

## Válasz Dr. Prohászka Zoltán, az MTA doktora, egyetemi tanár opponensi véleményére

Köszönöm Dr. Prohászka Zoltánnak, hogy értekezésem bírálatát elvállalta, köszönöm a részletes, építő értékelését és észrevételeit, pozitív bírálatát.

### Válaszok a bíráló megjegyzéseire és kérdéseire:

#### 1. *Az adatok bemutatásával és értékelésével kapcsolatban:*

Az adatok variációjának a jelölt ábrákon való feltüntetésével kapcsolatos kritikai megjegyzésével egyetértek. A szövegben szerepelnek az átlag melletti szórás értékek, de valóban szemléletesebb lett volna az ábrán is a részletes jelölés a bemutatott értékek közötti különbségek jobb megítélésére. (Ezt pótoltam, a válaszok mellékleteként csatoltam a kiegészített ábrákat, az eredeti számozásnak megfelelően).

A 8. ábrán a skála értékei lemaradtak, ezért elnézést kérek. Emellett valóban több mint 40 beteg értéke szerepelnek az ábrán, ami abból adódott, hogy a stiffness paraméterek lemerése folytatódott a kiindulási betegszám vizsgálata után is és megtörtént a nagyobb betegszámú populáció elemzése is és ennek az eredményei kerültek a dolgozatban feltüntetésre. A kiindulási 40 beteg vizsgálatával kapott adatok és az így kapott korreláció nem különbözött ettől, nem változtatta meg a végső következtetést (a mellékletben a korrigált ábra látható).

A 12. ábrán (önkontrollos klinikai vizsgálat – FMD változás statin kezelés hatására) az eredmények elemzésére Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. A független mintás összehasonlításoknál (beteg-kontroll, dSSc-ISSc) normális eloszlás esetén (ahol kicsi a szórás) t tesztet, egyébként meg Mann-Whitney tesztet használtunk. Az FMD emberenkénti, a kezelésre bekövetkező változásának elemzésével egyetértek, a 28 betegből 23-nál volt javulás az FMD értékben, 3 betegnél nem volt lényeges változás és 2 betegnél észleltünk romlást, akiknek ugyanakkor a klinikai állapota is romlott, a kifejezett vasculáris tünetek progressziójával (Melléklet: 1. kiegészítő ábra).

A 13. ábrán hiányzó Y tengely felirata helyesen: Plazma homocystein szint ( $\mu\text{mol/l}$ ) (A word dokumentumból a pdf formátumba történő konvertálás során történt a hiba).

#### 2. *Az ENDATHERO vizsgálattal kapcsolatban:*

A ccIMT-re vonatkozóan egyelőre nincs még elfogadott referencia tartomány. Cardiovascularis rizikófaktorok nélkül vizsgálva 20-60 év közti egyéneket az átlag nőknél  $556 \pm 57 \mu\text{m}$ , férfiaknál  $573 \pm 70 \mu\text{m}$  volt és évente kb.  $3 \mu\text{m}$ -rel nő az átlagos ccIMT. Ebben a vizsgálatban a ccIMT értéke kizárólag a korrall mutatott összefüggést (Depairon és mtsai, Arch Mal Coeur Vaiss 2000, 93:721-726). Más vizsgálatban stroke-on átesett betegekben a body mass index (BMI) és ccIMT között is kimutatható volt összefüggés (Singh AS és mtsai, N Am J Med Sci 2013, 5:228-234). Átnézve a különböző tanulmányok mérési eredményeit, vannak a saját mérésünkhöz hasonlóan alacsony értékek (nem sok), különösen az alacsony BMI-jű, nem idős, nő populációban. A saját alacsony értékkel író betegeinknél korrelált a jobb és bal ccIMT érték, így nem valószínű, hogy egyszeri technikai hiba állna a háttérben, hanem ez az adott betegre nézve való érték. Magas ( $1,2 \text{ mm}$  és nem  $1,2 \text{ cm}$ ) ccIMT érték is megfigyelhető a csoportban, vizsgálatunkban. Erre vonatkozóan a nemzetközi elfogadott eredmények alapján  $a > 1 \text{ mm}$  ccIMT már kórosnak tekinthető és  $a > 1,2 \text{ mm}$  jelent magas rizikót a szív- és érrendszeri betegségek vonatkozásában. A saját betegeink között két magas értékkel bíró beteg fordult

elő, mindkét esetben angiographiával igazolt szignifikáns alsó végtagi obliteratív érbetegséggel (egyiknél történt érsebészeti beavatkozás), de carotis Doppler vizsgálattal mindkét esetben csak 10-30 %-os carotis stenosisal, ahol intervencióra nem volt szükség.

A PWV értékek összehasonlításában a variancia-analízis jobb áttekinthetőségére vonatkozó megjegyzését elfogadom. Elvégeztük a három csoportra a variancia –analízist, eredménye  $p=0,002$ . Amellett, hogy SSc-ben szignifikánsan magasabb a PWV a kontrollhoz képest és a lcSSc csoportban pedig a dcSSc-hez képest, nem volt szignifikáns különbség a dcSSc és kontroll csoport között. Vizsgálatainkban a PWV összefüggést mutatott a korrall és a betegség fennállási idővel is. Összehasonlítva a lcSSc és dcSSc betegek betegség fennállási idejét, ebben nem szignifikáns a különbség, de a lcSSc betegek szignifikánsan idősebbek voltak a dcSSc betegekhez képest (átlag életkor: 61.7 vs. 45 év), ami természetesen befolyásolhatta az eredményt.

### 3. *A STATIN és MACROVASC vizsgálatokkal kapcsolatban*

A rosuvastatin kezelés vascularis hatásainak vizsgálatok a betegeinknek kb. a felében volt hypercholesterinamia (átlag 5.3 mmol/l, ami éppen a normál érték felső határa – 5.2 mmol/l – fölött van). A betegek évek óta gondozott betegeink voltak, akiknél természetesen történt korábban többször is életmód és diétás tanácsadás és akik az alapbetegség tüneteikhez képest ezt általában igyekeztek is betartani. Mindezek mellett is elmondható, hogy az így elért koleszterin értékük, testsúlyuk a vizsgálat megkezdése előtti hónapokban (de inkább 1-2 évben) érdemben nem változott, így ezek a paraméterek nem befolyásolhatták a vizsgálat idején az eredményeinket.

A statin kezelés endothel diszfunkcióra gyakorolt hatékonyságát igazoltuk 6 hónapos rosuvastatin kezelés során. Bár a statin kezelés artériás stiffnessre gyakorolt pozitív hatására vonatkozóan kevés valódi evidencia alapú adat áll rendelkezésre és vannak ellentmondó eredmények, az utóbbi években több munkacsoport is igazolta kis betegszámon az artériás stiffness paraméterek javulását statin kezelés hatására elsősorban coronariabetegekben (Wang Zhi-guang és mtsai, Chin Med J 2013, 126:3087-3092; Meng és mtsai, Clin Invest Med 2009, 32:E238; Hongo és mtsai, Circ J 2008, 72:722-728), szívelégtelenségben (Wang és mtsai, Heart, Lung and Circulation 2013, accepted 11 July 2013), de rheumatoid arthritisben is (Van Doornum és mtsai, Ann Rheum Dis 2004, 63:1571-1575). Yan és mtsainak metaanalízise alapján (Eur J Clin Pharmacol 2013 Aug 14, Epub ahead of print) a statin kezelés mellett csökkent a nonfatalis myocardialis infarctus, stroke és coronaria revascularisatio aránya is coronariabetegekben. Mivel igazolt, hogy az aorta PWV bizonyítottan önálló, független előrejelzője a cardiovascularis eredetű halálozásnak, a stiffness paraméterek pozitív irányú befolyásolása (pl. statin kezeléssel) várhatóan a scleroderma betegekben is csökkentheti a cardiovascularis betegségek előfordulását és az ezzel kapcsolatos mortalitást az RA-hoz vagy coronariabetegekhez hasonlóan. Erre vonatkozóan valóban nem történt vizsgálat a jelen munkában, de a betegek kezelése és a vascularis vizsgálatok jelenleg is folyamatban vannak a munka folytatásaként.

Jól ismert, hogy a hyperhomocysteinaemia a cardiovascularis, cerebrovascularis, perifériás vascularis betegségek önálló rizikótényezőjének tekinthető és a DACH-LIGA (german, austrian and swiss homocysteine society) 2003-ban megjelent ajánlása alapján 10  $\mu\text{mol/l}$  fölötti Hcy szint esetén érdemes a szintet csökkenteni folsav szupplementációval. Saját betegeink nem kaptak folsav kezelést a vizsgálatok előtt és alatt sem, így ez nem befolyásolhatta az eredményeket. Tekintettel a scleroderma vascularis eltérésekre, valóban meggondolandó a magas Hcy szinttel bírók folsav kezelése.

A sclerodermában észlelhető macrovascularis abnormalitások felmérése eddig több kutatócsoport munkájában szerepelt eltérő betegszámot vizsgálva. A korábbi eredmények ellentmondóak (a: magasabb gyakoriság: Youssef és mtsai, *J Rheumatol* 1995, 22:469-472; Veale s mtsai, *Ann Rheum Dis* 1995, 54:853-855; Tarek és mtsai, *Clin Rheumatol* 2006, 25:487-490; b: kontrolltól nem eltérő gyakoriság: Akram és mtsai, *Rheumatology Oxford* 2006, 45:1395-1398; Nakajima és mtsai, *J Nukl Med* 2001, 42:183-188; Ho és mtsai, *Ann Rheum Dis* 2000, 59:39-43). A legújabb, már populációs alapú vizsgálatok igazolták az ischaemiás szívbetegség, alsó végtagi perifériás érbetegség emelkedett előfordulási gyakoriságát (Nordin és mtsai, *Arthritis Res Ther* 2013, 15(4):R87; Man és mtsai, *Ann Rheum Dis* 2013, 72:1188-1193; Ngian és mtsai, *Ann Rheum Dis* 2012, 71:1980-1983). Saját eredményeinkben nem volt magasabb a macrovascularis betegség előfordulása az átlagpopulációhoz képest, a vizsgált betegeink 20%-ában jelentkezett (31 beteg). Ebből 84%-ban volt alsó végtagi obliteratív érbetegség, 26%-ban coronariabetegség és 6.4%-ban stroke. A 65 évnél fiatalabb korosztályban talált 16% és a 65 évnél idősebb korosztályban észlelt 41% valóban nem magasabb az átlagpopulációhoz képest, ugyanakkor az előfordulási gyakoriság korrelált a betegség időtartammal, ami alapján a gondozás során a betegség időtartamának függvényében a betegek szorosabb követése szükséges.

#### 4. *A tumor-asszociált antigének (TAA) vizsgálatával kapcsolatban*

A TAA felső határát meghaladó értékekkel bíró egyének százaléka viszonylag magas volt a betegek esetében, de a vártnál magasabb volt a kontroll csoportban is a CEA és CA15-3 vonatkozásában. Ugyanakkor azt is figyelembe kell venni, hogy az átlag szérumszintek mindkét csoportban a normál tartományban voltak, kivéve a sclerodermás betegek CEA értékét, ami meghaladta a normál tartományt. A kontrollokban található emelkedett értékre egyértelmű magyarázat nem adható, az esetek jelentős részében csak éppen meghaladta a normál tartomány felső határát és így klinikai jelentősége gyakorlatilag nincs. A CEA gastrointestinalis tumorokban (elsősorban colon tumorokban), máj rosszindulatú betegségeiben jellemző tumormarker, de az irodalmi adatok alapján a szintjét befolyásolják egyéb nem tumoros tényezők is, pl. gyulladásoz bélbetegség, májcirrhosis, erős dohányzás. A CA15-3 nagymólsúlyú mucin antigén, mely az emlő, tüdő, ovárium, pancreas, illetve a belek normál és malignus epithel sejtjeiben is megtalálható. A tumoros folyamatok mellett megváltozik a szintje egyéb bélbetegségekben is pl. bakteriális túlnövekedésben, gyulladásoz bélbetegségekben valamint veseelégtelenségben. Ilyen nem tumoros változások befolyásolhatták esetleg a kontroll csoport értékeit, de erre vonatkozóan nem történt elemzés.

A CA125 tumormarker elsősorban az ovarium malignus folyamataiban emelkedik meg, de sok adat van arra vonatkozóan, hogy egyéb nem malignus betegségek is befolyásolják a szintjét. Így például emelkedett értéket találtak krónikus szívelégtelenségben (Ma J és mtsai, *Eur J Intern Med* 2013, 24:440-443), sarcoidosisban (pleuralis folyadékgyülemmel szövődött forma) (Lee és mtsai, *Tuberc Resp Dis (Seoul)* 2012, 73:320-324.) pseudo-Meigs szindrómát mutató SLE-ben (Dalvi és mtsai, *Lupus* 2012, 21:1463-1466) és sclerodermában (Su és mtsai, *Rheumatol Int* 2012. ápr. 27). Ezekben az esetekben a pleuralis folyamat áll a magasabb CA125 háttérében. Saját vizsgálatunkban amellet, hogy SSC-ben 11% volt a normált meghaladó CA125 szinttel rendelkező betegek aránya, nem volt jellemző a pleuralis érintettség, ami egyébként is nagyon ritka, rossz prognosztikai markernek tekinthető manifesztáció a betegségben.

A CA125 vizsgálat vonatkozásában nem történt férfi-női bontás. a vizsgált 92 betegből 78 volt nő, 14 férfi, így a férfiak alacsony száma miatt nem lenne pontos az információ.

## 5. További észrevételek

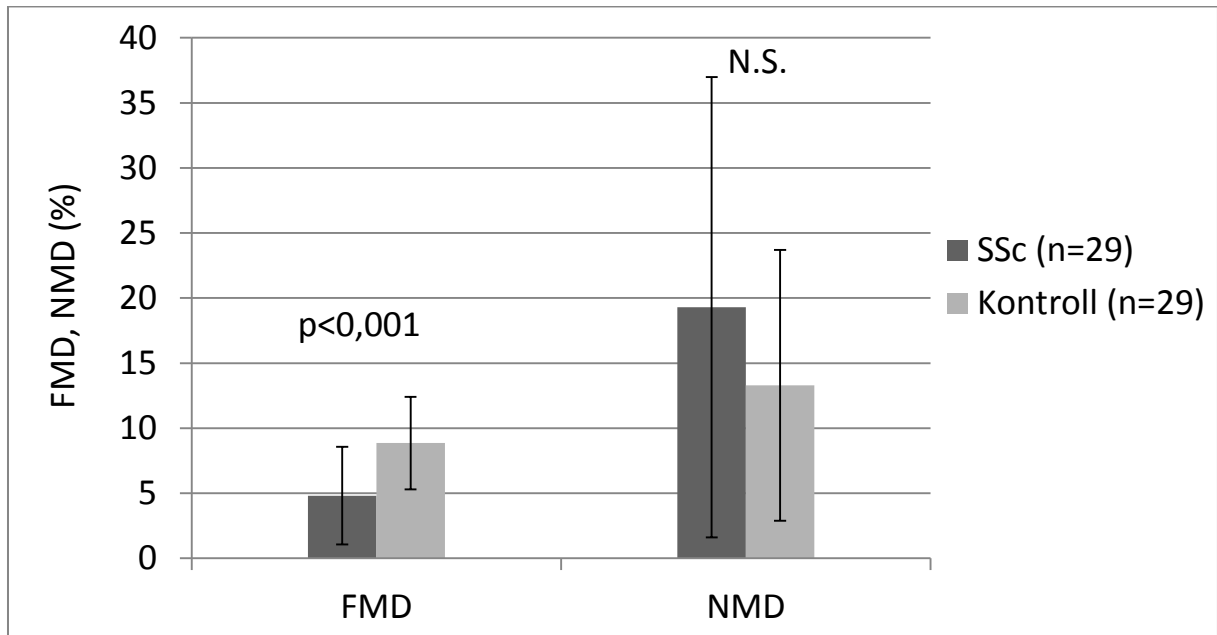
Helyesen: Az SSc prevalenciája 4-126/1 000 000 a korábbi irodalmi adatok alapján, de az újabb populációs vizsgálatok egy nagyságrenddel magasabb prevalenciát igazoltak. Hazai vizsgálatok is ez utóbbit támasztották alá (91/100 000) Czirják L. Klinikai Immunológia). A 15. és 24. oldalon MTHFR polimorfizmus a helyes megnevezés.

Még egyszer tisztelettel köszönöm Dr. Prohászka Zoltán lelkiismeretes bírálatát és azt, hogy a dolgozat elfogadását javasolta.

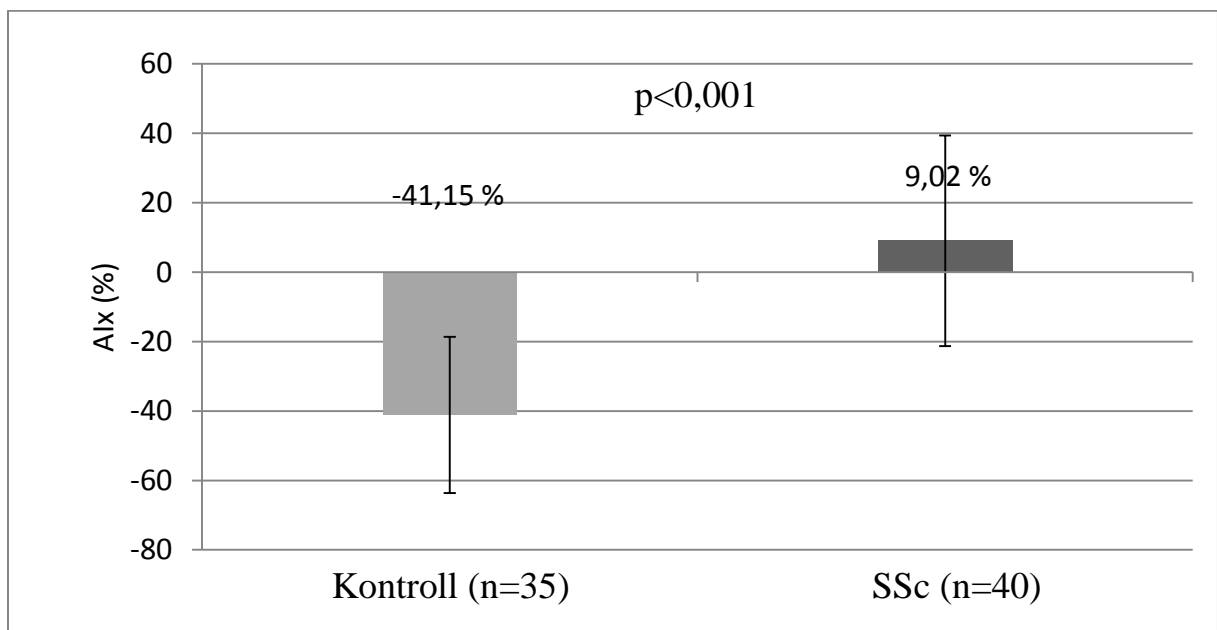
Debrecen, 2013. szeptember 24.

Szűcs Gabriella

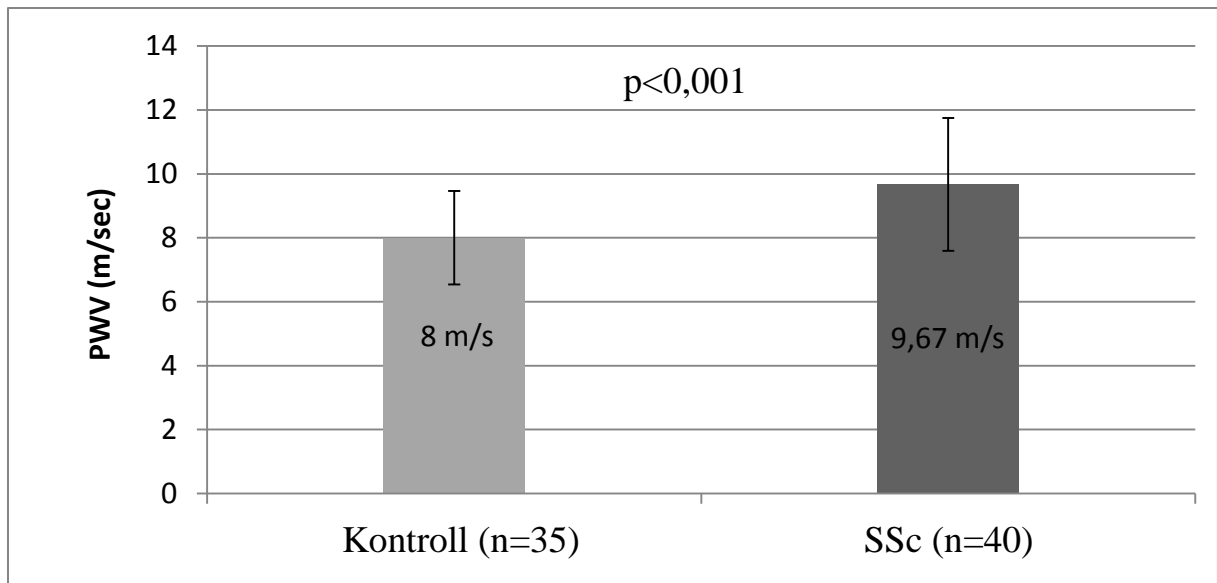
Melléklet (a kérdések alapján kiegészített ábrák az eredeti számozásnak megfelelően):



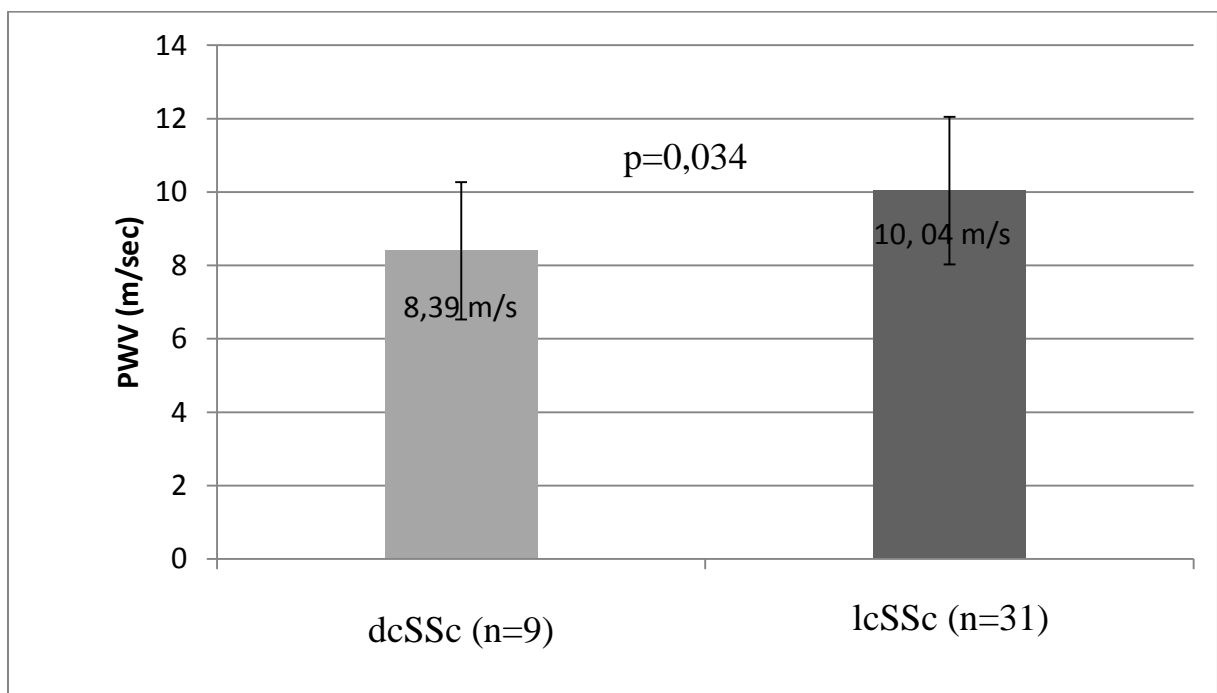
1. ábra: A FMD és NMD SSc-ban egészséges kontrollokhoz képest



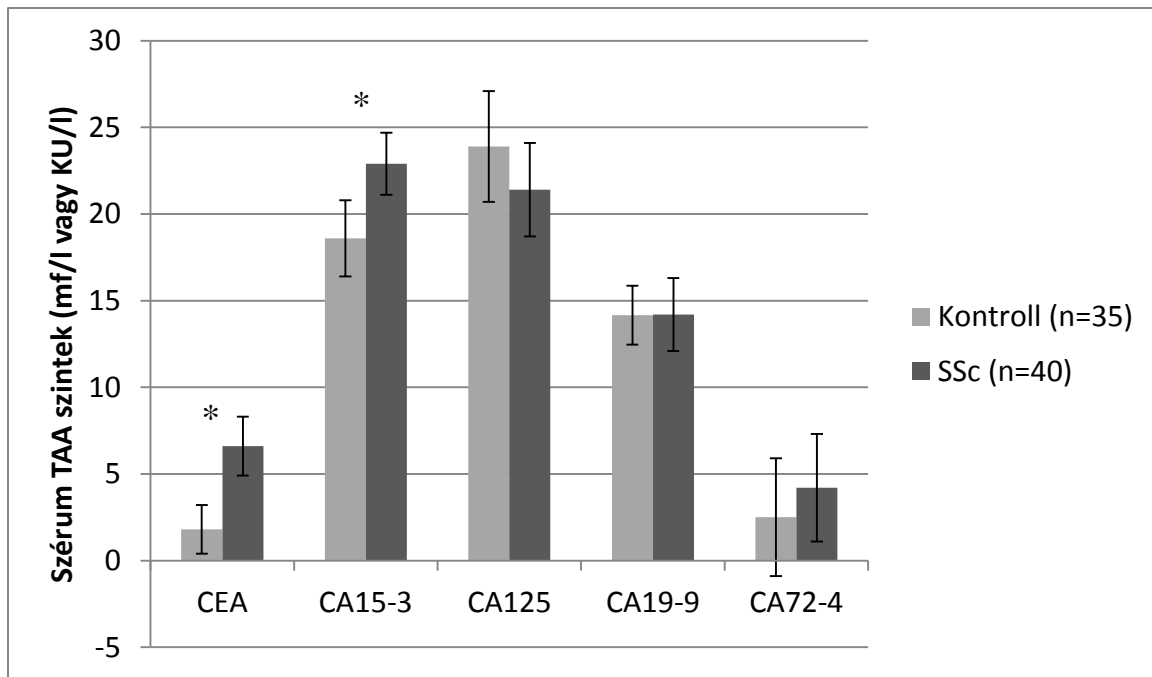
5. ábra: Az Aix szisztémás sclerosisban egészséges kontrollokhoz képest



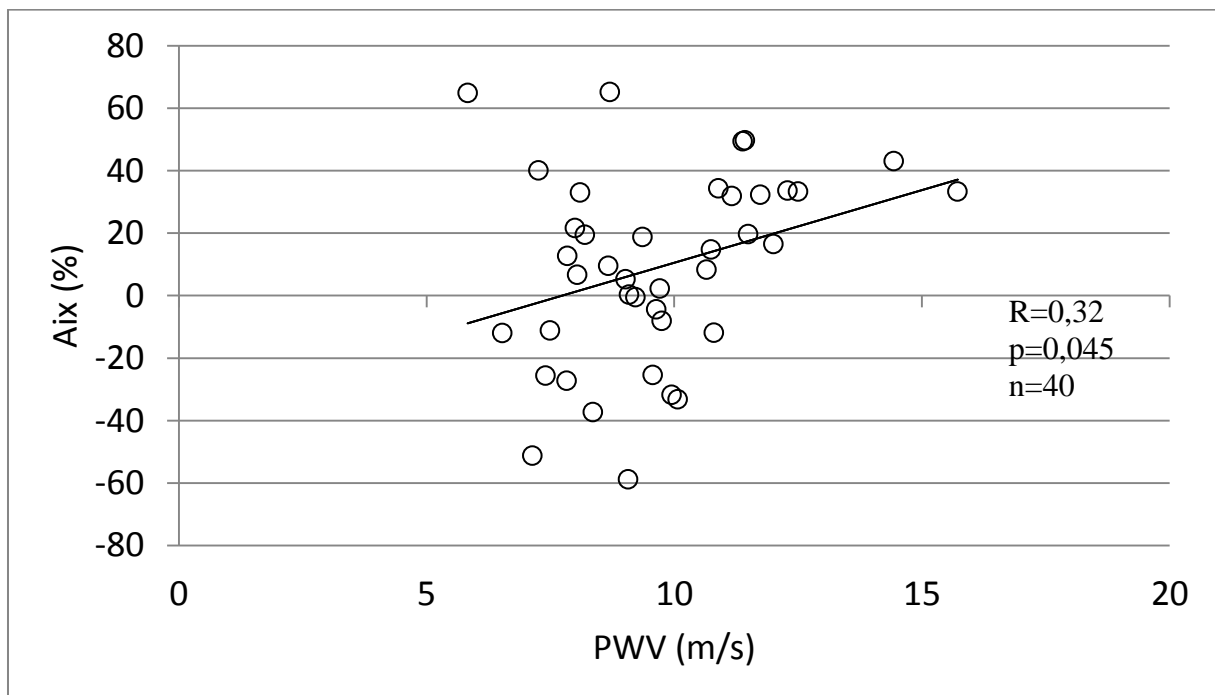
6. ábra: A PWV szisztémás sclerosisban egészséges kontrollokhoz képest



7. ábra: A PWV dcSS-ban és lcSSc-ban

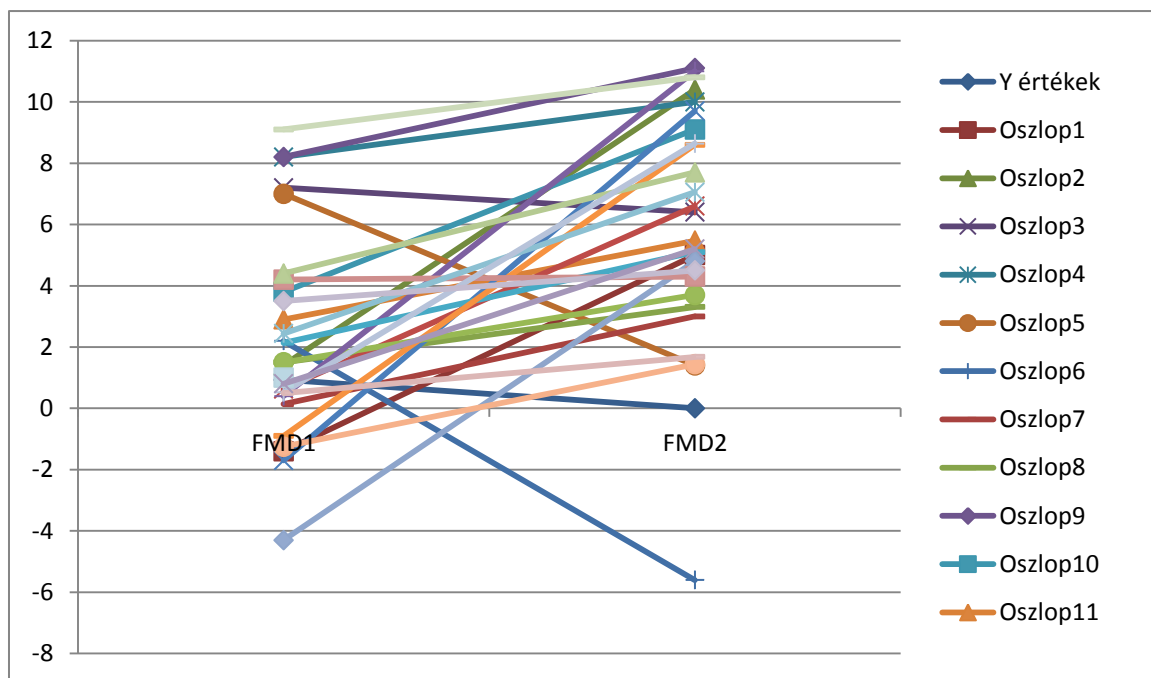


**17. ábra:** Átlagos szérumszintek SSc-os betegekben és kontrollokban (sötét: SSc, világos: kontroll; \*:  $p < 0,05$ )



**8. ábra:** Az Aix és PWV közötti összefüggés SSc-ban

### Melléklet: 1. kiegészítő ábra



SSc-s betegek (28 beteg) FMD értékének változása 6 hónapos rosuvastatin kezelés hatására.