billentyűk rendellenességei ritkák és többnyire antifoszfolipid szindrómával társulnak. Egyes szerzők a mitrális billentyű megvastagodását, verrucosus laesiókat találtak, de ezek gyakorisága lényegesen nem haladta meg a kontroll csoportban észlelhető gyakoriságot. A háttérben úgy tűnik az ún. Libman-Sacks endocarditishez hasonló mechanizmus áll³.

A fokozott pulmonális artériás nyomás következtében fellépő másodlagos, döntően a jobb szívfelet érintő elváltozások mind a limitált mind a diffúz formában gyakoriak, a veseérntettséggel társuló systemás hypertónia következtében kialakult balszívfél terhelés inkább a diffúz sclerodermás populációban fordulnak elő¹⁴.

A myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiáról

A Ga-67 citráttal végzett szcintigráfiát 1969 óta használják, kezdetben lágyszöveti tumorok lokalizációját végezték ezen módszer felhasználásával¹⁵. A gyulladásos léziók

kimutatására először 1971-ben alkalmazták¹⁶, azóta helye a gyulladás-szcintigráfiás módszerek között széles körben elfogadottá vált. A gallium a Fe^{2+} szerkezeti analójaként, transferrinhez kötve képes beépülni a gyulladásos léziókba, és dúsulása várható a fokozott vasmetabolizmus helyein. Ezen jelenség hátterében a fokozott vascularis permeabilitást, a leukocytákban és aktivált T lymphocytákban főleg a transferrin receptorokon keresztül történő akkumulációt, a laktoferrin lokális halmozódását és egyes baktériumok szideroforjaiba való beépülést feltételezzük. Intravénás beadást követően a Ga 70%-ban kötődik plazmafehérjékhez, 30%-ban pedig a transferrinhez és a haptoglobinhoz. Ezt követően a beadott mennyiség 15-25%-a excretálódik a vizelettel, döntően az első 24 órában, 10%-át a belek excretálják a székletbe legfőképpen az első héten, a fennmaradó rész eloszlik a plazmában és a lágyrészekben és kb. 25 napos biológiai felezési idővel távozik. Normális esetben dúsul a könnymirigyben, a nyálmirigyekben, a sternumban, gyermekkorban a thymusban, a laktáló emlőkben, a májban, a csöves csontok növekedési zónáiban (különösen gyermekkorban), valamint a lymphoid szövetekben. A Ga-67 citrát szcintigráfia szenzitivitását egyes vizsgálók 90%-ra, specificitását pedig 64%-ra teszik a gyulladásos gócok kimutatásában¹⁷. Több tanulmány igazolta a módszer alkalmazhatóságát a szívizomzat gyulladásos érintettségének kimutatásában, egyes szerzők egyenesen szűrő módszernek is ajánlják a megmagyarázhatatlan vagy ismeretlen hátterű dilatatív cardiomyopathiák eseteiben¹⁸.

II.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

A betegség aktivitásának jelentősége reumatoid arthritises betegekben, annak mérésére alkalmazott eljárások

A betegség aktivitásának jelentőségét alapvetően az a felismerés adja, hogy az eróziók megjelenése és a betegek funkcionális státuszának romlása a betegség aktivitásával mutat a legszorosabb összefüggést. A betegség aktivitása a betegség prognózisa szempontjából is fontos szempont, ennek megfelelően az EULAR legfrissebb RA terápiás ajánlásában is a terápiás döntéseket megalapozó kedvezőtlen prognosztikai faktorként veszi figyelembe¹⁹. Ilyen módon a terápia sikerességét leginkább az befolyásolja, hogy milyen mértékben sikerül csökkenteni a betegség aktivitását. A betegség aktivitásának minél korábbi és minél erőteljesebb csökkentése és a funkcióromlás közötti összefüggést már évtizedekkel ezelőtt bizonyították. Ezzel együtt az is bebizonyosodott, hogy a tünetek kezdetétől számított megközelítőleg fél éven belül elkezdett hatékony terápia akár tartós remissziót is

eredményezhet, ezért ezt az időszakot találóan a lehetőségek ablakának „window of opportunities” nevezték el²⁰. A betegség aktivitásának numerikus kifejezésére való igény nem új keletű, több szerző próbált már bizonyos ízületi indexeket kidolgozni (Ritchie és mtsai 1968, Thompson és mtsai 1987, Mallya és mtsai 1981, Fuchs és mtsai 1989, Davis és mtsai 1990, Prevoo és mtsai 1993), melyek azonban elsősorban bonyolultságuk és időigényességük miatt a gyakorlatban nem terjedtek el széles körben^{21,22,23,24,25,26}. A sokáig a leggyakrabban használt és az addigi adatok alapján klinikailag leginkább releváns változókat tartalmazó indexet a DAS (Disease Activity Score), melynek első verzióját 1990-ben írta le Van der Heijde²⁷. Azóta a DAS számos változatát írták le és értékelték különböző vizsgálok, melyek részben a kiszámítás módjában, részben a figyelembe vett változóban is lényegesen különböztek egymástól (II.2. Táblázat)^{28,29}.

II.2. Táblázat. A DAS különféle változatai

4-változós DAS 44

$$0.53938 \times \sqrt{\text{RAI}} + 0.06465 \times \text{Swjc44} + 0.33 \times \ln \text{We} + 0.00722 \times \text{GH}$$

3-változós DAS 44

$$0.53938 \times \sqrt{\text{RAI}} + 0.06465 \times \text{Swjc44} + 0.33 \times \ln \text{We} + 0.224$$

4-változós DAS 28

$$0.56 \times \sqrt{\text{TE28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{Swjc28}} + 0.70 \times \ln \text{We} + 0.014 \times \text{GH}$$

3-változós DAS 28

$$(0.56 \times \sqrt{\text{TE28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{Swjc28}} + 0.70 \times \ln \text{We}) \times 1.08 + 0.16$$

3-változós DAS 28T&S

$$0.73 \times \sqrt{28\text{T\&S}} + 0.76 \times \ln \text{We} + 0.0016 \times \text{GH}$$

2-változós DAS 28T&S

$$(0.73 \times \sqrt{28\text{T\&S}} + 0.76 \times \ln \text{We}) \times 1.085 + 0.24$$

A teljesség kedvéért megemlítendő, hogy fent említett, főként klinikai és laboratóriumi változókon alapuló aktivitási indexeken felül kifejlesztettek olyan indexeket is, melyeket beteg kezébe adott kérdőívekre adott válaszok alapján számítanak ki és amelyek ilyen módon a páciens szubjektív megítélésén nyugszanak. A Mason által 1992-ben leírt RADAR kérdőív eredetileg három vizuális analóg skálát tartalmazott, melyek az ízületi duzzanatot, fájdalmat és nyomásérzékenységet értékelték, ennek alapján számították ki a RADAI³⁰, melyet Stucki és mtsai 1995-ben, illetve Hanly és mtsai 1996-ban módosítottak^{31,32}.

A könnyebb mindennapi használhatóság érdekében egyszerűsített betegség aktivitási indexeket is kifejlesztettek, ilyenek az egyszerűsített betegség aktivitási index (SDAI:TJC + SJC + PGA + MDGA + CRP) illetve a klinikai betegség aktivitási index (CDAI:TJC + SJC + PGA + MDGA)^{33,34}.

A betegség kezelésének alapvető célja rövid betegség fennállás esetén a teljes remisszió, tartósan fennálló betegség esetén az alacsony betegség aktivitás, ennek le mérésére az ACR, az ARA és az EULAR is több kritérium rendszert állított fel. Ezek egy része bizonyos alapvető változók (core set) javulásának mértékét elemezte^{35,36}, mások a különféle aktivitási indexek alakulását használta fel a remisszió mértékének megítélésére^{33,34,37,38}.

A remissziót/alacsony betegség aktivitásra, mint terápiás célra való törekvést vette alapul az EULAR amikor bevezette a „treat to target” vezérelvet az RA kezelésének jelenleg is érvényes ajánlásaiba³⁹.

Mindazonáltal a synovitis, illetve a betegség aktivitásának objektív képi megjelenítése iránti igény továbbra sem került le a napirendről, különösen annak fényében, hogy az aktivitási indexekből jelenleg sem sikerült kiküszöbölni a szubjektív, illetve a nem RA specifikus elemeket.

A betegség korai fázisa, prognosztikus faktorok jelentősége reumatoid arthritisben (RA)

Az RA nem csak az életminőség jelentős romlásával jár, de az élettartamot is csökkenti, ezért a korai felismerés, a későbbi prognózis, illetve a kezelés eredményességének le mérése a legfontosabb kérdések közé tartozik. A betegség korai stádiumban való kezelésének a jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni, hiszen a kérdéssel foglalkozó szakirodalom abban már egységes, hogy a lehető legkorábbi fázisban (optimális esetben 6 hónapon belül elkezdett) kezelés kedvezőbb késői kimenetellel jár, sőt akár teljes remisszió elérése sem lehetetlen⁴⁰. Az RA kimenetele szempontjából az eróziók kialakulása a legjelentősebb momentum, ezért a prognózis a gyakorlatban az eróziók kialakulásának előrejelzését, annak valószínűségét jelenti. A leggyakrabban használt felosztás szerint korai RA-ról (ERA) rövidebb min 2 éves, ezen belül korai-késői RA-ról 3 hónap-2 év közötti (LERA), nagyon korai RA-ról (VERA) 6 hét-3 hónap közötti betegség fennállás esetén beszélünk. Az ERA esetében számos prognosztikai tényezőt tart számon az irodalom, amelyek segíthetnek a betegség várható kimenetelének megjósolásában. A betegség rosszabb prognózisával és a destruktív eltérések kialakulásának nagyobb valószínűségével korábbi vizsgálatok már összefüggésbe hozták a reuma faktor pozitivitást⁴¹, az IgA típusú reuma faktor⁴² illetve a reumás csomók jelenlétét, a női nemet⁴³ és a synoviális folyadék eltéréseit (magas fehérvérsejt szám, acidosis)⁴⁴.

Azonosítottak olyan biológiai markereket is, amelyek az ízületi porc pusztulásáról, illetve annak újdonszülődéséről nyújtanak információt. Ezek közé tartozik pl. a COMP is, amely Tseng és mtsai szerint szóba jöhet mint diagnosztikus és prognosztikus indikátor és amellyel a betegség súlyossága valamint a kezelés hatékonysága is monitorozható⁴⁵, hasonló eredményekhez jutottak Fujikawa és mtsai is⁴⁶. Syversen és mtsai egy gyenge kapcsolatot véltek felfedezni az ízületi destrukció és a szérumban CTX-1 szintjének emelkedése között amely a csontreszorpció biokémiai markerei közé tartozik⁴⁷. Különböző aggregan-molekulák és azok fragmentjeinek szérumban mért szintje szintén szóba jöhet, mint a betegség prognosztikai markere. Rousseau és munkatársai a reumatoid arthritises betegeknél a totál aggregan-szint szignifikáns csökkenését találták, valamint a fragmentek legalább 1 specifikus szubpopulációjának jelenlétét állapították meg⁴⁸. A prognózis laboratóriumi indikátorai közül kiemelendők az ACPA (anti-citrullinált protein/peptid antitestek) (anti-CCP /ciklikus citrullinált protein és az anti-MCV /mutáns citrullinált vimentin/) antitestek. Syversen és munkatársai szerint az anti-MCV jelenléte legalább olyan erős prediktora az ízületek későbbi pusztulásának mint az anti-CCP pozitivitás⁴⁹.

A gyors radiológiai progresszió megbízható előrejelzése kiemelkedően fontos a betegség kezelése szempontjából, hiszen a várhatóan gyorsan progrediáló betegség agresszívabb kezelést igényel. Amennyiben ezeknél a betegeknél a hagyományos betegség módosító kezeléssel nem sikerül remissziót vagy alacsony betegség aktivitást elérni 3 hónapon belül akkor biológiai, vagy célzott kismolekulájú kezelésre kell átváltanunk. A rapid radiológiai progresszió napi gyakorlatban hasznosítható előrejelzésére számos úgynevezett matrix modell született már, a legismertebb a SONORA⁵⁰, az ASPIRE⁵¹, a SWEFOT⁵² és a BEST⁵³ studyk eredményei által megalkotott modellek, melyek a gyors radiológiai progresszió valószínűségét különféle prognosztikus faktorok kombinálásával számolták ki. A leggyakrabban használt klinikai, illetve laboratóriumi változók ezekben a vizsgálatokban a betegség kezdetén számolt DAS28 score, a módosított Sharp score, a kezdeti eróziók száma, a beteg dohányzási státusza, a laboratóriumi vizsgálatok közül pedig az ACPA/RF titer, a CRP szint és a We értéke. Az EULAR legfrissebb állásfoglalása azonban a terápia vezetésére nem a mátrix modelleket, hanem az egyes rossz prognosztikai faktorok (magas betegség aktivitás, reumatoid faktor és/vagy ACPA pozitivitás, korai eróziók) meglétét ajánlja¹⁹.

Klinikai megfigyelések szerint az RA-s beteg aktív ízületeiben dominálón a neutrofil leukocyták vannak jelen, ilyen módon a leukocyták akkumulációja a reumatoid synovitis alapvető történéseinek egyikeként fogható fel⁵⁴. A korai arthritises betegek ízületeiben szcintigráfias

módszerekkel kimutatható a leukocyta invázió, ennek megfelelően a fokozott neutrofil kemotaxisból és immigrációból adódó leukocyta akkumuláció az aktivitás jelzője lehet^{55,56,57}, de ennek prognosztikai értéke az eróziók későbbi kialakulására nézve nem ismert⁵⁸.

A leukocyta izületi szcintigráfiáról

A gyulladásos sejtek in vivo migrációjának kimutatására szolgáló szcintigráfiás módszert 1976-ban McAfee írta le először a leukocyta In111-oxinnal történő jelzése formájában⁵⁹, az első klinikai alkalmazás pedig Thakur nevéhez fűződik 1977-ben⁶⁰. Azóta számos különféle módszert próbáltak ki és alkalmaztak a klinikai gyakorlatban. Tekintve, hogy az In111 jelzéses technika költsége relatíve magas, dozimetriai tulajdonságai kedvezőtlenek, előtérbe került az izotóp laboratóriumokban széles körben elterjedt, kisebb sugárterheléssel járó, de a szcintigráfiás kép nagyobb felbontását is lehetővé tevő Tc99m jelzett radiofarmakonokkal való fehérvérsejt jelzés technikája. Erre a célra jó ideig a legkedvezőbbnek a hexamethyl propilénamin oxim (HMPAO) bizonyult, mely lipofil komplexet képezve jut át a sejt membránján, majd intracellulárisan egy második, hidrofil komplexet képezve mintegy „csapdába esve” nem tud visszadiffundálni a sejtmembránon át. A reinjektálás után a jelzett leukocyta a vérpályába jutva részben eloszlanak, részben marginalizálódnak a májban, a lépben és a csontvelőben, a nem marginalizálódott hányad (kb. 40%-50%) 30-45 percen belül recirkulál. A vérben a Tc99m HMPAO jelzett fehérvérsejtek féléletideje 4 óra, ami részben a Tc99m leoldódásának, részben a sejtek pusztulásának, illetve a gyulladás helyén le nem kötött hányad retikulo-endotheliális rendszerben (RES-ben) való kitapadásának következménye. A leoldódott, valamint a sejtek pusztulása révén szabaddá vált radiofarmakon nagy része a vesén keresztül, kisebb része az epébe választódik ki. A reinjektálást követően a tüdőben egy „first pass” transit aktivitás is kialakul, amit a szeparálás és jelzés során aktiválódott granulocyta egy populációjának a tüdő kis ereiben való kitapadásával hoznak összefüggésbe⁶¹. A vizsgálat elvégezhetősége nagyban függ a beteg fehérvérsejt számától, tekintve, hogy a betegtől levett 50-100 ml saját vérből legalább 10^8 leukocyta szeparálására és jelzésére van szükség. Ez más szóval azt is jelenti, hogy a leukopeniás betegek esetén a vizsgálat elvégezhetősége kérdéses. A képkészítést a jelzett fehérvérsejt szuszpenzió visszainjektálását követően 3-4, illetve szükség esetén 24 óra múlva végezzük.

Ennél lényegesen egyszerűbb és modernebb a monoklonális antigranulocyta ellenes antitest szcintigráfia. Ennek során a leukocyta NCA-90 (CD66c) antigénje elleni Fab' fragmentumot (sulesomab, LeukoScan®) jelzünk 99mTc-mal vagy In-111-gyel, majd ennek intravénás beadását követően végezzük el a szcintigráfiás vizsgálatot.

A leukocytaszczintigráfiai képek elemzése jelentős gyakorlatot igényel, tekintve, hogy a jelzett leukocyták fentebb említett okoknál fogva normál esetben is akkumulálódnak a retikulo-endotheliális rendszerben. Ennek megfelelően jelentős mértékben vizualizálódik a máj, a lép, a csontvelő, ami zavaró tényező lehet még gyakorlott vizsgáló számára is.

II.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szczintigráfiai vizsgálatok reumatológiai kórképekben

II.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarai MCTD/UCTD-ben

A nyelőcső motilitás zavarai alapvetően lehetnek primerek, ide tartozik az achalasia, a diffúz oesophagus spasmus, a diótörő oesophagus, a nem specifikus motilitászavarok, illetve az időskori aperistalsis. Másodlagosan más betegségekhez is társulhatnak motilitászavarok, ilyenek a központi és perifériás idegrendszer megbetegedései (cerebrovasculáris inzultus, sclerosis multiplex, Parkinson betegség, tumorok, amyotrophiás lateralsclerosis, Huntington chorea, tabes dorsalis, bulbaris polyomyelitis, perifériás mononeuritisek), metabolikus myopathiák, izomdystrophiák, myasthenia gravis, diabetes mellitus, vashiányos anaemia, GERD, az oesophagitis, a nyelőcső fekélyei, diverticulumai és stricturái, daganatai⁶². A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével^{63,64}, ez azonban csak a betegek egy részénél jelentkezik manifeszt nyelészavar vagy egyéb tünet formájában, sőt súlyos hypomotilitás is gyakran előfordult dysphagiás tünetek nélkül. A nyelőcső motilitás zavarai igen gyakoriak Ssc-ben⁶⁵, de MCTD-ben való előfordulásukról kevés adatunk van, UCTD-ben pedig a nyelőcső motilitászavarokat vizsgálatunk publikálásának időpontjában nem vizsgálták. 1990-ben láttak napvilágot egy viszonylag nagyobb MCTD-s beteganyagban végzett vizsgálat adatai, mely csaknem a betegek felénél talált nyelőcsőbetegségre utaló tüneteket illetve igazolt passzázszavart⁶⁶.

A felső nyelőcső sphynchter (m. cricopharyngeus) hypotoniája, illetve dysfunctioja viszonylag gyakori lelet MCTD-ben. Több manometriás tanulmány is csökkentnek találta a felső sphynchter nyomását^{64,66} a kontroll csoporttal összehasonlítva, egy esetben pedig a felső sphynchter funkciózavarának megszűnését figyelték meg szisztémás steroid terápiát követően⁶⁶. MCTD-ben szenvedő betegekben a Ssc-ben észlelnél gyakoribb a felső sphynchter hypotoniája, de hasonló megfigyelésről számoltak be mások polymyositiszes beteganyagban⁶⁷. A nyelőcsőtest egészét érintő aperistalsist illetve diffúz hypoperistalsist egyes vizsgálók az MCTD-s betegek 53%-ában észlelték és szoros korrelációt találtak a nyelőcső motilitás zavar és a Raynaud jelenség fennállása között^{64,68}.

Manometriás vizsgálattal nagy beteganyagban vizsgálva 17%-ban a nyelőcső distális szakaszának aperistalsisa és 43%-ban alacsony amplitúdójú perisztaltikája volt igazolható MCTD-s betegekben. Emellett az alsó nyelőcső sphincter nyomását az egyébként egészséges populációval összehasonlítva több tanulmány is csökkentnek találta. Az egyéb major szervi érintettség miatt adott szisztémás kortikoszteroid terápia a betegek jelentős részében javította az alsó sphincter nyomását és javította a distális szakasz perisztaltikáját⁶⁶.

UCTD-ben a betegség diagnosztikájára született számos kritérium rendszer része a nyelőcső dysmotilitása, illetve a szubjektív dysphagia. Ugyanakkor számos tanulmány felveti nyelészavart nem panaszoló, UCTD-s betegek korai diagnosztikájának szükségességét, hiszen a klinikailag is nyilvánvaló nyelészavar megjelenését évekkel megelőzi a finomabb vizsgáló módszerekkel kimutatható dysmotilitás, ennek ellenére alig van adatunk az UCTD-s betegek korai nyelőcső érintettségéről⁶⁹.

II.1.2.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiáról

A nyelőcső motoros betegségeinek diagnosztikájára szolgáló módszerek (röntgen kontrasztanyagot nyelőcső passzázs vizsgálat, endoszkópia, manometria, illetve a 24 órás pH monitorozás) sorában a szcintigráfias passzázs vizsgálat lehetőségeit mindmáig indokolatlanul csekély mértékben vesszük igénybe. A nyelőcső clearance vizsgálatára a radioizotópos módszert Kazem alkalmazta először 1972-ben⁷⁰. Azóta az általa leírt és alkalmazott eljárás módosított változatairól hazai munkacsoportok is jelentettek meg közleményeket^{71,72}. Az erre a célra alkalmazni kívánt radiofarmakkal szemben támasztott követelmények, hogy fiziológiás anyag legyen, a vizsgálat ideje alatt az alkalmazott formájában maradjon (a folyadék folyékony formában, a szilárd anyag szolid fázisban), ne tapadjon ki a nyelőcső falára, ne szívódjon fel, alkalmazása során standardizálható legyen és megbízható normál értékek legyenek nyerhetők. Ezen kívánalmaknak leginkább a Tc99m kénkolloid felel meg, ezt használják a legelterjedtebben, de használatos a Tc99m DTPA (dietilén-triamin-pentaecetsav) és ^{81m}Kr is erre a célra. A radiofarmakot leggyakrabban 5-15 ml vízben oldják vagy félfolyékony, esetleg szilárd táplálékba keverik. A folyékony anyag (víz) előnye, hogy könnyen preparálható és az eredmények összehasonlíthatók más, szintén folyékony anyagot alkalmazó vizsgálok eredményeivel. A félfolyékony és összerágott szilárd táplálék mellett szól az, hogy a mindennapos étkezési szokásokat tekintve fiziológiásabb. A vizsgálat során a beteg testhelyzete függőleges (ülő), vagy fekvő lehet, az előző fiziológiásabb, az utóbbi esetén pedig a módszer érzékenyebb. A vizsgálatra a beteg éhgyomorra kerül, a gyűrűporcot radioaktív markerrel kijelölik, majd egy előzetes próba után egy adott jelre egyszerre nyeli le a radioaktív

kortyot vagy falatot, majd 15-60 s-ig nem nyel. Ezután a módszerek többsége szerint 1-40, meghatározott időközönkénti úgynevezett száraz nyelés (nyálynelés) következik. Egyes vizsgálok több egymást követő nyelés alkalmazását ajánlják az intra-individuális variabilitás kizárására^{73,74}, míg más tanulmányok egészséges önkénteseken elvégzett vizsgálatokra támaszkodva azt találták, hogy folyékony anyag nyelése esetén már az első nyelést követően tökéletesen megítélhető a nyelőcső clearance⁷⁵.

A radioaktív bólus intraesophagealis mozgását gammakamerához kapcsolt számítógépes adatfeldolgozó rendszer rögzíti. Az adatgyűjtés során a bólus nyelést, majd az úgynevezett száraz nyeléseket követően 1sec/frame frekvenciával digitális felvételsorozat készül. Ezt követően az adatfeldolgozás során a ROI-k kijelölése után időaktivitás görbéket és/vagy parametrikus képeket állítunk elő. A parametrikus kép alapja egy derékszögű koordinátarendszer, melynek függőleges tengelyén a nyelőcsőn belüli pozíciót, vízszintes tengelyén az időt ábrázolják. Így a parametrikus (kondenzált) kép egy-egy oszlopa a vizsgálat egy-egy képén az oesophagus menti aktivitás-eloszlást reprezentálja^{76,77}. Ezeket időben egymás mellett megjelenítve, egy képen követhető az idő függvényében az aktivitás változása az oesophagus teljes hosszában. A passzázs kvantitatív értékelésére az idő-aktivitás görbék használatosak. Ezek a nyelőcső egészéről, a felső, a középső és alsó harmadról, valamint a gyomor fundusának vetületéről készülnek^{78,79}. A nyelőcső ürülését vagy folyamatában, az összaktivitásnak bizonyos idő elteltével kiürült százalékában adják meg⁷³, de gyakrabban az áthaladási (tranzit) időt határozzák meg, amely az oesophagus vetületében a bólus megjelenésétől, az összaktivitásnak a ROI-n belüli maximum meghatározott (általában 90%-ának) kiürüléséig eltelt időnek felel meg. Egészséges egyénben ez 5-15 s közötti idő, ezalatt a radiofarmakon érdemi aktivitásreziduum hátrahagyása nélkül jut a gyomorba. Egyes vizsgálok a nyelőcső szcintigráfiának abdominális külső kompresszióval kiegészített gastroesophagealis szcintigráfiával való kombinálását javasolják hiatus hernia illetve a gastroesophagealis reflux kizárása céljából⁸⁰. A görbék és a parametrikus képek kvalitatív értékelésével az egyes görbe, illetve képtípusok alapján a motilitászavarok csoportokra oszthatók. A két jellegzetes típus az adinamiás és az inkoordinált motilitás zavar. Előző esetén a bólus a nyelőcső egy bizonyos pontján megakad, ott esetleg retrográd mozgást végez, majd az ismételt nyelések kapcsán fokozatosan, későn, vagy a vizsgálati idő alatt nem is jut a gyomorba. Az inkoordinált típusban szintén megreked a bólus, ott intenzív előre-hátra ingamozgást végez, de azt követően spontán vagy egy következő nyeléssel a gyomorba kerül⁷². A nyelőcső szcintigráfia

szenzitivitását a különböző motoros nyelőcső betegségek kimutatására több tanulmány is vizsgálta, ezek alapján az összesített szenzitivitást 92%-nak, a specificitást 88%-nak találták⁸¹.

II.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

II.2.1. A D3 vitamin ellátottság és a parathormon szint jelentősége osteoporosisban

A D vitaminnak a csont anyagcserében betöltött fontos szerepét századuk első felében kezdték felismerni, amikor is kiderült, hogy D vitamin hiányában a csöves csontok elgörbülésével, medence és mellkasi deformitásokkal járó kórkép, az angolkór (rachitis) alakul ki a rosszul táplált és napfényhiányban szenvedő gyerekeknél és a kialakult csontosodási zavar a D vitamin tartalmú csukamájolajjal gyógyítható.

Növényekben az ergoszterinből az ibolyántúli (UV) sugarak hatására D2 vitamin (ergocalciferol) keletkezik. Az emberi szervezetben a D vitamin elsődleges forrása nem a táplálék, hanem a bőrben levő 7-dehidrocholesterin (7-DHC, D3 provitamin). Ebből a napfény UV-B (290-315 nm közötti hullámhossz tartomány) sugárzása hatására fotokémiai reakció révén D3 previtamin keletkezik. Ez hő hatására lassabb ütemben D3 vitaminná és biológiailag inaktív tachyszterollá és lumiszterollá alakul tovább. Az egész testet érő napsugárzás esetén, ha enyhe bőrpír is fellép, akkor átlagosan 10-20 000 NE D3 képződik, de tartós nagy dózisú UV-B sugárzás nem okoz D3 intoxikációt a lumiszterollá és tachyszterollá való konverzió fokozódása és a bőr pigmenttartalmának kompenzációs megnövekedése (barnulás) miatt^{82,83,84}. A tachyszterollá és lumiszterollá alakulás ily módon megvédi a szervezetet a napfény okozta excesszív D3 vitamin terheléstől, másrészt pedig rezervoárként szolgál arra az esetre, amikor nincs megfelelő D3 vitamin képzés, hiszen ezek a metabolitok vissza is képesek alakulni D3 previtaminná. A 35. szélességi foktól északra az őszi-téli időszakban a napsugárzás nem képez elégséges mennyiségű D3 vitamint. Alapvetően igaz, hogy hazánkban a késő tavasztól kora őszig terjedő időszakban hazánkban a végtagokat, a vállat és az arcot 10-16 óra között érő, napi 15 perces napfénybehatás elegendő lenne a szükséges D3 vitamin ellátottsághoz, de ez optimális körülmények között igaz, hiszen a fényvédők alkalmazása, a bőrdaganatoktól való félelem miatt az esetek többségében ez nem valósul meg. Emellett a bőr vastagsága, melanin tartalma és a korral csökkenő 7-DHC tartalom is negatívan befolyásolja a D3 vitamin képződést⁸⁴. A bőrben képződött D3 vitamin felszívódása után a DBP-hez (vitamin D binding protein) kapcsolódva jut a keringésbe és a májba szállítódik, ott annak teljes mennyisége hidroxiláció révén 25-hidroxi-vitamin-D3-á, calcidollá alakul (25/OH/D₃). A 25

hydroxiláz enzim, mely az endoplazmatikus retikulumban és a mitokondriumokban lokalizálódik alapvetően egy cytochróm-P450 monooxygenáz, mely a szubsztát teljes mennyiségét hydroxilálja. Ennek megfelelően a szérumban 25OHD₃ vitamin (calcidol) szintje jól reprezentálja a szervezet D₃ vitamin ellátottságát. A D₃ vitamin biológiailag aktív hormonná, 1,25-dihidroxi-vitamin-D₃-á (1,25(OH)₂D₃, calcitriol) a vese proximális tubulusok epithelialis sejtjeiben alakul az 1-alfa-hidroxiláz enzim segítségével. Ennek aktivitása szoros kontroll alatt áll, ami megvédi a szervezetet a túl sok aktív D₃ vitamin képződésétől. A D₃ aktiválást számos tényező befolyásolja, a legfontosabb ezek közül a szérumban calcium (Ca) és foszfor (P), a parathormon (PTH), a fibroblast növekedési faktor (FGF) és a calcitriol szintje. Az alacsony Ca és P, valamint magas PTH szint az enzim aktivitását növeli, a magas FGF és calcitriol szint viszont csökkenti. Ez utóbbi két tényező a 24-hidroxiláz aktivitást is fokozza, ennek hatására a calcidol csak minimális biológiai hatást kifejtő metabolittá, 24,25-dihidroxi-vitamin-D₃-á alakul⁸⁴. Fontos hangsúlyozni, hogy a calcidolnak, mint előalaknak a felezési ideje több hónap, míg az aktív D₃ vitamin (calcitriol) csak néhány órán keresztül van jelen a szérumban, tehát a D₃ vitamin ellátottság megítélésére alkalmatlan. Az D vitamin aktív metabolitja tehát a calcitriol (1,25(OH)₂D₃), aminek egyre több és több funkcióját ismerjük. Az 1,25(OH)₂D₃ az egyik legfontosabb génregulátor, mint ligand a VDR-hez kötődve az RXR-rel heterodimert képez, így bejut a sejtmagba, és különböző gének promotor régióihoz (D-vitamin responsive elements) kapcsolódva szabályozza a mRNS szintézist. Ilyen módon a VDR ligand aktivált transzkripciósfaktorként fogható fel, mely több mint 50 gén működését képes szabályozni. A calcitriol ezen hatásának kialakulásához napok szükségesek, Ettől eltér a gyorsan kialakuló úgynevezett non-genomikus hatása, melyet az 1,25 D₃ MARRS receptor rendszer közvetít⁸⁵. Az 1,25 D₃ MAARS Ca anyagcsere szempontjából fontos szerveken (izomsejtek, bélhámsejtek, mellékpajzsmirigy sejtjei, osteoblastok) képes befolyásolni az inozitol-trifoszfát anyagcserét, a cGMP szintet, az intracelluláris Ca és Cl szintet, valamint az intracelluláris MAPK, PKA, PKC aktivitást. A csontrendszer szempontjából ez elsősorban az izomerő, ezzel a csontokra ható mechanikus inger fenntartásában bír jelentősséggel⁸⁵. A D₃ vitamin, illetve annak aktív formája tulajdonképpen autokrin és parakrin úton ható renális hormonnak tekinthető (újabbban D-hormonnak is hívják emiatt), mely receptorán hat, termelődését pedig feedback mechanizmus szabályozza. Az 1,25(OH)₂D₃ alapvető funkciója, a szérumban calcium és foszfát anyagcsere szabályozása. Legfőbb hatásai, hogy fokozza a calcium és a foszfát felszívódását a belekből, főképpen a TRPV6 calcium szelektív csatorna révén⁸⁵. Emellett vesében a disztális tubulusokban fokozza a calcium visszaszívását, a mellékpajzsmirigyre hatva pedig gátolja a

PTH szekrécióját és a mellékpajzsmirigy sejtek proliferációját⁸⁶. A D-vitaminnak legszélesebb körben ismert klinikai hatása a csontképzés fenntartásában van. A nem megfelelő D3 vitamin ellátottság csökkenti a szervezet rendelkezésére álló kalcium mennyiségét és növeli mellékpajzsmirigy sejtjeiben a PTH képzést, ezzel a szérumban a parathormon szintjét. A csontrendszer szempontjából optimálisnak tekintett 25OHD3 szint 30ng/ml (75 nmol/l), ez alatt már kimutatható a parathormon szint növekedése, annak negatív csontkárosító hatásaival együtt⁸⁷. A nem mineralizált osteoid aránya 30 ng/ml alatti 25OD D3 szint alatt a csont szempontjából elfogadható 2% felé kezd emelkedni, azaz mineralizációs zavar lép fel⁸⁸. Konszenzus kezd kialakulni arról, hogy 30ng/l alatti 25OHD3 szint esetén inadekvát D vitamin ellátottságról, 20 ng/l alatt insufficienciáról, 10ng/ml alatti szint esetén pedig deficienciáról beszélünk, amely már az osteomalátia veszélyét is magában hordozza^{89,90}. A D3 vitamin ellátottság és a csont mennyisége, ásványi anyag sűrűsége összefügg egymással⁹¹, csakúgy ahogyan a csont minősége is⁸⁸. A csonttriturálás kezelésének eredményességét mutató legfőbb végpont a csonttörés. A D3 vitamin ellátottság és a törések valószínűsége⁹² valamint a töréshez vezető állapotok események⁹³, csökkent izomerő és mozgáskoordináció⁹² szorosan összefüggenek. Sajnálatos módon a magyar lakosság napi D3 vitamin és kalcium bevitele az ajánlott 800-2000NE és 1000-1200 mg helyett csak napi 80NE és 665mg. Ez azt jelenti számunkra, hogy csak az étkezéssel nem biztosítható az osteoporosis hatékony kezelését lehetővé tevő D3 vitamin és kalcium ellátottság⁹¹.

Az inadekvát D3 vitamin ellátottság világszerte igen gyakori. Kissé meglepő az az adat, hogy az egyenlítőtől való távolságtól függetlenül, az inadekvát D3 vitamin ellátottság prevalenciája 70% körüli⁸⁷. Európában 2007-ben mért adatok szerint hasonló a helyzet, sőt a kifejezetten napos Spanyolországban a legrosszabbak az arányok⁹⁴. Hazánkban 2004-ben elvégzett felmérések szerint a postmenopauzás nők közel 60%-ának volt 20ng/ml alatti calcidol szintje⁹⁵. A mérsékelt égövi országokban az inadekvát D3 ellátottsága prevalenciája jelentős ingadozást mutat, ősszel és télen 70%-körüli, tavasszal és nyáron pedig kb. 50% az átlag⁹⁶. 2014-ből származnak annak a reprezentatív felmérésnek az adatai, mely szerint a magyar lakosság 94%-ának D3 vitamin ellátottsága a téli hónapok végére nem megfelelő, amiből az eddigiek alapján arra is lehet következtetni, hogy az inadekvát D3 vitamin státusz prevalenciája az év többi szakában is bőven 70% feletti lehet⁹⁷. A megfelelő D3-vitamin ellátottság, illetve a megfelelő aktivált D3 vitamin (1,25-dihidroxi-D-vitamin) szint rendkívüli fontossága abban is megnyilvánul, hogy (bár nem közvetlenül a PTH szekrécióra hatva, hanem a PTH gén expresszióját befolyásolva) a PTH szintet jelentősen szupprimálni képes. A másodlagosan (D-

vitamin hiány következtében fellépő) magas parathormon szintnek kitüntetett szerepe van a csont anyagcsere szempontjából. A PTH stimulálja a csontreszorpciót, számos mechanizmuson keresztül emeli az osteoclastok számát és aktivitását. A szérumban PTH szintje mind a postmenopauzális mind a szenilis, mind a férfiakban kialakuló osteoporosis jelentős pathogenetikai tényezője⁹⁸.

A hazánkban elérhető reszorpciót gátló (női hormon, SERM, tibolon, biszfoszfónátok, denosumab) és formációt serkentő (teriparatid) valamint kombinált hatású (stroncium ranelát) készítmények közül szakmai és finanszírozási protokolloknak megfelelően első lépésben az orális biszfoszfónátok adandók mindkét nemben⁹⁹. Az első generációs biszfoszfónátok az anorganikus pirofoszfát szerkezeti analógjaiként a hydroxyapatithoz kötődve a csontot bontó osteoclast energia háztartását (ATP anyagcseréjét) blokkolják¹⁰⁰. Az újabb, amino-biszfoszfónátok farnezil pirofoszfát szintetáz enzimet blokkolják, gátolva ezzel a fehérje prenilációt, végső soron az osteoclast mevalonát útvonalát. Ilyen módon a cytoskeleton fenntartását és az alapvető funkciókat (vesicularis transzport, resorptio) teszik lehetetlenné¹⁰¹. Az orális alendronát, rizedronát és ibandronát kezelés 3 éven át adva a vertebrális törések relatív gyakoriságát kb. 50 %-al, a nem vertebrális törések relatív gyakoriságát 20-30%-al csökkenti^{102,103,104}. Ismert tény, hogy az osteoporosisos betegek 8-23 %-a az adekvát biszfoszfónát és calcium+D3 vitamin kezelés mellett is folyamatosan veszít csonttömegéből¹⁰⁵. Ezt a jelenséget mi magunk biszfoszfónát rezisztenciának neveztük el, annak a jelenségnek az analógiájára, amikor a csontok Paget kórjának biszfoszfónát kezelése sikertelen. A biszfoszfónát kezelésre nem megfelelően reagáló betegek egy része funkcionális D3 hypovitaminózisban szenved, aminek hátterében lehet a még pótlás mellett is elégtelen bevitel, aktiválási zavar, de valódi D3 vitamin rezisztencia is¹⁰⁶, más részüknél a biszfoszfónát hatás elmaradásának oka nem ismert. Paget kórban, ahol a cél a teljes biokémiai remisszió, többen definiálták már a biszfoszfónátokkal szembeni rezisztenciát. Egyesek a teljes biokémiai remisszió hiányát, mások a szérumban alkalikus foszfatáz (AP) szintjének 50%-nál kisebb mértékben való csökkenését tekintik a biszfoszfónát rezisztencia kritériumának¹⁰⁷. Mindenesetre az egyes biszfoszfónátokkal szembeni rezisztencia aránya változó, 83%-tól (etidronát)¹⁰⁸ 11%-ig terjed (zolendronát)¹⁰⁹. Egyre több közlemény adatai szerint a biszfoszfónátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfónát rezisztencia” egyik alapvető tényezője a magasabb PTH szint¹¹⁰. Ennek a feltételezett, de be nem bizonyított teóriának megfelelően a biszfoszfónát kezelés hatékonyságát vizsgáló tanulmányok egy részében a magas PTH szint kizáró tényező volt¹¹¹ más esetekben viszont meg sem határozták

azt¹¹². Több vizsgálat eredményei felvetették, hogy a nem megfelelő D vitamin hatás javítható aktivált D-vitamin analógok alkalmazásával postmenopauzális, gyulladásos ízületi betegséggel és glükokortikoid szedéssel összefüggő osteoporosis esetében egyaránt^{113,114}.

II.2.2. A D3 vitamin ellátottság és hatás jelentősége immunmediált kórképekben

A D3 vitamin receptora (VDR) az immunrendszer legtöbb sejtjén jelen van, a monocyták, a macrophagok és a dendritikus sejtek konstitutíve, a lymphocyták aktivált állapotban expresszálják¹¹⁵. Az immunsejtek többsége a D3-vitamint aktiváló enzimrendszert is tartalmazza, így lehetővé teszi az 1,25-(OH)₂-D₃-nak az immun szabályozásban való közvetlen részvételét. A kalcitriol immunológiai szabályozó szerepe leginkább a professzionális antigénprezentáló sejtekben (monocyták-macrophagok illetve a dendritikus sejtek mindkét típusa) érvényesül. Az aktív D3-vitamin gátolja a myeloid prekursorok dendritikus sejtekké valóérését, differenciálódását. Kifejezetten csökkenti az MHCII, a CD80, CD86, CD40L, továbbá a CD1a, CD83 expresszióját, a dendritikus sejtek antigénprezentáló képességét és az IL-12 termelését¹¹⁶. Csökken az érett dendritikus sejtek aránya az éretlen, kevésbé immunogénnek tekinthető fiatal dendritikus sejtekhez viszonyítva, ami mérsékli az antigénprezentációt¹¹⁷. Ezzel párhuzamosan viszont nem csökken a macrophagok phagocytá és kemotaktikus aktivitása¹¹⁷. A kalcitriol hatására csökken az antigénprezentáló sejtek IL-12- és fokozódik az IL-10-termelése, illetve fokozódik a szuppresszor hatású prosztaglandin E₂-képződés is¹¹⁸.

A D-hormon a természetes immunitásban részt vevő sejtek antibakteriális aktivitását növeli. Fokozza az antimikrobás peptid aktivitást a humán monocitákban, neutrofilekben, a természetes ölősejtekben (NK sejtekben), illetve a légúti epithel sejtekben^{118,119,120}. Fokozza a macrophagok fagocitáló képességét, az antitestdependens celluláris citotoxicitást, hatására a myeloid őssejtek nagyobb számban differenciálódnak macrophagokká, hiányában a fertőzések kialakulásának veszélye fokozott¹¹⁸. A vascularis endothel a veleszületett immunrendszer részeként tartjuk számon. Több munkacsoport adatai szerint a D3-vitamin gátolja az endothel IL-6 és kemokin produkcióját, ezáltal kontrollálja a különféle ágensek által elindított inflammatorikus folyamatokat¹²¹.

Az 1,25-(OH)₂-D₃ gátolja a Th1-sejtek differenciálódásához szükséges citokingének átíródását. A regulatív szerepkört is betöltő T-helper-2 (Th2) -sejtek fokozott IL-4-, IL-5- és IL-10-termelésükkel válnak dominálóvá a Th1-sejtekkel szemben. Az utóbbi időkben olyan in vivo adatok is napvilágot láttak, miszerint az 1,25-(OH)₂-D₃ hatására kialakuló tolerogén dendritikus sejtek mellett a szuppresszor és a CD4+CD25+ T-regulatív sejtek aktivitásának fokozódása hozzájárul a transzplantációs tolerancia előidézéséhez is^{122,123}. A D-vitamin direkt

és indirekt módon szabályozza a CD4+ T-sejtek differenciálódását, aktivitását, és képes megakadályozni az autoimmun kórfolyamat kialakulását¹²⁴. A direkt hatás a T-sejtek antigén- és lektinmediált proliferációjának és cytokin (elsősorban IL-2, IL-17, IFN γ , GM-CSF) termelésének és a CD4 és CD8 pozitív T sejtek cytotoxikus aktivitásának és proliferációjának csökkentését jelenti. Az indirekt hatás a regulatív sejt populációkon, keresztül érvényesül¹²⁵, a D-vitamin-hatás ezen sejtek számának növekedését és funkciójának fokozódását idézi elő¹²⁶. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ -vitamin hiányában a regulatorikus T sejtek száma és funkciója csökken, ami megnöveli az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét. Az 1,25(OH) $_2$ D $_3$ gátolja a B-sejtek, differenciálódását, plazmasejtté való átalakulását, immunglobulin termelését és a B-memóriasejtek kialakulását¹²³. A B sejtekben jelen lévő 1 α -hidroxiláz (CYP 27b1) gén lehetővé teszi a 25OHD $_3$ kalcitriollá való átalakítást, ezzel az D $_3$ vitamin autokrin hatását¹²⁷. Összességében elmondható, hogy kalcitriol a veleszületett és az adaptív immunitás sejtjeire egyaránt hatva az infektív ágensek elleni védelem tényezőinek stimulálása mellett az immunrendszert tolerogén irányba tereli, ezzel a passzív és aktív immuntolerancia fenntartásában is szerepet játszik.

Az D $_3$ vitamin hatásának elmaradását számos immunbetegséggel hozták már összefüggésbe, a D $_3$ vitamin pótlás hatásait pedig kísérletes állatmodellekben és humán vizsgálatokban egyaránt tanulmányozták. A sclerosis multiplex állatmodelljében, a kísérletes allergiás encephalitisben a kalcitriol gátolta a myelin antigénekkal szembeni specifikus cytotoxikus hatású Th1-es típusú sejteknek a kialakulását és fokozta a tolerogén dendritikus sejtek és Treg sejtek IL-10 termelését¹²⁸. A D $_3$ vitamin adagolása sclerosis multiplexes betegekben csökkentette a relapsusok gyakoriságát, a betegség kialakulásának valószínűségét valamint a koponya MR-en látható léziók számát is^{129,130}. Populációs szintű vizsgálatok igazolták, hogy a szuboptimális D $_3$ vitamin ellátottság fokozza az sclerosis multiplex kialakulásának valószínűségét^{131,132}.

IBD állatmodelljeiben (IL-10 knock-out egerek, trinitrobenzol-szulfonsavval kezelt egerek) a diétával vagy intraperitoneálisan adott kalcitriol kivédi az gyulladásos tüneteket, illetve a boholyhám regenerációját idézi elő^{133,134}. Megfigyelési vizsgálatok adatai szerint az IBD-k incidenciája fordított összefüggésben van a szérumban 25OHD $_3$ szintjével^{135,136}. Az aktív D $_3$ vitamin a Th2 és Treg sejtek aktivitásának növelésével és a monocyták aktivitásának csökkentésével csökkenti az IBD aktivitását¹³⁷.

Epidemiológiai illetve prospektív vizsgálatok azt találták, hogy az I típusú diabetes mellitus kialakulásának esélye negatív korrelációban van a D-vitamin ellátottsággal¹³⁸. Az 1-es típusú

diabetes mellitus állatmodelljében a NOD egerekben az insulitis D-vitamin-kezeléssel megelőzhető¹³⁹. Az alacsonyabb 25OHD3 szintű egyének esélye az I. típusú diabetes mellitusra szignifikánsan magasabb, az anyai D3 vitamin pótlás csökkenti a betegség kialakulásának esélyét csökkenti a megszületett utódokban¹⁴⁰. A 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben D-vitamin-hiány fokozta, a D3 vitamin pótlása pedig csökkentette az inzulinrezisztenciát^{141,142}. Az RA legszélesebb körben használt állatmodelljében, a kollagén indukált arthritisben az 1,25(OH)₂D₃-vitamin-kezeléssel meg lehetett előzni az arthritis kialakulását¹⁴³. Megfigyelések szerint az alacsony D-vitamin-szint az RA magasabb incidenciával és a betegség fokozottabb aktivitásával függ össze, a szérum 25(OH)D-vitamin szintje fordítottan korrelál a DAS28 értékkel^{144,145}, aktivált D3 vitamin adása pedig csökkenti a betegség aktivitását¹⁴⁶.

Az SLE egérmodelljében az állatoknak adott D3 vitamin analóg megnyújtja az élettartamot, csökkenti bőrtüneteket, a proteinuriát, a renalis arteritist, és a térdízület arthritisét^{147,148}. Az alacsony 25OHD3 szint több tanulmány szerint az SLE kialakulásának nagyobb esélyével, magasabb betegség aktivitással (leginkább a veseérintettséggel és fotoszenzitív bőrtünetekkel) jár együtt^{149,150}.

A psoriasis vulgaris (Ps) és az arthritis psoriatica (PsA) pathogenesise és kimenetele különösen szoros összefüggést mutat a D3 vitamin hatásával. A kalcitriol immunmoduláns aktivitást fejt ki a bőrt infiltráló lymphocytákra (gátolja a Th1, Th17 proliferációt, fokozza a Treg sejtek számát és aktivitását) és Langerhans sejtekre, valamint szerepet játszik a bőr barrier funkciójának megőrzésében¹⁵¹. Mindezek mellett a D3 vitamin hatása elősegíti a bőrben lévő monocytoid és plazmocytoid dendritikus sejtek számának és aktivitásának csökkenését, a tolerogén dendritikus sejtek kifejlődését^{152,153}. Azt is kimutatták, hogy az 1,25 (OH)₂D₃ vitamin fokozza a bőrben a dendritikus sejtek apoptózist és IL-10 termelését, összességében pedig csökkenti a dendritikus sejttől függő T sejt aktivációt¹¹⁸.

A bőr felületén lokálisan alkalmazva a D3 vitamin derivátumok (takalcitol, kalcipotriol és maxakalcitol) dóziszfüggő módon csökkentik a Langerhans sejtek proliferációját és antigén prezentáló funkcióját¹⁵⁴, fokozzák a keratinocyták terminális differenciálódását és csökkenti a keratinocyták proliferációját^{155,156}.

Amint az fentebb már említésre került, a világszerte járványszerű méreteket öltő inadekvát D3 vitamin ellátottság fényében egyre gyakrabban merül fel a D3 vitaminhiány pathogenetikai szerepe az immunmediált kórképek, köztük a Ps és PsA kialakulásában. Több közlemény adatai támasztották alá a negatív összefüggést a Ps betegek D3 vitamin statusa és a betegség súlyossága között¹⁵⁷. Egy másik vizsgálatban a D3 vitamin szérum szintje valamint a CRP érték

és a betegek testtömeg indexe fordítottan korrelált egymással, a 27 feletti BMI pedig fokozott rizikót jelentett a D3 vitamin hiány kialakulására¹⁵⁸. Továbbmenve a Ps betegek perifériás vérében található regulatórikus T sejtek százalékos aránya pozitívan, a PASI score pedig negatívan korrelált a betegek D3 vitamin ellátottságával¹⁵⁹. Mások RA-ban, PsA-ban és degeneratív ízületi betegségben szenvedők vizsgálatai során arra jutottak, hogy a 75 nmol/l alatti 25(OH)D3 vitamin szint mindhárom kórképben igen gyakori¹⁶⁰. Nagy esetszámú PsA-s beteganyagon Gladmann és munkacsoportja végeztek keresztmetszeti vizsgálatot, melyben magasnak találták az inadekvát D3 vitamin szint prevalenciáját, de a szérum 25(OH)D3 szint csökkenésének mértéke nem függött össze a betegség klinikai aktivitásával¹⁶¹.

A hazai Ps/PsA betegek D3 vitamin ellátottságának ismerete többféle okból fontos: egyrészt a D3 vitamin valódi vagy funkcionális hiánya fokozza a csontvesztésre és törésre való hajlamot, másrészt rizikótényező egyéb társbetegségek kialakulására (diabetes, cardiovascularis betegség, metabolikus szindróma, immunmediált kórképek).

A D3 vitaminnak a bőrre és az ízületi betegségekre gyakorolt immunmoduláns hatását figyelembe véve logikusnak tűnik, hogy az orális D3 vitaminnal vagy aktivált D vitamin származékokkal való kezelésnek lehet szerepe a psoriasis/PsA terápiájában, ehhez képest meglepően kevés adat lelhető fel erről a kérdésről az irodalomban^{162,163}.

II.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

II.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

A Ps-ról rendelkezésre álló tudásunk bővülésével együtt a betegségről alkotott véleményünk is változóban van. Vannak olyan vélemények, melyek szerint valójában egy olyan klinikai tünetegyüttesről beszélünk (Ps betegség), melynek a bőrtünetek csak az egyik megnyilvánulási formáját jelentik, a többi, ugyanazon betegben egyszerre vagy időben egymást követő tünet lényegében extracutan manifesztációként fogható fel. Az mindenesetre bizonyos, hogy a Ps, illetve elsősorban annak is a súlyosabb formái számos egyéb betegséggel társulnak. Ezen társulások egy részéről feltételezhető, hogy a közös genetikai hajlammal és közös pathogenetikai tényezőkkel függenek össze. Ezek az úgynevezett klasszikus komorbiditások (arthritis psoriatica /PsA/, gyulladásos bélbetegségek, uveitis). Más komorbiditásokat a betegség miatti megváltozott életmóddal környezeti faktorokkal, a bőrtünetek okozta stresszel hozzuk összefüggésbe (obezitás, dohányzás, alkoholizmus, pszichológiai/psychiatriai kórképek). Ismét más társuló betegségek háttere ismeretlen, de feltételezhetően

összefüggenek a Ps terápiájával (cardiovasculáris betegségek/atherosclerosis, hypertonia, diabetes, dyslipidaemia, a vesefunkció zavar, hepatopathia, daganatok és infekciók)¹⁶⁴.

A pikkelysömörhöz leggyakrabban társuló PsA gyakorisága a teljes populációra nézve 0,3-1%¹⁶⁵ és a pikkelysömörben szenvedők 2–42%-ában alakul ki¹⁶⁶, bár a diagnosztikus kritériumoktól függően ettől eltérő számok is napvilágot láttak. Az esetek körülbelül 80%-ában a bőrtünetek megjelenése átlagosan 10 évvel megelőzi az ízületi tüneteket, 10-15 %-ban egyszerre jelentkeznek és ritkábban (3-15%) az ízületi tünetek jelentkeznek előbb¹⁶⁷. Az évek óta tankönyvi adat, hogy PsA kifejlődésére hajlamosít a bőrtünetek súlyossága és hosszú fennállási ideje, de egy több mint tíz évvel ezelőtti tanulmány adatai szerint a legnagyobb rizikót a túlsúly, a körmök, a hajas fejbőr és a hajlati érintettség jelenti^{168,169}. A mai is kiterjedten használt Moll és Wright-féle kritérium rendszer szerint PsA állapítható meg, ha a betegben nem mutatható ki a reumatoid faktor (RF), psoriasis van és az alább leírtak közül legalább egy klinikai tünetegyüttessel jellemezhető az alábbi öt közül: 1) oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület) aszimmetrikus megjelenéssel, 2) polyartikuláris arthritis, 3) distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség, 4) spondylitis és 5) arthritis mutilans¹⁷⁰. A jelenleg szélesebb körben használt CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis study group) kritérium rendszert a 2.3. Táblázat mutatja be)¹⁷¹

2.3.Táblázat A CASPAR kritérium rendszer

Egyértelmű gyulladásos érintettség jelei az ízületben, a gerincen vagy az ín tapadási helyeken + 3 pont vagy több az alábbiakból
1. Psoriasis jelenléte (a vagy b vagy c) a) jelenleg is észlelhető psoriasis 2 pont b) anamnesztikusan psoriasis 1 pont c) psoriasis a családban (első vagy másodfokú rokonban) 1 pont
2. Típusos körömváltozások 1 pont
3. RF negativitás 1 pont
4. Dactylitis (a vagy b) a) dactylitis jelenleg 1 pont b) anamnesztikusan (szakember által megállapítva) 1 pont
5. Juxtaartikuláris csont újdonszerű képződés Rtg jelei a kéz és láb felvételeken 1 pont

A PsA-nak kialakulása gyakoribb bizonyos HLA és egyéb gén allélek hordozóiban (HLA-B13, B-17, B-27, B-38, B-39, HLA-Cw6, a MICA-9 gén, a TNF α /c1d3, a CARD-15 gén)¹⁷², sőt bizonyos génekkel a betegség típusa (DR4-polyarthrititis, B27-sacroileitis) és kifutása (DR4, TNFA-309-erózió) is összefüggésbe hozható¹⁷³.

A PsA más megközelítés szerint a spondylarthropathiák csoportjának tagja. Legfontosabb jellemzői a polimorf megjelenésű synovitis, az ízületeken kívül a tapadási helyek (enthesisek) gyulladása, a dactylitis (kolbászuji) megjelenése, az extraartikuláris (leggyakrabban bőr, gastrointestinális, szemészeti) manifesztációk magas gyakorisága és a jellegzetes radiológiai kép (sacroileitis, durva reparatív elváltozásokkal kísért eróziók, pelyhes periostitis, syndesmophyta-parasyndesmophyta képződés a gerincen).

Ps betegekben gyulladásos bélbetegségek gyakrabban fordulnak elő az átlagpopulációval összehasonlítva. A gyakoriság mértékét illetően eltérőek az adatok^{174,175}, de egy 2013-ban napvilágot látott követéses vizsgálat eredményei szerint a psoriasisos nőknek 3,86 szoros (95% CI 2,23-6,67) esélye volt Crohn betegség együttes előfordulására, a colitis ulcerosa esetében egyértelműen szignifikáns rizikónövekedést nem észleltek¹⁷⁴.

A csak bőrtünetekkel rendelkező Ps betegekben az uveitis prevalenciáját 2%-nak találták, a pustulosus psoriasisban és a HLA-B27 pozitív betegekben gyakoribb volt a betegség. A PsA-val szövődött esetekben 7,1%-os prevalenciát észleltek, itt az uveitis a conjunctivitis után a második leggyakoribb szemészeti manifesztációnak bizonyult^{176,177}. Érdekes adat, hogy a gerinc és/vagy a sacroiliacalis ízület gyulladásos érintettsége az uveitises betegek kb. felénél kimutatható volt¹⁷⁶.

Az alkoholizmus és az alkoholos májcirrhosis prevalenciája a Ps betegek között 18%, szemben a más bőrgyógyászati betegségben szenvedők között 2%-os előfordulási aránnyal. Emellett az alkohol fogyasztás mértéke irodalmi adatok szerint összefügg a psoriasis súlyosságával is¹⁷⁸. A dohányzók aránya kiugróan magas Ps betegekben, különösen a pustulosus formában szenvedők között. Fordított összefüggés is létezik: dohányzó betegekben a pustulosus psoriasis kialakulása 5,3x gyakrabban várható mint a nem dohányzóknál¹⁷⁹.

A kardiovaszkuláris (CV) betegségek, az atherosclerosis és ezek egyéb rizikófaktorai (elhízás, magas vérnyomás, diabetes, lipidanyagcsere zavarok) szintén gyakoribbak a psoriasisos betegek között, de a Ps betegek CV rizikója klasszikus Framingham-féle rizikóhagyományos rizikófaktoroktól függetlenül is fokozott¹⁸⁰, ez a rizikó tovább nő a Ps súlyosságával és a bőrtünetek fennállási idejével arányosan¹⁸¹. Ennek alapján (a rheumatoid arthritishez hasonlóan) valószínűsíthető, hogy Ps a súlyos kardiovaszkuláris adverz szövődmények

(szívinfarktus, stroke, kardiovaszkuláris halálozás) önálló rizikófaktor¹⁸². A súlyos Ps megléte egyes adatok szerint 53%-os relatív és 6,2%-os abszolút rizikó fokozódást jelent a major kardiovaszkuláris események szempontjából a korban, nemben illesztett, nem psoriasisos populációhoz képest¹⁸³. Figyelemreméltóak annak a vizsgálatnak az eredményei, melynek során a Ps betegekben Framingham Rizikóbecslő Skálával kiszámolt 10 éves CV rizikóhoz hozzáadták a Ps okozta extra rizikót. Ilyen módon a betegek többsége súlyosabb kardiovaszkuláris rizikócsoporthoz került át.¹⁸⁴ Több kutatócsoport is arra a következtetésre jutott, hogy a súlyos Ps CV kockázat növelő hatásának mértéke megközelíti a diabetes mellitusét¹⁸⁵. Az elmúlt évtizedben számos hasonlóságot mutattak ki a Ps és az atherosclerosis folyamata között. A bőrben zajló folyamatokat vezérlő sejtek (Th1, Th17, DC), a vezető cytokinek (IFN- γ , IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17, növekedési/angiogén faktorok) és vezető pathogenetikai motívumok (gyulladásos milieu, aktivált immunsejtek imigrációja, angiogenesis, endothel aktiváció) hasonlóak a psoriasisos laesiókban és az atherosclerotikus plakkokban, a szervezetnek a Ps által fenntartott szisztémás proinflammatorikus státusza elősegíti a vulnerábilis atherosclerotikus plakkok létrejöttét¹⁸⁶. A részben ezen adatok alapján kialakított psoriasisos menetelés (psoriatic march) koncepció azon az elképzelésen alapul, hogy Ps-ban fennálló a krónikus gyulladás és az ennek kapcsán felszabaduló proinflammatorikus cytokinek egyéb komorbiditások kialakulását „triggerelik”¹⁸⁷. Ezt azok az adatok is alátámasztani látszanak, melyek szerint a kardiovaszkuláris szempontból tünetmentes Ps és PsA betegekben már kimutatható a szubklinikus kardiovaszkuláris betegség (atherosclerosis, carotis intima-média távolság, endothel diszfunkció, echocardiográfiás eltérések) valamely típusa^{188,189}, sőt súlyos bőrtünet mellett ez már fiatal korban is előfordulhat¹⁹⁰. Egyes munkacsoportok a palmoplantaris psoriasis és tricuspidalis prolapsus, valamint a Ps fennállási ideje és a diasztolés diszfunkció között is összefüggést találtak¹⁹¹.

A Ps gyakran jár önértékelési zavarokkal, izolálódásra való hajlammal, hangulatzavarokkal (ez utóbbiak a betegek 62%-ában előfordulnak), ezen belül a szorongás, depresszió és az öngyilkossági hajlam gyakoribb a psoriasisos betegek között¹⁸². A Ps betegnek 1,39 (95% CI 1,37-1,41) x nagyobb eséllyel alakul ki depressziója és 1,31 (95% 1,29-1,34) x nagyobb eséllyel fog szorongani, mint a hasonló korú és nemű társai, különösen igaz ez súlyos bőrtünetek esetén¹⁹².

Elgondolkodtató adat, hogy 1970-2000 közötti időszakra tehető a magas zsír-só-cukor tartalmú „western diéta” és ezzel együtt a járványszerű elhízás valamint a Ps incidencia

duplájára való fokozódása is^{193,194}. Az obezitásnak a Ps betegek közötti gyakorisága olyan megfigyelés volt, melyet számos keresztmetszeti és eset-kontroll tanulmány bizonyított, köztük egy svéd vizsgálat ahol 159 200 egyént követtek több mint 10 éven át¹⁹⁵. Bizonyítottnak látszik, hogy a Ps és az obesitas okozati kapcsolata oda-vissza érvényes. A Ps maga hajlamosít elhízásra: a Ps betegek elhízásra való esélye a korban és nemben illesztett nem psoriasisos egyénekhez képest 1,66, súlyos Ps esetén az esélyhányados 2,23-ra nő¹⁹⁶. Ugyanakkor a túlsúly is hajlamosít Ps kialakulására és a bőrtünetek súlyosbodására is. Egy norvég vizsgálat 15 éven keresztül követte a betegek testtömegindexét (body mass index: BMI) és szignifikáns kapcsolatot mutatott ki a BMI mértéke és a psoriasis rizikója között. Amennyiben a BMI 2,5kg/m²-tel emelkedik a Ps esélyhányadosa 8%-kal növekszik és 25 éves kor fölött akár 90%-kal is növelte a középkorúakban a pikkelysömör rizikóját¹⁹⁷. Egy friss, több tízezres beteganyagban végzett norvég vizsgálat adatai szerint a túlsúlyos populációt a kontrollal összehasonlítva a jelentős derék körfogat növekedés megduplázza a Ps kialakulásának esélyét¹⁹⁸. Ennek alapjául jelenlegi elképzeléseink szerint több tényező állhat. Egyrészt a szubkután és intraabdominális zsírból felszabaduló adipokinek és a zsírszövet rezidens monocytá-macrophag sejtjei által termelt proinflammatorikus cytokinek krónikus low grade gyulladást tartanak fenn¹⁹⁹ és megváltoztatják a Th17/Treg arányt. Másrészt a magas cukor-só-zsír tartalmú nyugati diéta képes megváltoztatni és gyulladásos fenotípus irányába terelni az autotolerancia fenntartásában is szerepet játszó intestinális mikrobiomot²⁰⁰. A testsúly redukció és a kalóriaszegény étrend több tanulmány adatai szerint önmagában is csökkenti Ps és a PsA súlyosságát, ami a túlsúly pathogenetikai szerepének indirekt bizonyítéka^{201,202}.

A hypertonia szignifikánsan gyakoribb a Ps betegek között mint a hasonló korú és nemű nem psoriasisos populációban, a Ps fennállása 1,58-szeres rizikót jelent a hypertonia kialakulására nézve, az esély hányados annál nagyobb, minél kifejezettebbek a betegek bőrtünetei²⁰³. Mindemellett az is igazolódni látszik, hogy a hypertonia súlyosabb és nehezebben kontrollálható a Ps betegekben a kontroll populációval összehasonlítva és a nehezen beállítható hypertonia valószínűsége összefügg a bőrtünetek súlyosságával²⁰⁴. A Ps szerepe a hypertonia kialakulásában nem teljesen tisztázott. Az atherosclerosisra hajlamosító faktorokon nagyobb gyakoriságán túl szerepet tulajdonítanak benne a keratinocytákban és a vasculáris endothelben fokozott mértékben expresszált endothelin vasoconstrictor hatásának, a fokozott oxydatív stressznek, az ezt részben provokáló proinflammatorikus cytokineknek, a renin, angiotensin rendszer fokozott aktivitásának. Ez utóbbit támasztja alá a

psoriasisos bőrben kimutatottan fokozott renin gén expresszió és a Ps betegekben észlelt magasabb plazma renin aktivitás és aldosteron szint is²⁰⁴.

A Ps hajlamosít a diabetes kialakulására is, egy 2013-ban elvégzett kiterjedt metaanalízis szerint a betegség jelenléte 1,59-szeres rizikót jelent a II. típusú diabetes (T2DM) kialakulására nézve²⁰⁵. Prospektív vizsgálatok ugyanezt igazolták, sőt azt is kimutatták, hogy a Ps meglétéén túl annak súlyossága is befolyásolja a T2DM kialakulásának esélyét, 10% feletti BSA mellett ez 1,64-szeres rizikót jelent²⁰⁶. Mindezek mellett a diabetes okozta mikro-és makrovaszkuláris szövődmények gyakoribbak a psoriasisos mint a nem psoriasisos T2DM betegek esetében és a minél súlyosabbak a bőrtünetek annál gyakoribbak a diabeteshez köthető szövődmények is^{207,208}.

Azt a klinikai tapasztalatot, miszerint a dyslipidaemia gyakoribb a Ps betegekben mint a korban és nemben illesztett kontrollokban ma már a megfigyeléses vizsgálatok is alátámasztani látszanak, vannak adatok akár 60% feletti prevalenciáról is²⁰⁹. Egyes metaanalízisek a lipidparaméterek eltéréseinek esélyhányadosát (OR) összességében 1,04-5,55 közötti értékre teszik, a súlyosabb bőrtünetekkel jellemezhető betegekben nagyobb a dyslipidaemia gyakorisága is (OR: 1,36-5,55)²¹⁰.

Mindezek alapján nem meglepő, hogy a fenti tényezők együttes fennállását (centrális elhízás, hypertonia, inzulin rezisztencia és dyslipidaemia) jelentő metabolikus szindróma is összességében 2,26-szor gyakoribb psoriasisban, valamint korrelál a bőrtünetek súlyosságával^{211,212}.

A nem alkoholos zsírmáj (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) különféle megnyilvánulásait (a kis kiterjedésű steatosisól a nem alkoholos steatohepatitisig) manapság a metabolikus szindróma hepatikus manifesztációinak tartjuk. A NAFLD relatív rizikója Ps betegekben 2,15-szörös, prevalenciája pedig 17-60%, ami a metabolikus szindróma szintén magas prevalenciájával együtt logikus következménynek tartható^{164,213}.

A Ps és veseműködés elégtelenségének kapcsolatát több mint 10 éve vetették fel először²¹⁴. Nagy beteganyagot feldolgozó kohorsz vizsgálatok adatai szerint a súlyos psoriasisos beteg négyszer valószínűbben hal meg nem hypertenzív eredetű veseelégtelenség miatt²¹⁵. Egyes vizsgálók a Ps fennállásának tényét a korra, nemre, BMI-re, hypertoniára, hyperlipidaemiára és a beteg által szedett nephrotoxikus gyógyszerekre való korrekciót követően is önálló rizikófaktornak találták a krónikus és végstádiumú vesebetegségre nézve²¹⁶.

A daganatos betegségek és a Ps kapcsoltságának kérdése nehezen vizsgálható, leginkább a potenciális zavaró tényezők (BMI, dohányzás, alkohol, légszennyezés, háttérsugárzás, szedett gyógyszerek) torzító hatása miatt. Ettől függetlenül feltételezhető, hogy a Ps és annak is elsősorban a súlyos formái magasabb daganatos rizikóval járnak, leginkább a légúti, húgyúti, máj, hasnyálmirigy daganatok és a lymphomák esetében vannak ezt alátámasztó adatok²¹⁷. Nagyobb (1,3-2-szeres) daganat rizikót mutattak olyan betegeknél is, akik nem részesültek immunszuppresszív kezelésben²¹⁸.

A halálloki statisztikák szerint a Ps betegek második leggyakoribb halál oka a fertőzés. Maga a bőrbetegség nem jelent fertőzési forrást, sőt a psoriasisos bőr ellenállóbb a szuperinfekciókkal szemben mint a nem psoriasisos bőr, valószínűleg a bőrben zajló folyamatok miatt (magas antimikrobiális peptid koncentráció, magas IL-17, TNF α , IFN γ és IL-22 szint)²¹⁹. Ettől függetlenül a Ps súlyos formái hajlamosíthatnak szisztémás fertőzésekre, elsősorban a hospitalizációt igénylő alsó légúti infekciókra, az opportunist fertőzésekre és a herpes zoosterre nézve vannak ilyen adatok^{220,221}.

Egyre inkább konszenzus kezd körvonalazódni abban a tekintetben, hogy a Ps tovább csoportosítható a betegség kezdetekori életkor alapján korai és késői kezdetű formákra. Henseler és Christophers a betöltött 40. életévnél javasolta meghúzni a határt a két csoport között. A 40 év alatti életkorban kezdődő (fiatalkori) betegség esetén lényegesen gyakoribb a családi halmozódás, a HLA-Cw*0602 pozitivitás és a hullámzó betegség lefolyás²²², míg az idősebb kori forma benignusabb és konstansabb lefolyású. Egyes vizsgálók (szintén 40 éves kornál meghúzva a korai-késői betegség közötti határvonalat) immunocytokeiiai módszerrel a korai kezdetű psoriasisban jelentősebb lymphocytás infiltrációt és magasabb Th/Tc arányt találtak a betegek psoriasisos plakkjaiban²²³. Más vizsgálók szélesebb tartományt javasoltak meghúzni (30 év alatt korai, 50 év felett pedig késői betegség kezdettel), a fiatal kezdetű formára ezen vizsgálók szerint a családi halmozódáson túl klinikailag a súlyosabb/kiterjedtebb bőrtünetek mellett a köröm érintettség és a guttált forma nagyobb és a palmoplantaris pustulosis kisebb gyakorisága volt jellemző²²⁴. Magunk a viszonylag széles átfedő periódus zavaró hatása miatt az előző (40 évnél meghúzott korhatár alapján való) felosztást követjük a továbbiakban. A fiatalkori és időskori kezdetű betegség közötti klinikai és epidemiológiai szempontok szerinti különbözőséget többen vizsgálták eddig, de a komorbiditásokban jelentkező esetleges különbözőségeket tekintve hiányosak az adataink.

II.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásairól

A gyulladásos és szeptikus állapotokban vezető halálok a szívelégtelenség és az akcelerált atherosclerosis. Ugyanakkor az a megfigyelés, hogy ezekben a betegségekben konzekvensen magas a szisztémás TNF α szint, már évtizedekkel ezelőtt arra indította a kutatókat, hogy vizsgálják a TNF α szívhatásait. Ezzel részben összefüggésben kiderült ki, hogy egyébként a súlyos pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegekben is magasabb a myocardiumban és a szérumban a TNF- α szint, sőt TNF- α szint emelkedésének mértéke a kamrafunkció csökkenésének mértékével és a mortalitási rátával is összefügg^{225,226}. Emlős szívizomsejtre a TNF- α negatív inotróp, myocardium hypertrophiát, apoptózist, interstitialis sejt infiltrációt és fibrózist fokozó hatást gyakorol. Ennek eredményeképpen a TNF- α csökkenti az ejekciós frakciót (EF) valamint a B1 adrenerg ingerekre adott választ, és fokozza a pitvari natriuretikus faktor (ANF) termelődését a szívizomban, végső soron pedig elősegíti a myocardialis remodellinget^{227,228}. Az is évtizedek óta ismert, hogy a gyulladásos ízületi betegségek prototípusának számító reumatoid arthritisben (RA) a betegség kialakulásának egyik legjelentősebb pathogenetikai tényezője a TNF- α . Ennek fényében nem meglepő, hogy fej-fej mellett indultak el a TNF- α gátlókkal kapcsolatos vizsgálatok reumatoid arthritisben és pangásos szívelégtelenségben. Az első eredmények mindkét betegséggel kapcsolatban 1999-ben láttak napvilágot, de a TNF- α gátlók további sorsa egészen másképpen alakult a két betegségben. Míg az RA kezelésében a TNF- α gátló kezelés forradalmi áttörést jelentett, addig a szívelégtelenség kezelésében elkeserítő eredményeket hozott. Bár az első, etaneccepttel végzett vizsgálat némi javulást is kimutatott a kardiálisan dekompenzált betegekben²²⁹, az ezt követő, nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatok nem igazoltak a placebótól eltérő hatást. A kardiális végpontokra tervezett vizsgálatok közül az etanercepttel végzett RENEWAL (RENAISSANCE és RECOVER), az infliximabbal végzett ATTACH vizsgálat érdemben nem befolyásolta a szívelégtelenséget, sőt a kardiális halálozást kismértékben növelte és a kardiális státuszt rontotta a TNF- α gátló kezelés, bár hozzá kell tennünk hogy az alkalmazott dózisok jelentősen meghaladták a jelenleg ajánlott dózisokat²³⁰.

A gyulladásos reumatológiai betegségek kezelésében alkalmazott TNF- α gátlók szívhatásait számos tanulmány elemezte. A korai retrospektív vizsgálatok jó részét RA-s betegeken végezték. Ezek többségében a friss kezdetű szívelégtelenség fokozódását illetve már meglévő szívelégtelenség romlását és a kardiális halálozás esélyének jelentős fokozódását találták a TNF- α gátló kezelés mellett²³¹. Részben ezen korai vizsgálatok eredményei alapján terjedt el az a meglehetősen óvatos állásfoglalás, mely szerint a biológiai terápia csak kardiális

szempontból egészséges, de legfeljebb II. stádiumú kardiális dekompenzációban szenvedő betegeknek adható²³². Ezt követően számos megfigyeléses vizsgálat adatai láttak napvilágot, köztük olyan nagy regiszterek adatai is mint a német biológiai terápiás regiszter (RABBIT). Ez utóbbi adatait feldolgozva sem az új kezdetű szívelégtelenség incidenciáját, sem a már fennálló dekompenzáció romlását tekintve nem mutattak fokozott rizikót a TNF- α gátlókkal kezelt betegek esetében a kismolekulájú szereket használó betegekkel összehasonlítva, sőt inkább kedvező hatásokat figyeltek meg^{233,234}. A világszerte legmegbízhatóbbnak tekintett, Cochrane adatbázisban publikált metaanalízis nemcsak hogy nem mutatott ki emelkedett szívelégtelenség rizikót a TNF- α gátlókkal kezelt betegekben, de a kontrollokkal összehasonlítva még alacsonyabbnak is találta a dekompenzáció kialakulásának illetve a meglévő tünetek romlásának esélyét (OR=0,69)²³⁵.

Évek óta ismert, hogy a magas keringő TNF- α szint rontja az endothel funkciót, csökkentve a nitrogen oxid szintetáz expressziót és NF- κ B aktivációt kiváltva valamint a reaktív oxigén gyökök termelését fokozva az endothel sejtekben²³⁶. A TNF- α gátlók endothel funkciót javító hatásáról számos közlemény látott napvilágot, köztük magyar munkacsoportok is közöltek adatokat^{237,238}. Kerekes és munkatársai által RA-s betegekben végzett vizsgálatai szerint az artéria brachialis flow mediált dilatációja (FMD) és a pulzushullám terjedési sebessége (PWV) adalimumab terápia mellett szignifikánsan javult²³⁹. Szintén RA-s betegeket vizsgálva hasonló eredményre jutott több, egymástól független munkacsoport is különféle TNF- α gátlókkal nyert adatok elemzése kapcsán^{240,241}. A Ps kezelésére alkalmazott terápiáknak a kardiovasculáris rizikóra gyakorolt hatását illetően kevés megbízható ismerettel rendelkezünk. A methotrexat (MTX) kedvező hatására nézve már vannak adataink, illetve szórványos közlések amellettszólnak, hogy a Ps kezelésében is áttörést jelentő TNF- α gátlók nagyobb mértékben csökkentik a myocardialis infarktus, a stroke és a kardiovasculáris mortalitás gyakoriságát, mint a helyi kezelések és az egyéb szisztémásan adott szerek (NSAID, cyclosporin, retinoidok)^{242,243}. Arra vonatkozóan, hogy az egyébként kardiális szempontból tünetmentes, de súlyos psoriasisuk miatt TNF- α gátlót kapókban a TNF gátlás hogyan befolyásolja a szívfunkciókat, kevés adat van az irodalomban. Egy 1980-2012 közötti időszakot és 2261 beteg adatait feldolgozó metaanalízis szerint Ps és PsA betegekben a különféle endothel funkciókat (PWV, FMD, nitrát indukált vasodilatáció, carotis intima-média vastagság, stiffness indexek) vizsgáló tanulmányok jelentős részében az endothel funkciók javulását mutatták ki TNF- α gátló kezelés mellett²⁴⁴.

II.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Az osteoporosis a fejlett világ országainak egyre jelentősebb közegészségügyi problémájává válik, epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján ma a világon hozzávetőleg 200 millió osteoporosisos ember él¹¹¹. Az 1990-es évek közepén láttak napvilágot annak a nemzetközi együttműködésben végzett magyarországi epidemiológiai vizsgálatnak az első eredményei, melyek szerint az osteoporosis országos prevalenciája hazánkban az ötven év feletti nőknél 32,3%-nak, férfiaknál 23,6%-nak bizonyult. Ez számokban kifejezve azt jelenti, hogy a betegség Magyarországon mintegy 600 000 nőt és több, mint 300 000 férfit érint²⁴⁵. A betegség legrettegettebb szövődménye törés, mely nemcsak a betegek életminőségét, de élettartamát is csökkenti²⁴⁶. Az osteoporosishoz, mint krónikus és – a még törésen át nem esett betegnél – tünetmentes betegség terápiájának csak az egyik oldala a hatékony gyógyszerek kifejlesztése. Legalább ilyen fontos a betegek terápiás adherenciája, mely a leggyakrabban alkalmazott orális szerek esetén meglepően alacsony. Egy 2001-ben publikált tanulmány adatai szerint más, krónikus betegségekkel (daganatok ischaemiás szívbetegség, epilepszia, diabetes mellitus, pszichiátriai kórképek) összehasonlítva a compliance az osteoporosisos betegekben a legalacsonyabb, összességében 45%-os²⁴⁷. McCombs és mtsai adatai szerint a betegek átlagos perzisztenciája az orális biszfoszfonátot szedőkben 245 nap, a raloxifent szedőkben 221 nap, az ösztrogént szedőkben 262 nap volt²⁴⁸. A terápiás fegyelem fontosságát jelzi, hogy egy 2004-ben publikált 11 252 nőt vizsgáló tanulmány adatai szerint, a megfelelő compliance-ű (az előírt gyógyszeradag legalább 80%-át beszedő) betegek esetében a kétéves törésprevalencia 16%-kal volt alacsonyabb, mint a non-compliant egyénekben²⁴⁹. A terápiás fegyelem egy másik tanulmány adatai szerint pozitívan korrelál az egy év alatt elért csípőn mért csont denzitás (BMD-bone mineral density) növekedéssel és negatívan korrelál a resorpciós markerek szintjével^{250,251}. Az antiresorptív terápiának a csontanyagcsere biokémiai markereinek változásán alapuló monitorozásának ötlete már évtizedekkel ezelőtt felvetődött, de az intraindividuális variációk és standardizált mérési módszerek hiánya hosszú időn át hátráltatta ennek gyakorlati elterjedését^{252,253,254}. Tekintve, hogy az osteoporosisos betegek nem jelentéktelen hányada nem reagál az adekvát biszfoszfonát kezelésre és az egyidejűleg alkalmazott megfelelő kalcium és D3-vitamin pótlásra¹⁰⁵, jogos az igény olyan módszerek kifejlesztésére, amelyek rövid idő alatt képesek jelezni az antiresorptív kezelés hatását vagy hatástalanságát. Kim és mtsai adatai szerint a csontanyagcsere biokémiai markereinek (BTM) meghatározása, leginkább az I. típusú kollagén N terminális telopeptid szintjének a vizeletben mért csökkenése prediktív értékkel bírt az antiresorptív szerek BMD-t növelő hatására nézve²⁵⁵. Reginster és mtsai az irodalmi adatokat áttekintve arra a következtetésre jutottak,

hogy a BTM változások követésének jelentős szerepe lehet az antiporotikus terápia monitorozásában²⁵⁶, Delmas és mtsai pedig a rendszeres időnként elvégzett BTM ellenőrzések terápiás fegyelmet növelő hatását mutatták ki osteoporosisos betegekben²⁵⁵. Ezek az eredmények vezettek oda, hogy egyre több szakmai társaság támogatja a rendszeres BTM meghatározást, mint az antiporotikus kezelés hatékonyságát mutató, és a betegek compliance-ének javításában^{257,258} is felhasználható módszert, sőt a jelenleg széles körben elterjedt törési rizikó becslési módszerbe (fracture assesment tool, FRAX) való beépítésük lehetősége is felmerült^{259,260,261}. Az osteoporosisos betegek nagy száma és a hazai ellátó rendszer túlterheltsége miatt elfogadott az a gyakorlat, hogy a gondozásba vett betegek számára az osteológiában jártas szakorvos a gyógyszerelésre nézve fél-egy évre szóló javaslatot ír a családorvos számára és csak a kontroll denzitometriás vizsgálatra rendeli vissza a beteget bő egy év eltelte után.

III. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink során az egyes témakörökben a következő kérésekre kerestünk választ:

III.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

III.1.1. Gyulladás-szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

III.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata

- o Ssc betegekben Gallium-67 citráttal végzett gyulladás-szcintigráfiás vizsgálat alkalmazásával kimutatható-e a myocardium gyulladásos érintettsége?
- o szcintigráfiás pozitivitás összefüggésbe hozható-e a betegek klinikai vagy laboratóriumi jellegzetességeivel?

III.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

- o a Tc-99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfia alkalmas-e a synovitis képi megjelenítésére?
- o a Tc-99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfia során kapott radiofarmakon felvétel mértékét kvantifikálva és számszerűleg kifejezve van-e összefüggés az általunk képzett szcintigráfiás index és a DAS44 között?
- o Tc99m jelzett antigranulocyta szcintigráfiás vizsgálatnak van-e prognosztikai értéke a betegség későbbi kifizására, elsősorban az eróziók kialakulására nézve?

III.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső-szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

- o MCTD-ben szenvedő betegek nyelőcső motilitászavarai kimutathatók-e nyelőcső szcintigráfiás vizsgálattal?
- o MCTD-ben a szcintigráfiás pozitivitás pedig összefügg-e a betegek klinikai/laboratóriumi adataival?
- o UCTD-ben milyen a szcintigráfiás vizsgálattal kimutatható nyelőcső érintettség előfordulási gyakorisága?
- o UCTD-ben a szcintigráfiás és klinikai/laboratóriumi leletek között kimutatható-e összefüggés?
- o UCTD-ben a nyelőcső szcintigráfiának van-e prediktív értéke a betegség későbbi kifutására?

III.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

III.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

III.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfakalcidol alkalmazásával

- o a biszfoszfonát+Ca+konvencionális D3 vitamin terápiára nem reagáló betegeknél a D3 vitamint alfakalcidolra cserélve észlelhető-e BMD növekedés -azaz áttörhető-e a biszfoszfonát rezisztencia?
- o milyen a biszfoszfonát kezelésre nem reagáló betegekben a D3 hypovitaminózis gyakorisága?
- o alfakalcidol adása okoz-e változást a biokémiai markerekben?

III.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés hatékonyságára

- o milyen gyakori a szekunder hyperparathyreosis (D3 hypovitaminózis) gyakorisága a frissen gondozásba vett osteoporosisos betegekben?
- o a gondozásba vételkor a PTH szint befolyásolja-e az antiporotikus kezelés (biszfoszfonát) hatását?
- o meghatározható-e olyan határérték, melyet meghaladó PTH szint negatív hatást gyakorol a biszfoszfonát kezelés hatékonyságára?

III.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

III.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

- o a szisztémás alfacalcidol kezelésnek van-e laboratóriumi módszerekkel kimutatható immunmoduláns hatása PsA-ban szenvedő betegekben?
- o a szisztémás alfacalcidol kezelés mellett megfigyelhető-e érdemi változás a PsA betegek ízületi és bőrtüneteiben?
- o az alfacalcidol kezelés okoz-e szignifikáns változást a szérum kalcium szintben vagy a vizelet kalcium ürítésben?

III.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben

- o Psoriasisban/PsA-ban szenvedő betegekben milyen az inadekvát D vitamin status gyakorisága?
- o Milyen gyakori a fent említett populációban a csökkent csontdenzitás?
- o Van-e összefüggés a betegek D3 vitamin statusa és az alapbetegségre jellemző klinikai/laboratóriumi paraméterek között?

III.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

III.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

- o van-e különbség a korai és késői kezdetű Ps között a betegségsspecifikus jellemzők és a komorbiditások tekintetében?

III.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

- o van-e különbség a kardiális szempontból tünetmentes Ps betegek és a korban és nemből illesztett kontroll csoport kardiális funkciói között?
- o tartós TNF gátló kezelés befolyásolja-e a szubklinikus kardiovaszkuláris betegség jellemzőit?

III.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

- o van-e különbség a szoros kontroll alatt lévő és célértékek alapján kezelt betegek és a rutin kezelési csoport BMD változásaiban?

- o van-e különbség a két csoport betegei között a követési idő alatt bekövetkezett csonttörések számában?
- o a szoros kontroll elvének alkalmazása hogyan jelenik meg a követési periódusban a kezelőorvos által javasolt gyógyszerkezelések szintjén?

IV. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

IV.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

IV.1.1. Gyulladás szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

IV.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfias vizsgálata

Betegek

Random módon válogatott, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikájának speciális szakrendelése által gondozott 16 Ssc beteg esetén került sor a vizsgálatra, valamennyi megfelelt az Ssc 1980-as ACR és 2013-as ACR/EULAR diagnosztikai kritériumainak^{35,262}. Minden beteg kórelőzményét részletesen elemeztük, komplett fizikális vizsgálat, EKG, echocardiográfia, mellkasröntgen és kiterjedt laboratóriumi vizsgálatok mellett báriumos nyelőcső passzázs, Schirmer, valamint „break up” teszt, szialometria és bőrgyógyászati konzílium is történt. 12 beteg esetén szerepelt szívpanasz az anamnézisben, 5 esetben lehetett lezajlott pericarditisre utaló pericardium megvastagodást észlelni. Kilenc beteg kórtörténetében volt típusos anginának megfelelő retrosternális mellkasi fájdalom, ezen betegek közül 2 esetben a nyugalmi EKG vizsgálat, 1 esetben pedig terheléses EKG mutatott ischaemiára jellemző elváltozásokat (IV.1. Táblázat). A fennmaradó 6 beteg közül a terheléses EKG vizsgálat negatív eredményt hozott 3 esetben, 3 betegnél pedig ergometriát polyarthritiss és/vagy izomgyengeség miatt nem lehetett végezni.

IV.1. Táblázat. 16 Ssc-ben szenvedő beteg klinikai adatai

Név	Myocardium ⁶⁷ Ga felvétel	Életkor a betegség kezdetén (év)	Betegség tartam (év)	Nem	Szervi manifesztáció	Kardiális tünetek
F.Z.	1	60	29	N	T, O, P, L	A, ST

G.E.	1	44	14	N	T, H, O, P, D	
J.E.	1	38	6	N	T, H, O, P, L	
J.F.	1	49	21	N	T, O, P, TP, D	A, Pe
P.A.	1	56	1	N	H, P, TP, L	A
S.J.	1	38	5	N	T, O, M, P, L	A
P.J.	1	61	8	N	T, M, P, L	A
Sz.J.	1	38	5	N	T, O, M, P, L	
Cs.I.	1	44	3	N	T, P, TP, L	
M.J.	1	28	7	N	T, H, O, P, TP, L	Pe
K.S.	1	35	4	N	T, H, P, TP, D	Pe
Z.J.	2	65	4	F	T, H, TP, D	A
S.E.	3	62	4	N	T, H, O, P, TP, D	A, Pe, V
S.K.	3	65	5	N	T, H, O, P, TP, D	A, Pe, V
St.J.	3	59	3	N	T, O, P, L	A
B.B.	3	53	16	N	T, H, O, C, P, AC, L	ST

Rövidítések: T= teleangiectasia; O= oesophagealis érintettség; P= pulmonális érintettség; L= limitált cutan szisztémás sclerosis; H= bőr hypo- és/vagy hyperpigmentáció; D= diffúz cutan szisztémás sclerosis; TP= antitopoizomeráz antitest pozitivitás; M= myositis; C= calcinosis; AC= anticentromer antitest pozitivitás; A= angina pectoris az anamnézisben; ST= supraventriculáris paroxizmális tachycardia; Pe= pericarditis az anamnézisben; V= ventrikuláris extrasystolia

Módszer

A szív gallium-67 szcintigráfias vizsgálata során a képalkotást 200 MBq gallium-67 citrát (Atomki, Debrecen) intravénás beadása után 72 órával végeztük nagylátószögű gammakamera (MB-9200, Gamma Művek) és közepes energiájú, párhuzamos furatú kollimátor alkalmazásával. Az első beteg esetén egycsatornás (185 keV, 20%-os ablak) adatgyűjtést végeztünk 15 percig vagy 400 000 beütésszámgig, ezt követően a nagyobb beütésszám és a rövidebb begyűjtési idő, valamint a jobb statisztika érdekében kétcsatornás (185 keV, 20%-os ablak; és 93 keV, 15%-os ablak) adatgyűjtést alkalmaztunk 12 percig vagy 1 millió beütésszám eléréséig. 128x128-as képeket készítettünk, az adatfeldolgozást pedig a DIAG programrendszerrel végeztük. Mind a nyers, mind pedig a Metz-szűrt képeket értékeltük és a szív radiofarmakon felvételét a sternuméhoz viszonyítottuk. A képek értékelése „vakon”, a klinikai-laboratóriumi adatok ismerete nélkül történt. A szív radiofarmakon felvételét 1-től 4-

ig terjedő skálán értékeltük a következőképpen: 1= a szív várható vetületében nincs, vagy csak alig észlelhető radiofarmakon felvétel; 2= határozott myocardialis radiofarmakon felvétel, mely a sternum aktivitását nem éri el; 3= a sternum aktivitását elérő myocardialis halmozás; 4= a sternumét meghaladó myocardialis aktivitás. A 2. fokozatú radiofarmakon felvételt gyengén pozitívnak, a 3. és 4. fokozatút pedig egyértelműen pozitívnak tekintettük. 18 korban illesztett, egyéb ok miatt Ga-67 szcintigráfiával vizsgált olyan beteg adatait használtuk kontrollként, akiknek anamnézisében szívpanasz nem szerepelt. A klinikai diagnózis 5 esetben Hodgkin kór, 4 esetben ismeretlen eredetű láz volt, valamint osteomyelitis, sarcoidosis, gluteális tályog, femurfej necrosis, krónikus cholecystitis, léptályog, vastagbél daganat, Burkitt lymphoma és periappendicularis tályog 1-1 esetben.

Minden beteg esetén a DEOEC Kardiológiai Klinikáján sor került echocardiográfiás vizsgálatra is a szcintigráfiás vizsgálat várható időpontja előtt egy héten belül. Azon betegeket, akiknél felmerült pericarditis gyanúja, kizártuk a vizsgálatból. A vizsgálatokat Hitachi EUB 151 eszközzel végeztük, 3,5 MHz-es és Pedoff transducert használtunk, M mód, 2D és Doppler echocardiográfiát végeztünk. A következő paramétereket vizsgáltuk: szívfrekvencia, bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés volumen (ESV, EDV), interventriculáris szeptum szisztolés és diasztolés vastagsága (IVS-ST, IVS-DT), a hátsó fal szisztolés és diasztolés vastagsága (PWST, PWDT) és a hátsó fal és a szeptum végszisztolés vastagsági rátája (PWESTH, IVSTH). Emellett mértük az aorta gyök átmérőjét (AOD), az aorta billentyű nyitási átmérőjét (AVD), bal pitvari átmérőt (LAD), az AOD/LAD arányt, a jobb kamrai átmérőt (RVD), és a pulmonális gyök átmérőjét (PRD). Ezen paramétereket M-mód echocardiográfiával, kétdimenziós hossztengety nézetből származtattuk. Mindezek mellett a stroke volumet (SV), az ejekciós frakciót (EF), a cardiac outputot (CO) és a frakcionális rövidülést (FS). A regurgitációt folyamatos hullámú Doppler módszerrel vizsgáltuk. A mitrális, tricuspidalis, aorta és pulmonális Doppler görbék alapján kiszámoltuk az átlagos áramlási sebességet (V_m), az átlagos nyomásgradienst ($V_m P_p$), az áramlási csúcssebességet (V_p), a csúcssebesség gradienst ($V_p P_p$), az ejekciós időt (ET), a csúcsidőt (PT). A mitralis és aorta Doppler görbéből kiszámoltuk diastolés funkciót jelző koradiastolés telődési csúcssebességet (E), a késődiastolés csúcssebességet (A), a két csúcssebesség hányadosát E/A, az E hullám akcelerációs és decelerációs időt (PT, DT), a csúcssebesség és a mitrális Doppler ejekciós időtartamának arányát (PT/MIET), ez utóbbi és a decelerációs idő arányát (MIET/DT), az aorta billentyű zárásától kezdődő és a mitrális E hullám kezdetéig tartó isovolumiás relaxációs időt (IVRT). Az

echocardiográfiás vizsgálatokat ugyanaz a vizsgáló végezte minden beteg esetében az egyéb klinikai paraméterek ismerete nélkül.

A szcintigráfiás vizsgálattal pozitívnak minősített eseteket a DEOEC Radiológiai Klinikáján mellkasi MRI vizsgálatnak vetettük alá (Shimadzu SMT 100X, Japán) (1 TESLA), a mediastinális nyirokcsomó megnagyobbodás és pericarditis, mint potenciálisan álpozitivitást okozó állapotok kizárására. A vizsgálatot a beteg fekvő helyzetében testtekercs alkalmazása mellett végeztük. A szív mozgásával és pulzációjával kapcsolatos műtermékek kizárására kardiális kapuzást is alkalmaztunk. 10 mm-es vastagságú axiális és koronális metszeteket készítettünk a mellkas kimenetétől a diaphragma régióig T1 és T2 súlyozással kontrasztanyag alkalmazása nélkül. Kevesebb, mint 21 nap telt el a szcintigráfiás vizsgálat és az MRI között.

IV.1.1.2. A reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

IV.1.1.2.1 A Reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

Betegek

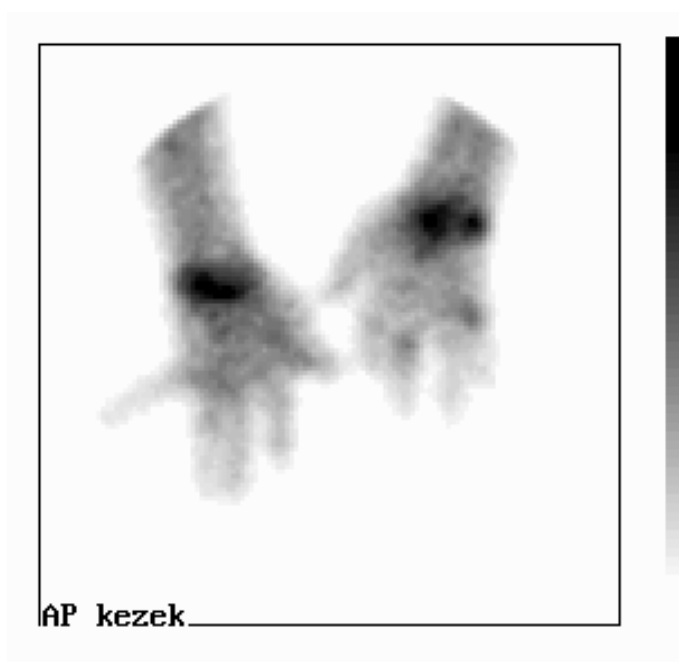
Huszonegy, a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikájának reumatológiai szakrendelése által gondozott, az ACR (és retrospektíve a 2010-es ACR/EULAR) diagnosztikus kritériumainak megfelelően definitív reumatoid arthritisben szenvedő beteget vizsgáltunk^{36,263}. Ezek között 18 férfi és 3 nőbeteg volt, az átlagos életkor a betegség megállapításakor $52,2 \pm 15,5$ év, a betegség fennállásának átlagos időtartama $8,35 \pm 8,54$ év volt. A legrövidebb fennállási idő 3 hónap, a leghosszabb pedig 29 év volt. Reumafaktor pozitivitást 62%-ban, reumás csomót 24%-ban, ANF pozitivitást 14%-ban észleltünk. A kezek és lábak összehasonlító röntgen vizsgálata a betegek 76%-ában igazolt eróziókat. Tíz beteg részesült szisztémás kortikoszteroid kezelésben a vizsgálat időpontjában.

Módszerek

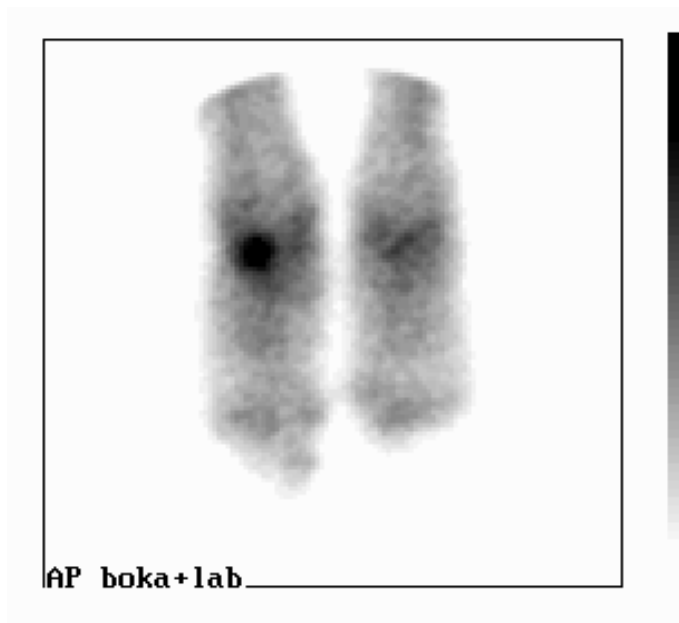
A betegek klinikai és laboratóriumi adatait erre a célra rendszeresített adatlapon rögzítettük és értékeltük. Az EULAR által 1996-ban validált négyváltozós Disease Activity Score-t (DAS-t) a következő képlet alapján számítottuk ki: $DAS = 0,54X\sqrt{RAI} + 0,065XSwjc44 + 0,33XlnWe + 0,0072XGH$, ahol RAI a Ritchie artikuláris index, Swjc a duzzadt ízületek száma, a We a vörösvértest süllyedés, GH pedig a beteg saját véleménye általános állapotának súlyosságát illetően 100 mm-es vizuális analóg skálán mérve.

A betegektől heparinizált fecskendőbe 50 ml vért vettünk a vizsgálat reggelén. A leukocytákat szeparáltuk, majd LEUCOSCINT kit-et (gyártó: FJCSSKI, Magyarország) használva Tc99m HMPAO-val jeleztük meg a gyártó által mellékelt használati utasításnak megfelelően. Az antikoagulánst és plazmaexpandert tartalmazó fecskendőbe levett 40-50 ml vér szobahőn való üleptése utáni felülúszót centrifugáltuk, majd az üledékben lévő leukocyták életképességét tripánkék festékkel ellenőriztük. Amennyiben a sejtek több mint 90%-a viabilisnek bizonyult, 250-500 MBq aktivitású Tc99m HMPAO-t adtunk hozzá, majd szobahőn inkubáltuk. Ezt követően előzőleg félretett felülúszót hozzáadva ismét centrifugáltuk, majd a sejteket tartalmazó üledéket újra felülúszóban reszuszpendáltuk, megmértük az aktivitását és a jelzést követő 30 percen belül intravénásan visszainjektáljuk a betegnek. A jelzési hatások minden esetben 80% fölött voltak. A beadott radioaktivitást dózis-kalibrátorral megmértük, majd egy előzőleg a gamma-kamera-kollimátor rendszerre mért kalibrációs faktort felhasználva beütésszám/s-ra konvertáltuk. A Tc99m HMPAO jelzett leukocyták beadását követően 4 óra múlva statikus képeket készítettünk a kezekről, csuklókról könyökökről, csípőkről, térdekről, bokákról és lábokról. A képeket MB-9200 gamma kamera (Gamma Művek Magyarország) felhasználásával 128X128-as matrixokba gyűjtöttük addig, amíg el nem értük a 8 perc gyűjtési időt vagy a 600 000 beütésszámot (IV.1. és IV.2. Ábra).

IV.1. Ábra. AP felvétel: Reumatoid arthritises beteg Tc99m HMPAO jelzett leukocytá izületi szcintigráfias vizsgálata (csuklók + kezek). A csuklóknak, a jobb MCP sornak és a bal III. és V. PIP izületnek megfelelően jelentős radiofarmakon halmozás látható.



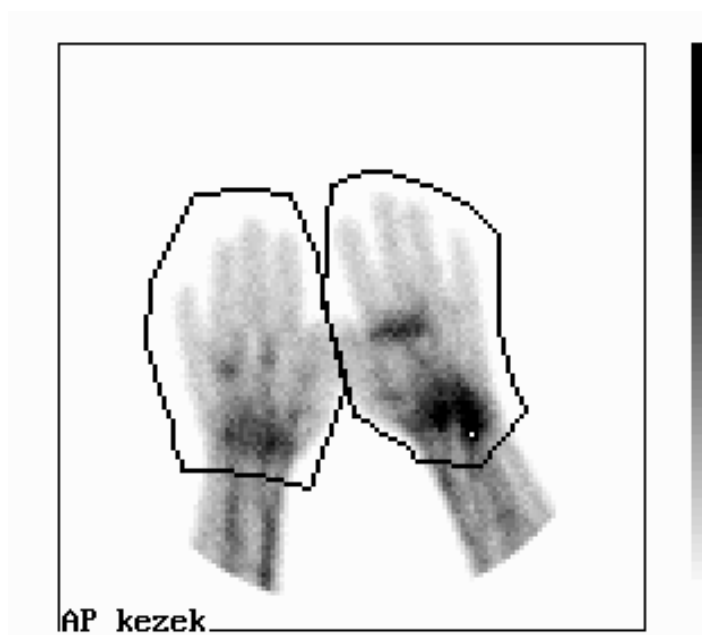
IV.2. Ábra. AP felvétel: Reumatoid arthritises Tc99m HMPAO jelzett leukocytá ízületi szintigráfias vizsgálata (bokák + lábak). Jobb oldali dominanciával mindkét bokaízületnek megfelelően látható radiofarmakon halmozás.



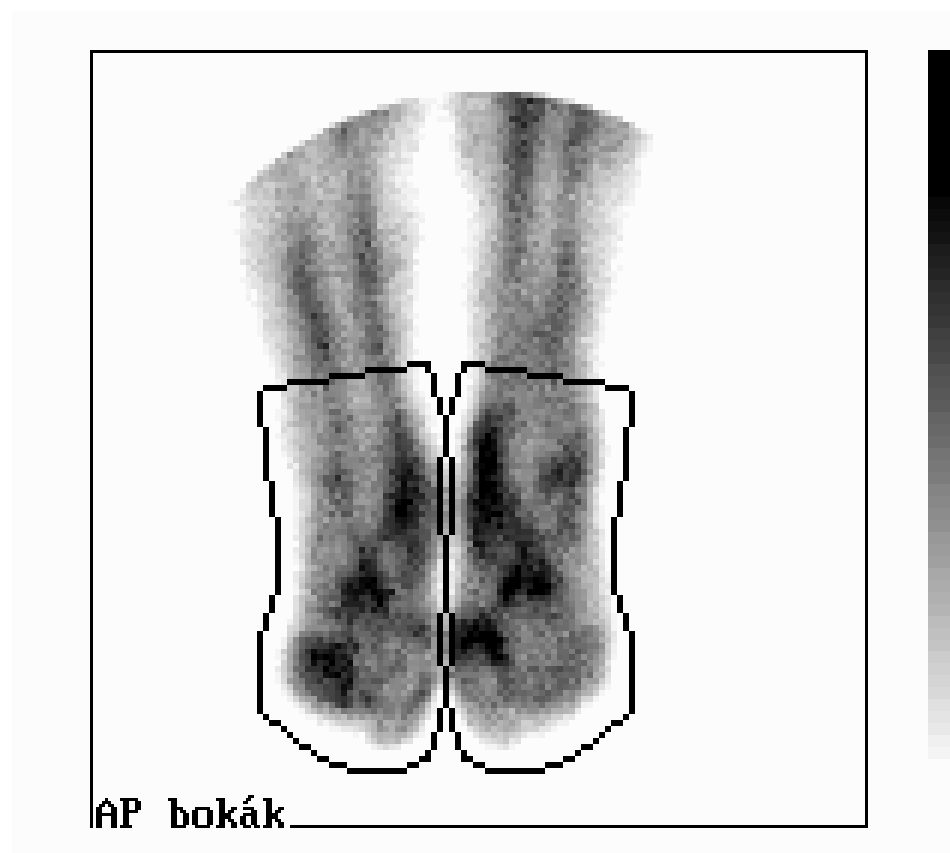
A képeket részben (a) vizuálisan, szemi-kvantitatív módon értékeltük, részben (b) kiszámoltuk az egyes régiók radiofarmakon felvételét a következő módon.

A kezek és csuklók, valamint a bokák és lábak köré ROI-kat jelöltünk ki (IV.3. és IV.4. Ábra) és az ott mért radiofarmakon felvétel mértékét a beadott aktivitás százalékában fejeztük ki (a Tc99m bomlásra korrigálva).

IV.3. Ábra. AP felvétel: Reumatoid arthritises beteg Tc99m HMPAO jelzett leukocytá ízületi szintigráfias vizsgálata (csuklók + kezek). Láthatók a kijelölt területek köré vont ROI-k.



IV.4.Ábra. AP felvétel: Reumatoid arthritises beteg Tc99m HMPAO jelzett leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata (bokák + lábak). Láthatók a kijelölt területek köré vont ROI-k.



A regionális radiofarmakon felvétel fokát összegezve egy szummációs paramétert (kumulatív radiofarmakon felvételi index, CRI) képeztünk, melyet a beteg esetében kiszámolt DAS-sal vetettünk össze.

Tíz, korban illesztett beteg szerepelt kontroll csoportként, akik egyéb okból kifolyólag kerültek vizsgálatra. A klinikai diagnózisok a következők voltak: emlőrák, krónikus cholecystitis és gluteális tályog egy-egy esetben, ismeretlen eredetű lázas állapot 4 esetben és osteomyelitis 3 esetben. A kontroll csoportban a vizsgált ízületekben érdemi radiofarmakon felvételt nem észleltünk.

A szcintigráfiás adatok és a klinikai paraméterek közötti összefüggést statisztikailag elemeztük lineáris regressziós analízissel, varianciaanalízissel és Student-féle t-próbával.

IV.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocita szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben

Betegek

A vizsgálatba a 2006-2007 között a Kenézy Gyula Kórház Arthritis Centruma által gondozott 25, korai arthritisen szenvedő beteget vontunk be. A betegek a reumatoid arthritis 1987-es ACR és 2010-es ACR/EULAR kritériumainak megfeleltek. A 25 beteg közül 19 beteg esetében álltak rendelkezésre a klinikai és laboratóriumi adatok a vizsgálat átlagosan egy éves követési idejének végére.

A betegek átlagos életkora $53,5 \pm 11,9$ év, a női/férfi arány 15/4, az átlagos betegség fennállási idő $4,97 \pm 3,03$ hónap volt a vizsgálat kezdetén.

A betegek synovitisének klinikai aktivitása a vizsgálat kezdetén közepes tartományba esett, a DAS28 $3,86 \pm 1,19$ volt. A betegek közül 7 beteg methotrexat, 1-1- beteg hydroxychloroquin és sulfasalazin monoterápiában, 5 beteg hydroxychloroquin-methotrexat, 1-1 beteg methotrexat-sulfasalazin, methotrexat-sulfasalazin-hydroxychloroquin, methotrexat-hydroxychloroquin-leflunomid, illetve 2 beteg methotrexat-sulfasalazin-leflunomid kombinált bázisterápiában részesült. Tizenöt beteg esetében voltunk kénytelenek átmenetileg steroid adására, átlagosan $4,28 \pm 1,46$ hónapon keresztül. A reumatoid faktor a pozitivitás aránya a vizsgált betegcsoportban 11/19 (58%), az aCCP pozitivitás aránya pedig 7/19 (37%) volt. (IV.2. Táblázat)

IV.2. Táblázat. A betegek főbb klinikai adatai

Átlagos életkor	$53,5 \pm 11,9$ év
Női/férfi arány	15/4
Átlagos betegség fennállási idő	$4,97 \pm 3,03$ hónap
Induláskori DAS28	$3,86 \pm 1,19$
DMARD monoterápia (%)	9 (47%)
Kombinációs kezelés	10 (53%)
Steroid kezelés	15 (79%)
RF pozitivitás	11 (58%)
Anti CCP pozitivitás	7 (37%)

Módszerek

A betegek gondozásba vételekor a klinikai és laboratóriumi adatok összegzése után a kezeikről MRI, illetve 99mTc-vel jelzett monoklonális antigranulocita ellenes antitest Fab' fragmentum (anti-NCA-90, sulesomab, LeukoScan®) alkalmazásával ízületi szcintigráfias vizsgálatot végeztünk. Az MRI és a szcintigráfias vizsgálat elvégzése között kevesebb mint két hét telt el. A betegeket átlagosan egy éven át követtük, ez alatt a betegek a betegség klinikai aktivitásától függően a kezelést végző reumatológus döntésének megfelelően kaptak gyógyszeres kezelést. Az átlagosan egy év elteltével a kezek MRI vizsgálatát újra elvégeztük. Az újabb erózióknak és a synovitis mértékének a kiindulási MRI és a szcintigráfias adatokkal való összefüggését Kolmogorov-Smirnov teszt, Pearson féle korrelációs teszt és kétmintás t-próba alkalmazásával vizsgáltuk.

Az MRI vizsgálatokat speciálisan végtagi vizsgálatokra kifejlesztett 0,2 T térerejű E-scan (Esaote Biomedica, Genova, Olaszország) készülékkel végeztük a páciens hanyatt fekvő helyzetében. Natív és 0,1 mmol/testsúly gadolinium-DTPA (Gd-DTPA, Magnevist, Schering, Berlin, Germany) intravénás adása utáni felvételek készültek T1, T2 és STIR szekvenciával, valamint 3D T1 súlyozással koronális síkban, majd T1 súlyozással axialis síkban (IV.5. Ábra).

IV.5. Ábra A radiocarpalis és MCP ízületekről készített 3DT1-súlyozott MRI képek. Bal: a gondozásba vételkori képeken erózió nem látható. Jobb: Ugyanezen beteg ugyanezen régióiról 13 hónappal később készített képeken a distalis radioulnaris ízület lateralis-radialis felszínén eróziók jelentek meg



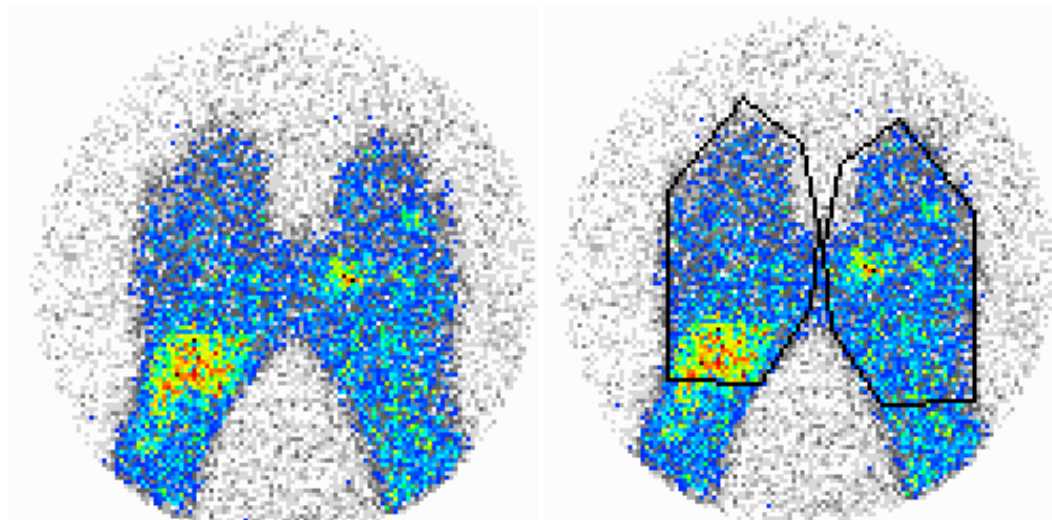
A képek értékelését M. Klarlund és munkatársai által 2005-ben leírt módszer szerint végeztük²⁶⁴. Eróziókat a radius és ulna distalis epiphysisén, valamennyi kéztőcsonton, valamint a II.-V. metacarpusok fejecsen (14 lokalizáció) külön-külön számszerűen, valamint a legnagyobb átmérők figyelembevételével értékeltük. Az erózió számot összegeztük, illetve a legnagyobb kiterjedések alapján meghatároztuk az átlag területet és ezen értékeket is összesítettük.

A synovitis score-t szemikvantitatív módon, egy 0-3-ig terjedő skálán értékeltük. 0 értéket rendeltünk az ízület mellé, ha synoivalis megvastagodás nem volt kimutatható, míg 1-3 értéket rendeltünk az enyhe, közepes és kifejezett synoivalis megvastagodás mellé, majd ezen pontszámokat összegeztük. A synovitis mértékét a distalis radio-ulnaris, az intercarpalis és külön-külön a II.-V. metacarpo-phalangealis ízületek szintjében határoztuk meg 6 lokalizációban, az elérhető maximális pontszám ilyen módon 18 volt. Ehhez adódott a tenosynovitis értékelése, melynek során, ha kimutatható tenosynovitis volt akkor 1 pontot, ha nem volt akkor 0 pontot adtunk.

A szcintigráfias vizsgálat során 800 MBq 99m-Tc LeukoScan (Immunomedics GmbH, Germany) injekciót kaptak intravénásan. A beadott radioaktivitást dózis-kalibrátorral megmértük, majd egy előzőleg a gamma-kamera-kollimátor rendszerre mért kalibrációs faktort felhasználva beütésszám/s-ra konvertáltuk. A csuklókról és a kezekről statikus képeket készítettünk 4 órával a beadást követően.

A képeket MB-9200 gamma kamera (Gamma Művek Magyarország) és LEOP kollimátor felhasználásával 128X128-as mátrixokba gyűjtöttük 5 percen át. A képeket részben (a) vizuálisan, szemi-kvantitatív módon értékeltük, részben (b) kiszámoltuk az egyes ízületi régiók regionális radiofarmakon felvételét a beadott aktivitás százalékában (a Tc99m bomlásra korrigálva). A regionális radiofarmakon felvételt összegezve kiszámítottuk a kumulatív radiofarmakon felvételi indexet (CRI) (IV.6. Ábra).

IV.6. Ábra A kezek 99mTc anti-granulocytá szcintigráfiai képe, a jobb oldali képen a kezek köré vont ROI-kkal: a bal csukló és a jobb oldali II. MCP ízület területén látható fokozott radiofarmakon felvétel



IV.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiai vizsgálatok reumatológiai kórképekben

IV.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfiai vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben (MCTD).

Betegek

Huszonkét, a DEOEC III.sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedő beteget vizsgáltunk. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor $39,8 \pm 8,8$ év, az átlagos követési idő $9,8 \pm 3,2$ év volt. A klinikai tünetek gyakorisága a következő volt: arthralgia 82%-ban, arthritis 23%-ban, Raynaud-jelenség 77%-ban, kézduzzanat 68%-ban, myositis 59%-ban, bőrtünetek 32%-ban, vasculitis 8%-ban, dysphagia 59%-ban, nyeletéses röntgen-vizsgálattal nyelőcső-érintettség 54%-ban fordult elő. Anti-SSA, illetve anticardiolipin pozitivitást 41%-ban, anti-SSB pozitivitást 4,5%-ban, polyclonalis immunglobulin szaporulatot 59%-ban találtunk (IV.3.Táblázat)

IV.3. Táblázat 22 MCTD-ben szenvedő beteg klinikai/laboratóriumi tüneteinek megoszlása

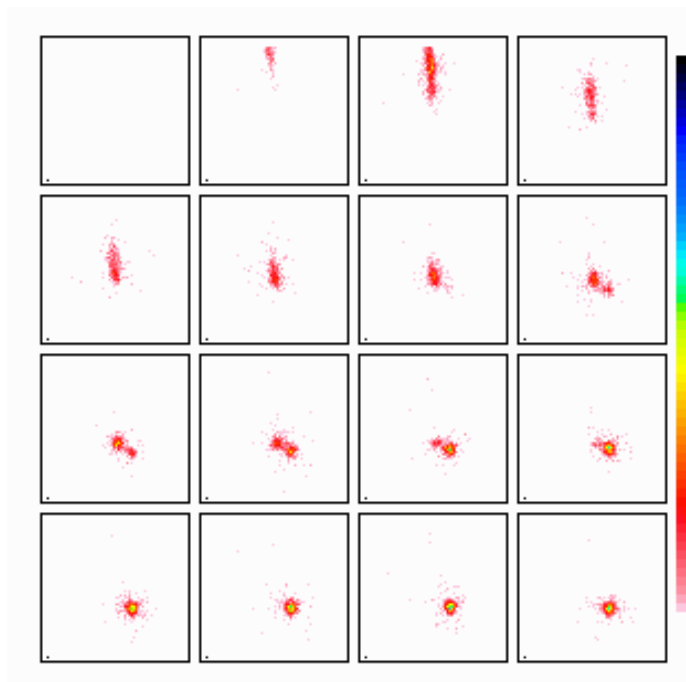
Szervi manifesztáció	Gyakoriság (%)
Arthralgia	82 %
Raynaud jelenség	77%
Kézduzzanat	68%
Myositis	59%
Dysphagia	59%
Polyclonalis immunglobulin szaporulat	59%
Nyeletéses Rtg vizsgálat pozitivitása	54%
Anti-SSA (Ro) pozitivitás	41%
Anti cardiolipin pozitivitás	41%
Bőrtünetek	32%
Arthritis	23%
Vasculitis	8%
Anti-SSB (La) pozitivitás	4.5%

Módszerek

A betegek éhgyomorra (12 órás éhezés után) a gammakamera (MB-92000, Gamma Művek) alatt fekvő helyzetben egy próbanyelést követően adott jelre 10 ml csapvízben oldott 20 MBq radioaktivitású DTPA-t nyeltek le. Ezt követően 60 s-ig nem nyeltek, majd ismét adott jelre két újabb, ezúttal úgynevezett száraz nyelés következett 30 s szünettel. A radiofarmakon nyelőcsőbeli mozgását a gammakamerához kapcsolt számítógépes adatfeldolgozó rendszer (DIAG) segítségével rögzítettük, illetve dolgoztuk fel.

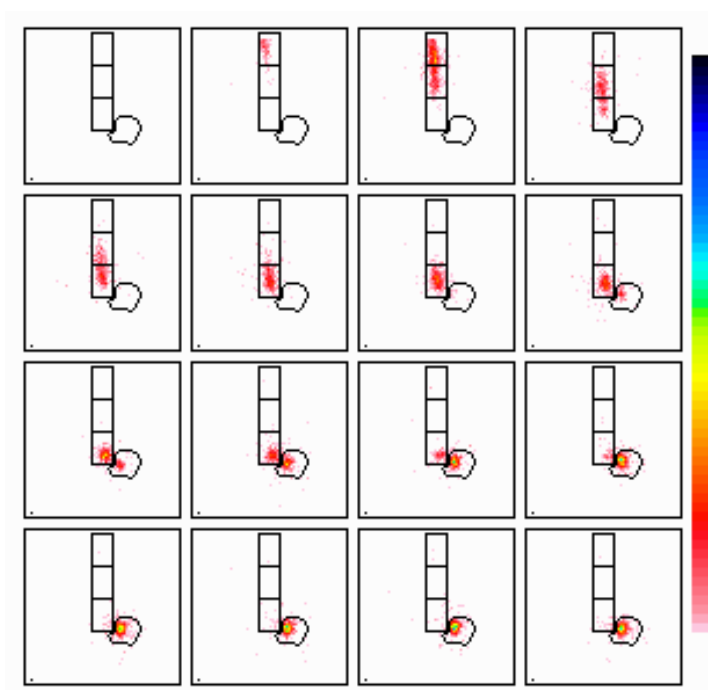
Az adatfelvétel során az első nyelést, illetve az ismételt nyeléseket követően 1s/kép frekvenciával digitális felvételsorozatot készítettünk (IV.7. Ábra).

IV.7. Ábra. Normális nyelőcső tranzit primer képsora. A radiofarmakon bólus 12s-on belül elhagyja a nyelőcsövet

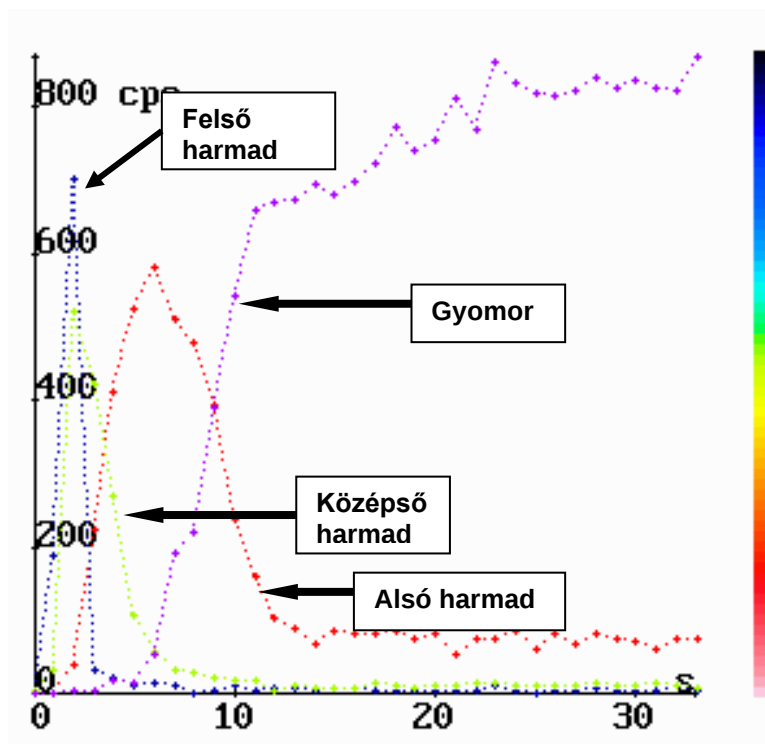


Az adatfeldolgozás során a bennünket érdeklő területek (ROI-k) kijelölését követően (IV.8. Ábra) idő-aktivitás görbéket (IV.9. Ábra) és parametrikus (kondenzált) képeket (IV.10. Ábra) állítottunk elő az egész oesophagus, valamint a gyomorfundus látótérbe eső részének vetületéről.

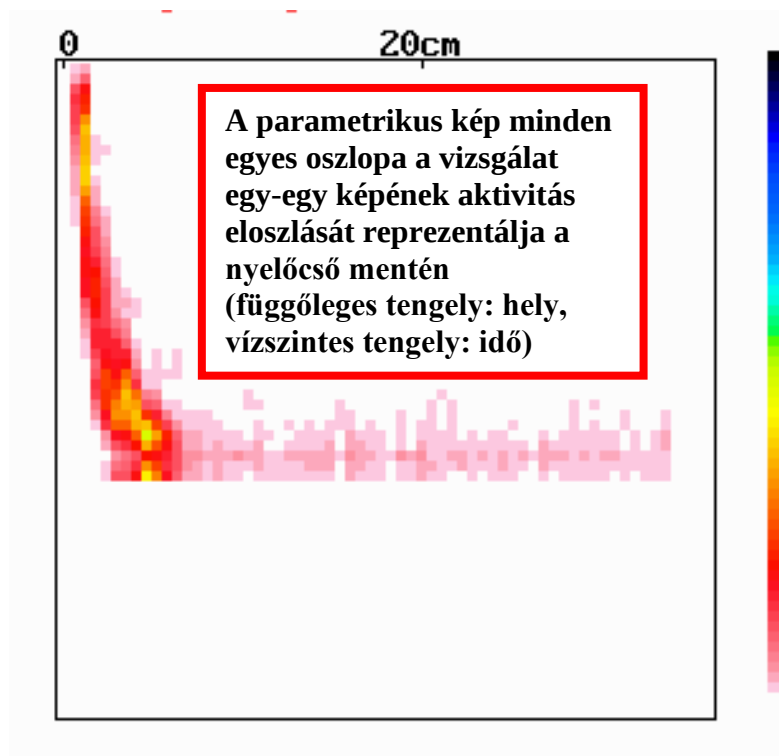
IV.8. Ábra Normális nyelőcső tranzit primer képsora a nyelőcsőtest felső-középső-alsó harmadára és a gyomorfundusra kijelölt ROI-kkal.



IV.9. Ábra. Normális nyelőcső tranzitgörbék.



IV.10. Ábra. Normális nyelőcső tranzit parametrikus képe



A passage kvantitatív értékelését az idő-aktivitás görbék elemzése szolgáltatta. Meghatároztuk az áthaladási (tranzit) időt, mely a radiofarmakon nyelőcsőbeli megjelenésétől

a csúcsaktivitás 90%-ának kiürüléséig terjedő időintervallumnak felel meg. A kvalitatív értékelésre a görbék alakját és lefutását, valamint a parametrikus (kondenzált) képeket használtuk, az utóbbiakat elsősorban a retrográd mozgás diagnosztikájára.

A klinikai adatok és a radioizotópos eltérések közötti összefüggések vizsgálatára kétmintás t-próba felhasználásával statisztikai elemzést is végeztünk.

IV.1.1.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)

Betegek

A vizsgált betegcsoport a Debreceni Orvostudományi Egyetem III.Belklinikája által gondozott betegekből állt. A diagnózist a Williams által 1999-ben leírt kritériumrendszer alapján állítottuk fel²⁶⁵. Az UCTD diagnózisát az alább felsorolt 11 jellemző közül legalább 3 jelenléte esetén állítottuk fel: Raynaud jelenség, myalgia/myositis, arthritis/artralgia, serositis, keratoconjunctivitis sicca, központi idegrendszeri érintettség, perifériás neuropathia, tüdőérintettség, rash, fokozott vörösvértest süllyedési sebesség, fals pozitív szifilisz szerológiai teszt vagy autoantitest pozitivitás.

Összesen 145 beteget vizsgáltunk és követtünk, a női/férfi arány 128/ 17 volt, az UCTD diagnózisának felállításakor életkor 41 (SD 12,6) év, a tünetek fennállásának átlagos időtartama a vizsgálatba való belépéskor 3,41 (SD 3,18) év volt. Harminc beteg kapott kortikoszteroid (KS) kezelést valamilyen major szervi érintettség (pericarditis/plauritis, központi idegrendszeri érintettség, szisztémás vasculitis, súlyos synovitis) miatt, átlagosan 4-12 mg közötti dózisban, maximum 6 hónapig. 12 beteg kapott valamilyen bázisterápiás szert a vizsgálata ideje alatt.

Módszer

A klinikai és laboratóriumi adatokat (köztük az autoantitest szűrés eredményét) erre a célra összeállított adatlapon rögzítettük, majd ennek alapján elemeztük a későbbiekben. A vizsgálat kezdetekor elvégzett nyelőcső szcintigráfias vizsgálatot követő 2 évben a betegeket szorosan monitoroztuk a definitív kötőszöveti betegségbe (CTD) való átmenet irányában.

Az antinukleáris antitest pozitivitást patkánymáj metszeteken és Hep2 sejteken indirekt immunfluoreszcenciával vizsgáltuk és 1:64 és 1:80 titer felett tekintettük pozitívnak, a pontos antigen specificitást ELISA vizsgálattal határoztuk meg (Cogent Diagnostics, UK). A vizsgálati periódus elején minden betegnél Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatot végeztünk a fentebb leírt protokollnak megfelelően. A nyelészavar súlyosságát 0-3 terjedő skálán osztályoztuk, ahol 0=normális, 1=megnyúlt tranzitidő, de a lenyelt csúcs aktivitás 90%-a a vizsgálat ideje alatt elhagyja a nyelőcsövet, 2=a lenyelt csúcs aktivitás több mint 10%-a a nyelőcsőben reked a vizsgálati idő végén, 3=a radiofarmakonnak csak minimális része ürül ki a vizsgálati idő alatt. A szcintigráfiás vizsgálatot követő 2 évben a betegeket szorosan monitoroztuk a definitív kötőszöveti betegségbe (CTD) való átmenet irányában. A vizsgálatba lépés előtt minden beteget felvilágosítottunk és beleegyezési nyilatkozatot irattunk alá.

A nyelőcső szcintigráfiás adatok és a szcintigráfia időpontjában nyert klinikai és laboratóriumi paraméterek közötti összefüggések vizsgálata során a motilitászavar súlyosságának megfelelően soroltuk a betegeket különböző csoportokba és a különféle klinikai és laboratóriumi jellegzetességek és a motilitászavar közötti összefüggéseket statisztikailag elemeztük. A folyamatos változókra variancia analízist, a kategórikus változók esetén Kendall-féle tau-b tesztet alkalmaztunk. A definitív kötőszöveti betegségbe való átmenetre hajlamosító prediktív tényezők identifikálása céljából a betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a két év követési idő letelte után az UCTD átment-e CTD-be vagy sem. Kiszámoltuk az egyes klinikai és laboratóriumi változókra nézve az esély hányadost (OR: odds ratio), azok 95%-os konfidencia intervalumát (CI) és a szignifikancia szinteket, ez utóbbit Fisher féle exakt teszt alkalmazásával. A statisztikai számításokat SPSS programcsomag felhasználásával végeztük.

IV.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

IV.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

IV.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával

Betegek

Összesen 76, a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztálya Osteoporosis Centruma által gondozott beteget vontunk be a Debrecenben, 2006 január-2007 március között elvégzett vizsgálatba. A követési idő átlagosan 12 hónap volt. A bevételi kritériumok a nők esetében a postmenopauzális és szenilis, férfiak esetében az idiopathiás osteoporosis diagnózisa, illetve a legalább 1 éven át adekvát (napi 400-1000 E D3 vitamin, 1000 mg Ca és heti 70 mg alendronát) terápia mellett axiális DEXA vizsgálat alapján >3% mértékben csökkenő BMD volt. A kizárási kritériumok voltak: szekunder osteoporosis diagnózisa, egyéb calcipeniás osteopathia, hypercalcaemia, és a veseköves anamnézis. A 76 beteg között a férfi/női arány 4/72, az átlagéletkor $70,52 \pm 8,2$ év volt. Tíz beteg anamnézisében szerepelt legalább 1 prevalens csigolyatörés és 9 esetben kis traumára bekövetkezett perifériás törés. Az átlagos szérumszint 25-hydroxy D3 (25OH D3) vitamin szint $72,2 \pm 36,2$ nmol/l volt induláskor és $74,1 \pm 34,0$ nmol/l a vizsgálat végén (a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns). Inadekvát szérumszint 25OH D3 vitamin (<75 nmol/l) szintet 38 beteg esetében észleltünk, ezek közül 23 betegnél ez emelkedett (>72 pg/ml) PTH szinttel is járt.

Az átlagos glomeruláris filtrációs ráta (GFR) $85,3$ ml/min/1,73m² volt induláskor, 4 beteg esetében észleltünk 60 ml/min/1,73 m² alatti értéket, 2 ezek közül emelkedett PTH értékkel bírt. A vizsgálatba beválasztott vett betegeknél alkalmazott átlagos D3 vitamin dózisa 530 U/nap, az alkalmazott Ca pótlás pedig 1000 mg volt a tanulmányba való belépés előtt.

Módszer

Az átlagosan egy éves követés alatt induláskor és ezt követően 3 havonta végeztük a viziteket. Induláskor részletes anamnézis felvétel (társbetegségek, törések, osteoporosis és törés rizikó faktorok irányában), a klinikai paraméterek rögzítése, oldalirányú háti-ágyéki gerinc Rtg, labor vizsgálatok (We, CRP, vérkép, szérumszint Ca, P, urea, kreatinin, GOT, GPT, AP, albumin, osteocalcin, 25OH D3 vitamin, urina Ca/kreatinin arány, vizelet deoxypyridinolin keresztkötés/kreatinin [Pyri-D/U-creat] arány) történtek. A csontsűrűség mérését mind perifériás (DTX 200), mind axiális DEXA (Lunar DPX Pro, GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) készülékkel elvégeztük. A 3 havonta végzett kontrollok alkalmával a szérumszint Ca szintet és a vizelet Ca/kreatinin arányát határoztuk meg. Egy év elteltével az ezen idő alatt kialakult törésekre, illetve vesekőre nézve gyűjtöttünk adatokat, valamint az ismételt csontsűrűség mérést, háti-ágyéki Rtg-t és labor vizsgálatot végeztünk.

A vizsgálatba bevett betegeknek az addig alkalmazott heti egyszeri 70 mg alendronát kezelést változatlanul hagyva a konvencionális D3 vitamin+ Ca kezelést napi 0,5 µg alfacalcidollal (1αOH D3 vitamin) helyettesítettük.

A vizsgálat elsődleges végpontja betegek BMD-ben egy évvel az alfacalcidol terápia bevezetését követően mért változás volt, melyet az alkar és axiális DEXA készülékkel is megmértünk. A másodlagos végpontok a kémiai laborban (szérum Ca, foszfor, alkalikus foszfataz), a csontanyagcsere biokémiai markereiben (szérum osteocalcin, parathormon, vizelet Pyri-D/U-creat), a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin arány, a kezelés közben jelentkező mellékhatások és a követési idő alatt kialakult osteoporotikus törések voltak.

A vizsgált paraméterek (BMD, szérum Ca, P AP, osteocalcin, PTH, vizelet Pyri-D/U-creat arány, Ca/creatinin ürítés aránya) két időpontban mért értékei közötti változást vizsgáltuk az SPSS programcsomag segítségével. Elsőként Kolmogorov-Smirnov próbával ellenőriztük, hogy a különbségek normális eloszlásúak-e. (Ha igen, paraméteres [t vagy d] próba lenne végezhető rájuk.) Mind a kilenc változóban mért különbségek szignifikánsan eltértek a normális eloszlástól (u Ca/creat_valt: $P < 0.01$, a többi nyolcra: $P < 0.001$). Mivel a t-próba feltétele az adatokra nem teljesült, nem paraméteres Wilcoxon-próbával (angolul: Wilcoxon Signed Ranks Test) ellenőriztük az ismételt mérések közötti azonosságot. (Ez a párosított t-próba helyett alkalmazható nem paraméteres próba).

IV.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására

Betegek

Alapvetően 232, újonnan felfedezett és idiopathiás osteoporosis miatt gondozásba vett beteget vizsgáltunk, akik közül 138 beteg (116 nő és 22 férfi, átlagéletkoruk $64,82 \pm 10,51$ év) adatai álltak rendelkezésünkre a tanulmány elkészültéig. Nem vehettek rész a vizsgálatban azok, akiknek veseelégtelensége (60 ml/perc alatti GFR), súlyos májbetegsége (normál érték dupláját meghaladó májenzim érték), hypo/hyperthyreosis, malabsorbtíós szindrómája, vesekőve volt, akiknek anamnézisében malignoma, vesekő vagy antiporotikus kezelés (biszfoszfonát, SERM, stroncium ralenát, teriparatid, calcitonin) szerepelt.

Alendronát kezelésben 97, rizedronát kezelésben 19, zolendronát kezelésben 7, ibandronát kezelésben pedig 15 személy részesült. Kiinduláskor 13 betegnek volt prevalens csigolya-, és

59-nak prevalens perifériás törése, 22 betegnek pedig többszörös törései voltak (IV.4. Táblázat)

IV.4. Táblázat A vizsgált betegcsoport kiindulási jellemzői

Betegszám	138
Nő/férfi arány	116/22
Átlagéletkor	64.82 ± 10.51
Terápia	Alendronát:97 Risedronát: 19 Zolendronát: 7 Ibandronát:15
Prevalens törés	csigolya:13 perifériás:59 többszörös:22

Módszer

A tanulmány prospektív, megfigyeléses beavatkozás nélküli vizsgálat volt, melynek kezdetekor anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Valamennyiüknél a lumbalis (L1-L4) gerincszakasról, illetve a bal femurnyokról DEXA vizsgálatot végeztünk Lunar Prodigy készülékkel (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA), a háti-ágyéki gerincről pedig oldalirányú röntgenfelvétel készült. A laboratóriumi vizsgálatok a következőkre terjedtek ki: We, CRP, vérkép, szérum Ca, P, urea, kreatinin, glutamát-oxalacetat transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT), alkalikus foszfatáz (AP), albumin, vizelet Ca/kreatinin meghatározás, thyroidea stimuláló hormon (TSH), osteocalcin, CTX és PTH szintje. A szérum PTH-t elektrokemilumineszcenciás immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) módszerrel mértük, melynek inter-assay variabilitása <7% volt. Ezen módszer szendvics alapú technika, melynek során a biotinylált monoclonális antitestek a PTH N-terminális fragmentjével (1–37), a ruthinium complexxel jelzett monoclonális antitestek pedig a PTH C-terminális fragmentjével (38–84) reagálnak. Az antitestek a 26-32 és a 37-47 helyeken lévő aminosav szekvenciákat ismerik fel.

Átlagosan egy év ($13,37 \pm 1,29$ hónap) követési idő elteltével megismételtük a DEXA vizsgálatot, és számba vettük az ez idő alatt bekövetkezett újabb törések számát.

A követési idő alatt a betegek adekvát biszfoszfonát terápiában részesültek: alendronát, risedronát vagy ibandronát terápiában, minden esetben kombinálva heti 6000NE D3-vitaminnal, illetve napi 1000 mg kalciummal. A betegek compliance-ét minden vizit alkalmával ellenőriztük és 80% feletti compliance esetén maradhatott a beteg a vizsgálatban.

A vizsgálat elsődleges végpontja a BMD (és a T-score) változása adekvát biszfoszfonát + D3-vitamin + kalcium kezelés mellett a megfigyelés 1 éve alatt, míg másodlagos végpontja az 1 év alatt bekövetkezett törések száma volt.

A terápia következtében bekövetkező BMD változások alapján két csoportot képeztünk. A terápiára reszponderek csoportjába soroltuk azokat a betegeket, akiknek a kiindulási értékhez képest BMD-je javult vagy nem változott a vizsgálati/kezelési idő végére. Nonreszpondereknek tekintettük azokat, akiknél a csontvesztés mértéke a kiindulási BMD értékhez képest az 1%-ot meghaladta. Ennek oka, hogy a DEXA mérésre használt Lunar Prodigy készülék variációs koefficiense 1% alatti, így az ennél nagyobb változások voltak klinikailag értékelhetők. Az adatcsoportok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Szmirnov próbával ellenőriztük. Két független csoport adatait nemparaméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze. A gerinc és a femurnyak BMD változás mértékét befolyásoló tényezőket az általános lineáris modell segítségével kerestük. A számolásokat az IBM SPSS Statistics 19 programcsomaggal végeztük.

IV.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

IV.2.2.1. Az alfakalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

Betegek

A vizsgálatba 19 beteget választottunk be, melyek a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás Osztályának, illetve a Debreceni Egyetem OEC Bőrgyógyászati Klinikájának speciális szakrendeléseinek gondozása alatt álltak. A vizsgálatba lépés előtt minden betegről írásos beleegyezési nyilatkozatot nyertünk. A betegek mindegyike polyartikuláris típusú (RA-like) arthritis psoriatica-ban szenvedett. A psoriasisos arthritis diagnózisát a Moll és Wright által 1973-ban leírt kritériumrendszer szerint állítottuk fel²⁶⁶. A vizsgálatba bevont 19 beteg

közül 10 az alfacalcidollal kezelt, 9 pedig a kontroll csoportba tartozott. A kezelt csoport 6 nőből és 4 férfiből állt, átlagéletkoruk 60 ± 8 év a Ps fennállási ideje 15 ± 11 év, az arthritises tüneteké pedig 8 ± 6 év volt. A kontroll csoport 4 nőt és 5 férfit tartalmazott, 53 ± 13 év átlagéletkorral, akiknek 21 ± 8 éve volt psoriasis és 8 ± 1 éve ízületi tüneteik.

Módszer

A beavatkozással járó követéses nyílt kontrollos követéses vizsgálat során a követési idő átlagosan 6 hónap volt. A bevételi kritérium a polyartikuláris (RA-szerű) psoriasisos arthritis biztos diagnózisa volt. Kizárási kritérium volt a vesekövesség és az, ha felmerült egyéb gyulladásos arthropathia gyanúja. A vizsgálat során az említett 6 hónapos követési periódusban három vizitet végeztünk el: az első vizit induláskor történt, majd 3 és 6 hónap elteltével egy-egy újabb vizit következett. A vizit időablaka minden esetben ± 14 nap volt. Minden alkalommal rögzítettük a főbb klinikai paramétereket (a PASI indexet, a beteg VAS-t és a 3 változós DAS28-at²⁸). Szintén minden vizit alkalmával történtek rutin laboratóriumi vizsgálatok (We, Ca, P, urea, creatinin, vérkép, májfunkciók, valamint a vizelet Ca/creatinin ürítés arányának meghatározása a reggeli első vizeletből) és immunológiai laboratóriumi vizsgálatok is. Utóbbiak magukban foglalták a CD3, CD4, CD8, CD56, CD19 pozitív sejtpopulációk százalékos arányát, a T sejt aktiváció mérését (HLA DR és CD 69 pozitivitás), a Th1/Th2 arány, valamint a Tc1/ T c2 arány meghatározását (intracelluláris IFN γ és IL-4 szint), a monocyta-macrophag sejtpopuláció vizsgálatát (CD14+/CD16+ és CD14+/CD16- sejtek), a regulatív T sejtek /CD4/CD25+ sejtek/ és a szérum γ IFN, IL-10, valamint IL-4 szintjének meghatározását. A sejtfelszíni markereket flow cytometriával határoztuk meg Coulter EPICS XL áramlási cytóméter felhasználásával (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA), melyet megelőzően immunfluoreszcenciás festést alkalmaztunk. A betegtől levett vér 100 μ l-ét 30 percen át inkubáltuk a megfelelő monoklonális antitestekkel. A vvt-eket Q-Prep protokoll (Beckman-Coulter, Fullerton, CA, USA) szerint lizáltuk. A mintákat ezt követően 1% bovin szérum albumint tartalmazó PBS (in phosphate-buffered saline) oldatban mostuk és 1%-os paraformaldehid oldatban reszuszpendáltuk. A lymphocyta és monocyta alcsoportokat ezt követően identifikáltuk a CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD25, CD14 és CD16 ellenes monoklonális antitestekkel (BD Biosciences, San Diego, CA, USA, Immunotech, Marseille, France és Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA). A CD3 pozitív sejtek aktivációs markereit (HLA-DR és CD69) szintén a megfelelő monoklonális antitestek (BD Biosciences)

felhasználásával határoztuk meg. Az IL-10, IL-4 és IFN- γ szinteket BD OptEIA ELISA kittek (BD Biosciences) felhasználásával, a gyártó utasításainak megfelelő protokoll szerint végeztük el. A CD4 és CD8 pozitív sejteken belül a IFN- γ - és IL4 termelő sejtek arányának meghatározására intracelluláris flow cytometriát használtunk. Ehhez a heparinizált teljes vért 1:1 arányban hígítottuk RPMI mediummal (Sigma-Aldrich Co.) és cytokin termelés stimulálására a sejteket 4 órán át stimuláltuk 37°C-on 5%-os CO₂ koncentrációjú légtartalom mellett 0.5 mg/ml ionomycinnel (Sigma-Aldrich) és 1 μ g/ml PMA-val (phorbol myristát acetát; Sigma-Aldrich) 5 mg/ml Brefeldin A (Sigma-Aldrich) jelenlétében. A lymphocytákat antihumán CD4-Quantum Red vagy antihuman CD8-Quantum Red (Sigma-Aldrich) festéssel festettük. Ezt követően a vvt-eket FACS Lizáló Oldattal oldottuk (BD Biosciences) és a limfocitákat permeabilizáltuk a FACS permeabilizáló oldat alkalmazásával (BD Biosciences). Az intracelluláris cytokinek kimutatásához a sejteket antihumán IFN- γ -FITC/IL-4-PE (BD Biosciences) vagy antihumán IL-10 (Caltag Laboratories, Burlingame, CA, USA) monoklonális antitestekkel jelöltük és 1% paraformaldehid oldattal fixáltuk. A flow cytometriás analízist Coulter EPICS XL áramlási cytóméter felhasználásával (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA) végeztük.

Minden betegnél megtörtént a lumbalis gerinc és a proximális femur DEXA vizsgálata Lunar DPX Pro (Lunar Corporation 726 Heartland Trail Madison, WI 53717, USA) készülékkel, valamint kéz és láb összehasonlító röntgen vizsgálata is.

A vizsgálat primer végpontjai voltak az immunlaboratóriumi módszerekkel vizsgálható változások az immunrendszer működésében és a klinikai paraméterekben (VAS, PASI, DAS28) észlelhető változások. Másodlagos végpont a szérum Ca szintje és a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin arány volt.

Minden beteg nem-steroid gyulladásgátló (NSAID) kezelésben és stabil dózisú methotrexat kezelésben részesült a vizsgálat elkezdése előtt legalább 3 hónappal indítva, ezen a vizsgálat időtartama alatt nem változtattunk. Azon betegek, akiknek életkora 65 év felett volt vagy major gastrointestinalis szövődményen (fekély, perforáció vagy vérzés) estek át vagy aktuálisan gastrointestinalis panaszai voltak, nimesulid kezelést kaptak napi 2x100 mg adagban. A gastrointestinalis panasz nélküli 65 év alatti betegek napi 2x75 mg diclofenac kezelésben részesültek.

A vizsgálatban szereplő betegeket két csoportba osztottuk. Azok, akiknek csont denzitása a DEXA vizsgálat alapján az osteopeniás/osteoporosisos tartományba esett (<-1 T score akár a gerinc akár a proximális femur területén mérve) az alfacalcidollal kezelt ágba kerültek, ezen

betegeknek napi 2x0,25 µg alfacalcidol kezelést indítottunk az első vizit után. A normál csontdenzitású beteg csoport (mely alfacalcidol kezelésben nem részesült) szolgált kontrollként. A betegek bőrtüneteinek helyi kezelését nem változtattuk meg a vizsgálat ideje alatt.

Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak statisztikai elemzésére az SPSS 11.0 szoftvert használtuk. A mért értékek közötti statisztikai különbségeket kétmintás t-próba alkalmazásával értékeltük és abban az esetben tekintettük statisztikailag szignifikánsnak az észlelt különbségeket, ha a P érték 0,005 alá esett.

IV.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben

Betegek

Keresztmetszeti, megfigyeléses non intervenciós vizsgálatunk során két centrum (Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztálya, illetve a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikája) gondozásában álló betegek adatait elemeztük.

A tanulmányban az a beteg vehetett részt, akiknek szövettanilag/klinikai vizsgálattal igazolt psoriasis és/vagy a CASPAR kritérium rendszer²⁶⁷ szerint diagnosztizált psoriasisos arthritise volt, aláírták a vizsgálat beleegyező nyilatkozatát és legalább 3 hónapja stabil gyógyszeres terápiában részesültek. Nem vehettek rész azok a betegek, akiknél egyéb gyulladásos arthropathia (egyéb spondylarthropathia, RA, autoimmun vagy autoinflammatorikus betegség) illetve egyéb, a csontdenzitást befolyásoló betegség, (primer hyperparathyreosis, pajzsmirigy betegség, veseelégtelenség, felszívódási zavar, malignoma, excesszív alkoholfogyasztás) és/vagy megelőzőleg 3 hónapnál hosszabb ideig tartó steroid terápia, hormonpótlás, thyroxin vagy D3 vitamin szedés volt kideríthető.

Módszer

A betegeket 2013 áprilisa és szeptembere közötti időszakban vontuk be a vizsgálatba. Amiatt döntöttünk ezen periódus mellett, mert eddigi adataink szerint ebben az időszakban a legnagyobb a szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje és a legkisebb a vérszint ingadozás²⁶⁸. Induláskor a betegektől írásos beleegyező nyilatkozatot nyertünk, majd anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Ennek során regisztráltuk az alapvető klinikai adatokat (nem, életkor, Body Mass Index-BMI), és az alapbetegségekkel kapcsolatos alapadatokat (kor-diagnózis,

követési idő, a Ps/arthritis psoriatica típusa, súlyossága fejbőr, köröm, hajlati érintettség) illetve az aktivitását jellemző klinikai változókat. A bőr érintettség kiterjedtségét a Body Surface Area (BSA), az axiális érintettség mértékét a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), a perifériás ízületi aktivitást a három változós, We-n alapuló DAS28) alkalmazásával ítéltük meg^{269,28}. Meghatároztuk a gyulladásra utaló (We, CRP) és a csont anyagcserét jellemző laborparamétereket (Ca, P, AP, PTH, 25-OH D3 vitamin szint, TSH, osteocalcin, béta-crosslaps), ez utóbbiakat reggeli, üres gyomor mellett nyert vérmintából. Valamennyi betegnél a lumbalis (L1-L4) gerincszakaszon, illetve a bal femurnyakon mért DEXA vizsgálat történt. A DEXA vizsgálatot DPX Pro készülékkel végeztük (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) a gyártó által megadott protokoll szerint a lumbalis gerincen antero-posterior irányból az L1-L4 csigolyákról és a bal femurnyakról. Amennyiben megelőző csípőtáji törés, protézis implantáció vagy ízületi gyulladás utáni súlyos destrukció miatt ez nem volt kivitelezhető, a jobb combnyakon végeztük el a mérést.

Az egyes tünetek és betegség kategóriák alapján képzett csoportok összehasonlítása előtt a folyamatos változók (kor, csontdenzitás, laborparaméterek) tekintetében először azok eloszlását vizsgáltuk Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával. A normális (Gausz eloszlású) változók esetén az összefüggéseket Student féle t-próbával (különbféle szórások esetén Welch-féle d-próbával), a nem-Gausz eloszlású változók esetén nonparametrikus Mann-Whitney és Kruskal-Wallis teszttel vizsgáltuk. A kategorikus változók közötti összefüggések vizsgálatára Fisher féle exact tesztet használtunk. A csont denzitást befolyásoló tényezők elemzésére lépésenkénti lineáris regressziós analízist alkalmaztunk. Az adatok megoszlásának ábrázolására „box and whiskers” diagrammokat használtunk. A diagrammokon a vízszintes vonal az ábrázolt változók mediánját, a szürke téglalap a negyedelőpontok közötti tartományt jelöli (ebbe az intervallumba esik a változók fele). A függőleges vonalak (a bajuszok) a legmagasabb és legalacsonyabb értékeket jelölik, az extrém módon kieső értékeket a pontok tüntetik fel.

A statisztikai elemzésre az IBM SPSS Statistics 22 programcsomagot használtuk (SPSS, Chicago, IL, USA).

IV.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

IV.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

Betegek

Multicentrikus, megfigyeléses, keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk a 2011-es naptári évben 32 hazai centrum járóbeteg részlegén, 32 bőrgyógyász szakorvos és 1 reumatológus közreműködésével. Összesen 377 krónikus plakkos Ps-ban szenvedő beteg adatait elemeztük. Korai kezdetű psoriasisos betegnek azt tekintettük, akinek bőrtünetei a betöltött 40. életévük előtt és késői kezdetű psoriasisnak, akinek bőrtünetei a betöltött 40. életévben vagy utána kezdtek. A betegek átlagéletkora a vizsgálatba való bevonáskor 50,5 (SD 16,7) év volt, a férfi/női arán 53,3% volt (201 férfi és 176 nőbeteg kerül be a vizsgálatba).

Módszer

Minden centrum esetében tizenkét, egymás után következő Ps vulgarisban szenvedő beteg került be a vizsgálatba. Az adatgyűjtés során átvizsgáltuk a betegek orvosi dokumentációját, felvettük a részletes családi és egyéni kórelőzményt, kérdőíves módszerrel kikérdeztük a beteget az alapbetegség (Ps) és az egyéb betegeségeinek részleteiről is, majd részletes fizikális vizsgálat történt, melybe beletartozott a testsúly, testmagasság, a derékkörfogat, a BSA és a PASI is. A betegek kifejezetten erre a célra kidolgozott kérdőívet töltöttek ki, mely 36 kérdést tartalmazott és 3 fő részből állt: demográfiai adatok (életkor, nem, lakóhely, iskolai végzettség), a Ps jellegzetességei (tünetek kezdete, a diagnózis megállapításának ideje, a jelenlegi tünetek, súlyosság, érintett bőrterületek, körömérintettség, családi halmozódás, kezelések) és az esetleges komorbiditások. Mindezek mellett az életminőségre vonatkozó DLQI (Dermatology Life Quality Index) kérdőívet is kitöltötték a betegek. A Ps súlyosságát a bőrtünetek alapján és (tekintve, hogy a vizsgálat időpontjában a 377 beteg közül 349 már kezelés alatt állt) az alkalmazott kezelések alapján is csoportosítottuk. A bőrtünetek alapján (a jelenlegi szakmai konszenzusnak megfelelően) a súlyosságot a következőképpen definiáltuk: enyhének tekintettük a psoriasist ha a BSA és a PASI valamint a DLQI index 10 vagy az alatt, középsúlyosnak-súlyosnak ha a BSA és/vagy PASI valamint a DLQI index 10 felett volt²⁷⁰. Az alkalmazott kezelések alapján enyhének tekintettük a betegséget, ha a beteg csak helyi kezelést kapott, míg középsúlyosnak-súlyosnak akkor, ha fototerápiás és/vagy szisztémás terápiában is részesült. A gyakoribb komorbiditásokat (immunmediált gyulladásos betegségek, kardiovaszkuláris betegség, diabetes, osteoporosis, depresszió, daganatok) akkor tekintettük valóban igazoltnak, ha orvosi dokumentációjukban lévő szakorvosi leletek ezt alátámasztották. A derékkörfogatot akkor tekintettük kórosan magasnak, ha nők esetében 88

cm-nél, férfiakban 102 cm-nél magasabb értéket mértünk²⁷¹. A betegeket a testtömeg index (BMI: body mass index) alapján a WHO (World Health Organization) kritériumoknak megfelelően 24,9 vagy az alatti BMI esetén normális testsúlyúnak, 25-29,9 közötti BMI esetén túlsúlyosnak és 30 vagy afelatti BMI esetén elhízottnak tekintettük²⁷². Minden betegről beleegyezési nyilatkozatot nyertünk adatainak felhasználására.

A statisztikai feldolgozás során a betegcsoportokat a szokásos statisztikai mutatókkal jellemeztük, és a kategóriaváltozókat korrekció nélküli Fisher-féle egzakt próbával, a folytonos változókat pedig Student-féle 2-mintás t-próbával vagy Wilcoxon-próbával hasonlítottuk össze attól függően, hogy normális eloszlásúak voltak-e az adatok. A beteg kora a diagnózis felállításakor és a társult betegségek megléte közötti kapcsolatot többváltozós logisztikus (nemlineáris) regresszióelemzéssel vizsgáltuk, belefoglalva a kort és más befolyásoló tényezőket. Elsődleges független változónk a Ps felfedezésének időpontja szerinti (szokásosan 40 év alatti, illetve feletti) csoportba sorolás volt, de a betegség felismerésekor életkort folytonos független változóként is kezeltük és hatását az esélyarány (odds ratio) és 95%-os konfidenciaintervallumokkal írtuk le az évenkénti változásra vonatkozóan. A bináris változóra vonatkozó modellekben szerepeltettük a kort és a nemet, a kor négyzetét, valamint a kor és a bináris faktor közötti kölcsönhatást is. A folytonos tényezőkre vonatkozó modellekbe bevontuk a kort és a nemet is. A modellek tartalmazhattak még interakciós tagot a Ps felismerésekor és a vizsgálat időpontjában érvényes kor között, és négyzetes tagot bármelyikre, kivéve, ha ezek a tényezők nem javították számottevően a modellt. A modell illeszkedését a Hosmer-Lemeshow próbával ellenőriztük és $p < 0,05$ -öt tekintettünk szignifikánsnak.

IV.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

Betegek

Vizsgálatunk megfigyeléses típusú elemzés volt és 2012 november 1-december 30 között végeztük a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikája Psoriasis Szakrendelésének gondozásában álló betegek között. Összesen 44 beteg adatait elemeztük. A betegek ebben az időszakban végzett echocardiográfiás vizsgálatának adatait hasonlítottuk össze a biológiai terápia indítása előtti echocardiográfiás vizsgálatok adataival. Kontrollként 45, korban és nemből illesztett, atípusos mellkasi fájdalom miatt echocardiográfiás

vizsgálaton átesett, de végül kimutatott szívbetegségben nem szenvedő egyéneket választottunk. Ezen betegeknél a mellkasi fájdalmak hátterében 15 esetben degeneratív gerincbetegség, 30 esetben gastroesophageális reflux igazolódott.

Azok a betegek kerülhettek be a vizsgálatba, akik krónikus plakkos psoriasisban szenvedtek, manifest kardiovasculáris betegségre utaló tünetük nem volt, legalább 1 éven keresztül TNF gátló biológiai terápiában részesültek és írásos beleegyezést adtak adataik tudományos célú felhasználására. A vizsgálatban nem vehettek részt azok a betegek akiknek igazolt kardiovasculáris megbetegedésük volt (kivéve az enyhe, maximum két antihypertenzív szer együttes alkalmazásával egyensúlyban tartható hypertóniát) illetve csökkent glukóz toleranciában vagy manifest diabetes mellitusban szenvedtek. Minden, a vizsgálatban részt vevő betegünk vérnyomását rendszeresen ellenőriztük, az esetlegesen alkalmazott antihypertenzív szer dózisa a TNF gátló szer alkalmazása alatti teljes időszakban stabil volt. A biológiai terápiát a hazai finanszírozási protokollnak megfelelően abban az esetben indítottuk el, ha a betegnek súlyos psoriasis volt (PASI értéke 15 feletti vagy BSA értéke 10% feletti és a DLQI indexe 10 feletti volt) és az alkalmazott szisztémás immunmoduláns kezelés (methotrexate, cyclosporine vagy retinoid) hatástalan vagy kontraindikált volt.

Módszer

A vizsgálatba bevont psoriasisos betegek a szakmai és finanszírozási protokolloknak megfelelően a biológiai terápia indítása előtt kiterjedt kivizsgáláson estek át. Ennek során teljes körű fizikális vizsgálat, kiterjedt laborvizsgálatok (beleértve a hepatitis, HIV, autoantitest és Mycobacterium Tuberculosis szűrést), bakteriális góckutatás és pulmonológiai vizsgálat is történt. Minden psoriasisos és kontroll beteg átesett kardiológiai vizsgálaton, melynek része volt az echocardiográfiás vizsgálat is. Minden beteg esetében kitöltöttünk egy kérdőívet, amely alapján felmértük a kardiovaszkuláris rizikót, a megelőző betegségeket, különös tekintettel a stroke, miokardiális infarktus, thromboembolia, ismert szívbetegség, diabétesz és hipertónia előfordulására és súlyosságára nézve, a családi rizikófaktorokat, betegek testtömeg indexét, valamint a megelőző és jelenlegi gyógyszeres kezeléseket.

A psoriasisos betegek esetében a biológiai terápia indítását követően a szakmai szabályoknak megfelelően végeztük a klinikai és laboratóriumi kontrollokat, majd a követési idő végén ismételt kardiológiai és echocardiográfiás vizsgálatot végeztünk.

A biológiai terápia elindítása előtti echocardiográfiás vizsgálatot tekintettük kiindulási alapnak és a későbbiekben ezt használtuk referenciaként. Átlagosan $30,34 \pm 12,24$ hónap TNF gátló kezelést követően történt meg a kontroll echocardiográfia. A betegeket Hewlett Packard, Sonos 5500 típusú szívultrahang készülékkel, S4 transzducerrel, standard bal oldalfekvő helyzetben vizsgáltuk, a nemzetközileg elfogadott parasternális hossz- és harántmetszeteket, illetve a csúcsi négyüregi metszeteket használtuk. A méréseket 2-2 szív ciklus során elvégeztük, majd átlagoltuk a kapott értékeket. Minden vizsgálatot ugyanazon vizsgáló végzett. 2D echocardiographiás vizsgálat során meghatároztuk a szívüregi átmérőket, a bal kamrai ejekciós frakciót, a falvastagságot és a jobb kamra szisztolés funkcióját jellemző paramétereket (TAPSE; a tricuspidális annulus síkjának szisztolés elmozdulását mm-ben és a jobb kamrai szabadfal szisztolés csúcssebességét cm/s értékben megadva Doppler módszerrel).

Mind a bal, mind a jobb kamra tekintetében meghatároztuk a Tei indexet vagy más néven MPI-t (Myocardial Performance Index) is. Ezen változó az izovolumetriás relaxációs idő (IVRT) és az izovolumetriás kontrakciós idő (IVCT) összegének, és az ejekciós időnek (ET) a hányadosa ($IVRT+IVCT/ET$). Ezt a mutatót egyszerűbben is meghatározhatjuk az $X-ET/ET$ hányados képzésével, ahol ET az ejekciós időt, X pedig a kamrai beáramlási Doppler spektrumon az A hullám végétől az E hullám kezdetéig terjedő időtartamot jelenti, ami az IVCT, az ET és az IVRT összegének felel meg. A Tei index előnye, hogy nem befolyásolja terhelés vagy a szívfrekvencia változás, érzékenyebb, mint az EF vagy a diasztolés funkciós mutatók, magába foglalja mind a szisztolés mind a diasztolés időintervallumot, tájékoztat a globális kamrafunkcióról és sokszor ez a paraméter jelzi először a funkcióromlást. A Tei index optimális értékét a bal kamra esetén $<0,4$ a jobb kamra esetén pedig $<0,3$, de mindig célszerű megfelelően illesztett kontroll csoport értékeihez viszonyítani²⁷³.

A bal kamrai diasztolés funkciót a pulsatilis Doppler technikával mért mitralis beáramlási görbe és a mitralis laterális annuluson szöveti Doppler technikával meghatározott diasztolés görbe segítségével határoztuk meg. Három paramétert (E/A, decelerációs idő, Ea/Aa) használtunk. Az E/A hányados a mitralis beáramlási görbe a korai (E=early) és a késői (A=atrial) maximális sebességeinek hányadosa, értéke egészséges szíven 1 és 2 közé esik. Decelerációs időnek (DT) azt az időtartamot nevezzük, ami az E hullám csúcsától az x-tengellyel való metszéspontig tart, normális tartománya 140-240 cm/sec. Már a legenyhébb diasztolés diszfunkció (grade I relaxációs zavar) esetén az E/A hányados értéke kisebb lesz egynél, a DT megnyúlik.

Középsúlyos (grade II) diszfunkció (pseudonormalizáció) esetén az E/A (és általában a DT is) a normális tartományba esik, ekkor a mitrális annuluson szöveti Doppler technikával mért korai (Ea) és késői (Aa) maximális diasztolés sebességek használata segít a normálistól való elkülönítésben. A legsúlyosabb (grade III) diasztolés funkciózavar a restriktív diasztolés diszfunkció, mely esetében az E/A hányados nagyobb mint 2, a DT pedig rövidebb mint a normál érték²⁷⁴.

A psoriasisos betegek TNF gátló kezelés előtti adatainak és a kontroll csoport adatainak elemzése során az összehasonlítás előtt a vizsgált folyamatos változók (kor, bal kamrai E_A, bal kamrai DT, bal kamrai Ea_aA, jobb kamrai átmérő, jobb pitvari átmérő, TAPSE, jobb kamrai szabad fal csúcssebessége, jobb kamrai Tei index, balkamrai Tei index) tekintetében először azok eloszlását vizsgáltuk Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával. A jobb kamrai és jobb pitvari átmérők eloszlása egyik csoport esetén sem mutatott szignifikáns eltérést a Gauss-eloszlástól (Jk átmérő, jobb pitvar méret), ezért ezen paramétereknek a két csoportban mért átlagát 2 mintás t-próbával hasonlítottuk össze. A többi jellemző értékét a két csoportban nemparaméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze, és az összefoglaló táblázatban középértékeket a mediánnal jellemeztük.

A TNF- α gátlók szívfunkciókra gyakorolt hatásának vizsgálata során a különféle TNF gátlókkal kezelt psoriasisos betegeket egységes csoportként elemeztük, tekintve, hogy az életkor, diagnózis megállapítás kori életkor, valamint a betegség fennállási ideje nem különbözött szignifikánsan a különféle TNF- α gátlókkal kezelt csoportok között. Emellett a normális és a nem normális eloszlású adatok, illetve változások varianciaanalízis, illetve a Kruskal-Wallis-próba szerint nem különböztek szignifikánsan a 3 (infliximab, adalimumab és etanercept) kezelési csoportban. Ez esetben a vizsgált adathalmazt a TNF- α gátló kezelés adására kialakult személyenkénti változások képezték. Első lépésben most is az adatok (a változások) normalitásának ellenőrzése történt Shapiro-Wilk próbával. A bal kamrai Ea_aA, a TAPSE, a jobb kamrai szabadfal systolés csúcssebesség, valamint a bal kamrai és jobb kamrai Tei változása nem tért el a Gauss-eloszlástól, ezért ezek vizsgálatára párosított t-próbát végeztünk. A többi paraméter változásának elemzésére (BMI, bal kamrai E/A, bal kamrai DT, jobb kamrai és pitvari átmérők) nemparaméteres Wilcoxon-próbát végeztünk. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az adatok megoszlásának ábrázolására „box and whiskers”

diagramokat használtunk. A statisztikai elemzésre az IBM SPSS Statistics 22 programcsomagot használtuk.

IV.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Betegek és módszer

A vizsgálat saját kezdeményezésű tudományos célú követéses vizsgálat volt, melyet a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Reumatológiai Szakrendelésén végeztünk, 224 beteg részvételével. A vizsgálatba frissen gondozásba vett 40–95 év közötti primer involúciós osteoporosisban szenvedő betegeket választottunk be, akik aláírták a beleegyező nyilatkozatot. Nem vehettek rész azok a betegek, akik egyéb, a csontdenzitást befolyásoló betegségben (hypothyreosis, hyperthyreosis, primer hyperparathyreosis, malabsorbtios szindróma, reumatoid arthritis, veseelégtelenség, alkoholizmus), a csontsűrűséget befolyásoló gyógyszeres kezelésben (steroidok, tiazidok, antikoagulánsok, protonpumpa gátlók, antiepileptikumok, pajzsmirigyhormonok glitazonok) vagy rosszindulatú daganatban szenvedtek. A vizsgálat során elsőként anamnézis felvétel, illetve fizikális vizsgálat történt. Regisztrálásra került a nem, az életkor, a BMI, a főbb társbetegségek (hypertonia, ischaemiás szívbetegség, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, alkoholizmus stb.) és a múltbéli osteoporotikus törések. Laborvizsgálat során ellenőriztük a szérum Ca, P, AP, TSH és PTH szinteket, illetve a BTM-eket (CTX-I, osteocalcin /OC/ szint). A vérvételek 8 órás éhezést követően reggeli órákban történtek. A szérum PTH, OC és CTX-I mérése elektrokemilumineszcenciás immunoassay segítségével történt (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Az inter-assay variációs koefficiens (CV) a PTH esetén <7% (alsó kimutathatósági határérték 0,127 pmol/L, felső kimutathatósági határérték 530 pmol/L), az OC esetén <4% (alsó kimutathatósági határérték 0,5 µg/L, felső kimutathatósági határérték 300 µg/L), a CTX-I esetén <7% (alsó kimutathatósági határérték 0,010 µg/L, felső kimutathatósági határérték 6 µg/L) volt. The BTM értékeket akkor tekintettük normálisnak, ha a kornak és nemnek megfelelő normál tartományban voltak.

Végül AP irányú DEXA vizsgálat történt a lumbális gerincszakaszon (L1-L4) és a bal femurnyakon. Minden beteg legalább 1000 NE D3-vitamin és 1000 mg Ca pótlásban részesült, a specifikus antiporotikus terápiáról a jelenleg érvényes irányelvek szerint a kezelőorvos saját

belátása alapján döntött. A betegeket random módon két csoportba (szoros kontroll csoport és rutin kezelési csoport) osztottuk az első vizitkor.

A szoros kontroll csoport betegei 3 havonta jelentek meg vizsgálatra. Ennek során minden alkalommal megtörtént a biokémiai markerek vizsgálata, a beteg kikérdezése a gyógyszereszedési szokásairól, valamint felvilágosítása a gyógyszerek pontos szedésének fontosságáról. A második vizittől kezdve a gondozást végző orvos a laboratóriumi leletek eredménye alapján a következő lehetőségek közül választhatott:

1. Amennyiben a PTH és/vagy a CTX-I szintek a normál tartományban voltak, vagy csökkentek a kiindulási értékhez képest csökkentek, akkor a terápiát változatlanul hagyva visszarendelhetette a beteget 3 hónap múlva.

2. Ha a PTH és/vagy a CTX-I szintek a kiindulási értékhez képest emelkedtek, akkor a kezelőorvos saját döntése alapján ismét felhívhatta a beteg figyelmét a pontos gyógyszerelés fontosságára, megemelhette a kalcium, illetve D-vitamin adagját, a kalcium bevitel formájának változtatására tehetett javaslatot, ugyanazon hatóanyag intravénás adását rendelhetette el vagy gyógyszert válthatott azonos vagy eltérő hatástani csoportú szert választva.

A rutin kezelési csoport betegei évente egyszer jelentek meg a szakrendelésen, kalciumból, D-vitaminból és antiporotikumból álló, szakmai protokoll szerinti terápiát kaptak, mely a vizsgálat ideje alatt nem módosult.

Egy év átlagos követési idő után mindkét csoportban ismételt DEXA vizsgálat történt, gondozást végző orvos pedig kikérdezte a beteget a követési idő alatt bekövetkezett törésekre nézve. Mindezek mellett a betegek gyógyszereszedési fegyelmezt is vizsgáltuk olyan módon, hogy az eltelt periódusban az előírt gyógyszerek milyen hányadát nem vette be valamilyen okból kifolyólag. Megfelelőnek akkor tekintettük a compliance-t, ha a beteg az előírt gyógyszerek legalább 80%-át bevette a vizsgált periódus alatt. Ezt követően a nyert adatokat statisztikailag elemeztük.

A statisztikai vizsgálatot IBM SPSS Statistics 22,0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programcsomag segítségével végeztük el. Ennek során null-hipotézisünk az volt, hogy a szoros kontroll csoport betegei a követési idő alatt nagyobb BMD nyereségre tesznek szert és kevesebb törést szenvednek el, mint a rutin módszer szerint gondozott betegek.

A kontroll vizsgálatok gyakorisága alapján (3 hónap és 12 hónap) osztottuk két csoportra a betegeket. A kiinduláskori és a követési idő végén elkészített DEXA vizsgálatok adatai alapján kiszámoltuk a BMD abszolút változását (BMD2-BMD1) illetve a relatív változást

(BMD2/BMD1). A két csoport adatai normalitásának vizsgálatára Shapiro-Wilk-tesztet használtunk. A nem normál eloszlású csoportok adatait Mann-Whitney-teszttel hasonlítottuk össze. Tekintve, hogy a betegek életkora és a követési idő is különbözött a két csoportban, általános lineáris modellel vizsgáltuk a kor, a mérések között eltelt idő, illetve a vizitek gyakoriságának hatását a csontsűrűségek változásaira. Tekintettel arra, hogy a két DEXA között eltelt idő szignifikánsan befolyásolta az eredményeket, csak azoknak a betegeknek az adatait elemeztük a továbbiakban, akiknek követési ideje nem haladta meg a 24 hónapot, így módon a követési idő már nem volt szignifikánsan különböző a két csoportban. A terápiára alkalmazott gyógyszerek okozta potenciális inhomogenitás kizárására a statisztikai elemzést a raloxifen kezelésben részesülők kizárása után is megismételtük, így a végső elemzésbe a szoros kontroll csoport betegei közül 103 beteg került be.

Az adatok megoszlásának ábrázolására gyakorisági hisztogramot, illetve doboz („box and whiskers”) diagramot használtunk. A statisztikai vizsgálatok eredményét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a változások statisztikai valószínűsége nem lépte túl a 0,05-öt (a véletlen ugyanilyen változásokat 5%-os valószínűséggel produkálna).

V. EREDMÉNYEK

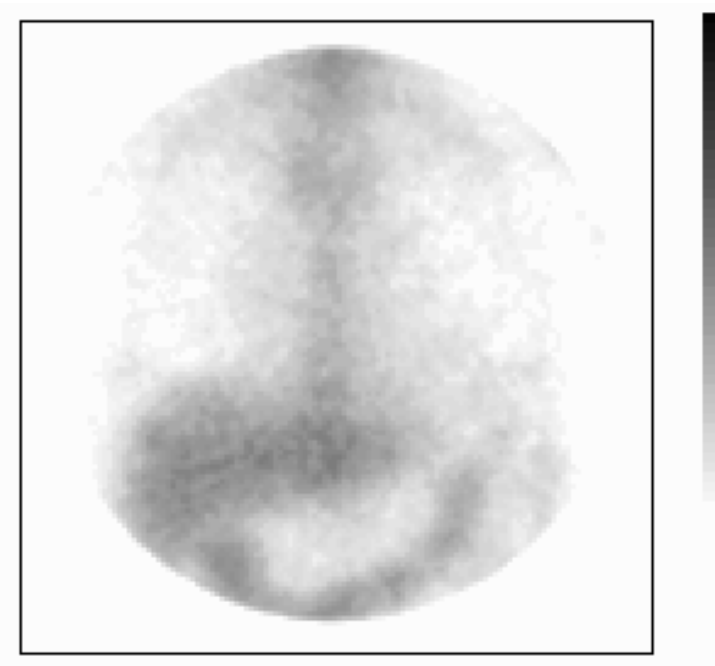
V.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

V.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

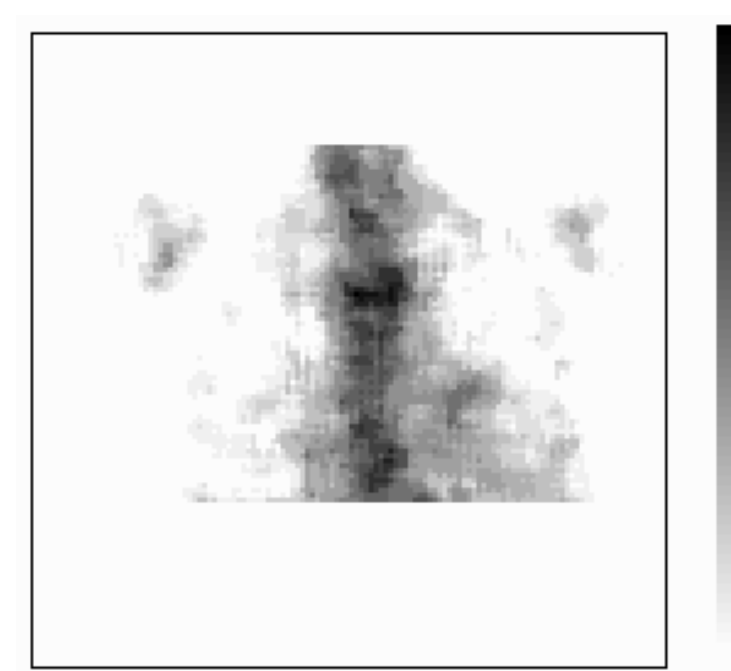
V.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata

Fokozott radiofarmakon felvételt 5 sclerodermás beteg esetében találtunk. 1 esetben gyengén pozitívnak **(V.1. Ábra)**, 4 esetben egyértelműen pozitívnak (az intenzitás a sternumával közel megegyező) **(V.2. Ábra)**, minősítettük a radiogallium felvételt.

V.1. Ábra. Myocardium Ga-67-citrát szcintigráfia. A mellkas anterior nézetű simított képén a szív vetületében kisfokú radiofarmakon halmozás figyelhető meg.



V.2. Ábra. Myocardium Ga-67 szcintigráfia. A mellkas anterior nézetű Metz-szűrt képén a szív vetületében kifejezett radiofarmakon halmozás figyelhető meg.



A pozitívnak minősített esetek közül 3 tartozott a diffúz sclerodermás csoportba (IV.1. Táblázat). Az átlagos követési idő, illetve a betegség fennállásának átlagos időtartama a pozitív

és negatív esetekben hasonló volt. A pozitív csoportba tartozók életkora viszont szignifikánsan magasabb volt (60.8 ± 5.0 év) a negatív csoportba tartozókénál (44.6 ± 10.7 év) ($p < 0.007$ t próbával). A betegség előrehaladottabb életkorban kezdődött a pozitív esetekben (54.6 ± 9.5 év) szemben a negatív esetek fiatalabb, a betegség diagnózisának felállítása kori életkorával (35.3 ± 10.4 év). A bőr érintettségének kiterjedtsége nem különbözött a pozitív és negatív csoportban. A pozitív csoportba tartozók egyikében sem észleltünk myositisre utaló klinikai, illetve laboratóriumi tüneteket.

Myocardiális necrosisra jellemző CK, illetve LDH enzim emelkedést, illetve akut myocarditisre jellemző klinikai és/vagy EKG elváltozást egy esetben sem találtunk, echocardiográfiás vizsgálattal pedig nem volt észlelhető pericarditisre jellemző eltérés. Továbbmenve a szisztolés és diasztolés funkcióra jellemző paraméterek (beleértve a végszisztolés és végdiasztolés térfogatokat, az ejekciós frakciót, a frakcionális rövidülést és az izometriás relaxációt) nem különböztek a pozitív és a negatív csoportban. Az E/A arány szintén hasonló volt mindkét csoportban. Az 5 pozitívnak minősített betegnél elvégzett MRI vizsgálat nem igazolt mediasztinális nyirokcsomó megnagyobbodást, ami potenciálisan félreértelmezhető szcintigráfiás lelethez vezethetett volna.

V.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

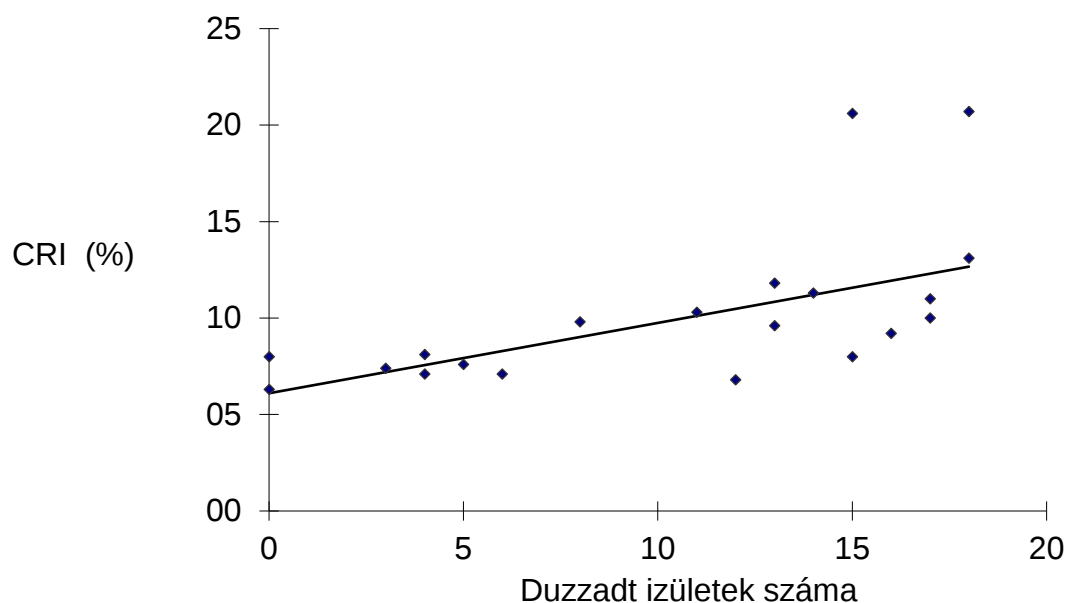
V.1.1.2.1 A reumatoid arthritis betegség aktivitásának Tc99m HMPAO leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

A betegpopulációban talált átlagos DAS score viszonylag magas (4.7 ± 1.1) volt. A betegek túlnyomó többségében érdemi aktivitás fokozódás csak a kezek és a lábak kis ízületeinek, illetve a csuklóknak és bokáknak megfelelően volt megfigyelhető, ezért ezen régiókra számoltuk ki a regionális radiofarmakon felvétel értékét.

A Tc99m jelzett leukocyta akkumulációjának mértéke (kumulatív radiofarmakon felvételi index) sem a betegek életkorával, nemével, sem a betegség fennállásának időtartamával, sem a beteg saját, általános állapotának súlyosságára vonatkozó 100 mm-es vizuális analóg skálán mért véleményével, illetve egyetlen laboratóriumi paraméterrel sem mutatott statisztikailag jelentős összefüggést. Egyértelműen szignifikáns összefüggés volt viszont ($p < 0.01$) a kezek és

lábak regionális radiofarmakon felvételének mértékéből adódó kumulatív index (CRI) és a duzzadt ízületek száma között (V.3. Ábra).

V.3. Ábra. A kumulatív radiofarmakon felvételi index (CRI) és a duzzadt ízületek száma



V.1.1.2.2. A Tc99m jelzett antigranulocita szcintigráfia szerepe korai reumatoid arthritises betegekben

A vizsgálat kezdetén a kezek MRI vizsgálata során észlelhető erózió score $25,11 \pm 12,82$, a kezdeti synovitis score $4,32 \pm 4,02$, a szcintigráfias vizsgálat során pedig a kezek CRI indexe $0,15 \pm 0,12$ volt.

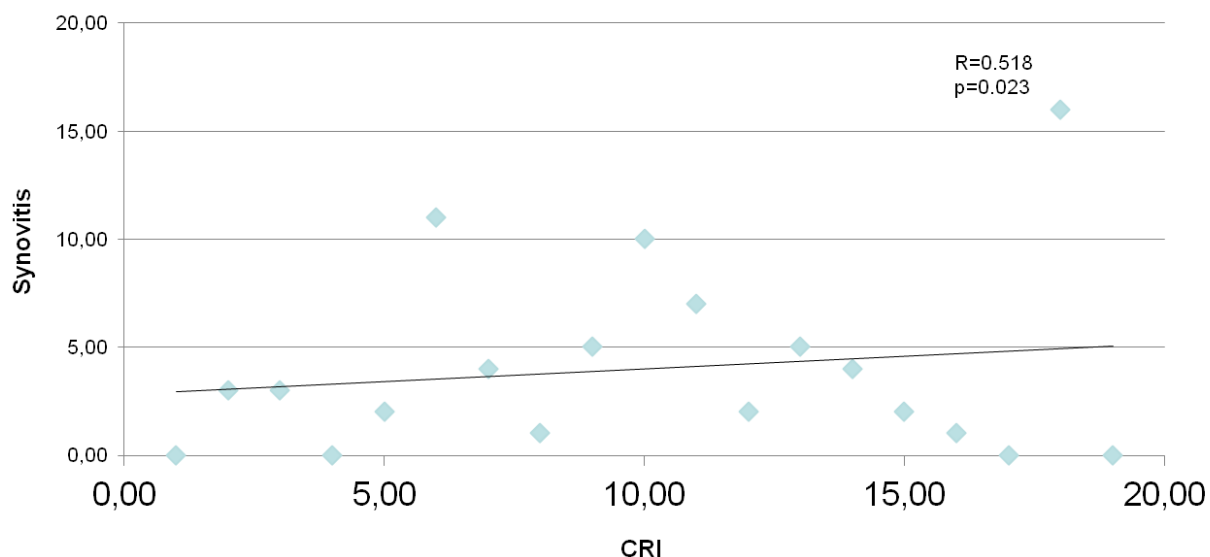
A $13,26 \pm 2,52$ hónapos követési idő elteltével az MRI vizsgálattal mért erózió score $43,11 \pm 22,23$ -nak, a synovitis score pedig $5,32 \pm 6,16$ -nak adódott.

Statisztikailag értékelhető korrelációt nem találtunk a betegek életkora, neme, betegség fennállási ideje, a reumatoid faktor pozitivitás és az eróziók kifejlődése között.

Ugyanakkor közepesen erős összefüggés mutatkozott a betegség aktivitása (DAS28) és a kezdeti synovitis score ($\kappa=0,622$, $p=0,042$) között. Az újabb eróziók kialakulása összefüggött a kiinduláskori erózió score-ral ($\kappa=0,523$, $p=0,022$) és az anti CCP pozitivitással ($p=0,021$).

A szcintigráfias vizsgálattal mért CRI index összefüggött az anti-CCP pozitivitással ($p=0,048$) valamint a kiinduláskori MRI synovitis score-ral ($\kappa=0,518$, $p=0,023$) (V.4. Ábra), de nem mutatott kapcsolatot az 1 év követési idő alatt kifejlődött eróziók mértékével.

V.4. Ábra A CRI index és a betegség aktivitásának összefüggése

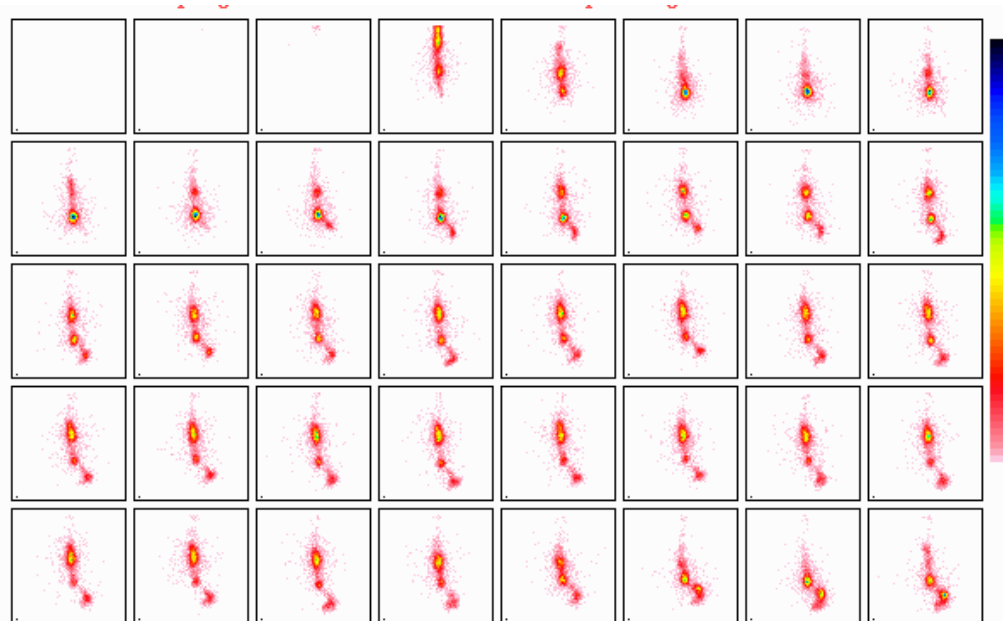


V.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfias vizsgálatok reumatológiai kórképekben

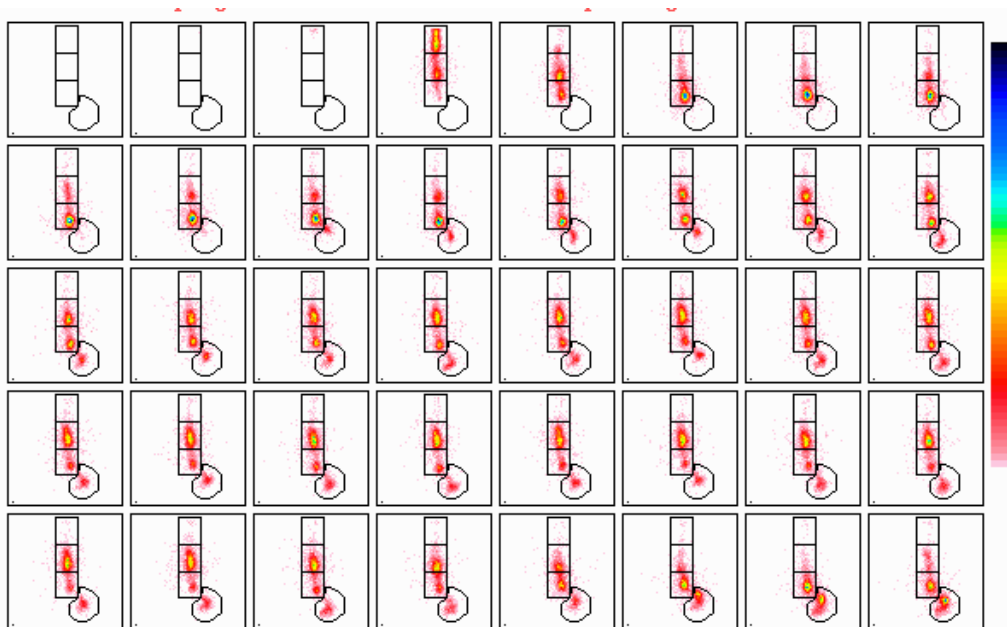
V.1.2.1. A nyelőcső motilitás zavarainak nyelőcső szcintigráfias vizsgálata kevert kötőszöveti betegségben

A radiofarmakon oesophagealis tranzitidejének nyomon követése kapcsán a nyelőcső-tranzit megnyúlását a betegek 59%-ában észleltük (V.5.-V.7. Ábra).

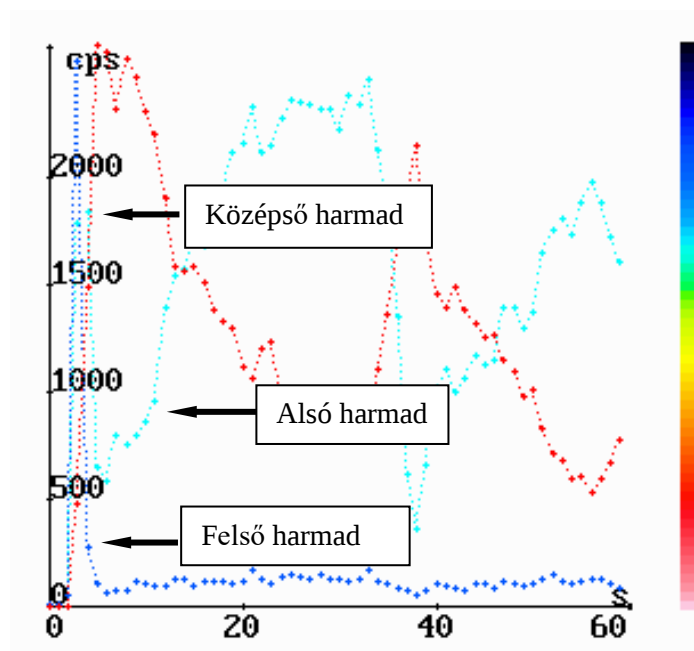
V.5. Ábra. A lassult, a nyelvőcső alsó és középső harmada közötti retrográd mozgással járó nyelvőcső tranzit primer képei.



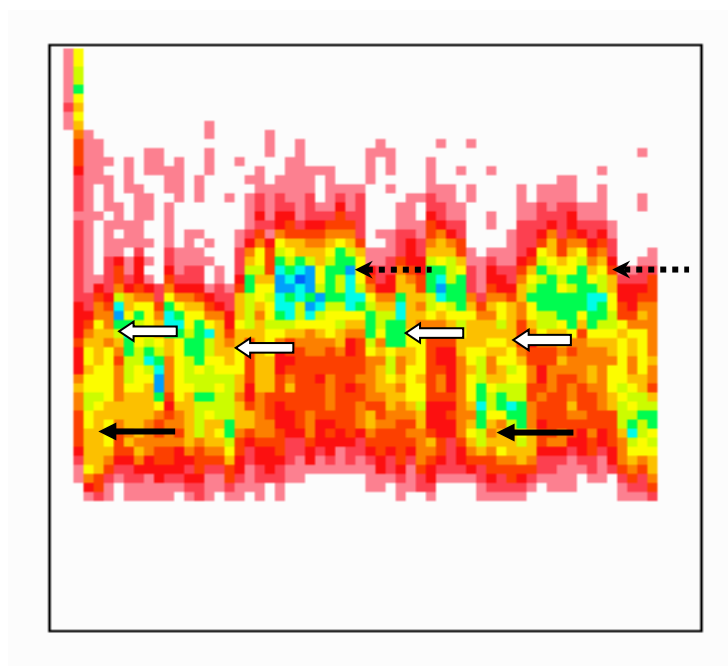
V.6. Ábra. A lassult, a nyelvőcső alsó és középső harmada közötti retrográd mozgással járó nyelvőcső tranzit primer képei a nyelvőcsőtest felső-középső-alsó harmadára és a gyomorfundusra kijelölt ROI-kkal.



5.7. Ábra. Lassult, az alsó és középső nyelőcső szakasz közötti retrográd, illetve ingamozgással járó nyelőcső tranzit görbék. Látható, hogy a középső és alsó harmadot jelképező görbék több alkalommal metszik egymást.



V.7. Ábra. Lassult, a nyelőcső alsó és középső harmada közötti retrográd mozgással járó nyelőcső tranzit. A parametrikus képen láthatók az alsó (nyíl) és a középső (szaggatott nyíl) szakaszt reprezentáló sávok közötti „lépcsőképződés” (üres nyilak), mely az ingamozgásra jellemző mintázat.



A gastrografinos nyeletéses röntgen-vizsgálat során 54%-ban találtunk motilitászavart. A 13 klinikailag is dysphagiás beteg esetén mindkét módszer 8-8 betegnél jelzett pozitivitást. Összevetettük a nyelőcső szcintigráfiás és a nyeletéses röntgen-vizsgálat során kapott eltéréseket, melyet a 5.1. Táblázat szemléltet. A két jellemző közötti összefüggés a Fisher-féle exact teszt szerint nem volt szignifikáns.

5.1. Táblázat. A nyelőcső szcintigráfia és a nyeletéses rtg vizsgálat összehasonlítása

	Pozitív scan	Negatív scan
Pozitív rtg	N=7	N=5
Negatív rtg	N=6	N=4

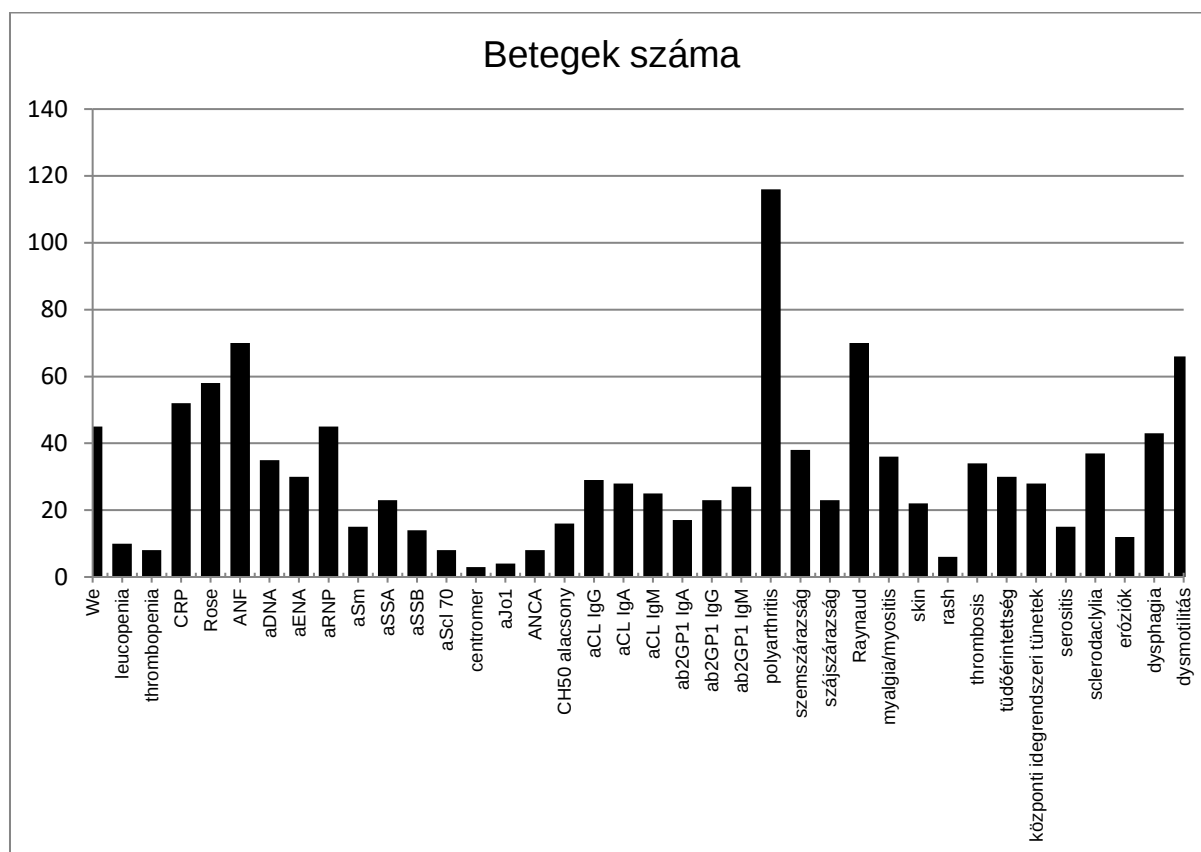
Azon betegeknél, akiknél a radioizotópos vizsgálat során megnyúlt tranzitidőt észleltünk, a betegség felfedezésekor fennálló átlagos életkor $41,3 \pm 11,9$ év volt, ami szignifikánsan magasabb volt, mint a normális nyelőcső tranzittal rendelkezőknél ($38,5 \pm 9,8$ év). A többi klinikai, illetve laboratóriumi paraméterrel nem sikerült statisztikailag szignifikáns összefüggést találnunk, valószínűleg a viszonylag kicsiny esetszám miatt.

V.1.2.1. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)

A vizsgált és követett 145 beteg kiinduláskori klinikai és laboratóriumi adatait az V.8. Ábra mutatja be. Polyarthritist 116 (80%), Raynaud jelenséget 70 (48,3 %), dysphagiát 43 (29,6%), xerophtalmiát 38 (26,2%), sclerodactyliát 37 (25,5%), myalgiát/myositist és oesophagitist 36-36 (24,8%-24,8%), thrombosist 34 (23,4%), tüdőérintettséget 30 (20,7%), központi idegrendszeri tüneteket 28 (19,3%), neuropathiát 24 (16,6%), xerostomiát 23 (15,9%), bőrtüneteket 22 (15,2%), serositist 15 (10,3%) a kezek és lábak Rtg vizsgálata során eróziókat 12 (8,3%) esetben észleltünk. Ami a laboratóriumi/immunlaboratóriumi tüneteket illeti, ANA pozitivitást 70 (48,3%), Waaler-Rose pozitivitást 58 (40%), emelkedett CRP szintet 52 (35,9%), fokozott We értéket és aRNP pozitivitást 45-45 (31-31%), aDNA pozitivitást 35 (24,1%), aENA pozitivitást 30 (20,7%), aCL IgG pozitivitást 29 (20%), aCL IgA pozitivitást 28 (19,3%), a β 2GP1 IgM pozitivitást (18,6%), a β 2GP1 IgA pozitivitást 17 (11,7%), aCL IgM pozitivitást 25 (17,2%),

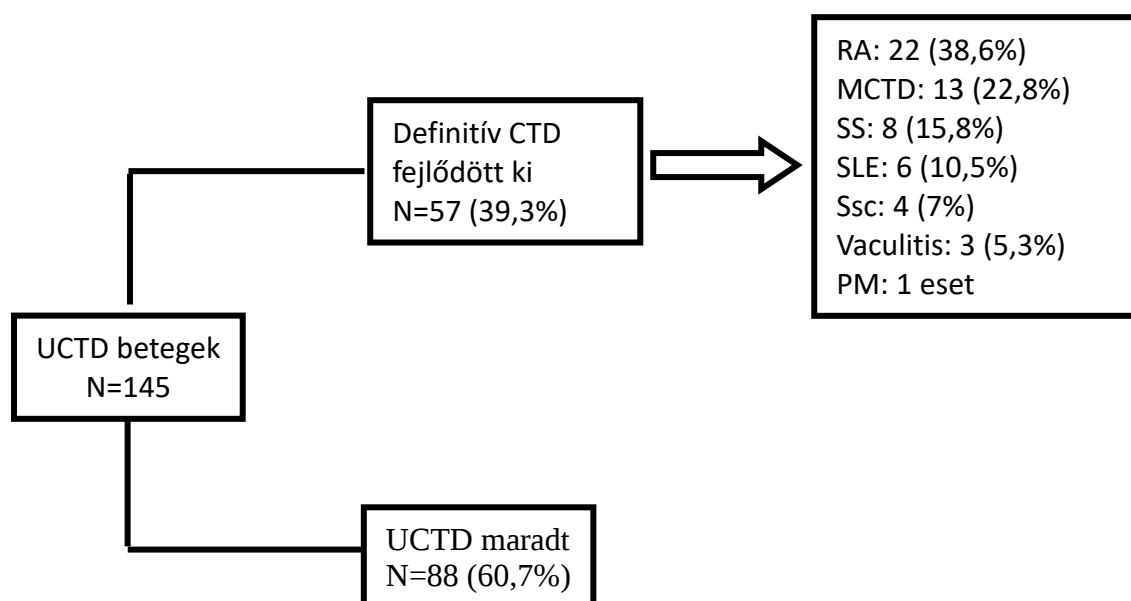
a β 2GP1 IgG pozitivitást és aSSA pozitivitást 24-24 (16,5-16,5%), aSSB pozitivitást 14 (9,7%), alacsony CH50 szintet 16 (11%), aSm pozitivitást 15 (10,3%), leucopeniát 11 (7,6%), thrombopeniát, aScl70 pozitivitást és ANCA pozitivitást 8-8-8 (5,5-5,5-5,5%), antiJo1 pozitivitást 4, anticentromer pozitivitást 3 esetben találtunk.

V.8. Ábra A megfigyelt és követett 145 beteg klinikai és laboratóriumi adatai



Az átlagosan 2 év követési idő alatt 57 betegnél fejlődött ki CTD, ez a betegek 39,3%-ának felelt meg (V.9.Ábra). Ezen betegk közül 22 esetben (38,6%) RA , 13 esetben (22,8%) MCTD, 8 esetben (15,8%) SS, 6 esetben (10,5%) SLE, 4 esetben (7 %) PSS, 3 esetben (5,3%) szisztémás vasculitis és 1 esetben PM.

V.9. Ábra A definitív CTD-be átment betegek megoszlása



A nyelőcső szcintigráfia prediktív értéke CTD-be való átmenetre

A vizsgálat kezdetén nyelőcső szcintigráfiával kimutatható motilitászavar 66 esetben (45,5%-ban) volt kimutatható (V.8. Ábra), ezek közül 47 beteg (71,2%) teljesen tünetmentes volt.

Az 57 UCTD beteg közül akinél definitív CTD fejlődött 33 betegnél (57,9%) míg az UCTD stádiumban maradt "stabil UCTD" betegeknél 37,5%-ban (n=33) volt kimutatható szcintigráfiás motilitászavar. Másként fogalmazva, a stabil UCTD populáció 88 betegének nagy részénél 55 esetben (62,5%) volt negatív a nyelőcső szcintigráfia. A szcintigráfiás pozitivitás esetén a CTD-be való átmenetre való esélyhányadost (OR) a Fisher-féle exact teszt alapján 2,292-nek, (CI:1,160-4,525; p=0,0178), a pozitív prediktív értéket 42,8%-nak, a negatív prediktív értéket pedig 73,3%-nak találtuk.

A szcintigráfiás motilitászavar jelenléte emellett statisztikailag szignifikáns korrelált az ANA, az anti-cardiolipin IgA, az anti-β2glycoprotein1 IgM autoantitest pozitivitással valamint a bőrtünetek (rash) jelenlétével (V.2. Táblázat).

V.2. Táblázat A klinikai és laboratóriumi paraméterek és a szcintigráfias adatok közötti összefüggések

Paraméter	Szignifikancia
ANA	0,006
Rash	0,02
Anti β 2 GPI IgM	0,039
Anti-Cardiolipin IgA	0,046

V.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

V.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

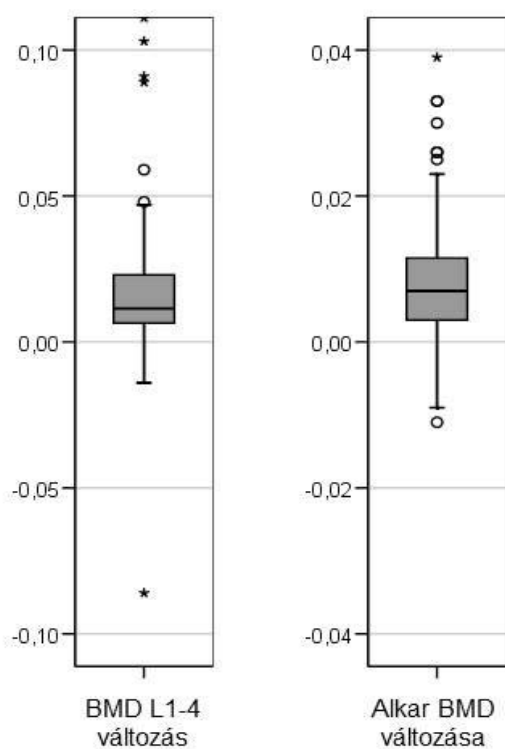
V.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával

BMD változások az átlagosan egy éves alfacalcidol kezelést követően

Az átlagosan $396,5 \pm 21,3$ napig tartó, 70 mg/hét alendronát és napi 0,5 μ g alfacalcidol kombinációjával végzett kezelés után a következő változásokat figyeltük meg (medián értékek): az alkari BMD $0,007 \text{ g/cm}^2$, a lumbalis gerinc (L_{1-4}) BMD pedig $0,0115 \text{ g/cm}^2$ értékkel növekedett. A relatív, százalékos változások a két mérési helyen 2,18% illetve 1,38%-nak adódtak. A femurnyak BMD értékek szignifikáns változást nem mutattak a vizsgálat ideje alatt. Az L gerinc és disztális radius BMD átlagosan egy év követési idő alatti változásait az V.10. Ábra szemlélteti.

A denzitometriás értékek (mind a BMD mind a T-score vonatkozásában) az induláskori értékekkel összehasonlítva a követési idő elteltével statisztikailag szignifikáns mértékben javultak (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0,001$).

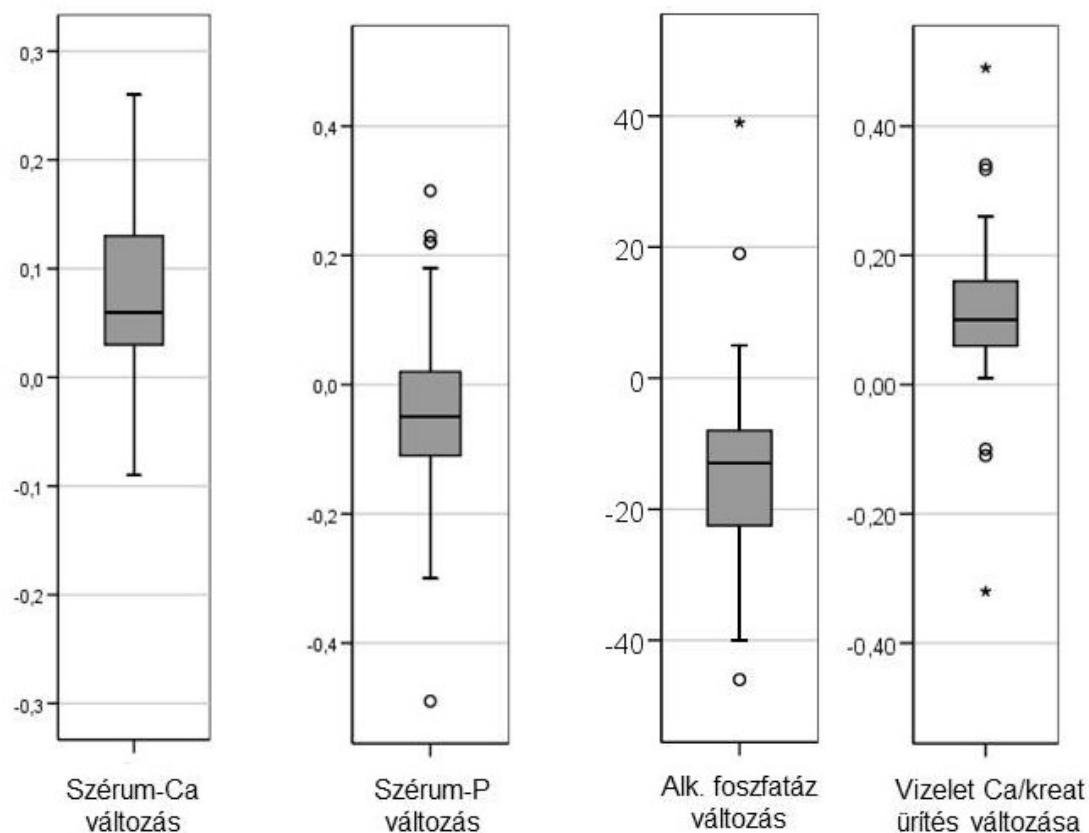
V.10. Ábra A BMD változásai egy év követési idő után



A kémiai labor paraméterek változásai az átlagosan egy éves alfacalcidol kezelést követően

Az induláskori szérumban mért Ca szintek átlaga 2,341 mmol/l (SD 0,106 mmol/l), a foszfor szinteké 1,181 mmol/l (SD 0,169 mmol/l) volt, a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin ürítés aránya pedig átlagosan 0,252 (SD 0,161) volt. Egy év kezelés után a szérumban mért Ca szint átlagosan 0,06 mmol/l-rel csökkent, a reggeli első vizeletben mért Ca/creatinin arány 0,1 értékkel növekedett, míg a szérumban mért P szint 0,05 mmol/l-rel csökkent. Az észlelt változások statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0,001$). Szintén szignifikánsan, bár klinikailag nem jelentős mértékben (átlagosan 13 U/l-rel) csökkent a szérumban mért alkalikus foszfatáz enzim szintje a követési idő elteltével (V.11. Ábra).

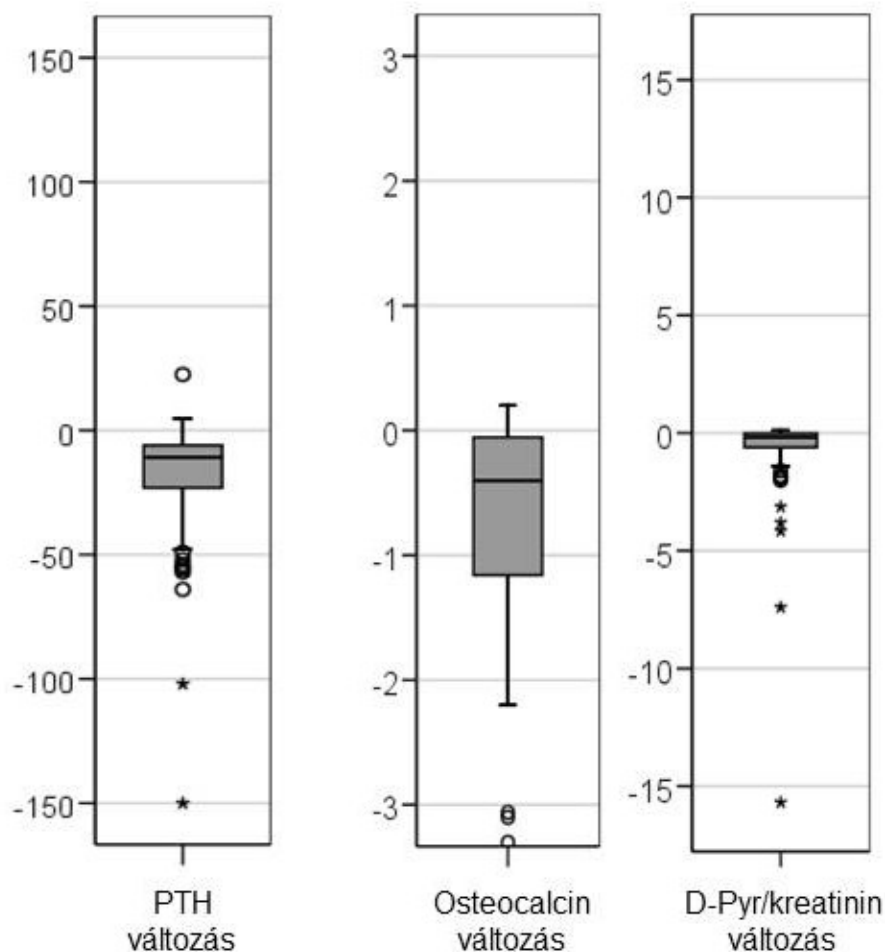
V.11. Ábra A szérumban Ca, foszfor, alkalikus foszfatáz szint és a reggeli első vizeletben mért Ca/kreatinin arány változásai a vizsgálat egy éve után



A csontanyagcsere biokémiai paramétereiben észlelt változások az átlagosan egy éves alfacalcidol kezelést követően

A szérumban parathormon (PTH) szintje várakozásainknak megfelelően alakult. Induláskor magasabb PTH értékeket 32 beteg esetén mértünk, ez a szám a vizsgálat egy éve alatt 16-ra csökkent. A szérumban PTH szintje a vizsgálat végére szignifikánsan alacsonyabb volt (az átlagos változás -10,7 pg/ml volt). A szérumban osteocalcin szint átlagosan 0,4 ng/ml értékkel, a vizelet D-Pyr/creatinine arány 0,2 nmol/mmol értékkel csökkent (V.12. Ábra). Bár ezen értékek elég jelentős szórást mutatnak, a változásokat statisztikailag szignifikánsnak találtuk (Wilcoxon's signed rank test, $p < 0,001$).

V.12. Ábra A szérumban parathormon, osteocalcin szint (ng/ml) és a vizelet deoxypyridinolin keresztkötés/creatinin (D-Pyr/creatinin, nmol/mmol) változásai a követési idő végére



Mellékhatások, újabb törések

3 esetben észleltünk enyhe, 3 mmol/l-t el nem érő hypercalcaemiát, egyéb klinikailag jelentős mellékhatást nem találtunk.

Amint fentebb említettük, 10 beteg anamnézisében szerepelt legalább egy prevalens csigolya vagy kis traumára bekövetkezett perifériás törés. 4 új vertebrális törést és 2 perifériás törést (mindkettő csuklótáji) regisztráltunk a követési idő alatt, a vertebrális törések közül 2 olyan betegben következett be, amely már rendelkezett prevalens csigolyatöréssel.

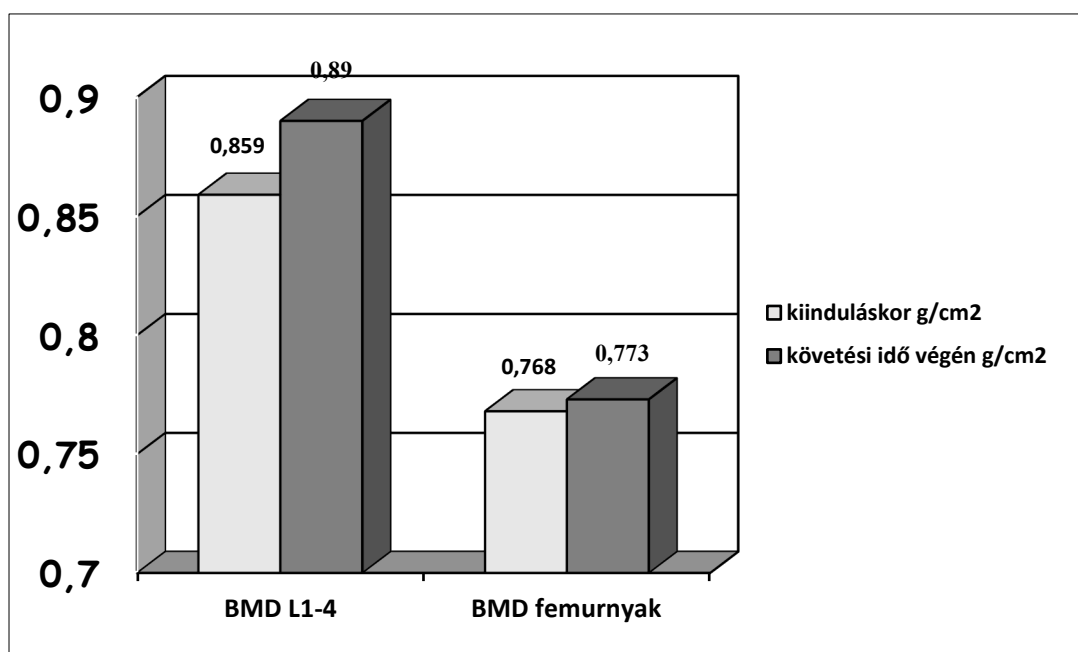
V.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására

A PTH szintek és a csontdenzitás változásai a követési idő alatt

Összesen 112 beteg esetében mértünk a gondozásba vételkor normális parathormonszintet, 26 esetben volt a PTH a normál tartomány fölött volt. Az L1-L4 csigolyák valamint a bal femurnyak AP irányú DEXA vizsgálattal mért BMD értéke kiinduláskor $0,854 \pm 0,108 \text{ g/cm}^2$ valamint $0,768 \pm 0,115 \text{ g/cm}^2$ volt.

Átlagosan 1 év követési idő után az adekvát kezelés mellett mind a lumbalis gerincszakaszon, mind a femurnyakon mért csontdenzitás emelkedett. A lumbalis szakaszon a BMD $0,890 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek, a femurnyakon mérve pedig $0,773 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek adódott, azaz a lumbalis szakaszon $0,036 \text{ g/cm}^2$, míg a femurnyakon $0,005 \text{ g/cm}^2$ volt az átlagos BMD-nyereség (V.13. Ábra).

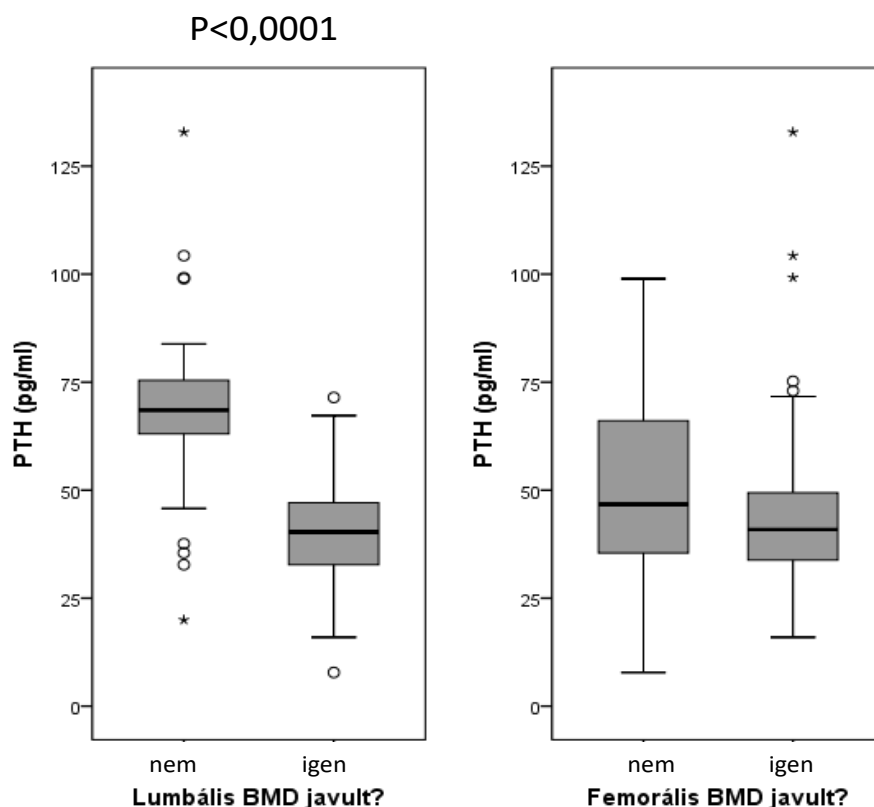
V.13. Ábra A csontdenzitás átlagos változása (g/cm^2) a lumbális (L1-L4) gerincszakaszon illetve a bal femurnyakon mérve a követési idő során



Mivel mind a négy csontsűrűséget jellemző változó (lumbális és femorális, BMD és T-score) szerinti javuló és romló csontsűrűségű részcsoporthoz legalább az egyiknek a PTH értékei nem normális eloszlásúak a Kolmogorov-Szmirnov próba szerint, a PTH-értékek összehasonlítását nemparaméteres Mann-Whitney próbával végeztük.

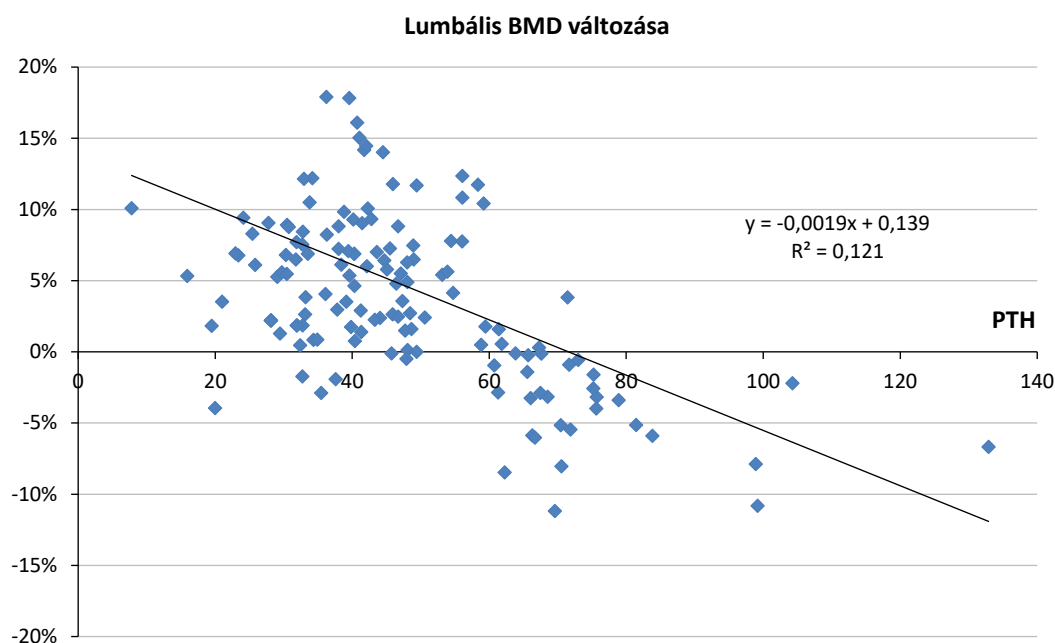
A Mann-Whitney próba eredménye szerint a romló és nem romló lumbális csontsűrűségű csoport (akár a BMD, akár T-score szerint végezzük a csoportalkotást) kiinduló PTH-értékei szignifikánsan különböztek ($p < 0,0001$). Ha viszont a csoportokat a femorális csontsűrűség változása szerint alakítottuk ki (akár a BMD, akár T-score alapján), a PTH értékek nem különböztek szignifikánsan (V.14. Ábra).

V.14. Ábra A javuló és romló csontdenzitású csoport kiinduláskori PTH értékei „box and whiskers” diagrammon ábrázolva. 0: romló BMD, 1:javuló BMD.



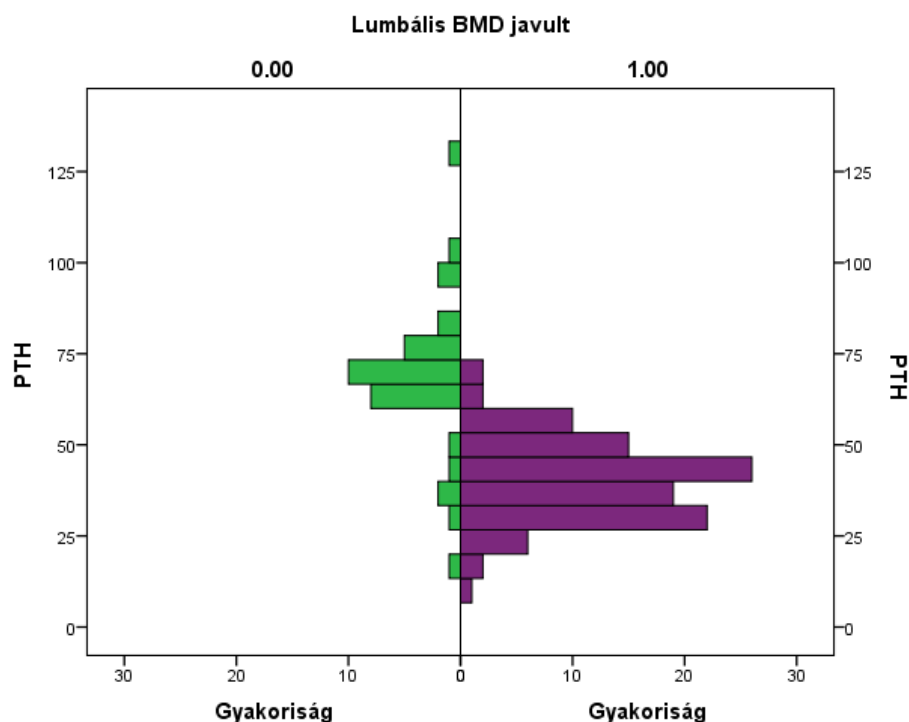
Az általános lineáris modellben a lumbális gerinc BMD relatív változása erősen szignifikáns függést mutatott a kiindulási PTH szinttel ($p < 0,0001$) (V.15. Ábra). A femurnyak esetében a BMD változás és a kiinduláskori szérum PTH szint között szignifikáns összefüggést nem találtunk. Egyéb változók (kor és a nem) és a BMD változás között szignifikáns összefüggést szintén nem találtunk ($p > 0,05$).

V.15. Ábra A kiinduláskori PTH szint és a lumbális BMD százalékos változásának összefüggése



Abból a célból, hogy megtaláljuk a kiindulási PTH szint prognosztikai szempontból optimális határértékét, amely leginkább elválasztja a romló és javuló lumbális csontsűrűségű csoportot gyakorisági hisztogrammot készítettünk. Ennek alapján amennyiben a PTH értéket 5 pg/ml egységenkénti bontásban ábrázoltuk, a lumbális gerincen ez a 60-as pg/ml értéknek felelt meg (V.16. Ábra). A femurnyak esetében a gyakorisági hisztogram a javuló és romló csontsűrűségű csoport között érdemi különbséget nem igazolt.

V.16. Ábra A lumbális gerincen mért csontdenzitás alapján a kezelésre javuló és romló csoportok PTH-értékeinek gyakorisági hisztogramja



Törések bekövetkezése a követési idő alatt

A vizsgálat ideje alatt 1 esetben észleltünk újonnan bekövetkezett vertebrális, 5 esetben pedig perifériás törést.

V.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

V.2.2.1. Az alfacalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

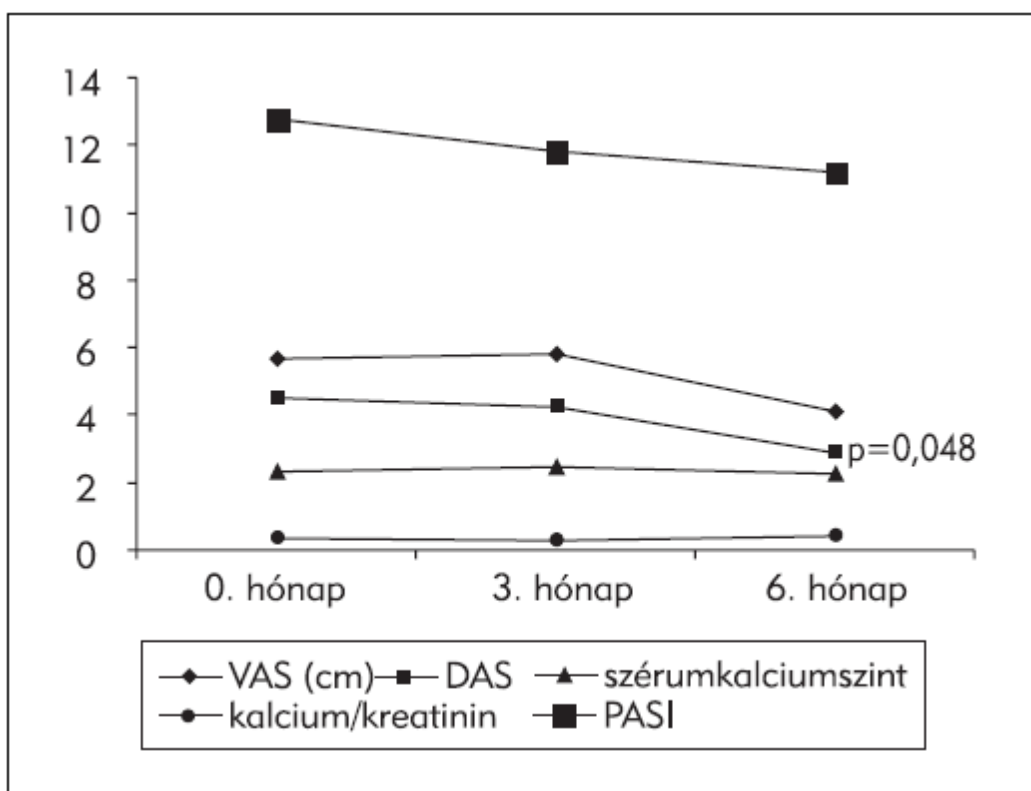
Klinikai hatások

A vizsgált 19 beteg demográfiai adatai némileg különböztek egymástól. A kezelt (osteopeniás) csoport összességében idősebb volt (60 ± 8 év) mint a kontroll csoport (53 ± 13 év), a különbséget azzal magyarázzuk, hogy a kor előrehaladásával a csökkent csonttömeg prevalenciája magasabb, ami azt is jelenti, hogy az idősebb betegek nagyobb eséllyel kerültek a kezelt csoportba. Mindezekel együtt azt gondoljuk, hogy az életkorbeli különbség nem befolyásolta szignifikánsan a betegek immunológiai státuszát. A Ps fennállási ideje rövidebb volt a kezelt, mint a kontroll csoportban (15 ± 11 vs. 21 ± 8 év), az arthritises tünetek fennállási idejében viszont már nem volt lényeges különbség ($7,7 \pm 6$ vs. $8, \pm 1,4$ év).

A vizsgálat kezdetén a betegség specifikus klinikai (VAS, PASI, DAS28) és laboratóriumi adatok nem különböztek jelentősen a kezelt és a kontrollcsoportban. A VAS-index átlagosan $5,67 \pm 1,7$ cm vs. $5,96 \pm 2,05$ cm, a DAS28 $4,54 \pm 1,09$ vs. $4,91 \pm 2,1$ és a PASI-pontszám $12,8 \pm 4,26$ vs. $11,9 \pm 4,42$, a szérum kalciumszintje $2,34 \pm 0,1$ mmol/l vs. $2,29 \pm 0,06$ mmol/l, a vizelet Ca/kreatinin arány $0,33 \pm 0,19$ vs. $0,25 \pm 0,29$ volt a kezelt, illetve a kontroll ágban.

A vizsgálat hat hónapja alatt a kezelt csoportban a DAS28 folyamatos csökkenését észleltük ($p=0,048$ az első és a harmadik vizit között) míg a kontrollcsoportban az ízületi betegség aktivitása szignifikánsan nem változott. A többi klinikai és rutin laboratóriumi paraméterben (beleértve a szérumkalciumszintet és a vizelettel történő kalcium ürítést) érdemi eltérést nem találtunk a vizsgálat során (V.17. Ábra).

V.17. Ábra Az alfacalcidollal kezelt betegek klinikai adatainak változása a vizsgálat ideje alatt



Immunlaboratóriumi változások

A két csoport kiinduláskori immunológiai paramétereinek között érdemi különbség nem volt kimutatható.

A kezelt csoport immunlaboratóriumi paramétereinek alakulását a vizsgálat időtartama alatt az V.3.Táblázat, a kontrollcsoportét pedig az V.4.Táblázat mutatja be.

V.3.Táblázat Az alfacalcidollal kezelt betegek immunlaboratóriumi adatai a vizsgálat ideje alatt

	0. hónap	3. hónap	6. hónap	P*
CD3+ sejtek (%)	68,5±6,19	68±6,14	66,8±4,87	n.s.
CD4+ sejtek (%)	42,5±5,68	47±8,37	42,8±9,15	n.s.
CD8+ sejtek (%)	22,7±9,73	17,71±9,91	21,4±5,94	n.s.
CD19+ sejtek (%)	9,1±3,03	10,8±4,78	10,2±3,03	n.s.
CD56+ sejtek (%)	19±6,04	16,43±6,7	18±4,42	n.s.
CD3+/HLADR+ sejtek (%)	3,5±2,59	2,14±0,9	4±3,32	n.s.
CD3+/CD69+ sejtek (%)	1,54±1,15	0,56±0,33	1,52±0,51	p=0,048
CD14+/CD16- sejtek (%)	33,73±11,09	31,6±7,4	40,68±19,16	n.s.
CD14+/CD16+ sejtek (%)	19,26±13,45	28,39±6,98	35,08±16,76	n.s.
CD4/IFNγ+ sejtek (%)	8,95±2,76	9,83±3,02	10,12±4,21	n.s.
CD4/IL-4+ sejtek (%)	0,23±0,26	0,15±0,14	0,16±0,08	n.s.
CD8/IFNγ+ sejtek (%)	7,6±3,44	4,34±3,02	6,3±3,03	p=0,047
CD8/IL-4+ sejtek (%)	0,05±0,03	0,04±0,02	0,06±0,05	n.s.
CD4/CD25 bright sejtek (%)	2,69±1,69	2,19±1,01	1,9±0,83	n.s.
Szolúbilis IFNγ (pg/ml)	34,34±25,1	5,47±4	36,22±21,22	p=0,037
Szolúbilis IL-4 (pg/ml)	5,32±11,02	11,7±16,6	5,16±15,6	n.s.
Szolúbilis IL-10 (pg/ml)	8,52±7,09	9,3±10,0	4,5±14,6	n.s.

* p-érték a 0. és 3. hónapban mért paraméterek között
n.s.: nem szignifikáns

V.4.Táblázat A kontroll csoport immunlaboratóriumi adatai a vizsgálat ideje alatt

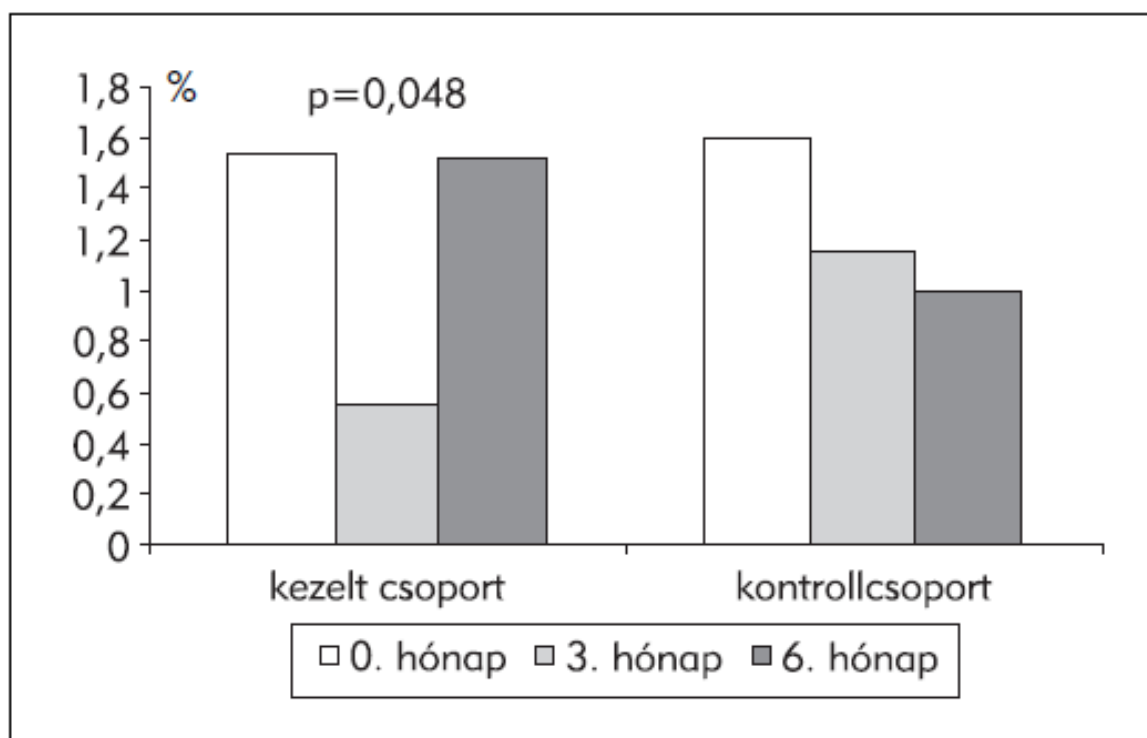
	0. hónap	3. hónap	6. hónap	P*
CD3+ sejtek (%)	73,3±5,48	68,4±7,33	68±12,9	n.s.
CD4+ sejtek (%)	51,44±3,17	49,2±5,54	50,2±2,77	n.s.
CD8+ sejtek (%)	17,78±3,63	16,2±4,6	15±7,87	n.s.
CD19+ sejtek (%)	11,56±6,82	15,4±6,23	15,2±5,67	n.s.
CD56+ sejtek (%)	16±11,26	12,4±6,15	12,4±5,41	n.s.
CD3+/HLADR+ sejtek (%)	4,22±2,77	2,88±2,47	2,8±2,49	n.s.
CD3+/CD69+ sejtek (%)	1,88±1,39	1,16±0,86	1±0,47	n.s.
CD14+/CD16- sejtek (%)	47,1±8,96	47,76±21,33	39,06±24,46	n.s.
CD14+/CD16+ sejtek (%)	19,77±6,02	15,7±8,46	33,3±23,31	n.s.
CD4/IFN γ + sejtek (%)	10,94±7,33	12,85±3,02	11,17±7,35	n.s.
CD4/IL-4+ sejtek (%)	0,23±0,21	0,25±0,35	0,13±0,11	n.s.
CD8/IFN γ + sejtek (%)	6,16±3,22	6,66±4,14	4,93±3,92	n.s.
CD8/IL-4+ sejtek (%)	0,06±0,06	0,07±0,01	0,05±0,04	n.s.
CD4/CD25 bright sejtek (%)	2,46±0,75	2,07±1,27	2,09±2,51	n.s.
Szolúbilis IFN γ (pg/ml)	26,32±15,1	15,86±11,4	21,14±18,22	n.s.
Szolúbilis IL-4 (pg/ml)	4,44±4,42	5,38±7,95	3,96±4,01	n.s.
Szolúbilis IL-10 (pg/ml)	5,53±7,69	3,23±5,69	2,68±4,39	n.s.

* p-érték 0. és 3. hónapban mért paraméterek között
n.s.: nem szignifikáns

A kezelt csoport adatait áttekintve a következő eredményeket kaptuk:

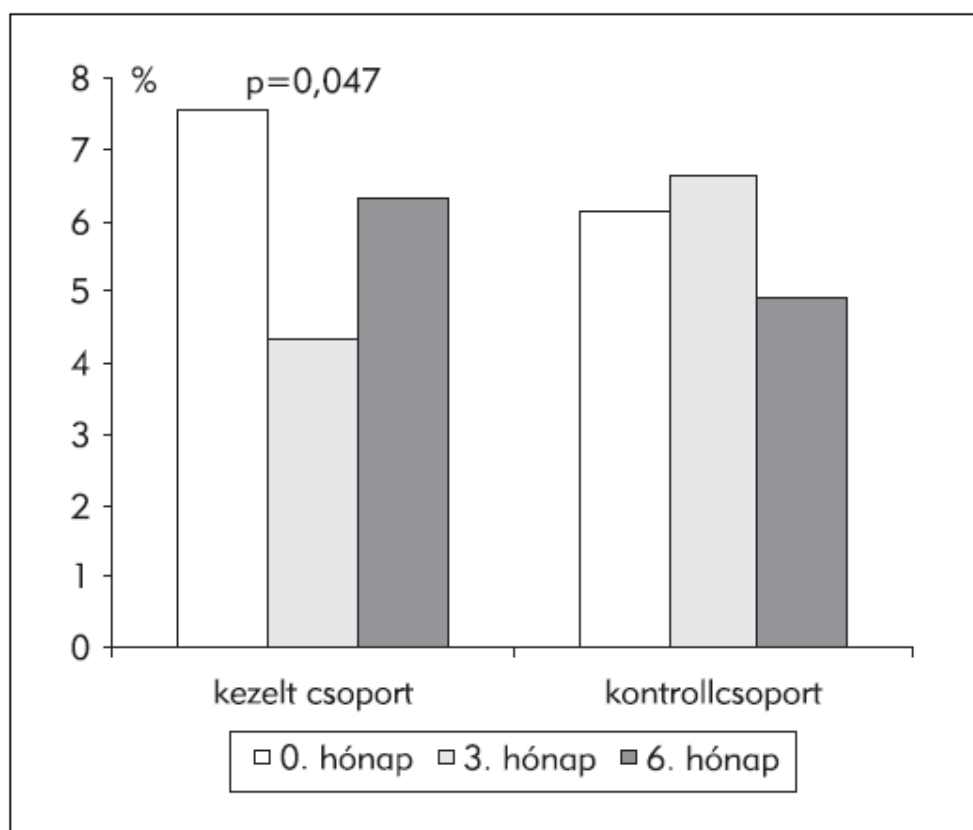
1. Szignifikáns mértékben csökkent a CD69+ (aktivált) T-sejtek aránya ($1,54\pm1,15\%$ vs. $0,56\pm0,33\%$, $p=0,04$) az első három hónapban (V.18. Ábra).

V.18. Ábra. A CD3/CD69 pozitív aktivált T-sejtek arányának alakulása. A CD3/CD69 pozitív aktivált T-sejtek arányának szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető három hónappal az alfakalcidol terápia bevezetését követően

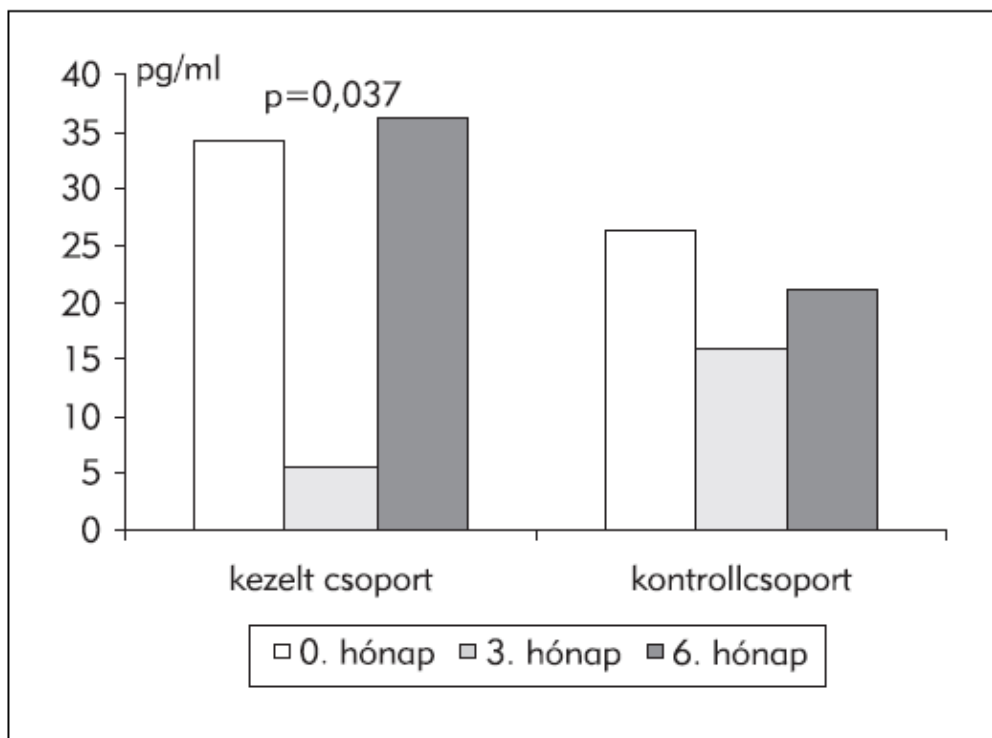


2. Az első három hónap elteltével megfigyelhető volt az IFN γ -termelő CD8 $^{+}$ lymphocyták arányának ($7,6 \pm 3,44\%$ vs. $4,34 \pm 3,02\%$, $p=0,04$) (V.19. Ábra) és a szérum-IFN γ -szintnek a statisztikailag jelentős csökkenése is ($34,34 \pm 25,1$ pg/ml vs. $5,47 \pm 4,0$ pg/ml, $p=0,03$) (V.20. Ábra). Az IL-4- és IL-10-szintekben érdemi változást nem találtunk. Statisztikailag szignifikáns eltérést nem észleltünk a CD3 $^{+}$ T-sejtek, a CD19 $^{+}$ B-sejtek, az NK- (CD56 $^{+}$) sejtek, az aktivált monocyták (CD14 $^{+}$ /CD16 $^{+}$) számarányában. Megjegyzendő azonban, hogy három hónap után a CD56 $^{+}$ NK-sejtek számarányának nem szignifikáns csökkenését figyeltük meg ($19 \pm 6,4\%$ vs. $16,43 \pm 6,7\%$), illetve az aktivált (HLA-DR-t expresszáló) T-sejtek számaránya is nem szignifikáns mértékben csökkent az első három hónap során ($3,5 \pm 2,59\%$ vs. $2,14 \pm 0,9\%$).

V.19. Ábra Az IFN- γ -termelő CD8-pozitív T-sejtek arányának alakulása. Az IFN- γ -termelő CD8-pozitív T-sejtek arányának szignifikáns csökkenése látható három hónappal az alfakalcidol kezelést követően



V.20. Ábra. Az IFN- γ szérumszintjének változása. A szérum IFN- γ -szintjének szignifikáns csökkenését figyeltük meg a kezelt csoportban háromhónapos alfakalcidol kezelés után



A kontrollcsoport immunológiai paramétereiben érdemi változást nem észleltünk (V.4. Táblázat).

V.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben

Betegek

A vizsgálatba bevont összesen 72 betegben a női/férfi arány 40/32, az átlagéletkoruk $58,5 \pm 11,6$ év volt. Minden beteg anamnézisében szerepelt a Ps, a vizsgálat időpontjában 18 betegnek (25%) bőrtünete, 31 betegnek (43%) csak ízületi panasza, 23 betegnek (32%) mind ízületi, mind bőrtünete volt. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor $46,4 \pm 13,6$ év, a vizsgálatba való bevonáskor az átlagos követési idő $142,7 \pm 147,7$ hónap volt. A bőrtüneteket enyhének tekintettük akkor, ha csak lokális kezelésben részesültek és közepesen súlyosnak-súlyosnak, ha szisztémás gyógyszeres kezelést kaptak (orális immunmoduláns kezelést és/vagy biológiai terápiát). Ennek megfelelően súlyos bőrtünet 34 beteg (47%) anamnézisében szerepelt, hajás fejbőr érintettség 54 beteg (73%), a hajlatok érintettsége 34 beteg (47%), köröm érintettség 50 beteg (69.4%) esetén volt észlelhető. A közepesen súlyos-súlyos

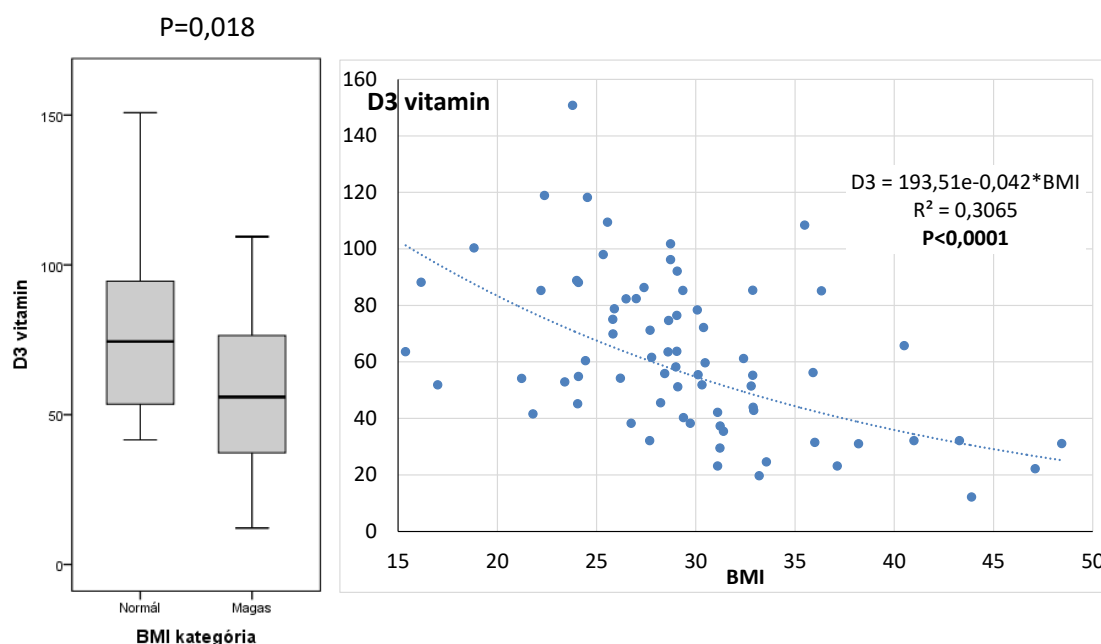
bőrtünettel rendelkezők közül 5 beteg kapott biológiai terápiát (ustekinumab 1 beteg, infliximab 2 beteg, adalimumab 2 beteg). Az arthritis psoriatica 18 betegben axiális, 5 betegben oligoarticularis, 29 betegben polyarticularis típusú volt, 2 betegben distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség volt észlelhető. A PsA gyógyszeres terápiája axiális és DIP ízületi érintettség esetén NSAID-t, oligo- vagy polyartikuláris típusban methotrexat bázisterápiát és időszakos NSAID terápiát foglalt magába, egy oligoartikuláris formában szenvedő beteg részesült biológiai terápiában (golimumab kezelésben). A betegek átlagos BMI értéke $29,08 \pm 6,88$ kg/m² volt, a túlsúlyos (BMI 25 feletti) betegek száma 43 (60%), ezen belül 19 (24%) beteg BMI értéke 30 feletti volt.

A D3 vitamin ellátottság és annak összefüggései

Az optimálisnak tekintett 75 µmol/l-es szérumszint 25(OH)D₃ vitamin szintet véve alapul, 45 betegnél (63%) találtunk inadekvát D₃ vitamin ellátottságot, ezek 56%-ának (25 beteg) volt 50 nmol/l alatti a szérumszintje. A szérumszint és a BMD között a lépésenkénti lineáris regressziós analízis szerint statisztikailag szignifikáns összefüggést nem találtunk ($p > 0.1$).

A szérumszint és a BMI között erősen szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($p = 0,018$) (21.Ábra). A box and whiskers diagrammokon a túlsúlyos betegekben (BMI > 30) az alsó negyedelő pont értéke 36,34 nmol/l, a medián 55,88 nmol/l, a felső negyedelő pont értéke 77,395 nmol/l, míg a normál testsúlyúakban ugyanezek 53,205 nmol/l-nek, 74,43 nmol/l-nek és 97,425 nmol/l-nek adódtak. A szérumszint és a BMI-t folyamatos változóként vizsgálva is szoros negatív korrelációt találtunk ($p < 0,0001$) (V.21. Ábra).

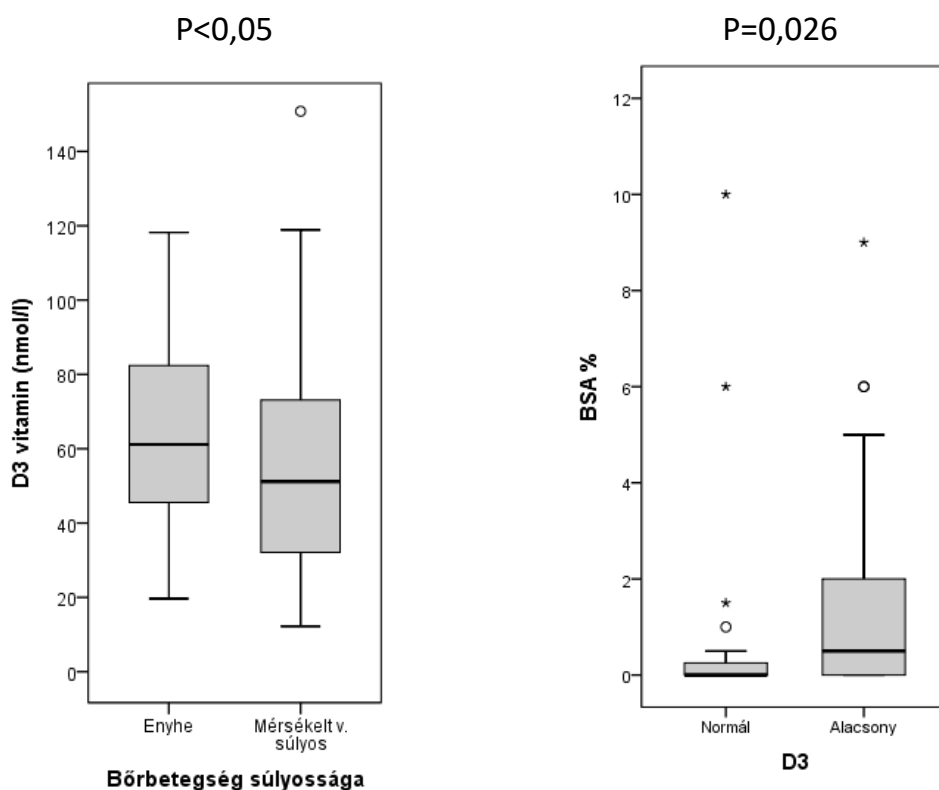
V.21. Ábra. A testsúly és a D3 vitamin ellátottság szoros negatív korrelációban volt egymással



Mindezekben túlmenően nem találtunk statisztikailag jelentős összefüggést a BMI és a bőrtünetek súlyossága, valamint az ízületi aktivitási indexek között sem ($p > 0,1$). Nem különbözött a BMI a csak bőrtünettel, a csak ízületi tünettél és ezek mindegyikével jellemezhető betegcsoportokban sem.

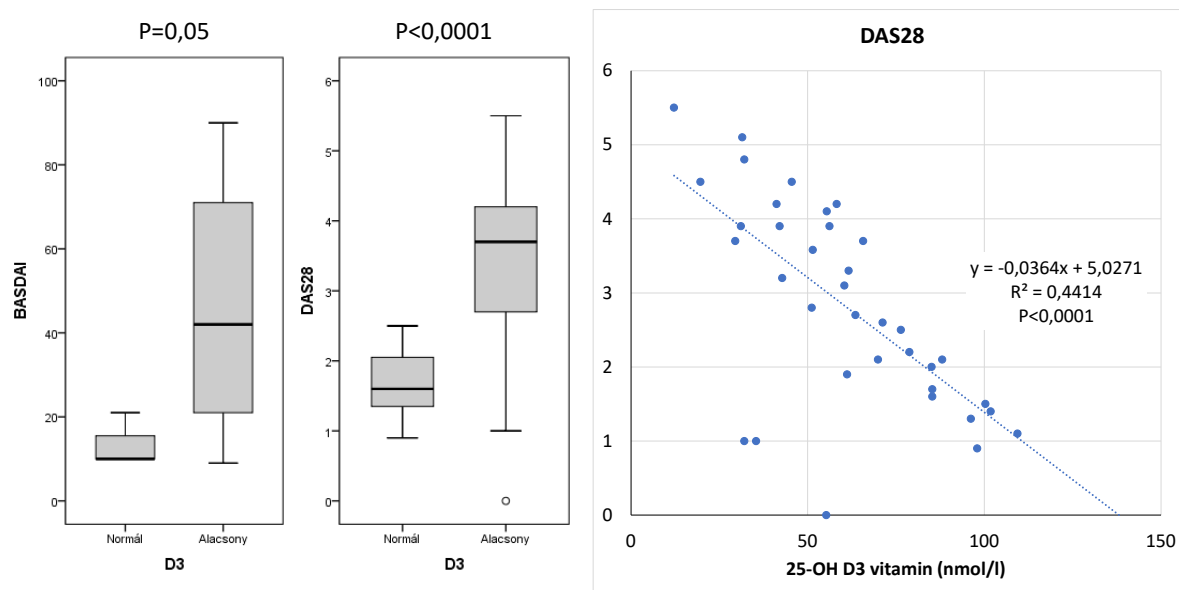
A betegség klinikai jellemzői közül több változó is összefüggést mutatott viszont D3 vitamin ellátottsággal. Azoknak a betegeknek, akiknek a bőrtünetei szisztémás kezelést igényeltek (közepesen súlyos-súlyos Ps) a szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a csak helyi kezelésre szorulóknak (alsó-medián-felső negyedelőpontok értékei 32,1 nmol/l-51,19 nmol/l-75,03 nmol/l vs. 45,33 nmol/l-61,17 nmol/l-83,75 nmol/l) ($p < 0,05$). Emellett az érintett bőrterület nagysága (Body Surface Area, BSA) és a D3 ellátottság is negatív korrelációt mutatott ($p = 0,026$), normális 25(OH)D3 szint mellett szignifikánsan kisebb volt az érintett bőrterület, mint alacsony 25(OH)D3 szint mellett (V.22. Ábra).

V.22. Ábra A D3 vitamin ellátottság összefüggött a bőrtünetek súlyosságával és az érintett bőrfelület nagyságával



Az axiális érintettséggel járó PsA alcsoportban az inadekvát (75 nmol/l alatti) 25(OH) D3 vitamin szint esetén magasabbnak találtuk a BASDAI score-t, de ez a különbség a statisztikai szignifikancia határán volt ($p=0,05$), elsősorban tendenciaként volt értékelhető. A polyartikuláris formát jellemző DAS28 aktivitási index viszont igen erős korrelációt mutatott az inadekvát D3 ellátottsággal: az alacsonyabb 25(OH)D3 vitamin szintekhez magasabb DAS28 értékek társultak (V.23. Ábra).

V.23. Ábra Az ízületi érintettséget jelző indexek és az inadekvát D3 ellátottság összefüggtek

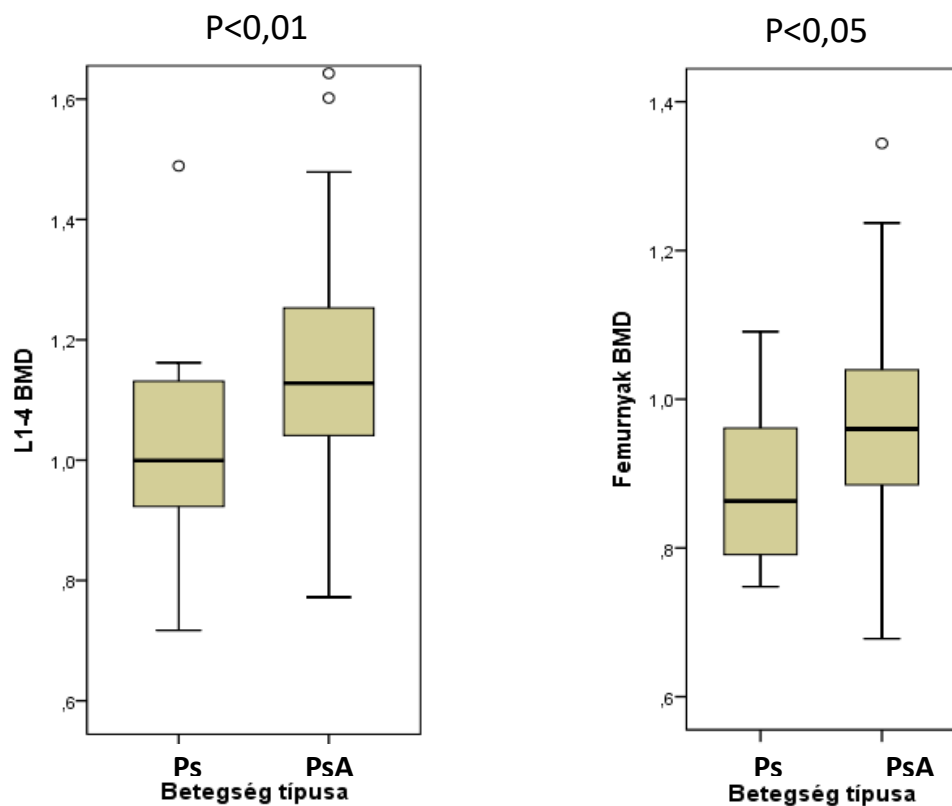


Hasonló statisztikai analízist nem tudtunk végezni az oligoartikuláris és DIP ízületi érintettséggel járó forma esetén a kis betegszámok miatt.

A BMD és annak összefüggései

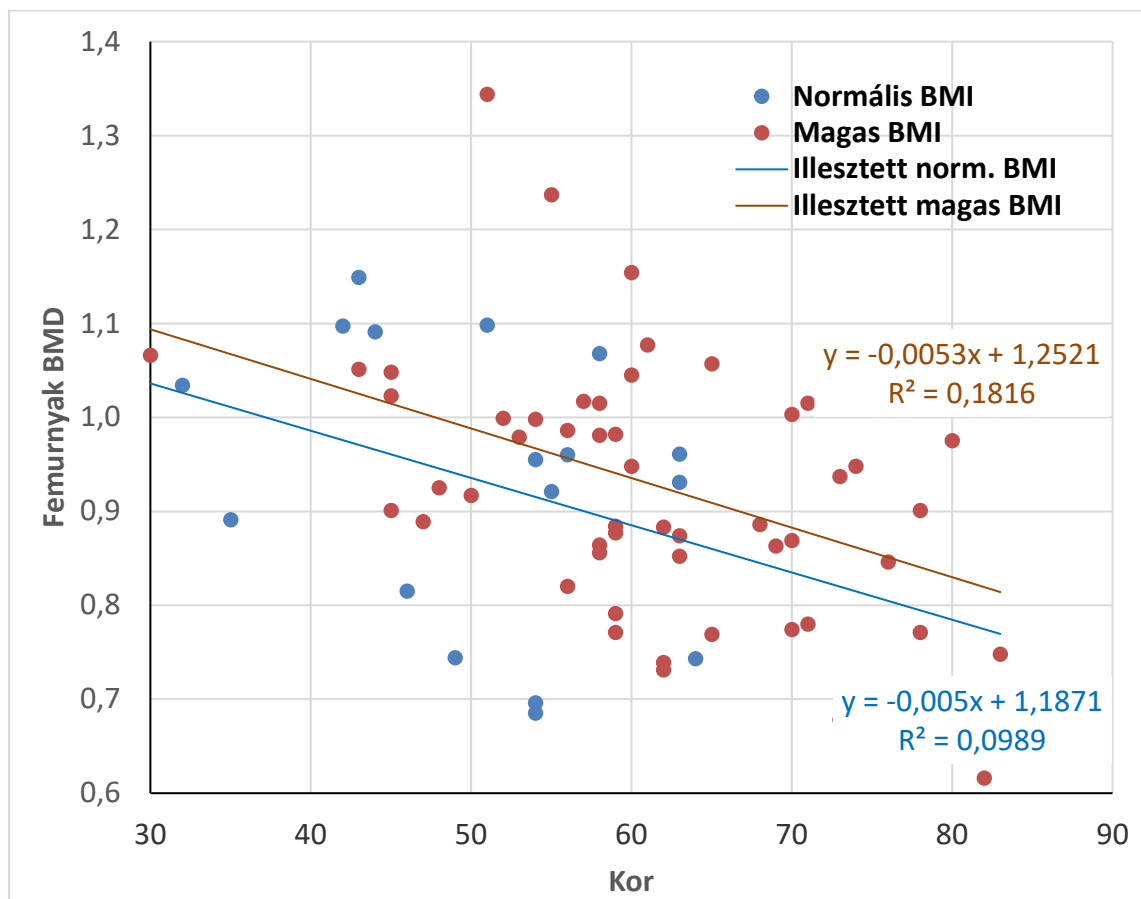
A vizsgált 72 beteg közül csökkent csontdenzitást (T-score < -1- -2,5) 44 esetben (61,1%-ban) észleltünk, 4 esetben (5,5%) ez elérte az osteoporotikus tartományt (T-score < -2,5). Mind a lumbalis gerincen, mind a femurnyakon AP irányból mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával. A csak bőrtünettel rendelkező betegek (P) csontdenzitása szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét régióban, mint az ízületi gyulladásban vagy ízületi gyulladásban is szenvedő betegeké (PsA). Az ágyéki gerincen ez az összefüggés kifejezettebb volt ($p < 0,01$), de a femurnyak esetében is szignifikánsan magasabbnak találtuk ($p < 0,05$) az arthritises, mint a csak bőrtünettel bíró betegek csontdenzitását. Az ágyéki gerincen mért BMD tekintetében a psoriasisos arthritises betegeknél az alsó-medián-felső negyedelőpontok értékeit 0,920 g/cm²-0,999 g/cm²-1,135 g/cm²-nek, míg az arthritises populációban 1,036 g/cm²-1,128 g/cm²-1,253 g/cm²-nek találtuk. Ugyanez a femurnyak BMD esetében 0,763 g/cm²-0,869 g/cm²- 0,970 g/cm²-nek illetve 0,862 g/cm²-0,955 g/cm²-1,039 g/cm²-nek adódott (V.24. Ábra).

V.24. Ábra A bőr és ízületi tünettel bíró betegek csontdenzitása jelentősen különbözik



Azt is vizsgáltuk, hogy az életkoron kívül az egyéb klinikai változók (BMI, szérumban 25(OH)D3 szint, a betegség típusa, a nem) közül melyek befolyásolják legerősebben a betegek csontdenzitását. Azt találtuk, hogy a lumbális gerincen mért BMD korrelált a BMI-vel ($p=0,003$) és a betegség típusa is szignifikánsan befolyásolta azt (az arthritis fennállása ugyanolyan BMI mellett magasabb csontdenzitást eredményezett), ($p=0,015$), míg az életkor hatása nem volt jelentős. A femurnyakon mért BMD ezzel szemben legszorosabban (és negatívan) az életkorral korrelált ($p=0,0002$), ezen felül csak a BMI-nek volt szignifikáns (pozitív) hatása a csontdenzitásra ($p=0,015$) (V.25. Ábra).

V.25. Ábra A femurnyakon mért BMD-t az életkoron kívül a BMI befolyásolta jelentősen pozitív irányban



V.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN/ARTHRITIS PSORIATICABAN.

V.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

A korai és késői kezdetű psoriasisos betegek demográfiai és betegség specifikus adatai

A vizsgálatba bevont 377 psoriasisos beteg közül 67,6%-uk (255 beteg) tartozott a korai kezdetű, míg 32,4%-uk (122 beteg) a késői kezdetű psoriasisos csoportba. A korai kezdetű csoport átlagos életkora 43,5 (SD:16,1) év, míg a késői kezdetű csoporté 62,1 (SD:9,0) év volt a vizsgálat kezdetén ($P < 0,0001$).

A korai kezdetű csoport betegeinek családjában szignifikánsan gyakrabban fordult elő psoriasisos beteg (39,6% vs. 28,6%, $p=0,018$) és gyakoribb volt a betegség kezdetén a hajas fejbőr érintettsége (43,9% vs. 29,5%, $p=0,005$).

A betegség súlyosságában nem észleltünk jelentős különbsége a két betegcsoportban akkor sem, ha a bőrtüneteket (PASI, BSA) és akkor sem ha az alkalmazott terápiát vettük alapul és a köröm érintettség illetve a dohányzás gyakorisága sem különbözött a korai és késői kezdetű psoriasisos betegek között (V.5. Táblázat).

V.5. Táblázat A korai és késői kezdetű psoriasisos betegek demográfiai és betegségsspecifikus adatai . A p érték a szignifikanciát mutatja

	Korai kezdetű Ps	Késői kezdetű Ps	p
Betegszám (%)	255 (67,6)	122 (32,4)	
Átlagos életkor a vizsgálat idején (SD)	43,5 (16,1)	62,1 (9,0)	<0,0001
Átlagos életkor a betegség kezdetén (SD)	24 (10,6)	53 (7,5)	<0,0001
Női betegek száma (%)	112 (44,3)	63 (52,5)	NS
PASI score alapján enyhe bőrtünetek (%)	127 (49,8)	77 (63,1)	NS
PASI score alapján közepesen súlyos-súlyos bőrtünetek (%)	128 (50,2)	45 (36,9)	NS
BSA alapján enyhe bőrtünetek (%)	143 (56,1)	65 (53,3)	NS
BSA alapján közepesen súlyos-súlyos bőrtünetek (%)	112 (43,9)	57 (46,7%)	NS
A terápia alapján enyhe betegség (%)	92 (36,1)	44 (36)	NS
A terápia alapján közepesen súlyos-súlyos betegség (%)	163 (63,9)	78 (64)	NS
Köröm érintettség (%)	111 (43,5)	43 (35,2)	NS
Fejbőr érintettség (%)	112 (43,9)	36 (29,5)	0,005
DLQI	6,6	6,8	NS
Jelenleg dohányzó (%)	75 (30,2)	26 (21,7)	
Korábban dohányzott (%)	47 (19)	34 (28,3)	
Nemdohányzó (%)	126 (50,8)	60 (50)	NS
A családban psoriasisos beteg (%)	101 (39,6)	35 (28,6)	0,018

NS: nem szignifikáns

Elhízás és derékkörfogat a korai és késői kezdetű psoriasisban

Az elhízott (BMI > 30 kg/m²) betegek aránya a korai kezdetű csoportban 22,0% (56/255), a késői kezdetű csoportban 41,0% (50/122), az átlagos BMI pedig 26,6 (SD:4,5) és 29,5 (SD:4,4) volt. A multivariációs analízist az életkor torzító hatásának korrekciójával együtt alkalmazva is

gyakoribb volt az elhízás a késői kezdetű csoportban, a különbség az 55 év feletti életkorban vált statisztikailag szignifikánssá. Mindezek mellett a késői kezdetű psoriasisos csoport betegei között az életkorral egyre fokozódik az elhízás esélye, kiemelkedően magas esélyhányadost (OR:5,205, CI: 1,517-17,860) észleltünk a 75 évnél idősebb betegekben a hasonló korú, de korai kezdetű psoriasisos betegekkel összehasonlítva (V.6. Táblázat).

Kórosan emelkedett derékkörfogatot a korai kezdetű psoriasisos csoport 47,8%-ában (122/255), a késői kezdetű psoriasisos betegek 63,9%-ában (78/122) észleltünk. Az életkorra korrigálva is szignifikánsan nagyobb volt a kórosan emelkedett derékkörfogat esélye idősebb korban, a korai és késői csoport közötti különbség pedig 55-65 év közötti életkorban mutatkozott szignifikánsnak (OR: 2,287 /1,130-4,627/ és 2,758 /1,244-6,114/). A 45 év alatti és 75 év feletti korcsoportban a tendencia hasonló volt, de a különbség (valószínűleg az alacsonyabb betegszám miatt) nem érte el a szignifikancia szintjét. (V.6. Táblázat).

V.6. Táblázat A Ps kezdetekori életkor hatása az elhízás és az emelkedett derékkörfogat rizikójára. Az esélyhányados (OR) a késői kezdetű psoriasisos betegeknek az elhízásra és az emelkedett derékkörfogatra becsült rizikóját mutatja az ugyanolyan korú korai kezdetű psoriasisos betegekkel összehasonlítva. A p érték a szignifikanciát mutatja

Kimeneteli változó	Életkor (év)	OR (95% CI)	p
Elhízás	45	1,268 (0,465-3,458)	0,6433
	55	2,030 (1,110-3,713)	0,0216
	65	3,250 (1,564-6,757)	0,0016
	75	5,205 (1,517-17,860)	0,0087
Köszöbfeletti derékkörfogat	45	1,897 (0,607-5,932)	0,271
	55	2,87 (1,130-4,627)	0,0214
	65	2,758 (1,244-6,114)	0,0125
	75	3,325 (0,898-12,303)	0,0719

Amennyiben a Ps kezdetekori életkort folyamatos változóként kezeltük akkor nagyon hasonló eredményre jutottunk, nevezetesen a késői kezdetű psoriasisos csoport esélyhányadosa mind

az elhízásra, mind az emelkedett derékkörfogatra nézve emelkedett a korai kezdetű csoporthoz képest (V.7. Táblázat).

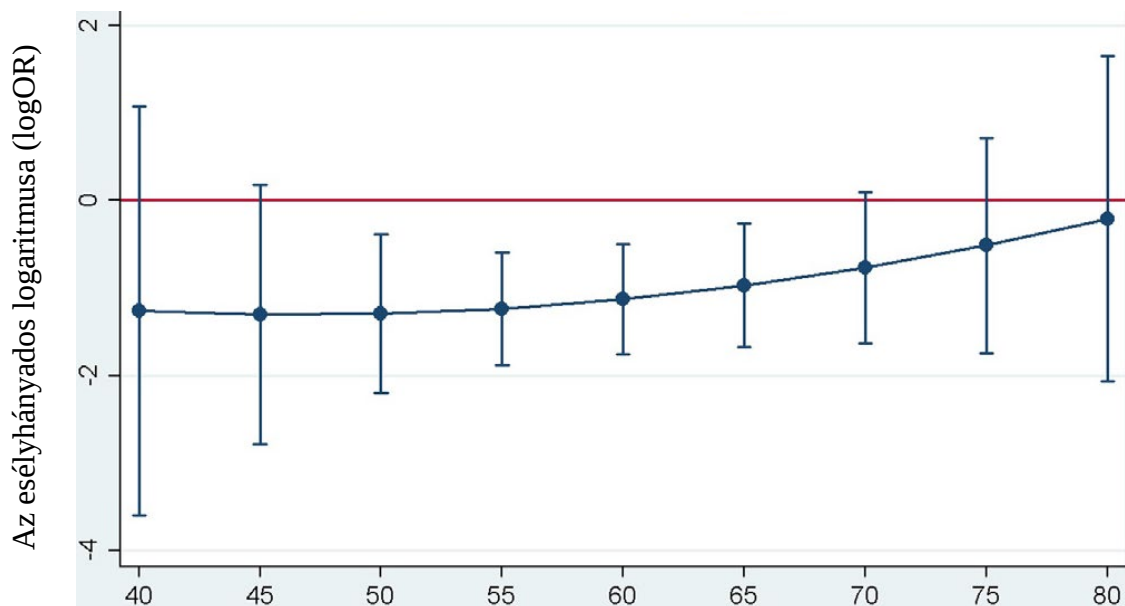
V.7. Táblázat A Ps kezdetekori életkor hatása az elhízás és az emelkedett derékkörfogat rizikójára, az életkort folyamatos változóként kezelve. Az esélyhányados (OR) az elhízás és az emelkedett derékkörfogat esélyét mutatja egy adott életkorban kezdődő betegségnél ahhoz képest amikor a betegség egy évvel korábban kezdődött. A p érték a szignifikanciát mutatja.

Kimeneteli változó	Életkor (év)	OR (95% CI)	p
Elhízás	30	1.037(0.994-1,081)	0,0892
	45	1,032 (1.004-1,062)	0,0238
	60	1,028 (1.007-1,050)	0,0075
	75	1,024 (0,998-1,051)	0,0723
Köszöbfeletti derékkörfogat	30	1.041 (1,000-1,083)	0,0479
	45	1,031 (1.003-1,060)	0,0278
	60	1,022 (0,999-1,045)	0,0644
	75	1,012 (0.983-1,043)	0,4150

A PsA gyakorisága a korai és a késői kezdetű psoriasisban

PsA-ban szenvedő betegek aránya a korai kezdetű psoriasisban szenvedőkben 33,2% volt (125/377), ez nem különbözött lényegesen a késői kezdetű csoporthoz képest 32,2% (82/255) volt. A késői kezdetű psoriasisos betegek esetében a PsA prevalenciája alacsonyabb volt, mint a korai kezdetű betegek PsA prevalenciája ugyanezen életkorban. A különbség 50-65 év éves kor között vált szignifikánssá, ezt követően az életkor növekedésével fokozatosan csökkent (V.26. Ábra).

V.26. Ábra. A korai vs. késői betegség kezdet hatása a PsA becsült esélyére az OR logaritmusában kifejezve különböző életkorokban ábrázolva.



Az egyéb komorbiditások gyakorisága a korai és a késői kezdetű psoriasisban

A depresszió prevalenciáját a korai kezdetű psoriasisban 10,0%-nak (24/242), késői kezdetű psoriasisban 13,4%-nak (15/112) találtuk. A multivariációs analízis szerint a szokásos 40 éves életkort tekintve cut-off értéknek érdemi különbség nem volt a két csoport között.

Nem volt továbbá érdemi különbség a korai és késői kezdetű csoportban a hipertonia, a kardiovaszkuláris betegségek, a hyperlipidaemia, és a csökkent csontdenzitás tekintetében. A diabetes mellitus rizikójában a statisztikai szignifikancia szintjét el nem érő, de tendenciaként értékelhető különbséget találtunk a késői kezdetű psoriasisos betegek 65-75 év közötti korcsoport javára (OR: 1,8 /95% CI, 0,92-3,86/, P=0,08). Az immunmediált gyulladásos kórképek és a malignitások alacsony száma miatt érdemi következtetést nem tudtunk levonni.

V.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

Betegek

Összesen 44 psoriasisos és 45 korban és nemben illesztett kontroll személy adatait dolgoztuk fel, a női/férfi arány 16/ 28, illetve 22/23 volt. A psoriasisos betegek átlagéletkora $51,5 \pm 13,5$ évnek, a kontrolloké $55,1 \pm 9,19$ évnek bizonyult. A kontrollok között 15 beteg esetében degeneratív gerincbetegség, 30 esetben gastroesophagealis reflux igazolódott a mellkasi

panaszok hátterében. A psoriasisos csoportban a betegség átlagos fennállási ideje $21,6 \pm 11,7$ év volt, és átlagosan $29,4 \pm 12,2$ éves korban kezdődött. Infliximab kezelésben 19 beteg, adalimumab kezelésben 18 beteg, etanercept kezelésben pedig 7 beteg részesült. A biológiai terápiás kezelés átlagos időtartama $30,34 \pm 12,24$ hónap volt. Tekintve, hogy a TNF- α gátlás potenciálisan befolyásolhatja a betegek testsúlyát, ezért a kezelés előtt és azt követően meghatároztuk a body mass indexet is (BMI), mely értékelhető mértékben nem változott a kezelés alatt ($30,18 \pm 5,60$ versus $30,42 \pm 4,84$) (V.8. Táblázat).

V.8. Táblázat A betegek alapvető adatai, különös tekintettel a kardiovasculáris rizikó faktorokra. A p érték a szignifikanciát mutatja

	Psoriasisos betegek (n=44)	Kontrollok (n=45)	p
Nem (férfi) (%)	28 (64)	23 (51)	NS
Életkor (év)	$51,5 \pm 13,5$	$55,1 \pm 9,19$	NS
Hypertonia	22 (50)	20 (44)	NS
Diabetes mellitus	0	0	NS
Perifériás artériás betegség	0	0	NS
BMI (kg/m ²)	$30,18 \pm 5,6$	$28,13 \pm 6,4$	NS
Hypercholesterinaemia (%)	26 (59)	26 (49)	NS
Dohányzás (jelenlegi) (%)	11 (25)	9 (20)	NS
Tüdőbetegség	0	0	NS
PASI	$29,6 \pm 6,3$		

A psoriasisos betegek kiindulási adatainak és a kontroll csoport adatainak összehasonlítása
A jobb kamrai szisztolés funkciókat jellemző paraméterek (TAPSE és a jobb kamrai szabad fal csúcssebessége) szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott a psoriasisos betegekben mint a kontrollokban (V.9. Táblázat, V.27 ábra, V.28. ábra). Bal kamrai diasztolés diszfunkció a psoriasisos csoportban 32 esetben (72%), a kontrollokban 27 esetben (60%) fordult elő. Az észlelt diasztolés funkciózavar minden esetben enyhe volt, azaz relaxáció zavart észleltünk ($E/A < 1$, DT: megnyúlt, $Ea/Aa < 1$). A globális kamrafunkciót jellemző Tei index a jobb kamra

esetében a psoriasisos csoportban szignifikánsan magasabbnak (rosszabbnak) bizonyult. Tendenciájában a bal kamrai Tei index is rosszabb értéket mutatott a psoriasisosok esetén, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns (V.9. Táblázat).

V.9. Táblázat A psoriasisos betegek TNF gátló kezelés előtti és utáni, valamint a kontrollok echocardiográfiás eredményei. A kezelés előtti kiindulási paramétereket a kontrollokkal illetve a kezelés után nyert paraméterekkel hasonlítottuk össze. A p érték a szignifikanciát mutatja

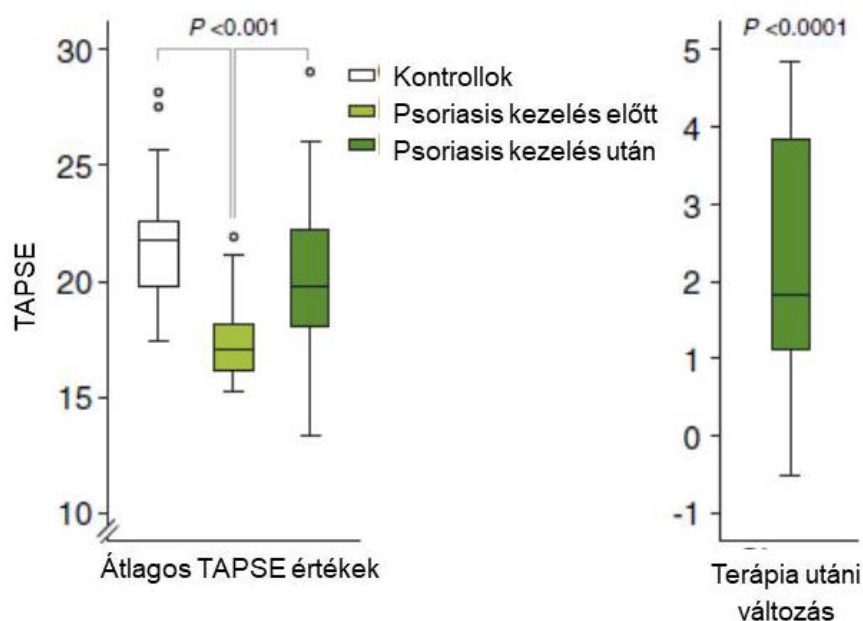
	Ps betegek a terápia előtt	Kontrollok	p	Ps betegek terápia után	p
BK EF (%)	61,7±5,4	60,7±5,0	NS	60,8±6,0	NS
BK EDD (mm)	50,4±3,8	49,8±3,8	NS	51,2±3,8	NS
BK ESD (mm)	30,6±3,0	30,0±3,2	NS	29,3±2,8	NS
Falvastagság (mm)					
Septum	10,0±0,6	9,7±0,6	NS	10,2±0,6	NS
Hátsó fal	10,2±0,7	9,9±0,6	NS	10,1±0,6	NS
BP átmérő (mm)	36,7±4,3	34,4±4,0	NS	35,0±4,5	NS
JK átmérő (mm)	26,6±4,1	24,2±4,6	0,041	27,2±5,3	NS
TAPSE (mm)	17,5±1,9	21,7±2,5	0,0001	19,9±3,0	0,001
JK szabadfal csúcssebesség (cm/s)	12,1±1,6	16,5±2,4	0,0001	0,49±0,24	0,001
JK TEI	0,54±0,27	0,31±0,08	0,0001	0,49±0,24	NS
BK TEI	0,45±0,27	0,31±0,39	0,056	0,44±0,17	NS
Diasztolés diszfunkció Grade I. (%)	32 (72)	27 (60)	NS	25 (56)	NS

A TNF- α gátló kezelés hatása a psoriasisos betegek bal és jobb kamrai echocardiográfiás paramétereire

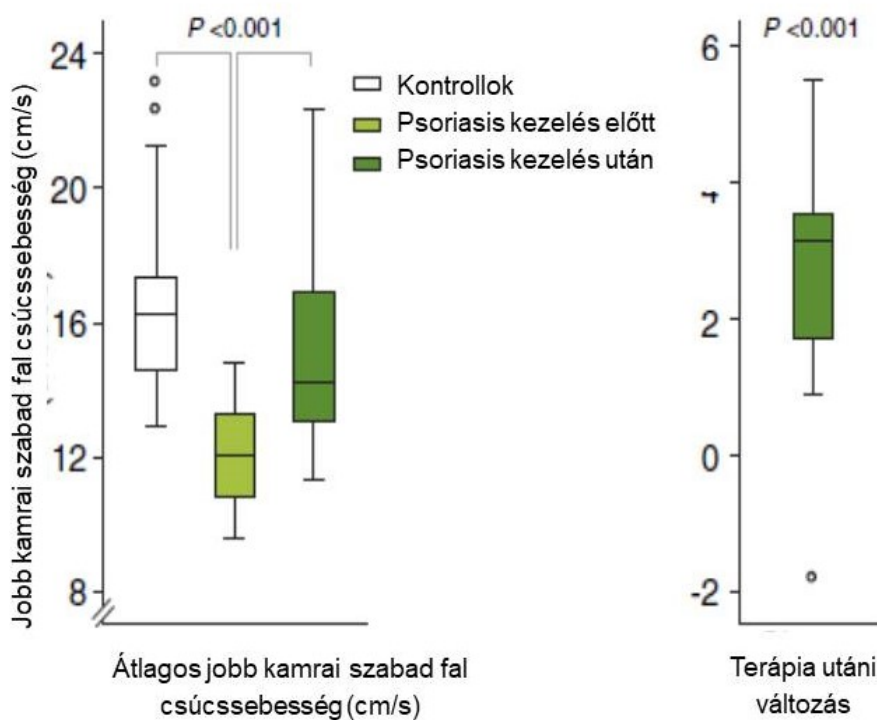
A jobb kamra funkciójának jellemzésére szolgáló paraméterek közül a TAPSE a TNF- α gátló terápiát követően szignifikánsan javult (V.9. Táblázat, V.27 Ábra). A jobb kamrai szabad fal

szisztolés csúcssebessége a biológiai terápiát követően szintén szignifikáns javulást mutatott (V.27. Ábra).

V.27 Ábra Az átlagos TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) értékek a kontrollokban és a psoriasisos betegekben kezelés előtt és után (balra) és a változás mértéke (jobbra)



V.28 Ábra. Az átlagos jobb kamrai szabad fal csúcssebesség értékek a kontrollokban és a psoriasisos betegekben kezelés előtt és után (balra) és a változás mértéke (jobbra)



A globális kamrafunkciót jellemző Tei index mindkét kamra esetében csökkent (javult) a biológiai terápia alatt, csökkenés (azaz a javulás) mértéke azonban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (V.9. Táblázat).

A fentebb említett kritériumok alapján kórosnak tekintett bal kamrai diasztolés funkció aránya a TNF- α gátló kezelést követően 72%-ról (32 beteg) 56%-ra (25 beteg) csökkent.

V.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Betegek, alapvető klinikai adatok

A vizsgálatban 224 beteg vett részt. A szoros kontroll csoportba 111-en kerültek: 8 férfi és 103 női beteg, életkor átlaguk 71,18 év, az átlagos BMI 30,11 ($\pm 4,14$). volt. A vizsgálat kezdetén a következő gyógyszeres terápia indult: alendronát 76 betegnél, rizedronát 17 betegnél, ibandronát 10 betegnél (orális: 8; parenterális: 2) és raloxifen 8 beteg esetében. A megfelelő compliance-ű betegek aránya a biszfoszfonátokra nézve 82% (91 beteg), a kalciumra nézve 78,4% (87 beteg) a D3 vitaminra nézve pedig 85,5% (95 beteg). Az átlagos követési idő 14 (2,93) hónap volt. Hetvenkilenc betegnek szerepelt már megelőző osteoporotikus törés az anamnézisében. A követési idő alatt terápia váltás 18 esetben történt: 8 alkalommal a kezdetitől eltérő kémiai csoportú gyógyszerre váltottunk (alendronátról rizedronátra 3 esetben, alendronátról orális ibandronátra 1 esetben, alendronátról intravénás ibandronátra 1 esetben, raloxifenről alendronátra 1 esetben), ezen belül 2 alkalommal kétszer váltottunk gyógyszert (alendronát-rizedronát-orális ibandronát illetve raloxifen-alendronát-orális ibandronát), 10 alkalommal azonos hatóanyagok közti váltás történt (alendronát tartalmú szer 6 esetben, rizedronát tartalmú szer 4 esetben). A követési idő alatt 2 vertebrális, 1 perifériás (felkar) törés következett be.

A DEXA vizsgálatok medián érték eredményei a vizsgálat elején/ végén a következők voltak: BMD L1-L4 0,842/0,881 g/cm²; BMD femurnyak: 0,745/0,749 g/cm² (V.10 Táblázat).

V.10 Táblázat A betegek főbb klinikai adatainak összefoglalása

	Szoros kontroll	Rutin kezelés
Betegek száma	111	113
Női/férfi arány	103/8	102/11
Átlag életkor	71,18 ±10,37	74,42 ±9,28
Átlagos BMI	30,11 ± 4,14	29,53 ± 3,42
Kezdő terápia	alendronát (76) rizedronát (17) ibandronát (10) raloxifen (8)	alendronát (89) rizedronát (21) zolendronát (3)
Terápia váltás	Eltérő kémiai csoport: 8 Két váltás:2 Azonos hatóanyagok között : 10	nem történt
A követési idő alatt bekövetkezett törések	3 (2 vertebrális, 1 perifériás)	4 (2 vertebrális, 2 perifériás)
Csonttörés az anamnézisben	79	68
BMD1 L1-L4 (medián)	0,842 g/cm ²	0,903 g/cm ²
BMD2 L1-L4 (medián)	0,881 g/cm ²	0,915 g/cm ²
BMD1 femurnyak (medián)	0,745 g/cm ²	0,742 g/cm ²
BMD2 femurnyak (medián)	0,749 g/cm ²	0,72 g/cm ²

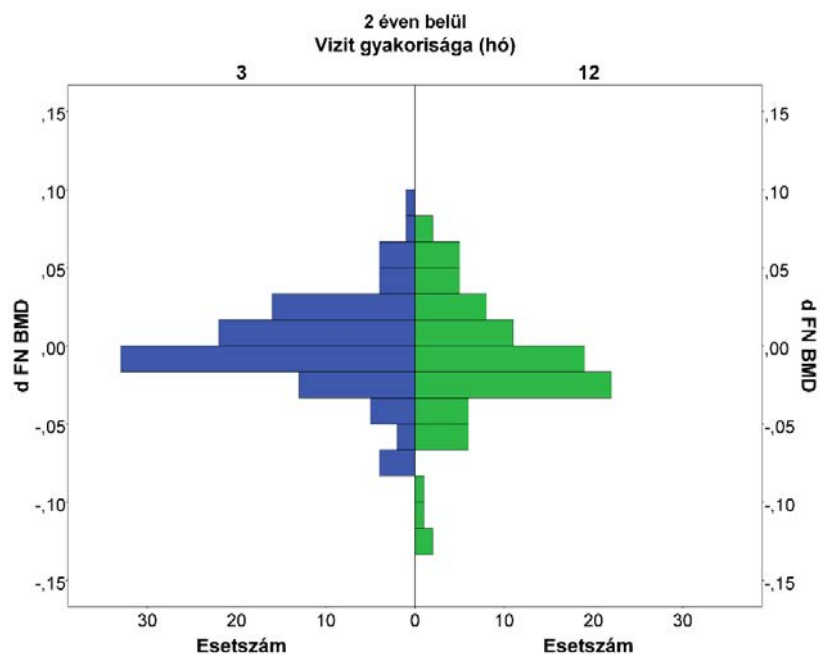
A rutin kezelési csoportba 113 beteg került, 11 férfi és 102 nő, átlag életkoruk 74,42 év, az átlagos BMI 29,53 (± 3,42) volt. A terápia az egy éves követési idő alatt nem változott: alendronátot 89 beteg, rizedronátot 21 beteg, zolendronátot 3 beteg kapott. A jó compliance-ű betegek aránya a biszfoszfonátok esetében 67,2% (76 beteg), a kalcium esetében 61% (69 beteg), a D3 vitamin esetében 65,5% (74 beteg) volt.

A követési idő alatt 2 vertebrális, 2 perifériás (csukló) törés következett be. Az átlagos követési idő 14,59 (3,14) hónap volt. 68 betegnek szerepelt már megelőző osteoporotikus törés az anamnézisében.

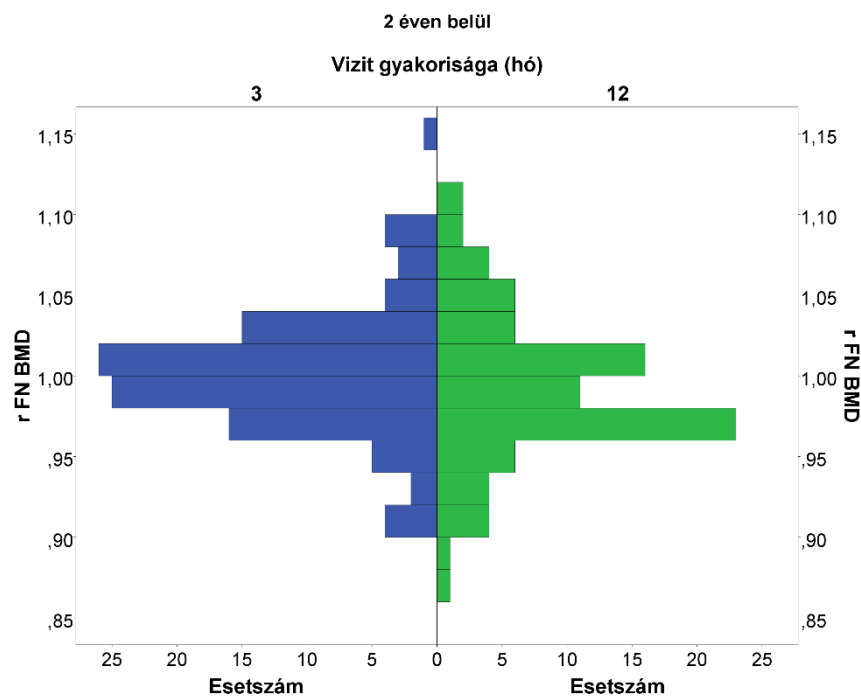
A DEXA vizsgálat alapján az átlagos BMD eredménye a vizsgálat elején/végén az L gerincen 0,903/0,915 g/cm², a femurnyakon 0,742/0,72 g/cm² volt (V.10 Táblázat).

A femurnyakon mért BMD változások közti abszolút és relatív különbséget gyakorisági hisztogramokon ábrázoltuk (V29 és V.30. Ábra).

V.29. Ábra Abszolút különbség a femurnyakon mért BMD értékek közt. Szoros kontroll betegek: Vizit gyakorisága 3 hó. Rutin kezelési csoport: Vizit gyakorisága 12 hó. $d \text{ FN BMD} = [\text{FN BMD } 2] - [\text{FN BMD } 1]$ $p=0,05$



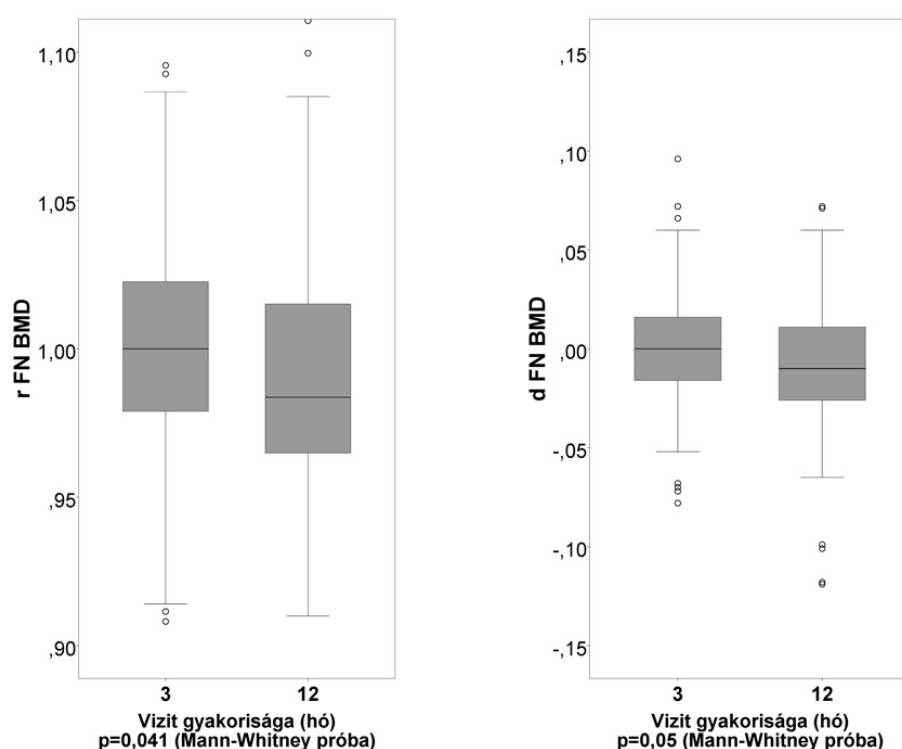
V.30. Ábra Relatív különbség a femurnyakon mért BMD értékek közt. Szoros kontroll betegek: Vizit gyakorisága 3 hó. Rutin kezelési csoport: Vizit gyakorisága 12 hó. $r \text{ FN BMD} = [\text{FN BMD } 2] / [\text{FN BMD } 1]$ $p=0,041$



Amint az V.29. és V.30. Ábrán látható, a javulást mutató betegek összességében jóval nagyobb számban fordultak elő a szoros kontroll csoportban (vizit gyakoriság 3 hó), mint a rutin kezelési csoportban (vizit gyakoriság 12 hó). A különbség Mann-Whitney próbával szignifikáns volt a két csoport eredményei közt ($p=0,041$, $p=0,05$).

Ugyanezt a különbséget ábráztuk „box and whiskers” diagramban az V.31 Ábrán.

V.31. Ábra Relatív és abszolút különbség a femurnyakon mért BMD értékek közt. Szoros kontroll betegek: Vizit gyakoriság 3 hó. Rutinkezelési csoport: Vizit gyakoriság 12 hó.



Tekintve, hogy raloxifennel kezelt betegek csak a szoros kontroll csoportban fordultak elő, az elemzést megismételtük a raloxifen terápián lévő betegek kizárása után is. Ennek során hasonló eredményeket kaptunk mint a primer elemzéskor, a különbség a két csoport között még jelentősebb volt: a femurnyak BMD abszolút változására a p érték 0,025, a relatív változására a $p = 0,023$ volt.

A lumbális gerincen az emelkedett és csökkent BMD körülbelül hasonló számban fordult elő a két kezelési csoportban. A különbség Mann-Whitney próbával nem volt szignifikáns a két csoport eredményei közt ($p > 0,1$).

A követési idő alatt bekövetkezett törések alacsony száma miatt statisztikai elemzést nem tudtunk végezni.

VI. MEGBESZÉLÉS

VI.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

VI.1.1. Gyulladás szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

VI.1.1.1. A progresszív szisztémás sclerosisos betegek szívizom-érintettségének myocardium Ga-67-citrát szcintigráfiás vizsgálata

„Klasszikus” EKG és echocardiográfiás tünetekkel valamint emelkedett MB vagy LDH izoenzim koncentrációkkal járó akut myocarditis ritka lelet progresszív szisztémás sclerosisban^{9,10}. Figyelemreméltó azonban, hogy a myocardális fibrózis prevalenciája kiugróan magas, egyes adatok szerint akár a 81%-ot is elérheti³. Ez az igen magas arány nem magyarázható meg teljesen az epizódikus vazospasmus által okozott myocardális ischaemiával és/vagy a PSS-ben fellépő vasculáris abnormalitásokkal²⁷⁵, feltételezhető, hogy a magyar szerzők által is kimutatott nagyér érintettség is szerepet játszhat a háttérben²⁷⁶. Ssc-ben a kezdeti pathogenetikai folyamat, egy, a T lymphocytákat és a monocyta-macrophag sejteket involváló gyulladásos folyamat mely elsősorban a bőr és a tüdő érintettségét okozza. Kézenfekvőnek látszik az a feltételezés, hogy a korai myocardális érintettség kialakulásában, szintén gyulladásos tényezők játszhatnak szerepet. Olyan módszer mely a myocardiumban zajló gyulladást egyszerűen és megbízhatóan ki tudná mutatni egyelőre nem áll rendelkezésünkre. Az endomyocardialis biopszia rendkívül specifikus, de szenzitivitása alacsony a lehetséges mintavételi hibák és a gyulladás fokális, illetve elszórt jellege miatt. A módszer további hátránya a relatíve nagy szövődményvesztély illetve az, hogy biztonságos végzéséhez speciális centrumokat illetve gyakorlott vizsgálót igényel. A myocardális gallium-67 citrát szcintigráfia egyszerű, non-invazív módszer, mely alkalmas a szívizomzatban zajló gyulladás kimutatására¹⁸. Feltételezzük, hogy az általunk pozitívnak minősített esetekben a gallium-67 felvétel fokozódását a myocardium krónikus interstitiális gyulladása okozza. Nyilvánvaló, hogy ennek pontosabb igazolása nagy beteganyagon végzett endomyocardialis biopszia és a szcintigráfiás vizsgálatok összevetésével lenne lehetséges. Mindenesetre vizsgálataink szerint az idősebb betegpopulációban, ahol a betegség kezdete a 60 életév körüli, a myocardális érintettség korai detektálására célszerű lenne a szcintigráfiás vizsgálatot

elvégezni, aminek pozitivitása a kedvezőtlen prognózis egyik indikátora lehet. Ezen betegek szorosabb követése és kardiális irányú monitorozása hozzájárulhat a betegek túlélésének javításához és a szívet érintő szövődmények korai észleléséhez.

VI.1.1.2. Reumatoid arthritises betegek leukocyta ízületi szcintigráfiás vizsgálata

Az RA-s betegek kezelését végző klinikus terápiás stratégiáját legerőteljesebben befolyásoló tényező a betegség aktivitása. A polyarthritises betegek ízületi gyulladásának megítélése részben szubjektív változókon alapszik jelenleg is, éppen ezért reprodukálhatósága sem optimális. Ismert tény, hogy a vörösvérsejt süllyedés és a CRP önmagában nem betegség-specifikus, a betegek fájdalom megítélése és tűrőképessége, valamint az általános állapotot illető megítélése egyénenként erősen különbözik.

Az a megfigyelés, hogy RA-s betegek aktív ízületéből nyert punctatumban dominálónan neutrofil granulocyta vannak jelen, a jelzett leukocyta szcintigráfia indikációs körének a reumatoid arthritises betegekre való kiterjesztéséhez vezetett. Az ízületi gyulladás leképezésére hosszú évekig lényegében csak a jelentős sugárterheléssel járó radiológiai módszereket alkalmazták, melyek a synovitis tekintetében csak indirekt információt nyújtanak és a definitív eróziókat képesek detektálni (konvencionális Rtg, CT vizsgálat), illetőleg költségesek és előjegyzési idejük hosszú (MRI vizsgálat). A nagyfelbontású ultrahang (HR-UH) képes kimutatni az ízületi tok, a szalagok, az inak, a meniscusok rupturáját, a kezdődő eróziókat is, a Doppler ultrahang pedig képes a synovitis képi megjelenítésére^{277,278}. Ez utóbbi elterjedtsége a megfelelően képzett szakemberek hiánya miatt elterjedtsége nem megfelelő. Több közelmúltban publikált tanulmány szerint a korai eróziók és a csontvelő oedema kimutatásában a csuklók és a kezek MRI vizsgálata szenzitívebb a konvencionális Rtg felvételnél és az ultrahang vizsgálatnál, emellett a radiológiai progreszió szempontjából a legmagasabb a prediktív értéke, de fentebb említett korlátai miatt a napi rutinban vélhetően sokáig nem jut szerephez²⁷⁹.

A szcintigráfiás módszerek teljesítőképessége a synovitis leképezésében nagyobb beteganyagban ez idáig nem történt lemérésre²⁸⁰. Voltak már próbálkozások Tc99m pertechneát alkalmazásával²⁸¹ és Tc99m diphosphonátokat statikus és dinamikus, ún. 3 fázisú ízületi szcintigráfiára többen alkalmaztak^{282,283,284,285,286}. A Ga-67-citrát²⁸⁷, az In111

klorid^{288,289}, a Tc99m jelzett liposzómák²⁹⁰, Tc99m nanokolloid²⁹¹, Tc99m jelzett lymphocyták²⁹² erre a célra való felhasználhatóságát szintén vizsgálták, egyelőre átütő siker nélkül. Egy non patogén *Klebsiella pneumoniae* törzs membrán proteoglikánjából izolált acilált poly-galactozidot, a J001-et is jeleztek különféle radiofarmakonokkal. Ezen polysacharid szelektíven kötődik a monocyta-makrofág sejtvonal felületén található CD11b/CD14-hez, különösen nagy affinitással az aktivált makrofágokhoz. Ovalbumin indukálta arthritis esetében a synovitis kimutatását egyes vizsgálók már jelzett J001 felhasználásával megkísérelték, a humán vizsgálatok egyelőre még vártnak magukra²⁹³.

A különféle radionuklidokkal, leginkább Tc99m-mel jelzett célzott, specifikus antitestek (anti-CD3, anti-CD4, anti-E-selectin, anti-TNF α , anti-IL1, anti-IL2, anti-IL6, anti-somatostatin) alkalmazásával is történtek próbálkozások a synovitis kimutatásában^{294,295,296,297}. Emellett viszonylag magas szenzitivitást értek el egyes szerzők In111²⁹⁸ illetve Tc99m²⁹⁹ jelzett humán non specifikus polyclonális immunglobulinnal. A polyclonális immunglobulin akkumuláció feltételezett mechanizmusa tulajdonképpen ismeretlen, feltételezik a fokozott vasculáris permeabilitásnak valamint az immunglobulinoknak a gyulladásos sejtek által az Fc receptorokon keresztüli aspecifikus kötődésnek a szerepét. Ezen módszer hátránya a szuboptimális alacsony specificitás (25-50%) valamint a jelzett leukocyta szcintigráfiával összehasonlítva magasabb ár³⁰⁰.

A fentebb említett számos próbálkozást követően a gyakorlatba az NCA-95 elleni monoklonális antitesttel végzett leukocyta szcintigráfia tudott bevonulni. Az antigranulocyta szcintigráfiát alapvetően a rejtett infekciós gócok, periprostatisz infekciók felderítésére használták. A leggyakrabban alkalmazott jelzett antitestek a besilesomab, a sulesomab és a fanolesomab voltak, ezek közül a Fab' fragmentumot tartalmazó sulesomab bizonyult a leginkább alkalmazhatónak a gyakorlatban³⁰¹.

A kiugróan költséges és nehezen hozzáférhető FDG-PET validálása az RA-s betegek betegség aktivitásának kvantifikálására csak a közelmúltban történt meg³⁰², illetve a PET/CT RA-ban való alkalmazhatóságáról kevés, főleg néhány beteg vizsgálatát tartalmazó tanulmány számolt be^{303,304,305}.

Az általunk kiszámított kumulatív radiofarmakon felvételi index (CRI) a betegség aktivitásának megítélésére általánosan alkalmazott változók közül (mint a talán egyetlen objektív eltéréssel) a duzzadt ízületek számával és az MRI synovitis indexszel mutatott statisztikailag szignifikáns

összefüggést. Nyilvánvaló, a hogy hétköznapi döntéshozatalban nehézkes a terápiás döntéseket a szcintigráfiás vizsgálat eredményére alapozni. Jelentős segítséget nyújthat viszont akkor, amikor az ízületi aktivitás és a beteg panaszai, illetve tünetei között nyilvánvaló diskrepancia áll fenn. Ilyen esetben a globális radiofarmakon felvételi index információt adhat a klinikailag még nem nyilvánvaló, esetleg duzzanatot még nem, de a betegnek panaszt már okozó korai synovitisokról. A reumatológiában jelenleg intenzív kutatás folyik a korai reumatoid arthritis diagnosztikája és kezelése területén. Tekintve, hogy az eróziók kifejlődését mindig hosszabb-rövidebb ideig fennálló gyulladás előzi meg, ezen a téren a leukocita ízületi szcintigráfia mind a diagnosztikában mind a terápia hatásának lemérésében és az aktivitás követésében komolyabb szerephez juthat.

Vizsgálataink alapján az általunk végzett leukocita specifikus gyulladás-szcintigráfiás módszerek alkalmasak a synovitis képi megjelenítésére és kvantifikálására. Külön előnyük az általános elérhetőség, az egyszerű, gammakamerás izotóplaborban való elvégezhetőség és a magas szenzitivitás. Nem tűnik viszont alkalmasnak a különféle módokon végzett leukocita szcintigráfia a betegség későbbi erózióitására, illetve a radiológiai progresszió mértékének előre jelzésére.

VI.1.2. Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálatok reumatológiai kórképekben

VI.1.2.1. Kevert kötőszöveti betegségben szenvedők nyelőcső motilitás zavarainak Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata

Az eddig alkalmazott „konvencionális” vizsgálmódszerek közül a báriumos illetve gastrografinos nyelőcső passzázs vizsgálat kiválóan ábrázolja az esetleges anatómiai eltéréseket, de a finom motilitászavarok kimutatására relatíve inszenzitív, interpretációja szubjektív és jelentős sugárterheléssel jár. A gastroscopia az oesophagus nyálkahártyájáról és anatómiájáról pontos képet ad, de a motilitászavarok kimutatásában korlátozott értékkel bír⁸⁰. A 24 órás pH monitorozás és a manometria - noha különösen a manometria szenzitivitása magas - a betegek számára kevésbé elfogadható invazivitásuk miatt.

A kötőszöveti betegségek jelentős része jár a nyelőcső érintettségével és a funkciózavar az esetek egy részében időben megelőzi az organikus eltéréseket. A nyelőcső motilitás zavarainak megbízható diagnosztikája ily módon nemcsak a gastroenterológus, hanem a reumatológus érdeklődésére is számot tarthat. Különösen fontos, hogy MCTD-ben a nyelőcső érintettsége a leggyakoribb gastrointestinális manifesztáció, mely az életet ugyan közvetlenül

nem veszélyezteti, a betegek életminőségének romlásához jelentős mértékben hozzájárulhat^{63,64,65,66}. A felső sphyncter funkciózavara különösen nagy jelentőségű, miután az ebből eredő gyakoribb aspirációk ismétlődő pneumóniákhoz vezethetnek. Több tanulmány is utal arra, hogy főként a korai esetekben a funkciózavar hátterében a nyelőcső izomzatának gyulladásos reakciója feltételezhető, mely lényegesen csökkenthető szisztémás steroid kezelés megfelelő időben való alkalmazásával^{64,66,68}. Eredményeink amellet szólnak, hogy a szintigráfias vizsgálattal kimutatható motilitászavar gyakori és az esetek kb. felében tünetmentes és azoknál kell rá számítani akiknél a betegség idősebb korban kezdődik.

VI.1.1.2. A Tc99m DTPA nyelőcső szcintigráfia diagnosztikai és prognosztikai szerepe nem differenciált kötőszöveti betegségben (UCTD)

A nyelőcső érintettségének korai felismerése UCTD-ben több szempontból is nagy jelentőséggel bír, hiszen a felső sphynhcter már említett működészavara ismételt aspirációkhoz vezethet illetve több vizsgálat adatai szerint a funkciózavar hátterében álló myositis a korai szakban eredményesen befolyásolható korticosteroid terápiával^{64,67,306}. Másrészt viszont a korai, akár tünetmentes motilitászavarnak prognosztikai jelentősége van a betegség definitív kötőszöveti betegségbe való kifutására nézve. Eredményeink alapján a nyelőcső szcintigráfias pozitivitás szignifikánsan nagyobb arányban volt jelen azoknál a betegeknél, akiknek betegsége a követési idő alatt definitív kötőszöveti betegségbe ment át és elsősorban az ANF, anti-cardiolipin IgA, anti β 2glycoprotein 1 IgM autoantitest pozitív betegeknél kell erre számítanunk. A vizsgálat viszonylag magas negatív prediktív értéke (73,3%) segíthet kiválasztani a jobb prognózisú (stabil NDC) eseteket, akiknél nem kell számítanunk definitív CTD kialakulására.

A más vizsgálok által javasolt módszerek általunk alkalmazott, kissé módosított változata a betegek számára rendkívül jól tolerálható minimális időigénye és noninvazivitása miatt.

A radioizotópos nyelőcső szcintigráfia biztonságos, szenzitív könnyen, gyorsan kivitelezhető, kvantifikálható és reprodukálható, bármely gammakamerával felszerelt izotóplaboratóriumban elvégezhető, nem invazív, olcsó klinikai vizsgálmódszer, mely gyakorlatilag korlátlanul ismételhető és az egyes, különböző időpontban elvégzett vizsgálatok eredményei jól összehasonlíthatók^{80,307,308}.

VI.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

VI.2.1. A D3 vitamin ellátottság és hatás vizsgálata osteoporosisban

VI.2.1.1. A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfakalcidol alkalmazásával

Számos adat utal arra, hogy az aktivált D-vitamin származékok törésredukciós hatása erőteljesebb mint a konvencionális D-vitaminé. Richy és munkatársai által végzett metaanalízis adatai szerint az aktivált D3 vitamin származékokkal elért átlagos törési rizikó csökkenést 13,4% volt (95% CI 7,7 – 19,8), a konvencionális D3 vitaminnal elért 6%-kal szemben (95% CI 1-12)¹¹³. Ringe és munkatársai glukokortikoid indukálta osteoporosisban szenvedő betegekben vizsgálták a BMD és csonttörések 3 év alatti változását. alfacalcidol+Ca kezelés vs. D3 vitamin + Ca kezelés mellett és mind a lumbális gerincen, mind a femurnyakon szignifikánsan magasabb BMD emelkedést találtak az alfacalcidolt kapókban ($p < 0,0001$ és $p < 0,006$). Emellett szignifikánsan csökkent mind a vertebrális mind a nonvertebrális törések kialakulásának kockázata is az alphacalcidol csoportban (relatív rizikó csökkenés 39% és 59%, $p=0,005$ és $p=0,008$), hasonló volt a relatív rizikó csökkenés a bekövetkező bármely új törésekre nézve (relatív rizikó csökkenés 48% $p < 0,001$)¹¹³.

A 2007-ben publikált AAC studyban a betegek 1 μ g alfacalcidol+500 mg/nap kalciumot vagy 70 mg/hét alendronátot + 1,000 mg Ca-t + 1,000 IU vitamin D3 vitamint vagy 70 mg/hét alendronátot+ napi 1 ug alfacalcidolt + 500 mg Ca-t kaptak. Két éves követés után során a lumbális gerincen és a teljes csípőn észlelt BMD növekedés szignifikánsan erőteljesebb volt az alendronát+alfacalcidol+Ca csoportban mint a másik kettőben ($p < 0,0001$ és $p < 0,00002$) és az új törések száma is alacsonyabb volt³⁰⁹.

Több vizsgálat eredményei szólnak amellett, hogy az antiresorptív szereknek, így a biszfoszfonátoknak az aktivált D3 vitamin származékokkal együtt adása fokozhatja a terápiás sikert. Az alfacalcidolnak a kalcium felszívódást, az osteoid mineralizációt, az izomműködést és a mozgáskoordinációt fokozó, PTH szintet és az elesés kockázatát csökkentő hatása jelentősen fokozhatja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát^{310,311,312}.

A pozitív csonthatások hátterében az alfacalcidol anabolikus csonthatását feltételezik. Leírták, hogy osteoblasztok alfacalcidol hatására különféle növekedési faktorokat (TGF- β , IGF-1 és -2,

bone morphogenetic proteinek [BMP-k], bone matrix proteinek [kollagen I, osteocalcin, osteopontin]) termelnek ezzel képesek kiegyensúlyozni a biszfoszfonát kezelés mellett csökkent csont turnover^{312,313,314}, ami több tanulmány adatai potenciózni képes az alendronát BMD növelő hatását^{311,315,316}.

Figyelemre méltó, hogy vizsgálatunkban nem jelentéktelen számú betegnél szuboptimális szérum 25OHD3 vitamin szintet illetve ezzel együtt a normálisnál magasabb szérum PTH szintet észleltünk. Ez felveti annak a lehetőségét, hogy a biszfoszfonát kezelésre való elégtelen reagálás valószínűleg összefüggés van a D3 vitamin ellátottsággal és a szérum PTH szinttel, hasonló megfigyelést tettek Barrone és mtsai is¹⁰⁶. Eredményeink arra mutatnak, hogy alfacalcidol adása mellett a csontanyagcsere kémiai-biokémiai markerei javulnak, a BMD pedig emelkedik olyan osteoporosisos betegek esetében is, akik a biszfoszfonát + kalcium + konvencionális D3 vitamin kezelésre látszólag rezisztensnek bizonyultak, tehát a biszfoszfonát rezisztencia jó eséllyel megszüntethető alfacalcidol adásával.

VI.2.1.2. A szekunder hyperparathyreosis hatása a biszfoszfonát kezelés effektivitására

Ismert tény, hogy az inadekvát D3 vitamin ellátottság a helytől és a földrajzi magasságtól, de bizonyos fokig még a kortól is függetlenül világszerte igen gyakori^{110,89}. Ennek populáció szintjén legfőbb oka a fényvédők kiterjedt használata, a bőr pigmentációja (feketék), az öltözködési szokások (Közel-Kelet), a bőrben a D-vitamin szintézisét végző enzimrendszer csökkent aktivitása idős korban, illetve a modern nyugati típusú, D3 vitaminban szegény táplálkozás. Hazánk európai összehasonlításban a D3 vitaminnal legrosszabbul ellátott országok közé tartozik⁹⁴. A D3 vitamin pótlásnak, mint orvosi problémának a megoldatlanságát jelzi, hogy egy Ausztriát, az Egyesült Királyságot és Mexikót felölelő tanulmány szerint, Míg Ausztriában a betegek 73%-a, az Egyesült Királyságban csak a betegek 15%-a, Mexikóban pedig a betegek 12%-a részesül Ca és vitamin D szupplementációban. Ausztriában, ahol a D3 vitamin ingyenes, a betegeknek csak 20%-a szedi a felírt gyógyszert rendszeresen^{268,317}. Több közlemény szól amellett, hogy az atraumatikus töréssel kórházba került betegek 98%-ának 25(OH)D3 vitamin szintje alacsony, jó részüknek PTH szintje emelkedett, csontvesztésük üteme pedig fokozott^{89,317}. A terápiás fegyelem és a törési rizikó ugyanakkor több tanulmány adatai szerint összefügg. Az osteoporosis talaján kialakult

csípőtáji törések rizikóját a D3 vitamin bevitel és az antiporotikus szerek adherenciájának növelése jelentősen csökkenti^{318,250}. Mindezek mellett egyre több bizonyíték támasztja alá azt a feltételezést, hogy a biszfoszfonátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfonát rezisztencia” egyik alapvető tényezője az inadekvát (<30ng/ml) 25(OH)D3 vitamin és az ennek következményként magasabb szérumszint¹⁰⁶. Adami és munkatársai vizsgálatai adatai szerint arra mutattak, hogy a D vitaminnal megfelelően ellátott betegek antiporotikus terápia melletti BMD nyeresége minden vizsgált régióban meghaladja a D vitamin hiányos betegekéét, emellett a D3 vitamin hiány a törési rizikót csaknem duplájára emeli³¹⁹.

Az osteoporosis népbetegség, melynek kivizsgálása során a 25(OH)D3 vitamin és a PTH szint ellenőrzését (költségkímélés céljából) a legtöbb ellátó helyen eddig rutinszerűen nem, csak indokolt esetben (pl. malabsorbtív szindrómák, hypercalcaemia, veseelégtelenség) határozzák meg. Eredményeink mellett szólnak, hogy meghatározható egy határérték, melynél magasabb szérumszint kedvezőtlenül befolyásolja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát, ez vizsgálataink szerint 60 pg/ml feletti értéket jelent. Véleményünk szerint a PTH szint ismerete fontos a biszfoszfonát kezelés elkezdése előtt, hiszen hasonlóan több más betegséghez (pl. diabetes, hypertonia) egy célérték (60 pg/ml alatti szérumszint) elérése alapvetően befolyásolja az antiporotikus terápia sikerét, nem beszélve arról, hogy az egyszerű PTH meghatározás költsége messze alatta marad az egy éves hatástalan antiporotikus terápia költségeinek. A kezdeti magas szérumszint visszaszorításának szükségességét egyetlen tanulmány sem vonta eddig kétségbe^{320,321}.

VI.2.2. A D3 vitamin ellátottság és a D3 vitamin hatás vizsgálata immunmediált reumatológiai kórképekben

VI.2.2.1. Az alfavalcidol klinikai és immunológiai hatásainak vizsgálata arthritis psoriaticában

A D3 vitaminnak és analógjainak pozitív hatását immunmediált kórképekben számos állatkísérletes vizsgálat bizonyította^{322,323,324,325,143,326}. Viszonylag kevés olyan humán vizsgálat áll azonban rendelkezésre, amely a D3-vitamin metabolitjainak a hatását vizsgálja különféle ízületi gyulladásokban. Egyes szerzők kismértékű, de nem szignifikáns javulást mutattak ki RA-s betegek klinikai és laboratóriumi paramétereiben alfavalcidol adását követően^{327,328}. Az orálisan adott aktivált D3 vitamin származékoknak a psoriasisos betegek

bőrtüneteire gyakorolt jótékony hatását több tanulmány is igazolta. Perez és munkatársai napi 2,4 µg kalcitriolt a betegek 88%-ánál hatásosnak találták a plakkos Ps bőrtüneteire, érdemi mellékhatás nélkül³²⁹. Vizsgálatunkban mi is a bőrtünetek (PASI score) javulását észleltük, bár ez nem érte el a szignifikancia szintjét.

A D3 analógoknak a PsA tüneteire gyakorolt hatását egyetlen humán tanulmányban vizsgálták eddig. Huckins és munkatársai egy hathónapos nyílt követéses vizsgálatban tíz aktív PsA beteget kezeltek napi 2 µg alfakalcidollal. Ennek során szignifikáns javulást észleltek a nyomásérzékeny ízületek számában és az orvos betegségmegítélésében, ebben a tanulmányban azonban az immunológiai paramétereket nem vizsgálták¹⁶³.

Jelen vizsgálatunkban a hat hónapos szisztémás alfakalcidolkezelés szignifikáns immunmoduláns hatását tudtuk kimutatni polyarticularis ízületi érintettséggel járó psoriasisos arthritises betegeken. Ez a hatás megnyilvánult a DAS28 pontszámmal monitorozott betegségaktivitás, folyamatos csökkenésében, a CD69+ aktivált T-sejtek és az IFN-γ-termelő CD8+ T-lymphocyták arányának, valamint a szérum IFN-γ-szint átmeneti, az első három hónapban megmutatkozó csökkenésében. Eredményeink arra utalnak, hogy a szisztémás alfakalcidolkezelés hatása az 1. típusú immunválasz aktivitásának átmeneti, a betegség aktivitásának pedig folyamatos csökkenésében nyilvánul meg. Ebben jelentős szerepet tulajdonítunk az proinflammatorikus, az antigén prezentáló sejtek aktivitását fokozó, a regulatórikus sejtek aktivitását pedig csökkentő és az immunválaszt az 1. típus irányába eltoló IFN-γ szérum szint csökkenésének^{330,331,332}. Annak okát, hogy e hatás az immunlaboratóriumi paraméterekben csak a kezelés első három hónapjában tükröződik, egyelőre nem ismerjük.

VI.2.2.2. D3 vitamin szintek és csontdenzitás, psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegeken

A Ps és a PsA az immun-mediált kórképek közé tartoznak, melyekre a bőrben és az ízületekben, valamint az ízületek körüli struktúrákban zajló gyulladásos reakció jellemző. Az alapvető pathogenetikai folyamat jelen tudásunk szerint a bőrben zajlik, főszereplői a plasmacytoid és myeloid dendritikus sejtek, az általuk termelt proinflammatorikus cytokinek, növekedési faktorok valamint a Th12,, Th17 és Th22 effektor sejtek^{333,334,335,336}.

A psoriasisal gyakran társulnak egyéb betegségek, melyek pathogenezisében szintén feltételezhető a proinflammatorikus cytokinek szerepe. A Ps és a csontdenzitás közötti

összefüggést tekintve kevés adattal rendelkezünk és az eddigi vizsgálatok eredményei sem mutatnak feltétlenül egy irányba. Egyes szerzők a psoriasisban illetve PsA-ban szenvedő betegek csontdenzitása, és a bőrtünetek súlyossága között szignifikáns negatív, a szérumban osteoprotegerin szint és a csontdenzitás között pozitív korrelációt mutattak ki, de nemre specifikus összefüggésre is vannak adataink³³⁶. Dreier és munkatársai férfi psoriasisos betegek körében szignifikánsan gyakoribbnak találták az osteoporosis előfordulását³³⁷. Más vizsgálatok az UV fény kezelésben részesülő posztmenopauzális nőbetegekben a korban illesztett átlagnál nagyobb csontdenzitást találtak³³⁸, ismét mások a csontdenzitás és a PsA fennállási ideje között találtak negatív összefüggést³³⁹.

Hazánkban először vizsgáltuk psoriasisban és PsA-ban szenvedő magyar betegekben a 25(OH)D3 vitamin ellátottságot, a csontsűrűséget illetve ezek összefüggését az alapbetegség klinikai jellemzőivel. Az általunk vizsgált populációban az inadekvát D3 vitamin státusz arányát 63%-nak vagy 56%-nak találtuk attól függően, hogy a normális felső határát 75 nmol/l-nek vagy 50 nmol/l-nél húztuk meg. Vizsgálatunk idején csak Bhattoa és munkatársai 2004-es adatai álltak rendelkezésre a hazai D3 vitamin státuszát illetően. Adataik szerint a D3 hypovitaminózis aránya 46,3% volt a tavaszi és 49,4% a nyári hónapokban⁹⁵, mindkét számarány alatta van az általunk talált 56%-os aránynak. Adataink publikálása óta újabb hazai felmérések is napvilágot láttak, mely szerint a hazai lakosság D3 vitamin ellátottsága a téli hónapok végén még ennél is rosszabb lehet⁹⁷. Mindezek fontosságát az adja, hogy az inadekvát D3 ellátottság számos autoimmun és immunmediált gyulladásos betegség aktivitásának fokozódásával jár^{340,341,342}. Saját korábbi kutatásunk szerint a nem differenciált kötőszöveti betegség nagyobb valószínűséggel progrediál definitív autoimmun kórképbe suboptimális 25OHD3 vitamin szint esetén³⁴³. Szintén saját munkacsoportunk eredményei szólnak amellett, hogy a D3 vitamin analóg alfacalcidol csökkenti a PsA aktivitását³⁴⁴. Évek óta jól ismert a D3 vitaminnak és analógjainak lokális illetve szisztémás alkalmazásának a psoriasisos és vitiligós bőrre gyakorolt jótékony hatása^{345,346}. Ezen adatokkal jó egyezést mutatnak saját eredményeink is, miszerint a közepesen súlyos-súlyos psoriasisos betegek szérumban 25(OH)D3 szintje szignifikánsan alacsonyabb mint a csak lokális terápiát igénylő enyhe bőrtünetekkel rendelkezőké. A PsA axiális formájának aktivitását jelző BASDAI indexet szintén magasabbnak észleltük az inadekvát D3 ellátottságú betegeknél, bár ez a különbség éppen a szignifikancia határán mozgott. Másrészt viszont a polyartikuláris típusú PsA betegeknél a betegség aktivitása szignifikáns negatív korrelációt mutatott a D3 vitamin statussal.

Eredményeink amellelt szólnak, hogy – hasonlóan egyéb immunmediált gyulladásos kórképhez - az inadekvát D3 vitamin státusz fontos szereppel bír a Ps és a PsA tüneteinek kialakulásában és azok súlyosságában.

Poór és munkatársainak adatai szerint Magyarországon az 50 év feletti populációban az osteoporosis prevalenciája a nők között 32,3%, a férfiak között 23,6%²⁴⁵. Az általunk vizsgált, durván 58 éves átlagéletkorú betegcsoportban mi ennél alacsonyabb, a kornak és nemnek megfelelő átlagot el sem érő osteoporosis arányt észleltünk. Ez azonban korántsem tekinthető meglepőnek, hiszen számos vizsgálat igazolta már a testtömegnek a BMD-re gyakorolt pozitív hatását, bár ez az összefüggés magasabb BMI tartományban nem lineáris^{347,348}. Eredményeink szerint a BMI erősen befolyásolta mind a lumbális gerinc, mind pedig a femurnyak régiójában mért BMD-t, betegek jelentős részében pedig a kívánatosnál magasabb BMI-t mértünk, ami magasabb csontdenzitással társult. Szintén a magas átlagos BMI zavaró hatásával magyarázzuk azt is, hogy nem találtunk szignifikáns összefüggést szérumban 25(OH)D3 szint és a betegek csontdenzitása között, miután a túlsúly (a csontdenzitást növelő hatása mellett) kimutatottan alacsonyabb 25OHD3 szinttel jár. Az irodalomban először írtuk le, hogy mind a gerinc mind a combnyak régióban mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával, nevezetesen hogy az arthritis psoriaticában szenvedők csontdenzitása szignifikánsan magasabb volt a csak bőrtünettel rendelkező psoriasisos betegekénél. Összességében elmondható, hogy vizsgálatunk volt az első, mely a D3 vitamin status, valamint a BMD és a Ps/PsA klinikai jellemzői közötti összefüggéseket vizsgálta a magyarországi beteganyagban.

VI.3. KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

VI.3.1. Komorbiditások korai és késői kezdetű psoriasisban

Jelen vizsgálatunkban a korai és késői forma 63%/37%-os megoszlása illetve a korai formán belül a 65,7%-os férfi dominancia hasonló a Henseler and Christophers által eredetileg megfigyelt arányhoz³⁴⁹. Más vizsgálok adataihoz hasonlóan mi is gyakoribbnak találtuk a családi halmozódást és a hajas fejbőr érintettségét korai kezdetű betegségben, bár Raychaudhuri és Gross a gyermekkori Ps felső életkori határát vizsgálatukban 16 éves korban határozták^{350, 311}. A korai és késői kezdetű Ps súlyosságát tekintve az irodalmi adatok legalábbis eltérőek. Bár több korai vizsgálat adatai szerint a korai kezdetű Ps kiterjedtebb

bőrtünetekkel és súlyosabb lefolyással jár, az újabb és nagy betegeanyagot felölelő felmérések amellet szólnak, hogy nincs érdemi különbség a két csoportban sem a súlyosság sem a lefolyás tekintetében^{351,352}. Saját vizsgálatunk is ez utóbbit látszik igazolni, hiszen mi sem észleltünk súlyosságbeli különbséget a két típus között. Hasonló a helyzet a köröm érintettség tekintetében is, hiszen egyes vizsgálók a késői kezdetű, mások a korai kezdetű Ps-ban találták gyakoribbnak a körömtünetek prevalenciáját^{353,350}. Magunk a körömérintettség prevalenciájában nem találtunk különbséget a két alcsoport között.

Az elmúlt évtizedben derült fény arra, hogy számos betegség, köztük az elhízás, a metabolikus szindróma, a diabetes mellitus, a hypertonia, a kardiovasculáris betegség gyakrabban fordul elő Ps betegekben mint a korban és nemben illesztett, nem psoriasisos populációban. Az elhízás és a Ps kapcsolatát először Henseler és Christophers írták le 1995-be, ezt azóta számos vizsgálat megerősítette^{195,196,198,354}. Az ok-okozatíságot tekintve zavarba ejtőek az adatok. A vizsgálatok jelentős részében az Ps időben megelőzte az elhízás kialakulását, de arra is vannak adatok hogy az elhízás jelent rizikófaktort a bőrtünetek kialakulására nézve. Mindenesetre elgondolkodtató, hogy az USA-ban 1970 és 2000 között a Ps prevalenciája duplájára nőtt, ez időben egybeesett a túlsúlyos emberek számának ugrásszerű növekedésével.^{355,356,357} Maga az elhízás egyes adatok szerint közel kétszeres esélyt jelent Ps kialakulására³⁵⁸, de ennek fordítottja is igaz, a Ps megléte az elhízás kockázatát duplájára emeli¹⁹⁶.

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a késői (40 év feletti) kezdetű Ps betegekben az elhízás és a kórosan magas derékkörfogat szignifikánsan gyakoribb volt mint a korai (40 év alatti) kezdetű psoriasisos betegekben és időskorban a különbség még kifejezettebb volt. Adataink szerint az elhízásra való rizikó (OR) a késői kezdetű csoportban 65 éves korban 3,25-ször (95% CI, 1,56-6,76), 75 éves korban 5,2-szer (95% CI, 1,52-17,86), és általában a kórosan magas derékkörfogatra való rizikó (OR) pedig 2,76-szor (95%CI, 1,244-6,114) volt nagyobb mint a korai kezdetű csoportban. A PsA prevalenciát vizsgálva azt találtuk, hogy (ellentben Ferrandiz és munkatársai eredményeivel) a korai kezdetű Ps betegek esetében a PsA prevalenciája magasabb, mint a késői kezdetű betegek PsA prevalenciája ugyanezen életkorban³⁵⁰. Ezt a látszólagos ellentmondást magyarázhatja a vizsgált betegek közötti etnikai/genetikai eltérés és a két csoport definíció cutoff értékbeli különbség egyaránt. Az utóbbi fontosságára utal, hogy irodalmi adatok szerint a 40 év előtt kezdődő betegségben bizonyos genetikai markerek gyakoribbak (HLA-C*06, HLA-C*07, HLA-B27, MICA-A9), ezen markerek egy része bizonyítottan az ízületi érintettség korai megjelenésére (HLA-C*6), mások (HLA-B27, DR4) a

gyorsabb progresszióra hajlamosítanak^{359,360,361}. A korai és késői kezdetű csoport közötti korhatár fontosságára utal, hogy az említett munkacsoport által alkalmazott korhatár 10 évvel alacsonyabb volt, mint saját betegeinkben, ami értelemszerűen csökkenthette az általuk korai kezdetűnek és növelhette az általuk késői kezdetűnek definiált csoportokban a betegség fennállási idejét. Figyelembe véve az a friss irodalmi adatot, hogy a bőrtünetek fennállási ideje és a PsA kialakulása között pozitív összefüggés van³⁶², az alacsonyabb életkorban meghúzott határérték növelheti a késői kezdetű csoportban a betegség fennállási idejét, ezzel PsA kialakulásának esélyét. Ezt alátámasztják adataink is, hiszen a 75 éves életkor elérése lényegében megszűnik a PsA rizikójában észlelt különbség a korai és késői kezdetű csoportban. A depresszió magasabb prevalenciáját az irodalmi adatokkal egyezően magunk is igazoltuk, ez a tendencia a legerősebbnek a már idősebb korú de korai kezdetű Ps betegeknél volt, ami a hosszú ideje fennálló bőrtünetek életminőséget rontó hatására is felhívja a figyelmet.

Összességében vizsgálatunk eredményei azt mutatják, hogy a pozitív családi anamnézis, a PsA és a depresszió a korai kezdetű psoriasisban, a hasi elhízás és a kórosan magas derékkörfogó pedig a késői kezdetű psoriasisban szenvedő betegeknél gyakoribb. A 40 év alatt kezdődő Ps esetén észlelt szignifikánsan gyakoribb családi halmozódás a genetikai tényezők, a 40 év felett kezdődő psoriasisban észlelt abdominális elhízás pedig a szerzett tényezők fontosságára hívja fel a figyelmet, felvetve ez utóbbi pathogenetikai szerepét is a Ps kialakulásában.

VI.3.2. A TNF gátlók kardiális hatásainak vizsgálata psoriasisban

Egymásnak sok esetben ellentmondásos adatokkal rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy Ps/PsA-s betegeknél kimutatható-e és ha igen, akkor milyen gyakori a szubklinikus vagy tünetekkel is járó miokardiális funkciózavar. Egyes munkacsoportok tünetmentes, klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal nem rendelkező, kezelt PsA-ban szenvedő betegek esetében a korban és nemben illesztett kontrollokkal összehasonlítva nem észleltek szignifikáns különbséget az echocardiográfiás leletekben³⁶³. Egyre szaporodnak azonban a közlések arról, hogy a Ps/PsA-s betegeknél is kimutatható a kardiális funkció csökkenésének valamilyen formája, leggyakrabban bal kamrai diasztolés funkciózavar³⁶⁴. Vizsgálatunkban a kontrollcsoporttal összehasonlítva a kezeletlen Ps betegeknél tágabb jobb kamrát, statisztikailag szignifikáns mértékű jobb kamrai szisztolés funkciózavart találtunk, mely utóbbi alacsonyabb TAPSE és jobb kamrai szabadfal szisztolés csúcssebesség értékekben nyilvánult

meg, emellett a Tei értékkel mért globális jobbkamra-funkciót is szignifikánsan rosszabbnak észleltük a Ps csoportban. A bal kamrai diasztolés funkciózavar a Ps csoportban gyakrabban fordult elő, mint a kontrollcsoportban, és tendenciájában a globális bal kamra funkció is rosszabb volt, mint a kontroll csoport betegeinél, de ez nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

Vizsgálatunk alapján tehát a klinikai tünetekben nem megnyilvánuló (szubklinikus) myocardiális funkciózavar is gyakoribb a Ps betegekben, mint a korban és nemben illesztett kontroll csoportban.

A TNF- α átlók megjelenése jelentős áttörést hozott az immunmediált betegségek, köztük a Ps kezelésében. A TNF- α gátlók egyre elterjedtebb és hosszabb használatának megfelelően azonban a mellékhatások kialakulásának esélye is növekszik. Ennek megfelelően időről időre felmerül a kérdés, hogy tartós alkalmazásuk mellett a szívfunkciók javulására vagy romlására kell-e számítanunk? Jelenleg sem áll minden kétséget kizáró megbízható bizonyíték arra, hogy ezek a szerek pozitívan vagy negatívan befolyásolják a szívelégtelenség kialakulásának rizikóját. A jelenlegi ajánlások szerint csak az egyébként kardiális szempontból egészséges, vagy enyhe pangásos szívelégtelenségben szenvedő Ps betegek kaphatnak TNF- α gátlót. Jól jellemzi a témával kapcsolatos bizonytalanságot, hogy immunmediált kórképek TNF gátló kezelésével eltérő eredmények láttak napvilágot a szívfunkciók tekintetében. Egy nagy beteganyagot felölelő vizsgálat a német biológiai terápiás regiszter (RABBIT) adatait felhasználva 3 év követés után azt találta, hogy a reumatoid arthritisben (RA) a TNF- α gátlók alkalmazásának sem pozitív, sem negatív kardiális hatása nem mutatható ki²³³, míg egy friss, kis esetszámú vizsgálat 1 év infliximab kezelés után RA-s betegekben a szisztolés balkamra-funkció javulását találta³⁶⁵. Egy spanyol munkacsoport 988 biológiai terápiát (köztük 682 TNF- α gátlót) kapó Ps beteg adatait elemezte a mellékhatások szempontjából. Eredményeik szerint szívelégtelenségben nem szenvedő betegekben kardiális funkcióromlás 0,2% volt az etanercept, 1,1% volt az infliximab és 0% az adalimumab kezelésben részesülő csoportban³⁶⁶. Ahlefoff és munkatársai súlyos psoriasisos betegekben TNF- α gátlók adása mellett a szubklinikus myocardiális diszfunkció javulását figyelték. Vizsgálatukban a diasztolés funkciózavar (E/O arány) csökkenése és a globális longitudinális strain javulása már 3 hónap TNF- α gátló kezelés után megfigyelhető volt³⁶⁷. Eredményeik összhangban vannak saját megfigyeléseinkkel, bár hangsúlyoznunk kell, hogy Ahlefoff és munkatársai adalimumab és

ustekinumab kezeléssel szerezték tapasztalataikat és rövid (3 hónapos) kezelési idő utáni adatokat publikáltak, míg magunk három TNF- α gátlóval (infliximab, adalimumab, etanercept) végzett több mint egy éves (átlagban 30 hónapos) kezelés után szerzett tapasztalatainkról számoltunk be.

Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a TNF- α gátló kezelés mellett a betegek jobb kamrai szisztolés funkcióját mutató paraméterek (TAPSE és jobb kamrai szabadfal szisztolés csúcssebesség) szignifikánsan javultak, csökkent a bal kamrai diasztolés funkciózavar aránya, és nem szignifikánsan mértékben ugyan, de javult a globális funkció mindkét kamra esetében. Állatkísérletes adatok szerint a TNF- α az emlős szívizomsejtekre negatív inotróp és apoptózis fokozó hatású, fokozza a szívizom hypertrophiáját, az interstitiális sejtek benövését és a myocardiális fibrosist. Emellett hozzájárul a szívizomzat remodeling folyamatához azáltal is, hogy csökkenti a béta adrenerg stimulációra adott választ és emeli a pitvari natriuretikus faktor termelését^{227,228,368}.

Figyelembe véve, hogy a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek szérumában és myocardiumában konzekvensen magas a TNF- α szint és az emelkedés mértéke egyenesen arányos a kamrafunkciók romlásával, nem meglepő hogy a TNF- α gátlók javíthatják a szívfunkciót^{369,370}.

Eredményeink megerősítik azt az egyre inkább formálódó álláspontot, hogy a TNF- α gátlók kamrafunkciókra gyakorolt kedvezőtlen hatása nem kellően bizonyított és hogy megfontolandó ezen szerek kardiális mellékhatás profiljának és az ezzel kapcsolatos figyelmeztetéseknek az újbóli átgondolása. A TNF- α gátlók bőr- és ízületi, valamint extraartikuláris tüneteket és a komorbiditásokat egyaránt csökkentő hatása ezeket a szereket olyan egyedülállóan effektív terápiás alternatívává teszi, mely a bőrgyógyász számára több betegség együttes kezelését teszi lehetővé. A biológiai terápiák által nyújtott előnyök ilyen módon mind nemzetgazdasági, mind pedig egészségügyi szempontból értékelve olyan jelentősek, hogy indokolt lehet nagy beteganyagon végzett prospektív, kardiális funkciókat is magában foglaló végpontokra tervezett vizsgálatok elvégzése.

VI.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Az osteoporosis terápiájára rendelkezésre álló gyógyszereink egyre hatékonyabbak, a randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatok (RCT-k) adatai szerint a piacon lévő

készítmények mindegyike alkalmas az osteoporosis eredményes kezelésére, természetesen megfelelő kalcium és D3-vitamin szupplementáció mellett. Ennek ellenére a real-life adatok nem ennyire kedvezőek, hiszen a gyógyszerek csak megfelelő adherencia mellett képesek a hatásukat kifejteni. A való életben betegek terápia hűsége jelentősen elmarad az optimálistól. Egy, az USA-ban végzett megfigyeléses vizsgálat a Medicare biztosító adatbázisát áttekintve azt találta, hogy a kiírástól számított egy év múlva az orális biszfoszfonátokat a betegek 28–35%-a, a raloxifent a betegek 42%-a, a teriparatidot a betegek 59%-a, a denosumabot a betegek 69%-a alkalmazza. Az átlagos compliance (az előírt gyógyszerdózis bevitelének aránya) a denosumab esetén 83%, a teriparatid esetén 67%, a raloxifen esetén 57%, az ibandronsav esetén 54%, az alendronát esetén 51% és a risedronát esetén mindössze 46%³⁷¹. Egy 296 300 beteget felölelő hazai tanulmány adatai szerint az egyéves perzisztencia (a megszakítás nélküli gyógyszeresedés ideje) denosumab esetén 81%, napi adagolású gyógyszerek esetén 21%, heti adagolású gyógyszerek (orális BP-k) esetén 34%, havi adagolású orális gyógyszerek (ibandronsav) esetén 27%, negyedévente adható intravénás készítmény (iv. ibandronsav) esetén 57% volt. Ugyanez a vizsgálat azt is kimutatta, hogy a 80% feletti compliance 23%-kal csökkentette a törési gyakoriságot, 28%-kal a törések miatti kórházi felvételeket és 43%-kal a halálozást³⁷².

Ilyen módon a betegek terápiás fegyelmeinek javítására tett erőfeszítések fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. A terápiás fegyelmet alapvetően javítja a betegek felvilágosítása, a gyógyszerek ritkább adagolása, akár parenterális adagolása, de az „orvos gyógyszer” hatása legalább ilyen fontos tényező. A szoros kontroll és a célérték alapján történő kezelés elvének alkalmazásása a reumatoid arthritisben és az arthritis psoriaticában is egyre inkább bevett és hatásos EULAR által ajánlott terápiás irányelv^{373,374,375,376,377,378}. Több vizsgálat igazolta a BTM-ek prediktív értékét az antiresorptív terápia hatékonyságára, és az időszakos BTM ellenőrzések terápiás fegyelmet növelő hatására is vannak adatok^{256,379}. Innen nézve logikusnak tűnik a feltevés, hogy a BTM/PTH értékek, mint célértékek alapján szoros kontroll elve alapján monitorozott és követett betegek terápiája hatékonyabb lehet, mint a rutin, évente történő kontrollon alapuló rutin kezelési stratégia.

VII. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTHATÓSÁGA

VII.1. IZOTÓPDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

Új megállapítások:

Vizsgálataink során kimutattuk, hogy:

1. Ssc-ben szenvedőkben a myocardium gyulladásos érintettsége kimutatható Ga-67-citrát szcintigráfia alkalmazásával, ezen betegek idősebbek és a betegség kezdete kori életkoruk is magasabb.
2. A reumatoid arthritises betegek ízületi gyulladása leukocita ízületi szcintigráfias módszerekkel kimutatható és kvantifikálható (CRI). A CRI a duzzadt ízületek számával és az MRI synovitis indexével statisztikailag szignifikáns összefüggést mutat, ezért a leukocita szcintigráfias vizsgálat felhasználható az RA-s betegek betegség aktivitásának monitorozására, de nem alkalmas a prognózis előre jelzésére.
3. Tc99m HMPAO nyelőcső szcintigráfiával az MCTD-s és UCTD-s betegek motilitászavara tünetmentes esetekben is kimutatható.
4. UCTD-ben a nyelőcső szcintigráfia pozitivitása prognosztikai értékkel bír a betegség definitív CTD-be való későbbi kifutására nézve.

Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága

1. A Ga-67-citráttal végzett myocardium szcintigráfia során észlelt fokozott radiofarmakon felvétel nagy valószínűséggel sclerodermában a myocardium érintettségére utal és a szorosabb megfigyelését teszi indokoltá. Az idősebb és késői betegség kezdettel jellemezhető populáció Ga67 citrát szcintigráfias szűrése alkalmas lehet a myocardiális érintettség korai kimutatására és a kedvezőtlenebb prognózis előjelzésére
2. A polyarthralgiás betegekben ízületi leukocita szcintigráfiával a gyulladásos komponens részvétele kimutatható, ilyen módon az aktív synovitistól elkülöníthető az inaktív RA okozta mechanikus fájdalom. Az ízületi aktivitás képalkotó módszerrel képalkotó módszerrel való kvantifikálása képes javítani betegség aktivitásának objektív megítélését és a klinikus számára segítséget nyújthat a terápiás döntésekben.

3. Az MCTD-s betegek nyelőcső szcintigráfiás szűrése a korai nyelőcső érintettség kimutatásával hozzájárulhat a terápiás döntéshozatalhoz, segítheti a terápia időbeni elindítását.
4. Az UCTD-ben szenvedők nyelőcső szcintigráfiás vizsgálata segít elkülöníteni a potenciálisan rosszabb prognózisú, ezért szorosabban követendő és hamarabb kezelendő eseteket.

VII.2. A D3 VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A D3 VITAMIN HATÁS VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS IMMUNMEDIÁLT REUMATOLÓGIAI KÓRKÉPEKBEN

Új megállapítások:

Vizsgálataink során kimutattuk, hogy:

1. Az olyan osteoporosisos betegek esetében, akik az adekvát biszfoszfonát-konvencionális D3 vitamin-kalcium kezelésre nem reagálnak megfelelően, az aktivált D3 vitamin származékok terápiába való beépítése javíthatja a kezelés hatékonyságát.
2. Az irodalomban először írtuk le, hogy osteoporosisos betegekben létezik egy szérumban PTH szint (60 pmol/l), melyet meghaladó érték előreláthatóan csökkenti a biszfoszfonát terápia hatékonyságát.
3. Először írtuk le, hogy az orális alfakalcidol kezelés PsA-ban csökkenti a betegség és az 1. típusú immunválasz aktivitását.
4. Hazánkban először szolgáltatunk adatokat arról, hogy psoriasisban/arthritis psoriaticában szenvedő betegekben az inadekvát D3 ellátottság összefügg a bőrtünetek súlyosságával és a PsA betegség aktivitásával, a PsA-ban szenvedő betegek csonttömege szignifikánsan magasabb, mint a csak bőrtünettel rendelkező betegeké.

Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága

1. Az osteoporosisos betegek biszfoszfonát kezelésének alfakalcidollal való kiegészítése reális terápiás alternatíva lehet a terápiára nem megfelelően reagáló betegek esetén.

2. Magas, (60pg/ml feletti) PTH szint esetén a D3 vitamin raktáraknak a kezelés előtt egyszeri telítő dózissal vagy tartós emelt orális terápiával való feltöltése javíthatja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát.
3. Az aktivált D3 vitamin származékok immunmoduláns hatásúak és javíthatják a PsA betegek kezelésének hatékonyságát.
4. Eredményeink alapján megfontolandó a psoriasis/PsA-s betegekben a D3 vitamin ellátottság rutinszerű szűrésének és az inadekvát D3 vitamin státusz automatikus korrigálásának beépítése a diagnosztikus és terápiás algoritmusba.

VII.3. A KOMORBIDITÁSOK ÉS A TNF GÁTLÓK CARDIÁLIS HATÁSAINAK VIZSGÁLATA PSORIASISBAN

Új megállapítások:

Vizsgálataink során kimutattuk, hogy:

1. A korai (40 év alatti) kezdetű Ps bizonyos klinikai jellegzetességeiben hazai betegpopulációban is eltér a késői (40 év felett) kezdődő formától. Elsőként mutattuk ki, hogy a pozitív családi anamnézis, a PsA és a depresszió a korai kezdetű psoriasisban, a hasi elhízás és a kórosan magas derékkörfogat pedig a késői kezdetű psoriasisban szenvedő betegekben gyakoribb.
2. A szubklinikus myocardiális funkciózavar gyakoribb a psoriasisban szenvedő betegekben, mint a korban és nemben illesztett kontroll csoportban. Tartós TNF- α gátló kezelés mellett a szubklinikus (elsősorban diasztolés) myokardiális diszfunkció javulására, nem pedig romlására lehet számítani súlyos psoriasisos betegekben.

Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága:

1. A Ps fellépéskori életkor meghatározza a jelentősebb komorbiditások irányába való diagnosztikus és terápiás ténykedésünket, a korai kezdetű betegségnél az éberségünket a reumatológiai és pszichiatriai, a késői kezdetű formánál pedig a kardiovasculáris betegségek irányában való szoros obszervációt tesz indokolttá.

2. Az általunk nyert adatok a TNF- α gátlók kamrafunkciókra gyakorolt pozitív hatása mellett szólnak, ami a TNF- α inhibitorok kardiális hatásával kapcsolatos szemléletünk újragondolásához és alkalmazásuknak újbóli átgondolásához vezethetnek.

VII.4. A SZOROS KONTROLL ELVÉNEK ALKALMAZÁSA AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN

Új megállapítások:

Vizsgálatunk során kimutattuk, hogy az osteoporosisos betegeket BTM célértékek és szoros kontroll elve alapján gondozva javítható a terápia eredményessége, másképpen kifejezve az ezen elvek mentén gondozott betegek esetén jelentősebb csontsűrűség javulás érhető el.

Az eredmények gyakorlati hasznosíthatósága:

Az osteoporosis kezelésének hatékonyságát a jelenlegi terápiás arzenál birtokában napjainkban nem annyira a hatékony gyógyszerek hiánya korlátozza, mint a betegek gyógyszereszedési fegyelmének alacsony szintje. A szoros kontroll és a BMT markerek mint célérték alapján történő kezelés elvének a bevezetése az osteoporosisos betegek gondozásának gyakorlatába javíthatja a betegek terápiás adherenciáját, így módon a terápia hatékonyságát.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁSOK

Mindenekelőtt megköszönöm családom támogató türelmét, amivel fogadták és fogadják azt, hogy a gyógyító munkám mellett tudományos tevékenységre olyan sok időt fordítok.

Kiemelkedően sokat köszönhetek apósomnak, **Prof. Dr. Szegedi Gyula** akadémikusnak, aki felhívta a figyelmemet a tudományos kutatás fontosságára, kitartóan formálta és immunológia irányába terelte orvosi szemléletemet.

Köszönetet mondok tanítóimnak és kollaborációs munkatársaimnak, akiktől sokat tanultam és akikkel együtt dolgozhattam:

Köszönöm **Dr. Leövey András**, **Dr. Kakuk György** és **Dr. Paragh György** professzor uraknak, akik vezetése alatt az akkori I.sz. Belgyógyászati Klinikán pályafutásom elkezdődött, hogy klinikai és tudományos munkám során végig támogattak.

Kiemelt köszönet illeti **Dr. Varga József** tanár urat, aki nemcsak az izotópdiagnosztikai vizsgálatok megtervezésében segített, de a dolgozat alapját képező vizsgálatok többségében az adatok tudományos igényű feldolgozásában is.

Az izotópdiagnosztikai vizsgálatok nem valósulhattak volna meg, ha **Dr. Galuska László** professzor úr, majd **Dr. Garai Ildikó** tanárnő nem biztosítanak ehhez megfelelő háttérrel, gyakorlati megvalósításukban pedig **Szilágyi Erzsébet** és **Szűcs Éva** szakasszisztensek nyújtottak felbecsülhetetlen segítséget.

Köszönetet mondok **Dr. Surányi Péter** tanár úrnak, akinek bölcs vezetése alatt a reumatológia gyakorlati szemléletét elsajátítottam.

A dolgozat alapját képező vizsgálatok többsége kollaborációban valósult meg, ezért köszönet illeti **Dr. Czirják László** professzor urat a sclerodermás beteganyagon végzett myocardium gallium szcintigráfias vizsgálatban, **Dr. Bodolay Edit** professzornőt az MCTDs és UCTD-s beteganyagon végzett nyelőcső szcintigráfias vizsgálatban való részvételéért.

A reumatoid arthritises beteganyagon végzett gyulladás szcintigráfias **vizsgálatok Dr. Mézes Alíz** és **Dr. Síró Béla** értékes közreműködésével jöttek létre.

A D3 vitamin anyagcsere összeális és extraoszeális aspektusainak vizsgálatában sok segítséget nyújtottak **Dr. Horváth Irén** és **Dr. Kiss Judit**, **Dr. Kéri Judit** kolléganőim, valamint az akkor még orvostanhallgató **Dr. Bodai Emese**.

Köszönet illeti feleségemet **Dr. Szegedi Andrea** professzornőt a D3 vitamin ellátottság és hatás és a Ps/PsA kapcsolatát, valamint a TNF gátlók kardiális hatását vizsgáló tanulmányban

való együttműködéséért és **Dr. Végh Judit** főorvosnőt az echocardiográfiás vizsgálatok elvégzéséért. A csontanyagcsere laboratóriumi vizsgálatához a háttérret **Dr. Bhattoa Harjit Pál** tanár úr biztosította, köszönet illeti érte.

Köszönetet mondok Ph.D. hallgatóimnak:

Dr. Kincse Gyöngyvérnek, Dr. Halasi Andreának és Dr. Herédi Emesének lelkes, áldozatos és pontos munkájukért.

Köszönetet mondok tudományos diákköri hallgatóimnak, akiktől sokat kaptam, akik biztattak lelkesedésükkel, és akik tanítása több örömet okozott, mint amennyi fáradtságot jelentett, közülük is kiemelném **Sebestyén Gabriella és Bodai Emese** munkáját.

Köszönetet mondok valamennyi orvoskollégámnak, akik mellettem álltak és állnak a tudományos, gyógyító és oktató munkában.

IX. IRODALOMJEGYZÉK

1. BH B, RL R, WR S, GM H. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. *Circulation*. 1976;53:483-490.
2. McWhorter JE, LeRoy EC. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med*. 1974;57(4):566-575. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4279550>. Accessed December 1, 2017.
3. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med*. 1969;46(3):428-440. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5780367>. Accessed December 1, 2017.
4. Armstrong GP, Whalley GA, Doughty RN, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1996;35(10):983-988. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883437>. Accessed December 1, 2017.
5. Smith JW, Clements PJ, Levisman J, Furst D, Ross M. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med*. 1979;66(1):28-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/154294>. Accessed December 1, 2017.
6. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 1986;105(5):661-668. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3767147>. Accessed December 1, 2017.
7. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1986;314(22):1397-1402. doi:10.1056/NEJM198605293142201.
8. Hegedüs I, Cziráj L. Left ventricular wall thickness and disease duration in systemic sclerosis. *Postgrad Med J*. 1993;69(810):285-290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8321792>. Accessed December 1, 2017.
9. West SG, Killian PJ, Lawless OJ. Association of myositis and myocarditis in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1981;24(5):662-668. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7236323>. Accessed December 1, 2017.
10. Follansbee WP, Zerby TR, Medsger TA. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J*. 1993;125(1):194-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417518>. Accessed December 1, 2017.
11. Botstein GR, LeRoy EC. Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma): advances in clinical and pathologic features, pathogenesis, and new therapeutic approaches. *Am Heart J*. 1981;102(5):913-919. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7030042>. Accessed December 2, 2017.
12. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med*. 1976;61(3):361-366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/961700>. Accessed December 2, 2017.
13. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(6):669-676. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236677>. Accessed December 2, 2017.
14. Black CM SC. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: Maddison PJ, Isenberg DA WP, ed. *Oxford Textbook Of Rheumatology*. Oxford; 1993:771-789.
15. Edwards CL, Hayes RL. Tumor scanning with 67Ga citrate. *J Nucl Med*. 1969;10(2):103-105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5784705>. Accessed December 2, 2017.
16. Lavender JP, Lowe J, Barker JR, Burn JI, Chaudhri MA. Gallium 67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br J Radiol*. 1971;44(521):361-366. doi:10.1259/0007-1285-44-521-361.
17. Ebright JR, Soin JS, Manoli RS. The gallium scan: problems and misuse in examination of patients with suspected infection. *Arch Intern Med*. 1982;142(2):246-254. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7059253>. Accessed December 2, 2017.

18. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*. 1984;70(1):58-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6586327>. Accessed December 2, 2017.
19. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
20. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995;54(12):944-947.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8546524>. Accessed December 2, 2017.
21. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1968;37(147):393-406.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4877784>. Accessed December 2, 2017.
22. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey HL. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis Rheum*. 1987;30(6):618-623.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3111490>. Accessed December 2, 2017.
23. Mallya RK, Mace BE. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheumatol Rehabil*. 1981;20(1):14-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7221396>. Accessed December 2, 2017.
24. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32(5):531-537. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2719728>. Accessed December 2, 2017.
25. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1990;29(2):111-115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2182168>. Accessed December 2, 2017.
26. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol*. 1996;35(11):1101-1105.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8948296>. Accessed December 2, 2017.
27. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916-920.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2256738>. Accessed December 2, 2017.
28. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-48.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7818570>. Accessed December 2, 2017.
29. van Gestel AM, Stucki G. Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999;13(4):629-644. doi:10.1053/berh.1999.0050.
30. Mason JH, Anderson JJ, Meenan RF, Haralson KM, Lewis-Stevens D, Kaine JL. The rapid assessment of disease activity in rheumatology (radar) questionnaire. Validity and sensitivity to change of a patient self-report measure of joint count and clinical status. *Arthritis Rheum*. 1992;35(2):156-162.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1734905>. Accessed December 2, 2017.
31. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Brühlmann P, Michel BA. A self-administered rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) for epidemiologic research. Psychometric properties and correlation with parameters of disease

- activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):795-798. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7779122>. Accessed December 2, 2017.
32. Hanly JG, Mosher D, Sutton E, Weerasinghe S, Theriault D. Self-assessment of disease activity by patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1996;23(9):1531-1538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8877920>. Accessed December 2, 2017.
 33. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595618>. Accessed December 2, 2017.
 34. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2625-2636. doi:10.1002/art.21235.
 35. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981;24(10):1308-1315. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7306232>. Accessed December 2, 2017.
 36. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):727-735. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7779114>. Accessed December 2, 2017.
 37. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8546736>. Accessed December 2, 2017.
 38. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 23(5 Suppl 39):S100-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273793>. Accessed December 2, 2017.
 39. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):638-643. doi:10.1136/ard.2009.123976.
 40. Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models. *J Rheumatol.* 1992;19(11):1655-1658. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1491381>. Accessed December 2, 2017.
 41. KELLGREN JH, BALL J. Clinical significance of the rheumatoid serum factor. *Br Med J.* 1959;1(5121):523-531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13629038>. Accessed December 2, 2017.
 42. Withrington RH, Teitsson I, Valdimarsson H, Seifert MH. Prospective study of early rheumatoid arthritis. II. Association of rheumatoid factor isotypes with fluctuations in disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(5):679-685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6497460>. Accessed December 2, 2017.
 43. Sharp JT, Calkins E, Cohen AS, Schubart AF, Calabro JJ. Observations on the clinical, chemical, and serological manifestations of rheumatoid arthritis, based on the course of 154 cases. *Medicine (Baltimore).* 1964;43:41-58. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14113229>. Accessed December 2, 2017.
 44. Geborek P, Saxne T, Pettersson H, Wollheim FA. Synovial fluid acidosis correlates with radiological joint destruction in rheumatoid arthritis knee joints. *J Rheumatol.* 1989;16(4):468-472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2746586>. Accessed December 2, 2017.
 45. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis. *Biomark Insights.* 2009;4:33-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652761>. Accessed December 2, 2017.
 46. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of

- patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1126-1129. doi:10.3899/jrheum.080926.
47. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. *J Rheumatol.* 2009;36(2):266-272. doi:10.3899/jrheum.080180.
 48. Rousseau JC, Sumer EU, Hein G, et al. Patients with rheumatoid arthritis have an altered circulatory aggrecan profile. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9(1):74. doi:10.1186/1471-2474-9-74.
 49. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):345-351. doi:10.1136/ard.2009.113092.
 50. Bombardier C, Li X, Chen M VDHD. A Risk Model for the Prediction of Radiographic Progression: Results from SONORA Study. In: *J Rheum.* ; 2010:1281.
 51. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2009;48(9):1114-1121. doi:10.1093/rheumatology/kep155.
 52. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1509-1514. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204601.
 53. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1333-1337. doi:10.1136/ard.2009.121160.
 54. G.S. F. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Harris E.D.Jr, Budd R.C., Genovese M.C., Firestein G.S., Sargent J.S. SBC, ed. *Kelly's Textbook of Rherumatology.* 7th ed. ; 2004:996-1042.
 55. B V-R. Rheumatology joint pathology revisited. In: Dick WC MJ, ed. *Recent Advances in Rheumatology.* eth ed. Edinburg: Livingstone; 1983.
 56. Al-Janabi MA, Jones AK, Solanki K, et al. 99Tcm-labelled leucocyte imaging in active rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun.* 1988;9(12):987-991. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3217068>. Accessed December 2, 2017.
 57. Jones AK, al-Janabi MA, Solanki K, et al. In vivo leukocyte migration in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(3):270-275. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003853>. Accessed December 2, 2017.
 58. Gaál J, Mézes A, Síró B, et al. 99m Tc-HMPAO labelled leukocyte scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with disease activity. *Nucl Med Commun.* 2002;23(1):39-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11748436>. Accessed December 2, 2017.
 59. McAfee JG, Thakur ML. Survey of radioactive agents for in vitro labeling of phagocytic leukocytes. I. Soluble agents. *J Nucl Med.* 1976;17(6):480-487. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/816999>. Accessed December 2, 2017.
 60. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW. Indium-111-labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med.* 1977;18(10):1014-1021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/409745>. Accessed December 2, 2017.
 61. Saverymuttu SH, Peters AM, Danpure HJ, Reavy HJ, Osman S, Lavender JP. Lung transit of 111Indium-labelled granulocytes. Relationship to labelling techniques. *Scand J Haematol.* 1983;30(2):151-160. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6836229>. Accessed December 2, 2017.
 62. Yang RD, Valenzuela JE. Dysphagia. A practical approach to diagnosis. *Postgrad Med.* 1992;92(7):129-133, 136, 146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1437910>. Accessed December 3, 2017.
 63. Edenbrandt L, Theander E, Högström M, Scheja A, Akesson A, Palmer J. Esophageal scintigraphy of systemic sclerosis. *J Nucl Med.* 1995;36(9):1533-1538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658206>. Accessed December 3, 2017.

64. Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci*. 1982;27(7):592-597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7083997>. Accessed December 3, 2017.
65. Akesson A, Gustafson T, Wollheim F, Brismar J. Esophageal dysfunction and radionuclide transit in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(4):291-299. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3629208>. Accessed December 3, 2017.
66. Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology*. 1990;98(5 Pt 1):1232-1238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2323516>. Accessed December 3, 2017.
67. de Merieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(8):961-968. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6882490>. Accessed December 3, 2017.
68. Nica AE, Alexa LM, Ionescu AO, Andronic O, Păduraru DN. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J Med Life*. 9(2):141-143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27453743>. Accessed December 3, 2017.
69. Valentini G, Vettori S, Cuomo G, et al. Early systemic sclerosis: short-term disease evolution and factors predicting the development of new manifestations of organ involvement. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R188. doi:10.1186/ar4019.
70. Kazem I. A new scintigraphic technique for the study of the esophagus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1972;115(4):681-688. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5054258>. Accessed December 3, 2017.
71. Simon L, Pasztarák E TJ. A dinamikus nyelőcső scintigraphia (radioizotóp tranzit vizsgálat) értéke a nyelőcső motoros rendellenességeinek vizsgálatában. *Orv Hetil*. 1985;827-834.:126:827-834.
72. Szántai G, Pávics L, Wittmann T, Oláh T, Szendrényi V, Csernay L. [Radioisotope study of esophageal transit]. *Orv Hetil*. 1994;135(16):853-857. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8177602>. Accessed December 3, 2017.
73. Tatsch K, Schroettle W, Kirsch CM. Multiple swallow test for the quantitative and qualitative evaluation of esophageal motility disorders. *J Nucl Med*. 1991;32(7):1365-1370. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066792>. Accessed December 3, 2017.
74. Klein HA. Improving esophageal transit scintigraphy. *J Nucl Med*. 1991;32(7):1371-1374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066793>. Accessed December 3, 2017.
75. Fisher RS, Malmud LS, Applegate G, Rock E, Lorber SH. Effect of bolus composition on esophageal transit: concise communication. *J Nucl Med*. 1982;23(10):878-882. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7119880>. Accessed December 3, 2017.
76. Svedberg JB. The bolus transport diagram: a functional display method applied to oesophageal studies. *Clin Phys Physiol Meas*. 1982;3(4):267-272. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7160135>. Accessed December 3, 2017.
77. Klein HA, Wald A. Computer analysis of radionuclide esophageal transit studies. *J Nucl Med*. 1984;25(9):957-964. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6470811>. Accessed December 3, 2017.
78. Russell CO, Hill LD, Holmes ER, Hull DA, Gannon R, Pope CE. Radionuclide transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction. *Gastroenterology*. 1981;80(5 pt 1):887-892. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7202973>. Accessed December 3, 2017.
79. Blackwell JN, Hannan WJ, Adam RD, Heading RC. Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility. *Gut*. 1983;24(5):421-426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6840616>. Accessed December 3, 2017.
80. Kjellén G, Andersson P, Sandström S. Esophageal scintigraphy: a comparison with esophagoscopy. *Scand J*

- Gastroenterol.* 1987;22(1):75-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3563414>. Accessed December 3, 2017.
81. Taillefer R, Jadliwalla M, Pellerin E, Lafontaine E, Duranceau A. Radionuclide esophageal transit study in detection of esophageal motor dysfunction: comparison with motility studies (manometry). *J Nucl Med.* 1990;31(12):1921-1926. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2102680>. Accessed December 7, 2017.
 82. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4952-4956. doi:10.1210/jc.2002-020636.
 83. Lugtenburg J, Havinga E. Studies on vitamin D and related compounds XX. The conformation of tachysterol; N. O. E. and 220 MHz N. M. R. *Tetrahedron Lett.* 1969;(28):2391-2394. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5796592>. Accessed December 10, 2017.
 84. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(6):882-885. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8249872>. Accessed December 10, 2017.
 85. Peng JB, Chen XZ, Berger U V, et al. Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption. *J Biol Chem.* 1999;274(32):22739-22746. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428857>. Accessed December 10, 2017.
 86. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, et al. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients.* 2016;8(6):319. doi:10.3390/nu8060319.
 87. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425501>. Accessed December 16, 2017.
 88. Priemel M, von Demarsh C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):305-312. doi:10.1359/jbmr.090728.
 89. Heaney RP. Vitamin D: How Much Do We Need, and How Much is Too Much? *Osteoporos Int.* 2000;11(7):553-555. doi:10.1007/s001980070074.
 90. Heaney RP. BMD: The problem. *Osteoporos Int.* 2005;16(9):1013-1015. doi:10.1007/s00198-005-1855-y.
 91. Lakatos P, Speer G, Dombai P ZG é. a C intake munkacsoport. A Ca-Intake.hu vizsgálat eredményei. Az osteoporosis bázisterápiájának részeként alkalmazott kalciumpótlás több, mint rutinlépés. *LAM KID.* 2011;1(3):29-36.
 92. Wolff AE, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(11):580-588. doi:10.1038/ncprheum0921.
 93. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999-2006. doi:10.1001/jama.291.16.1999.
 94. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster J -Y. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(8):1939-1944. doi:10.1185/030079907X219562.
 95. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int.* 2004;15(6):447-451. doi:10.1007/s00198-003-1566-1.
 96. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18400738>. Accessed December 16, 2017.
 97. Szabó B, Tabák ÁG, Toldy E, et al. The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):83-90. doi:10.1007/s00774-015-0729-4.
 98. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of

- osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(3):266-300. doi:10.1210/er.2009-0024.
99. *Oszteoporózis Következtében Kialakuló Csonttörés Primer Prevenciójának Finanszírozási Eljárásrendje.*; 2015.
 100. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone.* 1999;25(1):97-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10423031>. Accessed January 7, 2018.
 101. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Mönkkönen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol.* 1999;56(1):131-140. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385693>. Accessed January 7, 2018.
 102. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-340. doi:10.1056/NEJM200102013440503.
 103. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet (London, England).* 1996;348(9041):1535-1541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950879>. Accessed January 7, 2018.
 104. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-1249. doi:10.1359/JBMR.040325.
 105. Sebban AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. *Clin Ther.* 2008;30(3):443-452. doi:10.1016/j.clinthera.2008.03.008.
 106. Barone A, Giusti A, Pioli G, et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):752-757. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01161.x.
 107. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2321-2323. doi:10.1002/art.11136.
 108. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO, et al. Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. *J Bone Miner Res.* 1999;14 Suppl 2:79-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510219>. Accessed December 17, 2017.
 109. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2(S2):P94-8. doi:10.1359/jbmr.06s218.
 110. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4125-4130. doi:10.1210/jcem.85.11.6962.
 111. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285(6):785-795. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176917>. Accessed December 17, 2017.
 112. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S29-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298200>. Accessed December 17, 2017.
 113. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster J-Y. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2005;76(3):176-186. doi:10.1007/s00223-004-0005-4.
 114. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol Suppl.* 2005;76:33-40.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142849>. Accessed December 17, 2017.
115. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in the Immune System. *Arch Biochem Biophys*. 2000;374(2):334-338. doi:10.1006/abbi.1999.1605.
 116. Griffin MD, Lutz WH, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;270(3):701-708. doi:10.1006/bbrc.2000.2490.
 117. Berer A, Stöckl J, Majdic O, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro. *Exp Hematol*. 2000;28(5):575-583. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10812248>. Accessed September 5, 2018.
 118. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):93-101. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
 119. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol*. 2008;68(3):261-269. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x.
 120. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123-139. doi:10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x.
 121. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2006;143(1):58-64. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02961.x.
 122. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):383-388. doi:10.1097/BOR.0b013e32818e9d58.
 123. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science (80-)*. 2006;311(5768):1770-1773. doi:10.1126/science.1123933.
 124. Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):437-441. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.03.013.
 125. Adorini L. Selective immunointervention in autoimmune diseases: lessons from multiple sclerosis. *J Chemother*. 2001;13(3):219-234. doi:10.1179/joc.2001.13.3.219.
 126. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*. 2002;195(5):603-616. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11877483>. Accessed September 5, 2018.
 127. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*. 2007;179(3):1634-1647. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641030>. Accessed September 5, 2018.
 128. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*. 1995;125(6 Suppl):1704S-1708S. doi:10.1093/jn/125.suppl_6.1704S.
 129. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):645-651. doi:10.1093/ajcn/86.3.645.
 130. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses*. 1986;21(2):193-200. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3537648>. Accessed September 6, 2018.
 131. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-2838. doi:10.1001/jama.296.23.2832.

132. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718698>. Accessed September 6, 2018.
133. Bregenholt S, Claesson MH. Increased intracellular Th1 cytokines in scid mice with inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol*. 1998;28(1):379-389. doi:10.1002/(SICI)1521-4141(199801)28:01<379::AID-IMMU379>3.0.CO;2-X.
134. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):23-33. doi:10.1124/jpet.107.127209.
135. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2004;3(5):394-400. doi:10.1016/j.autrev.2004.03.002.
136. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(3):230-233. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10719834>. Accessed September 6, 2018.
137. Reich KM, Fedorak RN, Madsen K, Kroeker KI. Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4934. doi:10.3748/wjg.v20.i17.4934.
138. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37(11):680-683. doi:10.1055/s-2005-870578.
139. Casteels KM, Mathieu C, Waer M, et al. Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by late intervention with nonhypercalcemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with a short induction course of cyclosporin A. *Endocrinology*. 1998;139(1):95-102. doi:10.1210/endo.139.1.5641.
140. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3237-3242. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633808>. Accessed September 6, 2018.
141. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;209(4458):823-825. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6250216>. Accessed September 6, 2018.
142. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2003;57(4):258-261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12800453>. Accessed September 6, 2018.
143. Tsuji M, Fujii K, Nakano T, Nishii Y. 1 alpha-hydroxyvitamin D3 inhibits type II collagen-induced arthritis in rats. *FEBS Lett*. 1994;337(3):248-250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8293808>. Accessed September 6, 2018.
144. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7(1):59-64. doi:10.1016/j.autrev.2007.07.001.
145. Chatfield SM, Brand C, Ebeling PR, Russell DM. Vitamin D deficiency in general medical inpatients in summer and winter. *Intern Med J*. 2007;37(6):377-382. doi:10.1111/j.1445-5994.2007.01339.x.
146. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 17(4):453-456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10464556>. Accessed September 6, 2018.
147. Abe J, Nakamura K, Takita Y, Nakano T, Irie H, Nishii Y. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D3: 22-oxa-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1990;36(1):21-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2163440>. Accessed September 6, 2018.
148. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*. 1992;12(2):143-148. doi:10.3109/08916939209150321.
149. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus

- erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5(2):114-117. doi:10.1016/j.autrev.2005.05.009.
150. Borba VZC, Vieira JGH, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009;20(3):427-433. doi:10.1007/s00198-008-0676-1.
 151. Matsumoto K, Hashimoto K, Nishida Y, Hashiro M, Yoshikawa K. Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on normal human keratinocytes cultured in serum-free medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;166(2):916-923. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405860>. Accessed October 22, 2018.
 152. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol.* 50(1):67-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21125142>. Accessed October 22, 2018.
 153. Karthaus N, van Spruel AB, Looman MWG, et al. Vitamin D Controls Murine and Human Plasmacytoid Dendritic Cell Function. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):1255-1264. doi:10.1038/jid.2013.501.
 154. Dam TN, Møller B, Hindkjaer J, Kragballe K. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J Investig dermatology Symp Proc.* 1996;1(1):72-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627697>. Accessed October 22, 2018.
 155. Jensen AM, Lladó MB, Skov L, Hansen ER, Larsen JK, Baadsgaard O. Calcipotriol inhibits the proliferation of hyperproliferative CD29 positive keratinocytes in psoriatic epidermis in the absence of an effect on the function and number of antigen-presenting cells. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):984-991. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9990360>. Accessed October 22, 2018.
 156. Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci.* 2003;31(1):21-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615360>. Accessed October 22, 2018.
 157. Morimoto S, Yoshikawa K, Fukuo K, et al. Inverse relation between severity of psoriasis and serum 1,25-dihydroxy-vitamin D level. *J Dermatol Sci.* 1990;1(4):277-282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2095195>. Accessed October 22, 2018.
 158. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):931-938. doi:10.1016/j.jaad.2012.01.040.
 159. Mattozzi C, Paolino G, Salvi M, et al. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(9):1675-1679. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212156>. Accessed October 22, 2018.
 160. Grazio S, Naglić DB, Anić B, et al. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci.* 2015;349(1):46-49. doi:10.1097/MAJ.0000000000000340.
 161. Touma Z, Eder L, Zisman D, et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(10):1440-1447. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121512>. Accessed March 7, 2019.
 162. Thivolet J, Martin-Bourret V. [Treatment of psoriasis by oral calcitriol]. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121(3):252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7832559>. Accessed October 22, 2018.
 163. Huckins D, Felson DT, Holick M. Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 1990;33(11):1723-1727. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242069>. Accessed October 22, 2018.
 164. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20. doi:10.1590/abd1806-4841.20153038.

165. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *undefined*. 2002.
166. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(suppl_2):ii14-7. doi:10.1136/ard.2004.032482.
167. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(2):379-394. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8076393>. Accessed November 8, 2018.
168. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273-1277. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201299.
169. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-239. doi:10.1002/art.24172.
170. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4581554>. Accessed February 16, 2018.
171. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi:10.1002/art.21972.
172. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1986;13(3):586-592. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3735281>. Accessed November 8, 2018.
173. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(4):406-412. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956836>. Accessed November 8, 2018.
174. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1200-1205. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202143.
175. Tsai T-F, Wang T-S, Hung S-T, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci*. 2011;63(1):40-46. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.03.002.
176. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):354-356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/970993>. Accessed November 8, 2018.
177. Ibrahim Erbagci 윗 웬, Z뽰ulal Erbagci I, Erbagci Z ẽGungor K, Bekir N. *Ocular Anterior Segment Pathologies and Tear Film Changes in Patients with Psoriasis Vulgaris*.; 2003. http://www.lib.okayama-u.ac.jp/www/acta/pdf/57_6_299.pdf. Accessed November 8, 2018.
178. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ*. 1990;300(6727):780-783. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1969757>. Accessed November 8, 2018.
179. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61-67. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x.
180. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735. doi:10.1001/jama.296.14.1735.
181. Li W-Q, Han J-L, Manson JE, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):811-818. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10774.x.
182. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3). doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.
183. Mehta FAHA NN, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, et al. ATTRIBUTABLE RISK ESTIMATE OF SEVERE PSORIASIS ON MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):E486. doi:10.1016/S0735-1097(11)60486-5.

184. Mehta NN, Krishnamoorthy P, Yu Y, et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):796-798. doi:10.1016/j.jaad.2012.05.016.
185. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147-157. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x.
186. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):343-350. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.11.001.
187. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
188. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):287-293. doi:10.1002/art.22530.
189. Zhu TY, Li EK, Tam L-S. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:714321. doi:10.1155/2012/714321.
190. Osto E, Piaserico S, Maddalozzo A, et al. Impaired coronary flow reserve in young patients affected by severe psoriasis. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):113-117. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.015.
191. Biyik I, Narin A, Bozok MA, Ergene O. Echocardiographic and clinical abnormalities in patients with psoriasis. *J Int Med Res*. 2006;34(6):632-639. doi:10.1177/147323000603400608.
192. OLIVIER C, ROBERT PD, DAIHUNG D, et al. The Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895. doi:10.1001/archdermatol.2010.186.
193. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394-401. doi:10.1016/j.jaad.2008.10.062.
194. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303(3):235-241. doi:10.1001/jama.2009.2014.
195. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986;172(6):298-304.
196. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(12):e54-e54. doi:10.1038/nutd.2012.26.
197. Danielsen K, Wilsaard T, Olsen A, Furberg A. Overweight and Weight Gain Predict Psoriasis Development in a Population-based Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):332-339. doi:10.2340/00015555-2530.
198. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2484-2490. doi:10.1016/j.jid.2017.07.822.
199. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(2-4):91-97. doi:10.1016/j.vph.2012.05.003.
200. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of “Western diet” in inflammatory autoimmune diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(1):404. doi:10.1007/s11882-013-0404-6.
201. Alotaibi HA. Effects of Weight Loss on Psoriasis: A Review of Clinical Trials. *Cureus*. 2018;10(10):e3491. doi:10.7759/cureus.3491.
202. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):17. doi:10.1186/s13075-019-1810-5.
203. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31(3):433-42; discussion 442-3.

- doi:10.1097/HJH.0b013e32835bcce1.
204. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA dermatology*. 2015;151(2):161-169. doi:10.1001/jamadermatol.2014.2094.
 205. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus. *JAMA Dermatology*. 2013;149(1):84. doi:10.1001/2013.jamadermatol.406.
 206. Gelfand JM. Psoriasis, Type 2 Diabetes Mellitus, and Obesity. *JAMA Dermatology*. 2016;152(7):753. doi:10.1001/jamadermatol.2016.0670.
 207. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):968-977.e2. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1095.
 208. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*. 2013;149(10):1173-1179. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5015.
 209. Salihbegovic EM, Hadzigrabic N, Suljagic E, et al. Psoriasis and dyslipidemia. *Mater Sociomed*. 2015;27(1):15-17. doi:10.5455/msm.2014.27.15-17.
 210. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):486-495. doi:10.1111/bjd.12101.
 211. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654-662. doi:10.1016/j.jaad.2012.08.015.
 212. Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. *Clin Dermatol*. 2015;33(3):305-315. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.006.
 213. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(4):656-662. doi:10.1111/jdv.12847.
 214. Singh NP, Prakash A, Kubba S, et al. Psoriatic nephropathy--does an entity exist? *Ren Fail*. 2005;27(1):123-127.
 215. Abuabara K, Azfar R., Shin D., Neimann A., Troxel A., Gelfand J. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586-592. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x.
 216. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347(oct15 7):f5961-f5961. doi:10.1136/bmj.f5961.
 217. Poupard C, Brenaut E, Horreau C, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27:36-46. doi:10.1111/jdv.12165.
 218. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The Risk of Lymphoma in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2194-2201. doi:10.1038/sj.jid.5700410.
 219. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol*. 2017;18(6):612-621. doi:10.1038/ni.3742.
 220. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A GJ. Increased risk of pneumonia among patients with psoriasis: a population-based cohort study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5S, Suppl 1):S50.
 221. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. Risk of Serious Infection, Opportunistic Infection, and Herpes Zoster among Patients with Psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1726-1735. doi:10.1016/j.jid.2018.01.039.
 222. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450-456. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056119>. Accessed May 16, 2019.

223. Theodorakopoulou E, Yiu ZZN, Bundy C, et al. Early- and late-onset psoriasis: a cross-sectional clinical and immunocytochemical investigation. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):1038-1044. doi:10.1111/bjd.14886.
224. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):867-873. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063483>. Accessed May 16, 2019.
225. Kumar A, Krieger A, Symeoneides S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(4):485-511. doi:10.1053/jcan.2001.25003.
226. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988-998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456484>. Accessed June 2, 2019.
227. Kapadia S, Torre-Amione G, Yokoyama T, Mann DL. Soluble TNF binding proteins modulate the negative inotropic properties of TNF-alpha in vitro. *Am J Physiol*. 1995;268(2 Pt 2):H517-25. doi:10.1152/ajpheart.1995.268.2.H517.
228. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation*. 1997;95(5):1247-1252. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054856>. Accessed November 14, 2018.
229. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1999;99(25):3224-3226. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385494>. Accessed November 14, 2018.
230. Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JGF. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):559-561. doi:10.1016/S1388-9842(02)00121-6.
231. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008;156(2):336-341. doi:10.1016/j.ahj.2008.02.025.
232. Hodinka László dr., Bálint Péter dr., Bender Tamás dr., Cziráj László dr., Géher Pál dr., Héjj Gábor dr., Hittner György dr., Kiss Emese dr., Kovács László dr., Nagy György dr., Ortutay Judit dr., Poór Gyula dr., Tamási László dr. SZ dr. Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Magy Reum*. 2015;(56):4-24.
233. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):667-677. doi:10.1002/art.23281.
234. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):369-373. doi:10.1007/s00296-006-0215-3.
235. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794. doi:10.1002/14651858.CD008794.pub2.
236. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874. doi:10.1038/nature01323.
237. Bilsborough W, Keen H, Taylor A, O'Driscoll GJ, Arnolda L, Green DJ. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1125-1131. doi:10.1007/s00296-006-0147-y.
238. Kerekes G, Soltész P, Dér H, et al. Effects of Biologics on Vascular Function and Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173(1):814-821. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04645.x.
239. Kerekes G, Soltész P, Szucs G, et al. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(3):147-152. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21608334>. Accessed November 15, 2018.
240. Hürlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-2187.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390945>. Accessed November 15, 2018.
241. Tikiz H, Arslan O, Pirildar T, Tikiz C, Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol*. 2010;10(2):98-103. doi:10.5152/akd.2010.031.
 242. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 2013;273(2):197-204. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02593.x.
 243. Wu JJ, Poon K-YT, Channual JC, Shen AY-J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(11):1244-1250. doi:10.1001/archdermatol.2012.2502.
 244. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):513-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23565632>. Accessed November 15, 2018.
 245. Poór G. Osteoporosis care in Hungary. *Bull World Health Organ*. 1999;77(5):429-430. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10361764>. Accessed April 22, 2019.
 246. Kazár G, Cserháti P, Melly A, Manninger J, Kádas I. [Five-year follow up of patients with femoral neck fractures]. *Orv Hetil*. 1997;138(50):3173-3177. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9446082>. Accessed June 10, 2019.
 247. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558866>. Accessed June 10, 2019.
 248. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas*. 2004;48(3):271-287. doi:10.1016/j.maturitas.2004.02.005.
 249. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int*. 2004;15(12):1003-1008. doi:10.1007/s00198-004-1652-z.
 250. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1117-1123. doi:10.1210/jc.2003-030501.
 251. Riis BJ, Overgaard K, Christiansen C. Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 1995;5(4):276-280. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7492867>. Accessed June 10, 2019.
 252. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1996;59 Suppl 1:S2-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8974724>. Accessed June 10, 2019.
 253. Russell RG. The assessment of bone metabolism in vivo using biochemical approaches. *Horm Metab Res*. 1997;29(3):138-144. doi:10.1055/s-2007-979007.
 254. Jensen JE, Kollerup G, Sørensen HA, Sørensen OH. Intraindividual variability in bone markers in the urine. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1997;227:29-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9127466>. Accessed June 10, 2019.
 255. Kim SW, Park DJ, Park KS, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J*. 2005;52(6):667-674. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410657>. Accessed June 10, 2019.
 256. Reginster J-Y, Collette J, Neuprez A, Zegels B, Deroisy R, Bruyere O. Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. *Bone*. 2008;42(5):832-836. doi:10.1016/j.bone.2008.01.021.

257. Bergmann P, Body J-J, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009;63(1):19-26. doi:10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x.
258. Bieglmayer C, Dimai HP, Gasser RW, et al. Biomarkers of bone turnover in diagnosis and therapy of osteoporosis: a consensus advice from an Austrian working group. *Wien Med Wochenschr*. 2012;162(21-22):464-477. doi:10.1007/s10354-012-0133-9.
259. Devogelaer J-P, Boutsen Y, Gruson D, Manicourt D. Is there a place for bone turnover markers in the assessment of osteoporosis and its treatment? *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(3):365-86, v-vi. doi:10.1016/j.rdc.2011.07.002.
260. Henriksen K, Leeming D, Christiansen C, Karsdal M. Use of Bone Turnover Markers in Clinical Osteoporosis Assessment in Women: Current Issues and Future Options. *Women's Heal*. 2011;7(6):689-698. doi:10.2217/WHE.11.74.
261. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med*. 2012;32(2):105-112. doi:10.3343/alm.2012.32.2.105.
262. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(7):521-528. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873961>. Accessed December 3, 2017.
263. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*. 1999;26(4):816-825. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229402>. Accessed December 3, 2017.
264. Rajendran CP, Ledge SG, Rani KP, Madhavan R. Psoriatic arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2003;51(NOV):1065-1068. doi:10.1001/jama.242.22.2447.
265. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(suppl_2):iii3-8. doi:10.1136/ard.2004.032318.
266. Castelo-Branco C, Cortés X, Ferrer M, UNICAD study investigators. Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric*. 2010;13(6):578-584. doi:10.3109/13697130903452804.
267. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(S11):S47-S58. doi:10.1002/acr.20575.
268. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10. doi:10.1007/s00403-010-1080-1.
269. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 1995;311(7017):1401-1405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520275>. Accessed December 1, 2018.
270. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594834>. Accessed December 1, 2018.
271. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos A V, Nearchou NS. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol*. 50(1):60-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196622>. Accessed December 6, 2018.
272. Armstrong WF RT. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. In: Lippincott Williams & Wilkins, ed. *Feigenbaum's Echocardiography*. 7th ed. ; 2010:159-214.

273. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990;17(5):656-662. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2359076>. Accessed December 3, 2017.
274. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouderde G, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1137-1147. doi:10.1093/rheumatology/keq437.
275. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-814. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203158.
276. de Bois MH, Arndt JW, van der Velde EA, et al. 99mTc human immunoglobulin scintigraphy--a reliable method to detect joint activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(9):1371-1376. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1433003>. Accessed December 3, 2017.
277. Wallace DJ, Brachman M, Klinenberg JR. Joint scanning in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11(1):172-176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6269215>. Accessed December 3, 2017.
278. McCarty DJ, Polcyn RE, Collins PA. 99m-technetium scintiphography in arthritis. II. Its nonspecificity and clinical and roentgenographic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 13(1):21-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5439314>. Accessed December 3, 2017.
279. Helfgott S, Rosenthal L, Esdaile J, Tannenbaum H. Generalized skeletal response to 99mtechnetium methylene diphosphonate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 9(6):939-941. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6219221>. Accessed December 3, 2017.
280. Shearman J, Esdaile J, Hawkins D, Rosenthal L. Predictive value of radionuclide joint scintigrams. *Arthritis Rheum*. 1982;25(1):83-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6978136>. Accessed December 3, 2017.
281. Pitt P, Berry H, Clarke M, Foley H, Barratt J, Parsons V. Metabolic activity of erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(3):235-238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3954472>. Accessed December 3, 2017.
282. Möttönen TT, Hannonen P, Toivanen J, Rekonen A, Oka M. Value of joint scintigraphy in the prediction of erosiveness in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(3):183-189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3355257>. Accessed December 3, 2017.
283. McCall IW, Sheppard H, Haddaway M, Park WM, Ward DJ. Gallium 67 scanning in rheumatoid arthritis. *Br J Radiol*. 1983;56(664):241-243. doi:10.1259/0007-1285-56-664-241.
284. Tannenbaum H, Rosenthal L, Arzoumanian A. Quantitative scintigraphy using radiophosphate and radiogallium in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 5(1):17-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3474091>. Accessed December 3, 2017.
285. Shmerling RH, Parker JA, Johns WD, Trentham DE. Measurement of joint inflammation in rheumatoid arthritis with indium-111 chloride. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(2):88-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317121>. Accessed December 3, 2017.
286. Sewell KL, Ruthazer R, Parker JA. The correlation of indium-111 joint scans with clinical synovitis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2015-2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8014927>. Accessed December 3, 2017.
287. Williams BD, O'Sullivan MM, Saggu GS, Williams KE, Williams LA, Morgan JR. Synovial accumulation of technetium labelled liposomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46(4):314-318. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3592788>. Accessed December 3, 2017.

288. van Linthoudt D, Ott H, Hoeflin F. Nanocolloid scintigraphy for rheumatic diseases of the hands. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(12):969-970. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1768179>. Accessed December 3, 2017.
289. Jorgensen C, Couret I, Bologna C, Rossi M, Sany J. Radiolabelled lymphocyte migration in rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):39-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7880120>. Accessed December 3, 2017.
290. Goupille P, Perin F, Valat JP, Le Pape A. Macrophage targeting with 99mTc-labelled J001 for scintigraphy of joint inflammation in ovalbumin-induced arthritis in rabbits. *Clin Exp Rheumatol*. 15(3):269-274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9177921>. Accessed December 3, 2017.
291. Marcus C, Thakur ML, Huynh T V, et al. Imaging rheumatic joint diseases with anti-T lymphocyte antibody OKT-3. *Nucl Med Commun*. 1994;15(10):824-830. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7838446>. Accessed December 3, 2017.
292. Becker W, Emmrich F, Horneff G, et al. Imaging rheumatoid arthritis specifically with technetium 99m CD4-specific (T-helper lymphocytes) antibodies. *Eur J Nucl Med*. 1990;17(3-4):156-159. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2149102>. Accessed December 3, 2017.
293. Jamar F, Chapman PT, Manicourt DH, Glass DM, Haskard DO, Peters AM. A comparison between 111In-anti-E-selectin mAb and 99Tcm-labelled human non-specific immunoglobulin in radionuclide imaging of rheumatoid arthritis. *Br J Radiol*. 1997;70(833):473-481. doi:10.1259/bjr.70.833.9227228.
294. de Bois MH, Pauwels EK, Breedveld FC. New agents for scintigraphy in rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(11):1339-1346. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8575488>. Accessed December 3, 2017.
295. Fischman AJ, Rubin RH, Khaw BA, et al. Detection of acute inflammation with 111In-labeled nonspecific polyclonal IgG. *Semin Nucl Med*. 1988;18(4):335-344. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3212469>. Accessed December 3, 2017.
296. de Bois MH, Westedt ML, Arndt JW, et al. Technetium-99m labelled polyclonal human IgG scintigraphy before and 26 weeks after initiation of parenteral gold treatment in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(8):1461-1465. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7473466>. Accessed December 3, 2017.
297. de Bois MH, Tak PP, Arndt JW, Kluin PM, Pauwels EK, Breedveld FC. Joint scintigraphy for quantification of synovitis with 99mTc-labelled human immunoglobulin G compared to histological examination. *Clin Exp Rheumatol*. 13(2):155-159. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7656461>. Accessed December 3, 2017.
298. Meller J, Liersch T, Oezerden MM, Sahlmann CO, Meller B. Targeting NCA-95 and other granulocyte antigens and receptors with radiolabeled monoclonal antibodies (Mabs). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54(6):582-598. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221067>. Accessed December 3, 2017.
299. Chaudhari AJ, Ferrero A, Godinez F, et al. High-resolution (18)F-FDG PET/CT for assessing disease activity in rheumatoid and psoriatic arthritis: findings of a prospective pilot study. *Br J Radiol*. 2016;89(1063):20160138. doi:10.1259/bjr.20160138.
300. Dhawan R, Lokitz K, Lokitz S, Caldito G, Takalkar AM. FDG PET Imaging of Extremities in Rheumatoid Arthritis. *J La State Med Soc*. 168(5):156-161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27797345>. Accessed December 3, 2017.
301. Wang S-J, Lan JL, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Lin WY. Solid phase radionuclide esophageal transit in mixed connective tissue disease. *Abdom Imaging*. 27(1):6-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740598>. Accessed December 3, 2017.
302. Mughal MM, Marples M, Bancewicz J. Scintigraphic assessment of oesophageal motility: what does it show and how reliable is it? *Gut*. 1986;27(8):946-953. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3732902>. Accessed December 3, 2017.
303. Holloway RH, Lange RC, Plankey MW, McCallum RW. Detection of esophageal motor disorders by radionuclide

- transit studies. A reappraisal. *Dig Dis Sci*. 1989;34(6):905-912. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2721322>. Accessed December 3, 2017.
304. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int*. 2007;27(5):425-434. doi:10.1007/s00296-006-0288-z.
 305. Ringe JD, Schacht E. Improving the outcome of established therapies for osteoporosis by adding the active D-hormone analog alfacalcidol. *Rheumatol Int*. 2007;28(2):103-111. doi:10.1007/s00296-007-0422-6.
 306. Schacht E, Dukas L, Richy F. Combined therapies in osteoporosis: bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 7(2):174-184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627088>. Accessed May 24, 2018.
 307. Dambacher MA, David G, Kneer W NM. Praktische Orthopädie - Osteoporose. *Hedtmann A, Götte S (Hrg) Steinkopff-Verlag, Darmstadt*. 2000:49-56.
 308. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):161-167. doi:10.1007/s10067-006-0252-z.
 309. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2762-2767. doi:10.1210/jc.2004-1091.
 310. Erben RG, Mosekilde L, Thomsen JS, et al. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res*. 2002;17(8):1498-1511. doi:10.1359/jbmr.2002.17.8.1498.
 311. Ito M, Azuma Y, Takagi H, Komoriya K, Ohta T, Kawaguchi H. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn J Pharmacol*. 2002;89(3):255-266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12184731>. Accessed May 24, 2018.
 312. Shibata T, Shira-Ishi A, Sato T, et al. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res*. 2002;17(4):622-629. doi:10.1359/jbmr.2002.17.4.622.
 313. Shiraishi A, Higashi S, Ohkawa H, et al. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 1999;65(4):311-316. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485984>. Accessed May 24, 2018.
 314. Gallacher SJ, McQuillan C, Harkness M, Finlay F, Gallagher AP, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(9):1355-1361. doi:10.1185/030079905X59148.
 315. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8(1):3. doi:10.1186/1471-2474-8-3.
 316. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):239-244. doi:10.1007/s00198-008-0650-y.
 317. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):805-811. doi:10.1530/EJE-09-0932.
 318. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older

- women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(18):1815-1822. doi:10.1001/jama.2010.594.
319. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol*. 2005;175(6):4119-4126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148162>. Accessed March 6, 2019.
 320. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*. 1994;37(6):552-558. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926338>. Accessed March 6, 2019.
 321. Zhang A-B, Zheng S-S, Jia C-K, Wang Y. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on preventing allograft from acute rejection following rat orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1067-1071. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717858>. Accessed March 6, 2019.
 322. Redaelli CA, Wagner M, Günter-Duwe D, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int*. 2002;61(1):288-296. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00101.x.
 323. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr*. 1998;128(1):68-72. doi:10.1093/jn/128.1.68.
 324. Yamauchi Y, Tsunematsu T, Konda S, Hoshino T, Itokawa Y, Hoshizaki H. [A double blind trial of alfacalcidol on patients with rheumatoid arthritis (RA)]. *Ryumachi*. 1989;29(1):11-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2662431>. Accessed March 6, 2019.
 325. Hein G, Oelzner P. [Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: findings--hypotheses--consequences]. *Z Rheumatol*. 2000;59 Suppl 1:28-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10769432>. Accessed March 6, 2019.
 326. Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;134(6):1070-1078. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8763427>. Accessed March 6, 2019.
 327. Nishibu A, Han GW, Iwatsuki K, et al. Overexpression of monocyte-derived cytokines in active psoriasis: a relation to coexistent arthropathy. *J Dermatol Sci*. 1999;21(1):63-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468194>. Accessed March 6, 2019.
 328. Raanani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. *Acta Haematol*. 2002;107(3):133-144. doi:10.1159/000057631.
 329. Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, et al. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):417-425. doi:10.1093/rheumatology/kel306.
 330. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005;202(1):135-143. doi:10.1084/jem.20050500.
 331. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 33(5 Suppl 93):S2-6.
 332. Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger AD, et al. Upregulation of Hypoxia-Inducible Factors in Normal and Psoriatic Skin. *J Invest Dermatol*. 2007;127(10):2445-2452. doi:10.1038/sj.jid.5700874.
 333. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(suppl_2):ii26-9. doi:10.1136/ard.2004.031740.
 334. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol*. 2011;50(1):30-35. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04600.x.
 335. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol*.

- 2009;129(7):1643-1649. doi:10.1038/jid.2008.432.
336. Osmancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, et al. Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal women with psoriasis treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(3):240-246. doi:10.2340/00015555-0403.
 337. Borman P, Babaoğlu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):443-447. doi:10.1007/s10067-007-0725-8.
 338. Zhao S, Duffield SJ, Moots RJ, Goodson NJ. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(9):1595-1603. doi:10.1093/rheumatology/keu042.
 339. Cutolo M, Otsa K. Review: Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus.* 2008;17(1):6-10. doi:10.1177/0961203307085879.
 340. Hajas A, Sandor J, Csathy L, et al. Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmun Rev.* 2011;10(6):317-324. doi:10.1016/j.autrev.2010.11.006.
 341. Zold E, Szodoray P, Gaal J, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R123. doi:10.1186/ar2533.
 342. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):140-144. doi:10.2340/00015555-0555.
 343. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol.* 2011;3(3):180-186. doi:10.4161/derm.3.3.17534.
 344. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):222-234. doi:10.4161/derm.24808.
 345. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993;8(5):567-573. doi:10.1002/jbmr.5650080507.
 346. Gnudi S, Sitta E, Lisi L. Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):479-484. doi:10.1007/s00774-009-0056-8.
 347. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450-456. doi:10.1016/S0190-9622(85)70188-0.
 348. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(6):867-873. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063483>. Accessed December 5, 2018.
 349. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 75(1):36-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172029>. Accessed December 5, 2018.
 350. de Jager MEA, de Jong EMGJ, Meeuwis KAP, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(11):1333-1339. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03645.x.
 351. Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, Vingård E, Granath F, Ståhle M. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol.* 2005;124(3):499-504. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23611.x.
 352. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):982-986.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751469>. Accessed December 5, 2018.
353. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1670-1675. doi:10.1001/archinte.167.15.1670.
 354. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534. doi:10.1001/archderm.141.12.1527.
 355. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(5):492-497. doi:10.2340/00015555-0711.
 356. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61-67. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x.
 357. Queiro R, Tejón P, Coto P, et al. Clinical differences between men and women with psoriatic arthritis: relevance of the analysis of genes and polymorphisms in the major histocompatibility complex region and of the age at onset of psoriasis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:482691. doi:10.1155/2013/482691.
 358. Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). *Hum Immunol*. 1999;60(3):259-261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10321964>. Accessed December 6, 2018.
 359. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(4):338-343. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201594>. Accessed December 6, 2018.
 360. Egeberg A, Skov L, Zachariae C, Gislason G, Thyssen J, Mallbris L. Duration of Psoriatic Skin Disease as Risk Factor for Subsequent Onset of Psoriatic Arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(6):546-550. doi:10.2340/00015555-2912.
 361. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Filloo JA, et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(5):333-339. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.12.002.
 362. Shang Q, Tam L-S, Yip GW-K, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1363-1370. doi:10.3899/jrheum.101136.
 363. Kotyla PJ, Owczarek A, Rakoczy J, Lewicki M, Kucharz EJ, Emery P. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol*. 2012;39(4):701-706. doi:10.3899/jrheum.110751.
 364. Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig L, et al. [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):156-163. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223158>. Accessed December 7, 2018.
 365. Ahlehoff O, Hansen PR, Gislason GH, et al. Myocardial function and effects of biologic therapy in patients with severe psoriasis: a prospective echocardiographic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):819-823. doi:10.1111/jdv.13152.
 366. Lisman KA, Stetson SJ, Koerner MM, Farmer JA, Torre-Amione G. The role of tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of congestive heart failure. *Congest Heart Fail*. 8(5):275-279. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368591>. Accessed December 7, 2018.
 367. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988-998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456484>. Accessed November 14, 2018.
 368. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93(4):704-711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640999>. Accessed December 7, 2018.

369. Cheng L-I, Durden E, Limone B, et al. Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. *J Manag care Spec Pharm*. 2015;21(9):824-33, 833a. doi:10.18553/jmcp.2015.21.9.824.
370. Lakatos P, Takács I, Marton I, et al. A Retrospective Longitudinal Database Study of Persistence and Compliance with Treatment of Osteoporosis in Hungary. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(3):215-225. doi:10.1007/s00223-015-0082-6.
371. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9430):263-269. doi:10.1016/S0140-6736(04)16676-2.
372. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1443-1449. doi:10.1136/ard.2007.071092.
373. Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10):1252-1255. doi:10.1093/rheumatology/keh297.
374. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJSM, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):65-69. doi:10.1136/ard.2008.097683.
375. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10012):2489-2498. doi:10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
376. Coates LC. Implementing the findings of the TICOPA trial in clinical practice: challenges in implementation and how information technology can bridge the gap. *Clin Exp Rheumatol*. 34(5 Suppl 101):S73-S74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27762193>. Accessed October 5, 2019.
377. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, et al. Effect of Monitoring Bone Turnover Markers on Persistence with Risedronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1296-1304. doi:10.1210/jc.2006-1526.

X. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

Forrás: MTMT adatbázis

1. **Gaál, J.**, Hegedűs, I., Dévényi, K., Czirják, L.: Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 54 (10), 856-858, 1995. IF:2,635

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:18

2. **Gaál, J.**, Varga, J., Bodolay, E.: Nyelőcső-szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségekben. *Magyar Reum.* 40 (1), 10-13, 1999.

Független hivatkozás:1 Összes Hivatkozás:1

3. **Gaál, J.**, Mézes, A., Síró, B., Varga, J., Galuska, L., Jánoki, G., Garai, I., Bajnok, L., Surányi, P.:^{99m}Tc-HMPAO labelled leukocyte scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with disease activity. *Nucl. Med. Commun.* 23 (1), 39-46, 2002. IF: 1.127

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:18

4. **Gaál, J.**, Mézes, A., Síró, B., Varga, J., Galuska, L., Jánoki, G., Garai, I., Bajnok, L., Surányi, P.:^{99m}Tc HMPAO labelled leukocyte joint scintigraphy: a new method for assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis? *Med. Imaging Internat.* 13 (8), 8-9, 2003.

5. **Gaál, J.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, E.: High prevalence of oesophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide oesophageal transit scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 26 (12), 1113-1117, 2005. IF: 1.097

Független hivatkozás:3 Összes Hivatkozás:6

6. **Gaál, J.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, Edit.: Predictive value of esophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide esophageal transit scintigraphy. *Magyar Reum.* 48 (2), 80-87, 2007.

7. **Gaál, J.**, Lakos, G., Aleksza, M., Kiss, J., Horváth, I., Horkay, E., Nagy, G., Szegedi, A.: Az alfavalcidol psoriasisos arthropathiában: klinikai és immunológiai hatások. *Magyar Immunol.* 6 (5), 31-37, 2007.

8. Szegedi, A., Nagy, G., Baráth, S., **Gaál, J.**: A D3 vitamin immunmoduláló hatása. *Magyar Immunol.* 6 (1-2), 4-10, 2007.

Független hivatkozás:1 Összes Hivatkozás:1

9. **Gaál, J.**, Szegedi, A., Csáthy, L., Szodoray, P., Csípő, I., Zöld, É., Bodolay, E.: A D-vitamin hatása autoimmun kórképekben. *Magyar Reumatol.* 49 (1), 22-27, 2008.
10. Szegedi, A., Kiss, F., **Gaál, J.**: Psoriasis napjainkban. *LAM* 18 (2), 103-110, 2008.
11. Szodoray, P., Nakken, B., **Gaál, J.**, Jonsson, R., Szegedi, A., Zöld, É., Szegedi, G., Brun, J. G., Gesztelyi, R., Zeher, M., Bodolay, E.: The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand. J. Immunol.* 68 (3), 261-269, 2008.1365-3083.2008. IF: 2.186

Független hivatkozás:178 Összes Hivatkozás:181

12. **Gaál, J.**, Lakos, G., Szodoray, P., Kiss, J., Horváth, I., Horkay, E., Nagy, G., Szegedi, A.: Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm. Venereol.* 89 (2), 140-144, 2009. IF: 3.007.

Független hivatkozás:29 Összes Hivatkozás:30

13. **Gaál, J.**, Bender, T., Varga, J., Horváth, I., Kiss, J., Somogyi, P., Surányi, P.: A biszfoszfónátrezisztencia áttörése alphacalcidol alkalmazásával: egyéves nyílt, követéses vizsgálat eredményei. *Ca Csont.* 12, 95-101, 2009.
14. **Gaál, J.**: A D-vitamin extraosseális és egyéb (döntően immunológiai) hatásai. *Gyógysz. Továbbk.* 3 (4), 151-154, 2009.
15. **Gaál, J.**, Bender, T., Varga, J., Horváth, I., Kiss, J., Somogyi, P., Surányi, P.: Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *Rheumatol. Int.* 30 (1), 25-31, 2009. IF: 1.493

Független hivatkozás:7 Összes Hivatkozás:8

16. Bodolay, E., Zöld, É., **Gaál, J.**: A poliszisztémás autoimmun betegségek előfázisának jelentősége. *Focus Med.* 12 (3), 3-6, 2010.
17. Kincse, G., Varga, J., Somogyi, P., Szodoray, P., Surányi, P., **Gaál, J.**: The impact of secondary hyperparathyroidism on the efficacy of antiresorptive therapy. *BMC Musculoskelet. Disord.* 13 (1), 244-249, 2012. IF: 1.875
18. **Gaál, J.**: A D-hormon osseális és extraosseális hatásai. *LAM KID.* 3 (1), 4-9, 2013.
19. Horkay, E., Kincse, G., Varga, J., Szabados, L., Garai, I., **Gaál, J.**: Anti-granulocyte scintigraphy in early rheumatoid arthritis - does it work? *Cent. Eur. J. Med.* 8 (5), 558-564, 2013. IF: 0.209
20. Herédi, E., Csordás, A., Clemens, M., Ádám, B., Gáspár, K., Töröcsik, D., Nagy, G., Ádány, R., **Gaál, J.**, Remenyik, É., Szegedi, A.: The prevalence of obesity is increased in patients

with late compared with early onset psoriasis. *Ann. Epidemiol.* 23 (11), 688-692, 2013.

IF: 2.145

Független hivatkozás:18 Összes Hivatkozás:18

21. Kincse, G., Bhattoa, H. P., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., **Gaál, J.**: D3-vitamin-státusz és csontdenzitás psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben.

Immunol. Szle. 6 (1-2), 10-16, 2014.

22. Kincse, G., Bhattoa, H. P., Herédi, E., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., **Gaál, J.**: Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J. Dermatol.* 42 (7), 679-684, 2015. IF: 1.577

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:17

23. Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., Kincse, G., Zeher, M., Szegedi, A., **Gaál, J.**: Subclinical cardiovascular disease and it's improvement after long-term TNF-[alfa] inhibitor therapy in severe psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30 (9), 1531-1536, 2016. IF: 3.528

Független hivatkozás:6 Összes Hivatkozás:6

24. Halasi, A., Kincse, G., Varga, J., Kéri, J., Gaál, J.: Tight control: a new therapeutic strategy in the management of osteoporotic patients. *Osteoporosis Int.* 29 (12), 2677-2683, 2018. IF: 3.819

XI. IN EXTENSO SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Forrás: MTMT adatbázis

FOLYÓIRATCIKKEK

Idegen nyelvű közlemények tudományos folyóiratban (26)

Első szerzős közlemények (9)

1. **Gaál, J.**, Hegedűs, I., Dévényi, K., Cziráj, L.: Myocardial gallium-67 citrate scintigraphy in patients with systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 54 (10), 856-858, 1995. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.10.856> IF: 2.535

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:18

2. **Gaál, J.**, Mézes, A., Síró, B., Varga, J., Galuska, L., Jánoki, G., Garai, I., Bajnok, L., Surányi, P.: 99mTc-HMPAO labelled leukocyte scintigraphy in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with disease activity. *Nucl. Med. Commun.* 23 (1), 39-46, 2002. IF: 1.127

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:18

3. **Gaál, J.**, Mézes, A., Síró, B., Varga, J., Galuska, L., Jánoki, G., Garai, I., Bajnok, L., Surányi, P.: Tc-99m HMPAO labelled leukocyte joint scintigraphy: a new method for assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis? *Med. Imaging Internat.* 13 (8), 8-9, 2003.
4. **Gaál, J.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, E.: High prevalence of oesophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide oesophageal transit scintigraphy. *Nucl. Med. Commun.* 26 (12), 1113-1117, 2005. IF: 1.097

Független hivatkozás:3 Összes Hivatkozás:6

5. **Gaál, J.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Galuska, L., Surányi, P., Szegedi, A., Zeher, M., Bodolay, E.: Predictive value of esophageal involvement in patients with undifferentiated connective tissue disease using radionuclide esophageal transit scintigraphy. *Magyar Reumatol.* 48 (3), 80-87, 2007.
6. **Gaál, J.**, Varga, J., Szekanecz, Z., Kurkó, J. E., Ficzer, A., Bodolay, E., Bender, T.: Balneotherapy in elderly patients: effect on pain from degenerative knee and spine conditions and on quality of life. *Isr. Med. Assoc. J.* 10 (5), 365-369, 2008. IF: 0.626

Független hivatkozás:42 Összes Hivatkozás:45

7. **Gaál, J.**, Bender, T., Varga, J., Horváth, I., Kiss, J., Somogyi, P., Surányi, P.: Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *Rheumatol. Int.* 30 (1), 25-31, 2009.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-0892-9> IF: 1.493

Független hivatkozás:7 Összes Hivatkozás:8

8. **Gaál, J.**, Lakos, G., Szodoray, P., Kiss, J., Horváth, I., Horkay, E., Nagy, G., Szegedi, A.: Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm. Venereol.* 89 (2), 140-144, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0555>. IF: 3.007

Független hivatkozás:29 Összes Hivatkozás:30

9. **Gaál, J.**, Farkas, L., Bender, T., Somogyi, P.: The importance of patient clubs in the management of osteoporotic patients. *Cent. Eur. J. Med.* 6 (6), 821-825, 2011.
 - a. DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/s11536-011-0085-2> IF: 0.312

Utolsó szerzős közlemények (7)

10. Várvolgyi, C., Bubán, T., Szakáll, S., Hargitai, Z., Galuska, L., Jeney, C., Kakuk, G., **Gaál, J.**: Fever of unknown origin with seronegative spondyloarthropathy: an atypical manifestation of Whipple's disease. *Ann. Rheum. Dis.* 61 (4), 377-378, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.4.377> IF: 3.593

Független hivatkozás:12 Összes Hivatkozás:12

11. Szegedi, A., Surányi, P., Szűcs, G., Kiss, M., Hunyadi, J., **Gaál, J.**: D-Penicillamine-induced Pemphigus Vulgaris in a Patient with Scleroderma-Rheumatoid Arthritis Overlap Syndrome. *Acta Derm. Venereol.* 84 (4), 318-319, 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00015550410026399> IF: 1.585

Független hivatkozás:4 Összes Hivatkozás:4

12. Kincse, G., Varga, J., Somogyi, P., Szodoray, P., Surányi, P., **Gaál, J.**: The impact of secondary hyperparathyroidism on the efficacy of antiresorptive therapy. *BMC Musculoskelet. Disord.* 13 (1), 244-249, 2012. DOI:<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-244> IF: 1.875
13. Horkay, E., Kincse, G., Varga, J., Szabados, L., Garai, I., **Gaál, J.**: Anti-granulocyte scintigraphy in early rheumatoid arthritis - does it work? *Cent. Eur. J. Med.* 8 (5), 558-564, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/s11536-013-0203-4> IF: 0.209
14. Kincse, G., Bhattoa, H. P., Herédi, E., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., **Gaál, J.**: Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J. Dermatol.* 42 (7), 679-684, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1111/1346-8138.12876> IF: 1.577

Független hivatkozás:17 Összes Hivatkozás:17

15. Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., Kincse, G., Zeher, M., Szegedi, A., **Gaál, J.**: Subclinical cardiovascular disease and it's improvement after long-term TNF-[alfa] inhibitor therapy in severe psoriatic patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30 (9), 1531-1536, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13649> IF: 3.528

Független hivatkozás:6 Összes Hivatkozás:6

16. Halasi, A., Kincse, G., Varga, J., Kéri, J., **Gaál, J.**: Tight control: a new therapeutic strategy in the management of osteoporotic patients. *Osteoporosis Int.* 29 (12), 2677-2683, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4674-7> IF: 3.819

Társszerzős közlemények (10)

17. Végh, J., Soós, G., Csípő, I., Demeter, N., Ben, T., Dezső, B., Zeher, M., Dévényi, K., **Gaál, J.**, Szegedi, G., Bodolay, E.: Pulmonary arterial hypertension in mixed connective tissue disease: successful treatment with Iloprost. *Rheumatol. Int.* 26 (3), 264-269, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0616-8> IF: 1.07

Független hivatkozás:12 Összes Hivatkozás:17

18. Zöld, É., Szodoray, P., **Gaál, J.**, Kappelmayer, J., Csáthy, L., Gyimesi, E., Zeher, M., Szegedi, G., Bodolay, E.: Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res. Ther.* 10 (5), R123, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2533> IF: 4.485

Független hivatkozás:85 Összes Hivatkozás:93

19. Szodoray, P., Nakken, B., **Gaál, J.**, Jonsson, R., Szegedi, A., Zöld, É., Szegedi, G., Brun, J. G., Gesztelyi, R., Zeher, M., Bodolay, E.: The Complex Role of Vitamin D in Autoimmune Diseases. *Scand. J. Immunol.* 68 (3), 261-269, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x> IF: 2.186

Független hivatkozás:178 Összes Hivatkozás:181

20. Szodoray, P., Nakken, B., Baráth, S., **Gaál, J.**, Aleksza, M., Zeher, M., Sipka, S., Szilágyi, A., Zöld, É., Szegedi, G., Bodolay, E.: Progressive divergent shifts in natural and induced Tregulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *Int. Immunol.* 20 (8), 971-979, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxn056> IF: 3.181

Független hivatkozás:9 Összes Hivatkozás:18

21. Bender, T., Kovács, I., **Gaál, J.**, Tefner, I.: Balneology Research in Hungary. *Press. Therm. Climat.* 145, 191-200, 2008.
22. Zöld, É., Szodoray, P., Kappelmayer, J., **Gaál, J.**, Csáthy, L., Baráth, S., Gyimesi, E., Hajas, Á. H., Zeher, M., Szegedi, G., Bodolay, E.: Impaired regulatory T-cell homeostasis due to vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Scand. J. Rheumatol.* 39 (6), 490-497, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/03009741003781951> IF: 2.594

Független hivatkozás:20 Összes Hivatkozás:25

23. Zöld, É., Szodoray, P., Nakken, B., Baráth, S., Kappelmayer, J., Csáthy, L., Hajas, Á. H., Sipka, S., Gyimesi, E., **Gaál, J.**, Barta, Z., Hallay, J., Szegedi, G., Bodolay, E.: Alfacalcidol treatment restores

derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun. Rev.* 10 (3), 155-162, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.018> IF: 6.624

Független hivatkozás:33 Összes Hivatkozás:38

24. Herédi, E., Csordás, A., Clemens, M., Ádám, B., Gáspár, K., Töröcsik, D., Nagy, G., Ádány, R., **Gaál, J.**, Remenyik, É., Szegedi, A.: The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. *Ann. Epidemiol.* 23 (11), 688-692, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.08.006> IF: 2.145

Független hivatkozás:18 Összes Hivatkozás:18

25. Hajas, Á. H., Szodoray, P., Nakken, B., **Gaál, J.**, Zöld, É., Laczik, R., Demeter, N., Nagy, G., Szekanecz, Z., Zeher, M., Szegedi, G., Bodolay, E.: Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 40 (7), 1134-1142, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.121272> IF: 3.173

Független hivatkozás:34 Összes Hivatkozás:35

26. Khasawneh, A., Baráth, S., Medgyesi, B., Béke, G., Dajnoki, Z., Gáspár, K., Jenei, A., Pogácsás, L., Pázmándi, K. L., **Gaál, J.**, Bácsi, A., Szegedi, A., Kapitány, A.: Myeloid but not plasmacytoid blood DCs possess Th1 polarizing and Th1/Th17 recruiting capacity in psoriasis. *Immunol. Lett.* 189, 109-113, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2017.04.005> IF: 2.436

Független hivatkozás: 6 Összes Hivatkozás:6

Magyar nyelvű közlemények tudományos folyóiratban (55)

Első szerzős közlemények (30)

27. **Gaál, J.**, Balogh, Z., Kappelmayer, J., Paragh, G.: Transiens lupus anticoaguláns megjelenése colorectalis carcinomában szenvedő betegben. *Orv. Hetil.* 137 (7), 357-359, 1996.
28. **Gaál, J.**, Varga, J., Bodolay, E.: Nyelőcső-szcintigráfia kevert kötőszöveti betegségben. *Magyar Reum.* 40 (1), 10-13, 1999.

Független hivatkozás:1 Összes Hivatkozás:1

29. **Gaál, J.**, Bubán, T., Hargitai, Z., Szakáll, S., Jeney, C., Surányi, P., Várvolgyi, C.: Ismeretlen eredetű láz seronegatív spondylarthropathiával: Whipple-kór. *Magyar. Reumatol.* 44 (4), 225-229, 2003.
30. **Gaál, J.**: Az osteoarthrosisok kezelése. *Orv. Hetil.* 145 (28), 1479-1480, 2004.
31. **Gaál, J.**, Kálmánchey, J., Szegedi, A., Szabó, B., Surányi, P.: Interferon által indukált arthritis psoriatica vesecarcinomás betegben. *Orv. Hetil.* 146 (49), 2503-2506, 2005.

32. **Gaál, J.:** A nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) szerepe az akut, nem specifikus derékfájás kezelésében. *Csalorv. Fórum.* 10, 2-4, 2006.
33. **Gaál, J.:** Köszvény. *Orv. Hetil.* 147 (52), 2501-2506, 2006.
34. **Gaál, J.,** Lakos, G., Aleksza, M., Kiss, J., Horváth, I., Horkay, E., Nagy, G., Szegedi, A.: Az alfacalcidol psoriasis arthropathiában: klinikai és immunológiai hatások. *Magyar Immunol.* 6 (5), 31-37, 2007.
35. **Gaál, J.,** Szegedi, A., Csáthy, L., Szodoray, P., Csípő, I., Zöld, É., Bodolay, E.: A D-vitamin hatása autoimmun kórképekben. *Magyar Reumatol.* 49 (1), 22-27, 2008.
36. **Gaál, J.:** Fájdalomcsillapítás a reumatológiában. *LAM.* 18 (1), 9-15, 2008.
37. **Gaál, J.,** Bender, T., Varga, J., Horváth, I., Kiss, J., Somogyi, P., Surányi, P.: A biszfoszfonát rezisztencia áttörése alfacalcidol alkalmazásával: egyéves nyílt, követéses vizsgálat eredményei. *Ca Csont.* 12, 95-101, 2009.
38. **Gaál, J.:** A D-vitamin extraosseális és egyéb (döntően immunológiai) hatásai. *Gyógysz. Továbbk.* 3 (4), 151-154, 2009.
39. **Gaál, J.,** Szegedi, A.: A köröm az ízület tükré: a körömérintettség jelentősége arthritis psoriaticában = The nail as the mirror of the joint : the significance of nail involvement is psoriatic arthritis. *Bőrgyógyász. Venerol. Szle.* 85 (5), 230-231, 2009.
40. **Gaál, J.:** A diprophos helye a tartós hatású glukokortikoidok között. *Osteol. Közl.* 2010 (2), 92-93, 2010.
41. **Gaál, J.:** A D-hormon osseális és extraosseális hatásai. *LAM KID.* 3 (1), 4-9, 2013.
42. **Gaál, J.:** A krónikus fájdalom szindróma a reumatológiában. *Háziorv. Továbbk. Szle.* 19, 79-83, 2014.
43. **Gaál, J.:** Dilemmák a nem szteroid gyulladásgátlók közötti választásban: a biztonságosság szempontjai. *Háziorv. Továbbk. Szle.* 20, 55-59, 2015.
44. **Gaál, J.:** Izomerő növelés és törésrizikó csökkentés: az aktivált D3 vitamin pótlás előnyei az időskori osteoporosis kezelésében. *Osteol. Közl.* 2015 (3-4), 61-65, 2015.
45. **Gaál, J.:** Korszerű mozgásszervi fájdalomcsillapítás. *Orvostovábbk. Szle.* 22 (1), 35-40, 2015.
46. **Gaál, J.:** A nem steroid gyulladásgátlók által okozott gastropathia: hogyan védhetjük meg betegeinket? *Med. Tribune.* 14 (1), 12-13, 2016.
47. **Gaál, J.:** Megdőlnék a paradigmák? *Háziorv. Továbbk. Szle.* 21, 680-686, 2016.
48. **Gaál, J.:** Secukinumab: új terápiás lehetőség az arthritis psoriatica kezelésében. *Magyar Reumatol.* 57, 144-148, 2016.
49. **Gaál, J.:** Bővülő patogenetikai ismeretek és a terápia újdonságai. *Med. Tribune.* 15 (11), 6-7, 2017.

50. **Gaál, J.:** Nem szteroid gyulladásgátlók gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris mellékhatásai: számít a COX-2-szelektivitás? *Orvostovábbk. Szle.* 24 (9), 55-60, 2017.
51. **Gaál, J.:** Biszfoszfonátok oszteoporózisban - drug holiday vagy folyamatos kezelés? *Osteol. Közl.* 26 (1-2), 13-17, 2018.
52. **Gaál, J., Forgács, S.:** A posztmenopauzás osteoporosis biszfoszfonát kezelésének aktuális kérdései. *Osteol. Közl.* 26 (3-4), 69-73, 2018.
53. **Gaál, J.:** Az arthrosis kialakulásának modern szemlélete. *Mozgásszervi Továbbk. Szle.* 1 (3), 55-57, 2018.
54. Groák, P., **Gaál, J.:** Gyakorlati megfontolások, újdonságok a reumatológiai gyógyszeres terápiában. *Magyar Reumatol.* 59 (4), 213-221, 2018.
55. **Gaál, J.:** Amit arthritis psoriaticaról tudni érdemes: rövid összefoglaló családorvosok részére. *Med. Univ.* 52 (1), 23-26, 2019.
56. **Gaál, J.:** Kombinációs és szekvenciális terápia a súlyos postmenopauzáls osteoporosis kezelésében: a parathormon analógok szerepe. *Osteol. Közl.* 27 (1-2), 31-34, 2019.

Utolsó szerzős közlemények (14)

57. Szegedi, A., Nagy, G., Baráth, S., **Gaál, J.:** A D3 vitamin immunmoduláló hatása. *Magyar Immunol.* 6 (1-2), 4-10, 2007.

Független hivatkozás:1 Összes Hivatkozás:1

58. Szegedi, A., Kiss, F., **Gaál, J.:** Psoriasis napjainkban. *LAM* 18 (2), 103-110, 2008.
59. Somogyi, P., **Gaál, J.:** A csonttritkulás jelentősége és korszerű gyógyszeres terápiája. *Med. Anon.* 17 (9), 21-23, 2009.
60. Bodai, E., Varga, J., Surányi, P., Kincse, G., **Gaál, J.:** Csontsűrűség és csonttörés-prevalencia osteoporosisos, légúti allergiás betegek körében. *Immunol. Szle.* 2 (1), 4-10, 2010.
61. Bodolay, E., Zöld, É., **Gaál, J.:** A poliszisztémás autoimmun betegségek előfázisának jelentősége. *Focus Med.* 12 (3), 3-6, 2010.
62. Somogyi, P., Keszthelyi, P., **Gaál, J.:** Biszfoszfonátok alkalmazása nem osteoporotikus eredetű ortopédiai és reumatológiai betegségekben. *Osteol. Közl.* 2011 (1), 1-5, 2011.
63. Kincse, G., Varga, J., Surányi, P., **Gaál, J.:** FRAX: működik a gyakorlatban? *Immunol. Szle.* 5 (1), 29-33, 2013.
64. Kincse, G., Bhattoa, H. P., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., **Gaál, J.:** D3-vitamin-státusz és csontdenzitás psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben. *Immunol. Szle.* 6 (1-2), 10-16, 2014.
65. Herédi, E., **Gaál, J.:** Nem szteroid gyulladásgátlók 2015: dilemmák és újdonságok. *Magyar Reumatol.* 56 (2), 85-94, 2015.

66. Csordás, A., Kincse, G., Varga, J., **Gaál, J.**: Orális biszfoszfonátok perzisztenciája - real life adatok egy debreceni centrumból. *Osteol. Közl.* 2017 (3-4), 1-4, 2017.
67. Herédi, E., Szegedi, A., **Gaál, J.**: Nézzünk a beteg körmére: a köröm-psoriasis klinikai jelentősége arthritis psoriaticában. *Magyar Reumatol.* 58, 209-212, 2017.
68. Csordás, A., Kincse, G., Varga, J., **Gaál, J.**: A szoros kontroll, mint új terápiás stratégia az osteoporosisos betegek kezelésében. *Osteol. Közl.* 2017 (3-4), 1-6, 2017.
69. Csordás, A., Kincse, G., Varga, J., **Gaál, J.**: Orális biszfoszfonátok perzisztenciája - real life adatok egy debreceni centrumból. Utánközlés másodközlés, *Osteol. Közl.* 26 (1-2), 18-21, 2018.
70. Halasi, A., **Gaál, J.**: Az arthritis psoriatica szűrésére kifejlesztett kérdőívek gyakorlati alkalmazhatósága. *Immunol. Szle.* 10 (2), 4-8, 2018.

Társszerzős közlemények (11)

71. Bajnok, L., Varga, J., **Gaál, J.**, Galuska, L.: A szívizom életképességének scintigraphiás vizsgálómódszerei. *Magyar Belorv. Arch.* 52 (3), 285-291, 1999.
72. Bajnok, L., Varga, J., Garai, I., Szanyi, A., **Gaál, J.**, Galuska, L.: A vese izotópos vizsgálatainak szerepe a nephrologiában. *Hyperton. Nephrol.* 4 (2), 63-70, 2000.
73. Bodolay, E., **Gaál, J.**, Végh, J., Soltész, P., Szodoray, P., Lakos, G., Nemes, Z., Dezső, B., Szegedi, G.: Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD). *Orv. Hetil.* 143 (45), 2543-2548, 2002.
74. Zöld, É., **Gaál, J.**, Kappelmayer, J., Csáthy, L., Csípő, I., Tumpek, J., Zeher, M., Szegedi, G., Bodolay, E.: D-vitamin-meghatározás nem-differenciált collagenosisban. *Allerg. Klin. Immun.* 11 (2), 34-42, 2008.
75. Zöld, É., Szodoray, P., **Gaál, J.**, Szegedi, A., Szegedi, G., Bodolay, E.: A D vitamin autoimmun kórképekben: a D-vitamin immunregulatórikus hatása és terápiás lehetőségek. *Ca Csont.* 12 (3), 85-93, 2009.
76. Zöld, É., Szodoray, P., **Gaál, J.**, Kappelmayer, J., Csáthy, L., Baráth, S., Gyimesi, E., Hajas, Á.H., Zeher, M., Szegedi, G., Bodolay, E.: D-vitamin-analóg alfacalcidol hatása a regulatív Tsejt működésre. *Magyar Reumatol.* 51 (1), 13-21, 2010.
77. Somogyi, P., Kricsfalusy, M., **Gaál, J.**, Cserhádi, P.: Csípőtáji törések jelentősége a magyarországi adatok tükrében. *Osteol. Közl.* 2010 (2), 67-72, 2010.
78. Zöld, É., Baráth, S., Gyimesi, E., Csáthy, L., **Gaál, J.**, Hajas, Á. H., Zeher, M., Bodolay, E.: Dvitamin analóg - alfacalcidol - immunregulátorikus hatása nem differenciált collagenosisban. *Magyar Belorv. Arch.* 64 (2), 83-91, 2011.
79. Szántó, S., Hodinka, L., **Gaál, J.**, Poór, G., Ujfalussy, I., Géher, P.: A célértékre törekvő kezelés ("treat-to-target"): elvek és azok hazai alkalmazásának lehetőségei spondyloarthritisekben. *Immunol. Szle.* 6 (3-4), 73-77, 2014.

80. Somogyi, P., **Gaál, J.**, Speer, G.: A betegklubok szerepe az osteoporosisban szenvedő betegek hatékony gondozásában. *LAM KID.* 4 (3), 124-129, 2014.
81. Groák, P., **Gaál, J.**, Surányi, P.: Tévhitek reumatológiai kórképek és azok kezelése kapcsán. *Háziorv. Továbbk. Szle.* 23 (2), 88-92, 2018.

KÖNYVRÉSZLETEK

Magyar nyelvű könyvrészletek (4)

82. **Gaál, J.**: Dialízishez társult amyloidosis. In: *Betegségenciklopédia II.* Szerk.: Kornya László, Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 637-640, 2002.
83. **Gaál, J.**: Osteoarthritis, spondylosis, derékfájás. In: *Reumatológiai gyógyszeres terápia.* Szerk.: Szekanecz Zoltán, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 151-173, 2009.
84. **Gaál, J.**: Fertőzőes eredetű arthritisek. In: *Reumatológia : Egyetemi jegyzet.* Szerk.: Szekanecz Zoltán, SpringMed Kiadó, Budapest, 231-143, 2011.
85. **Gaál, J.**: Gyógyszeres terápia: fájdalomcsillapítás, gyulladásgátlás. In: *Reumatológia.* Szerk.: Szekanecz Zoltán, Nagy György, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 227-237, 2019.

EGYÉB TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Konferenciakivonatok

Magyar nyelvű konferenciakivonatok (5)

86. **Gaál, J** ; Varga, J ; Galuska, L ; Mézes, Aliz ; Surányi, P.: Tc99m HMPAO jelzett leukocyta szcintigráfia rheumatoid arthritisben *Magyar Radiol.* 73 : Suppl Paper: E24 (1999)
87. **Gaál, J.** ; Mézes, A. ; Varga, J. ; Síró, B. ; Galuska, L. ; Surányi, P. Tc99m HMPAO-jelzett leukocyta-szcintigráfia rheumatoid arthritisben *Magyar Belorv. Arch* 53 : Suppl 2 pp. 9-10. Paper: E4 , 2 p. (2000)
88. **Gaál, J.**, Surányi, P., Dezső, B., Mátyus, J., Újhelyi, L., Kakuk, G.: Acut veseelégtelenséggel járó Wegener granulomatózis esete. *Hyperton Nephrol.* 5 (S3), 117, 2001.
89. **Gaál, J.**, Surányi, P., Dezső, B., Mátyus, J., Újhelyi, L., Kakuk, G.: Akut veseelégtelenséggel járó Wegener-granulomatosis esete. *Magyar Belorv. Arch.* 54 (S3), 43, 2001.
90. Bodolay, E ; Baráth, S ; **Gaál, J** ; Szegedi, A.: D vitamin és autoimmunitás: D vitamin hatása az immunregulációban *Magyar Reumatol* 48 : 3 p. 166 (2007)

Idegen nyelvű konferenciakivonatok (9)

91. **Gaál, J** ; Mézes, A ; Síró, B ; Varga, J ; Galuska, L ; Surányi, P. Assessing disease activity in rheumatoid arthritis using Tc99m HMPAO labeled leukocyte scintigraphy *Ann rheum Dis.* 59 : Suppl 1 Paper: 210 (2000)
92. Bodolay, E ; **Gaal, J** ; Vegh, J ; Thomas, B ; Szodoray, P ; Soltesz, P ; Lakos, G ; Dezsó, B ; Szekanecz, Z ; Szegedi, G.:Evaluation of survival rates in mixed connective tissue disease (MCTD) *Ann rheum Dis.* 62 : Suppl 1 pp. 348-348. , 1 p. (2003)
93. **Gaál, J**; Varga, J; Surányi, P; Szabados, L ; Garai, I; Galuska, László ; Bodolay, Edit High Prevalence of Esophageal Involvement in Patients with Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD) Using Esophageal Transit Scintigraphy *Clin Invest Med* 27 : Suppl Paper: 186C (2004)
94. Szilagyi, A ; Aleksza, M ; Vegh, J ; Lakos, G ; Szegedi, G ; Bodolay, E ; **Gaal, J.** The expression and significance of intracellular T helper cytokines in undifferentiated connective tissue disease (UCTD) *Ann rheum Dis.* 65 : SU 2 pp. 524-524. , 1 p. (2006)
95. **Gaál, J.** ; Lakos, G. ; Szodoray, P. ; Alexa, M. ; Kiss, J. ; Horváth, I. ; Horkay, E. ; Nagy, G. ; Szegedi, A. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy. Results of an open, follow up pilote study *JEADV* 21 : Suppl 1 p. 59 (2007)
96. Bodolay, E ; Barath, S ; Csipo, I ; Gyimesi, E ; Szilagyi, A ; Szegedi, G ; **Gaal, J** ; Sipka, S Regulatory T cells in peripheral blood of patients with undifferentiated connective tissue disease *Allergy* 62 : SU 83 pp. 497-497. , 1 p. (2007)
97. Herédi, E., Dajnoki, Z., Csordás, A., Clemens, M., Ádám, B., Gáspár, K., Töröcsik, D., Nagy, G., Ádány, R., **Gaál, J.**, Remenyik, É., Szegedi, A.: The prevalence of obesity is increased in patients with late compared to early onset psoriasis after adjustment for age. *J Invest Dermatol* 133 (S1), S162, 2013.89.
98. Griger, Z., Vincze, A., Szabo, K., **Gaal, J.**, Danko, K.: Bone fracture risk assessment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: resemblances to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 76 (S2).911, 2017.
99. Szucs, G., **Gaal, J.**, Geher, P., Gomori, E., Kovacs, A., Kovacs, L., Nagy, K., Posta, E., Tamasi, L., Toth, E., Varga, E., Domjan, A., Szekanecz, Z.: Assessing the risk of rapid radiologic progression in hungarian rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 76 (S2).767-768, 2017.

XII. TUDOMÁNYMETRIAI ÉRTÉKEK

Összes in extenso folyóiratcikk száma :	81 (26 angol, 55 magyar)
Elsőszerzős közlemények száma:	39 (9 angol, 30 magyar)
Utolsó szerzős közlemények száma:	21 (7 angol, 14 magyar)
Könyvrészletek száma:	4
Konferenciaközlemények száma:	14 (9 angol, 5 magyar)
In extenso közlemények impakt faktora:	54,377
Idézettség	
független/függő/WoS-Scopus rendszerben nem szereplő/összes: 503/51/56/610	
Impakt faktor a PhD megszerzése előtt	7,355
Impakt faktor a PhD megszerzése után	47,022
Impakt faktor a legnagyobb IF-ú közlemény kivonása után	47,753
Első és utolsószerzős közlemények száma:	60 (16 angol, 44 magyar)
Impakt faktora:	26,383
Az értekezéshez felhasznált közlemények száma:	24 (14 angol,10 magyar)
Impakt faktora:	24,698

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	71	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	21	450	491
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	33	5	10
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	12	32	37
rövid közlemény	---	4	16	16
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	3	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	2	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	1	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	1	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	73	503	554
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	74	---	503	554

V. További tudományos művek	7	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	7	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
Ötalmak, szabadalmak	---	0	0	0

VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás¹	---	---	503	554
Hirsch index⁶	13	---	---	---
g index⁶	24	---	---	---

Speciális tudánymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma²	31	118
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma²	20	37
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2002) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	63	502
Az utolsó 10 év (2010 - 2020) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	38	138
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	148	26,71%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	56
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő⁷	0	0

dc_1724_19

Megjegyzések:

1. a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
2. lektorált, tudományos folyóiratban
3. a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
4. konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
5. nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
6. a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
7. közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat

Készült: 2020. január 30. 12:41