

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**Vizsgálatok funkcionális pajzsmirigy betegségekben:
Az endocrin orbitopathia képalkotó vizsgálattal
detektálható autoimmun aktivitása, illetve a
pajzsmirigy-funkció szerepe a kóros zsíryanycsere
kezelésében**

Dr. Berta Eszter

Témavezető: Dr. Bodor Miklós



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2018

Vizsgálatok funkcionális pajzsmirigy betegségekben: Az endocrin orbitopathia képalkotó vizsgálattal detektálható autoimmun aktivitása, illetve a pajzsmirigy-funkció szerepe a kóros zsíranycsere kezelésében

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében az egészség tudományok tudományágban

Írta: Dr. Berta Eszter okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája (Anyagsere és endocrin betegségek megelőzése és kontrollja programja) keretében

Témavezető: Dr. Bodor Miklós, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
Tagok: Dr. Valkusz Zsuzsanna, PhD
Prof. Dr. Nagy Zsuzsanna, PhD

A doktori szigorlat helyszíne és időpontja:
Debreceni Egyetem NK, Megelőző Orvostani Intézet 2. emeleti tárgyalóterme
2018. december 14. (péntek) 11 óra.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Igaz Péter, az MTA doktora
Prof. Dr. Halmos Gábor, PhD

A bírálóbizottság:

Elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
Tagok: Prof. Dr. Igaz Péter, az MTA doktora
Prof. Dr. Halmos Gábor, PhD
Dr. Valkusz Zsuzsanna, PhD
Prof. Dr. Nagy Zsuzsanna, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:
Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme 2018. december 14. (péntek) 13 óra.

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek (AITD) a szerv-specifikus autoimmun kórképek klasszikus képviselői, kialakulásuk multifaktoriális, a genetikai prediszpozíció, hormonális hatások, valamint környezeti trigger-mechanizmusok együttesen vezetnek az immuntolerancia elvesztéséhez. Az eddigi kutatások alapján nem tudjuk előre megjósolni, mely egyéneknél alakulhat ki autoimmun pajzsmirigy betegség. Az AITD két legfontosabb képviselője a Graves-Basedow kór (GD), valamint a Hashimoto-thyreoditis (HT). Mindkét betegségben a pajzsmirigy parenchyma lymphocytás infiltrációja figyelhető meg. Klinikai megjelenésük a pajzsmirigy-szövet hormontermelő funkciójának károsodott volta miatt jellegzetes: thyreotoxicosis (GD), illetve hypothyreosis (HT) jelentkezik.

A Graves-Basedow-kór (GD) a thyreotoxicosis leggyakoribb etiológiai oka, melyet ötszörös női túlsúly jellemez, az élet folyamán bármikor jelentkezhet, az incidenciája 20 és 40 év között a legmagasabb. A thyreoidea-stimuláló hormon receptor (TSHR) ellenes antitesteknek (TRAb) jelenlétében a pajzsmirigy folliculusok az állandó autoreaktív immunstimuláció hatására hipertireózis alakul ki, melyet magas szérum szabad tiroxin (fT4) és trijód-tironin (fT3), alacsony thyreoidea-stimuláló hormon-szint (TSH), következményes tachycardia, tremor, fogyás, nyugtalanság és golyva jellemez.

A Graves-Basedow kór kezelése során az euthyreosis elérése elsődleges, mely történhet gyógyszeresen, a pajzsmirigy gátlószeres kezelésével (metimazol, propilthiouracil vagy carbimazol alkalmazásával), vagy ¹³¹I radiojódkezeléssel, illetve műtéti úton, thyreoidectomia végzésével.

A Graves-orbitopathia (GO) a Graves-Basedow kór leggyakoribb és legfontosabb extrathyreoidealis manifesztációja, mely a betegek 25-50 %-ában jelenik meg. Kialakulásának folyamatában szerepet játszik a genetikai prediszpozíció, a nem, az életkor, illetve környezeti faktorok, mint a dohányzás, továbbá a GD kezelésével összefüggő hatások, a hypo-, illetve a hyperthyreosis, a radiojódkezelés, a TRAb jelenléte. Kialakulása megelőzheti, időben egybeeshet vagy követheti a hyperthyreózis jelentkezését. A betegség szemtünetei teljesen hiányozhatnak, megjelenhetnek enyhe, közepesen súlyos, vagy az esetek 3-5 %-ában a látást fenyegető formában. A Graves-orbitopathia által érintett betegek leggyakoribb panaszai a szemszárazság, a szemek égő érzése, a fényérzékenység, a fokozott könnytermelődés, kettőslátás és a szem mögötti nyomó érzés. A leggyakoribb tünetek a felső szemhéj retrakciója, a periorbitalis szövetek és a conjunctiva oedemája, erythemája, illetve a proptosis megjelenése. A látást fenyegető, súlyos formát igen erős fájdalom és gyulladáshoz vezető tünetek kísérik, látásvesztéshez a cornea ulceratiója illetve a n. opticus kompressziós bántalma vezethet.

Ezen tünetek háttérében összetett, celluláris és molekuláris mechanizmusok állnak, melyek egymásra hatva, és a csontos orbitafal, továbbá a szemmozgató izmok oedemája és az orbita kötőszövetének felszaporodása következtében létrejövő intraorbitalis nyomásfokozódás, fizikai hatások, traumák révén hozzák létre a betegséget.

A Graves-orbitopathia kialakulásának folyamatában kulcsfontosságú mozzanat a pajzsmirigyben és orbitában felismert azonos antigének (véltetően a thyreoidea-stimuláló hormon receptor és az inzulin-szerű növekedési faktor 1 (IGF-1) elleni autoreaktív T-lymphocytá-mediált immunválasz, melyet az orbita fibroblasztjai és adipocitái expresszálnak. Jelenlegi tudásunknak megfelelően a TSHR ellen irányuló autoimmun reakció triggerként hat a GO kialakulása szempontjából, majd az IGF-1R ellen irányuló reakció a fennálló autoimmun folyamat fenntartásában játszik szerepet. Az orbita fibroblasztjai citokinek hatására nagy mennyiségű hyaluronsavat szekretálnak, adipocitákká differenciálódnak, felszínükön fokozott TSHR expresszióval.

A Graves-orbitopathia természetes lefolyása a betegség bevezető szakaszában gyorsan kialakuló inflammációt (aktív fázis) követő stabilizációs fázissal (plateau fázis), majd spontán remisszióval (kiégett, inaktív fázis) jellemezhető. A betegség aktivitásának és súlyosságának pontos megítélése a kezelés formájának és az alkalmazott terápiás modalitás optimális idejének megválasztása miatt elengedhetetlen.

A GO súlyosságának és klinikai aktivitásának megítélésére több módszer is elterjedt. A súlyosságot pontosan leíró NOSPECS kritériumrendszer az autoimmun aktivitásról nem ad pontos információt. A klinikumban leginkább az aktivitás megítélésére is alkalmas standardizált eljárást, a clinical activity score (CAS)-t használjuk. A CAS 7, az aktív gyulladással összefüggő eltérés (fájdalom szemmozgatáskor, retrobulbaris feszítő érzés, conjunctiva hyperaemia, szemhéj hyperaemia, szemhéjak oedemája, caruncula duzzanat, chemosis, proptosis, látásélesség romlása) vizsgálata alapján, azok jelenléte, illetve a kiindulási állapothoz viszonyított romlása esetén 1-1 pontot adva, majd ezt összesítve 0-tól (nincs aktivitás) 7-ig (maximális aktivitás) rangsorolja az éppen zajló immunfolyamat súlyosságát. Ha a CAS ≥ 3 , a GO aktív, a magasabb CAS prediktív az immunszuppresszív glükokortikoid-kezelésre adott jó terápiás válasz szempontjából. Az orbitafolyamat aktivitásának megítélésére azonban a CAS önmagában nem elegendő, melyet alátámaszt, hogy a klinikai alkalmazhatóságát alátámasztó első vizsgálatban nem igazolódott, hogy a CAS < 3-ral jellemzett betegeknél a GO inaktív lenne, sőt esetükben jelentős hányaduknál az alkalmazott immunszuppresszív kezelés terápiás választ eredményezett.

A laboratóriumi vizsgálati módszerek közül a TRAb kimutatására szolgáló jelenleg rendelkezésünkre álló assay-k segítségével történő antitest-szint meghatározás a később kialakuló GO megjósolása szempontjából nem bizonyult prediktívnek a GO kezelésére szolgáló kezelési metódusokra adott terápiás válasz szempontjából.

A hagyományos képalkotó eljárások közül a szemek ultrahang-vizsgálata (UH), a computer-tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia (MRI) használatos a GO megítélésére. Az UH a szemizmok átmérőjéről és reflektivitásáról megfelelő információt biztosít, azonban segítségével a retrobulbaris tér nem hozható látótérbe. Az orbiták CT vizsgálata a vele járó jelentős sugárterhelés miatt az állapotváltozás követésére nem használható, emellett nem hordoz információt a szemmozgató izmok oedemájának fokáról, így a gyulladás aktivitásáról sem. MRI segítségével a szemmozgató izmok oedemája is megítélhető az UH-gal és CT-vel nyerhető morfológiai információkon túlmenően. A nukleáris medicina módszerei közül az ^{111}In Indium-jelölt szomatosztatin-analóg pentreotid a lymphocyták felszínén lévő szomatosztatin-receptorhoz kötődik, az éppen zajló autoimmun gyulladás helyén, a pajzsmirigyben és az orbitában egyaránt akkumulálódik. Az ^{111}In Indium-jelölt pentreotid SPECT vizsgálat szenzitív vizsgáló-eljárásnak bizonyult, és pozitív prediktív értékkel bír az immunszuppresszív kezelésre jól reagáló betegek kiválasztásakor, illetve a kezelés monitorozására is alkalmas.

Korábbi vizsgálataink igazolták, hogy a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technécium-dietiléntriáminpentaacetát (DTPA) single-photon emission computer tomography (SPECT) szenzitív módszer a GO immunaktivitásának megítélésére, érzékenysége összevethető az octreotid SPECT-ével. A keringésbe perifériás vénán át bejuttatott DTPA a szervezetben bárhol képes detektálni a gyulladást, a sérült érfalon át kilépve, az extracelluláris folyadék polypeptidjeihez kötődik, így a gyulladt terület fokozott vaszkularizációja révén felismerhető, így ezzel az egyszerű vizsgálómódszerrel kvalitatív és kvantitatív információt is nyerünk a GO aktivitásáról. Az orbitában észlelt magas DTPA-felvétel prediktív a GO immunszuppresszív kezelésének eredményessége szempontjából.

A Graves-orbitopathia kezelése multidiszciplináris feladat, mely az endokrinológus, a szemész, radiológus, nukleáris medicina szakorvos folyamatos együttműködését igényli. A pajzsmirigyműködést a euthyreoid tartományba - az átmeneti hypothyreosist elkerülve - történő beállítása mellett a dohányzás elhagyása elengedhetetlen. Ugyanakkor a GO kezelése továbbra is kihívást rejt magában, a betegség aktív szakában jelenleg alkalmazott leggyakoribb kezelési módok (glükokortikoid kezelés, illetve orbita-irradiáció) gyakran nem biztosítanak teljes gyógyulást. Számos, a klinikai gyakorlatban még nem használatos, de in vitro thyrocytákon és orbita fibroblasztokon tesztelt, a GD és a GO kezelésében immunmoduláció útján ható későbbi lehetséges gyógyszermolekulát fejlesztettek ki az elmúlt években. A TNF-inhibitorok közül a rituximab hatását számos tanulmány vizsgálta, közepesen súlyos-súlyos, immunológiailag aktív GO esetén bizonyult eredményesnek első vonalbeli kezelésként, vagy iv. glükokortikoid alkalmazását követően, annak elégtelen hatásakor.

A GO inaktív fázisában rehabilitációs célú szemészeti műtétek végezhetőek a reziduális tünetek mérséklése céljából (dekompressziós műtét az exophthalmus korrekciójára, a

szemmozgató izmok operációja a kancsalság, és az ezzel járó diplopia műtéti megoldására, a szemhéjak korrekciója).

A primer hypothyreosis leggyakoribb oka a Hashimoto-thyreoiditis, mely egyben a leggyakoribb autoimmun megbetegedés, a teljes populáció mintegy 5-10%-a érintett, a betegséget öt-tízszeres női túlsúly jellemzi, mely az életkor növekedésével kifejezettebbé válik, a legmagasabb prevalencia 45-65 éves kor között figyelhető meg.

Hashimoto-thyreoiditisben a manifeszt vagy szubklinikai hypothyreosis a pajzsmirigyszövet limfocitás, valamint IgG4-pozitív plazmasejtes beszűrtsége, következményes fibrózisa miatt alakul ki. A hypothyreosis okozta tünettan szerteágazó, nem specifikus tünetei közül a kardiovaszkuláris rendszert érintő, a verőtérfogat és szívfrekvencia csökkenését követő csökkenő nyugalmi perctérfogat, illetve a megnövekedett perifériás vaszkuláris rezisztencia miatt a betegek mintegy 20 %-ában következményesen létrejövő hypertonia, a gyakori dyslipidaemiával együtt az arterioszklerózis kockázatát megnövelik. A dyslipidaemia a szérum össz- és LDL-koleszterin emelkedésével jár, melyet a sejtek felszínén megkevesbedő LDL-receptorok miatt létrejövő LDL koleszterin-clearance lassulás okoz. Megemelkedhet a lipoprotein(a), az apolipoprotein-B, a szérum homocisztein, illetve C-reaktív protein (CRP) szintje is. A kardiovaszkuláris rizikónövekedés miatt különös jelentősége van a dyslipidaemia és a hypothyreosis egyidejű korrekciójának, illetve a dyslipidaemia kezelésére szolgáló leggyakoribb sztatinnal végzett gyógyszeres kezelés biztonságosságának megítélésének.

Széles körben végzett epidemiológiai vizsgálat alapján pozitív korrelációt írtak le a szérum TSH és a dyslipidaemia között, a szubklinikai hypothyreosis állapotát (emelkedett TSH-érték mellett a szabadhormonok szintje élettani tartományban) a lipid profil szempontjából is átmeneti állapotként jellemezték.

A kardiovaszkuláris megbetegedések csoportja napjainkban is a világ vezető haláloka. Az atherosclerosis, mint etiológiai tényező befolyásolásával a kardiovaszkuláris kockázat csökkenthető, a sztatinnal a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim A reduktáz (HMG-CoA) enzim inhibíciójával mérséklük a dyslipidaemiát, a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében bizonyított a szerepük, azonban mellékhatásprofiljuk miatt továbbra sem biztosítják a tőlük elvárt klinikai hasznot.

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek okozta hypothyreosisal és egyidejű dyslipidaemiával is kezelt betegeknél fontos a sztatinnal mellékhatásprofiljának és a pajzsmirigyfunkció összefüggéseinek megítélése. A hypothyreosis gyakran jár myopathiás panaszokkal, melyek akár az első tünetek is lehetnek, illetve jelentkezhet proximális izomgyengeséggel és az izom-eredetű enzimek szérumszintjének emelkedésével kísért

polymyositis-szerű szindrómával is. Ismert továbbá a klinikai és a szubklinikai hypothyreosisban megfigyelt pozitív korreláció a kreatin-kináz (CK) és a thyreoidea-stimuláló hormon szintek (TSH) között. Sztatin kezelés mellett a myopathia kialakulásának kockázata fokozott egyidejű hypothyreosis meglétekor, mely önmagában is izomérintettséggel járhat. A hypothyreosis és a sztatin kezelés okozta myopathiás tünettan hasonló, ezért a sztatin kezelés indítása előtt a hypothyreosis kizárására a TSH-szint ellenőrzése javasolt nem ismert AITD kizárása céljából, illetve minden myopathiás mellékhatással jelentkező már sztatin-kezelt betegnél is. A pajzsmirigy-alulműködés mellett a hyperthyreosis eseteiben is gyakran megfigyelhető a proximális és disztális vázizomzat érintettsége.

Az ismert hypothyreosis és dyslipidaemia miatt egyidejű gyógyszeres kezelésben részesülő betegek gyógyszermetabolizmusának, gyógyszerkölcsönhatásainak megítélése a sztatinkezelés okozta gyakori mellékhatások (hepatopathia, myopathia, gasztrointesztinális mellékhatások) lehetséges kivédése szempontjából fontos. A gyógyszermetabolizmus folyamatát az egyén kora, neme, társbetegségei, illetve étkezési faktorok mellett az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerei is befolyásolják. A gyógyszermetabolizmusban részt vevő enzimek és transzporterek aktivitásának befolyásolása ismertén gyógyszerkölcsönhatások jelentkezéséhez vezet, azok gátlása esetén a gyógyszerkoncentráció emelkedik a szervezetben, míg enzimindukció során a gyógyszermolekula és metabolitjainak koncentrációja csökken. Ezen folyamatok eredőjeként az együtt alkalmazott gyógyszerek szérumszintje és terápiás hatása eltér az önmagukban történő alkalmazás során megfigyellettől.

Korunk egyre robusztusabbá váló - egészségügyi kimenetelt kutató - vizsgálatai alapján napjainkban különös figyelem fordul a több krónikus betegséggel küzdő, multimorbid betegpopuláció felé, az általuk szedett többszörös együttes gyógyszeres kezelés megnöveli a gyógyszerinterakciók előfordulásának kockázatát. Az I-s fázis reakciók többsége a cytochrom P450 (CYP450) enzim szupercsalád segítségével valósul meg. A CYP metabolizáló alegységek indukciója vagy inhibíciója (gyógyszerek, ételek, gyulladáscsökkentő faktorok révén) jelentősen befolyásolhatja a képződött szubsztrátok (xenobiotikumok vagy gyógyszerek) toxikológiai vagy farmakológiai hatását.

A farmakológiai ágensek primer metabolizmusának döntő részéért a cytochrom P450 enzim szupercsalád hat tagja felelős: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP2E1 (142). A cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) a klinikumban használatos gyógyszerek biodegradációjának több mint negyedéért felelős, míg a CYP3A4 izoenzim bontja le a klinikumban használt gyógyszerek több mint felét, ennek megfelelően a CYP2D6 és a CYP3A4 együttesen a gyógyszerkölcsönhatások és a nem kívánt mellékhatások kialakulásának döntő hányadában szerepet játszik. A szimvasztatin, atorvasztatin és lovasztatin a CYP3A4, a

fluvasztatin a CYP2C9, míg a rozuvasztatin a CYP2C9 és 2C19 alegység segítségével bomlik le, a levothyroxin lebomlása a CYP 3A4 izoforma segítségével történik, ennek megfelelően a sztatin-indukált mellékhatások megjelenésének kockázata emelkedhet egyidejűleg szedett egyéb gyógyszeres terápia és pajzsmirigy-hormon szubsztitúció esetén is.

2. Célkitűzések

2.a Immunológiai aktivitás vizsgálata DTPA-SPECT módszerrel frissen felismert Graves-Basedow-kóros, nem orbitopathiás betegeknél

- *A frissen felismert Graves-Basedow kórosban szenvedő betegeknél, akik a felismeréskor a Graves-orbitopathia tüneteit nem mutatják, DTPA SPECT vizsgálattal előre jelezhető-e a későbbiekben kialakuló Graves-orbitopathia?*
- *Van-e érzékeny eljárással (DTPA-val) detektálható immunológiai aktivitás azon Graves-Basedow kóros betegek orbitájában, akiknél a követés alatt nem jelentkezik orbitopathia?*

2.b Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között.

- *Sztatinindukált mellékhatás miatt gondozott hyperlipidaemiás betegeink között milyen arányban fordulnak elő pajzsmirigyfunkciós eltérések?*
- *Összefüggés keresése a sztatinindukált mellékhatás előfordulása, és az egyidőben alkalmazott gyógyszeres kezelés között.*
- *Összefüggés keresése a sztatinindukált mellékhatás előfordulása és az egyidejű pajzsmirigyfunkciós eltérések között.*

3. Betegadatok és módszerek

Vizsgálatainkban a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának Belgyógyászati Intézetében az Endokrinológia Tanszék endokrinológiai szakrendelésén és az Anyagcsere Tanszék lipid szakrendelésén megjelent betegek vettek részt. Tanulmányainkat a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá, a betegek tájékoztatott beleegyezésével.

3.a Immunológiai aktivitás vizsgálata DTPA-SPECT módszerrel frissen felismert Graves-Basedow-kóros, nem orbitopathiás betegeknél

A Graves-orbitopathia kialakulásának prediktibilitását megítélő vizsgálatba 27 frissen felismert Graves-Basedow kóros beteget vontunk be endokrinológiai szakrendelésünkön. Betegeink között 23 volt nő és 4 férfi, átlagéletkoruk $38,6 \pm 10,4$ év volt, demográfiai adataik megfeleltek a GD páciensek között észlelhető mintegy ötszörös női túlsúlynak, illetve a 20-40 éves életkornak. A bevonáskor a GO aktivitását három kritériumrendszer szerint vizsgáltuk, célunk az

volt, hogy GO aktivitást a kiinduláskor mutató beteg a vizsgálatba ne kerülhessen be. Minden bevont beteg esetében teljesült, hogy az endokrinológiai szakrendelésen történő első jelentkezéskor GO-ra jellemző tünetek és panaszok nem voltak észlelhetőek, a NOSPECS klasszifikáció szerint NOSPECS. ≤ 2 a, 3 0, 4 0, 5 0, 6 0, és a CAS szerint megítélt klinikai aktivitás nem volt több, mint 2.

A hyperthyreosis miatt korábban már kezelt betegeket, vagy akik szemészeti szempontból bármilyen terápiában részesültek, kizártuk a vizsgálatból. A GD kezelését és gondozását a klinikai irányelveknek megfelelően végeztük, a hyperthyreosist pajzsmirigy-gátlószeres gyógyszeres kezeléssel 16 beteg esetében, radiojód-kezeléssel 3 betegnél, sebészi módon, szubtotális thyreoidectomiát végezve 8 betegnél korrigáltuk. A követéses időszakot 2 évre terveztük.

Kontrollként 20, Raynaud-szindróma miatt DTPA-vizsgálaton átesett beteg orbita-felvételeit használtuk, akiknél a pajzsmirigyét vagy a szemeket érintő megbetegedés nem állt fenn, életkoruk átlagosan $41,4 \pm 13,7$ év volt.

A vizsgálat elején, az első endokrin vizsgálatot követő egy héten belül ^{99m}Tc -jelölt diethylentriamin pentaacetát SPECT vizsgálatot végeztünk, újabb DTPA SPECT vizsgálatra a kétéves követési időszak végén került sor, illetve a GO tüneteinek jelentkezésekor azonnal. A szemtünetek jelenlétét háromhavonta ugyanaz a szemész szakorvos vizsgálta, a kiinduláskor végzett DTPA SPECT vizsgálat eredményét a szemész vizsgáló nem ismerte. Amennyiben a betegnek szempanaszai voltak, vagy az endokrinológus észlelt szemészeti eltérésre utaló tüneteket, extra szemészeti vizsgálatot iktattunk be. A DTPA SPECT vizsgálat során $7 \text{ MBq/kg } ^{99m}\text{Tc}$ -jelölt DTPA izotópot (PromptCarry, Szeged, Magyarország) adtunk be a betegnek intravenásan, majd 20 perccel később 4 fejes Nucline X-Ring készülékkel (Mediso, Budapest, Magyarország) összesen 128 vetületi képet detektáltunk. Ismételt leképezés és abszorpció korrekció után a keresztmetszeti képek orientációját a koponyaalaphoz képest 30° -ra állítottuk. Ezt követően a teljes orbita keresztmetszeti síkjára merőleges koronális és szagittális metszeti képeket generáltunk. A vizsgált régiókat keresztmetszeti képeken ábrázoltuk, kiemelve a bal és jobb orbita helyét az orbita DTPA felvétel kvantitatív meghatározásához. A radiofarmakon felvételt a teljes orbita területet lefedő transzaxiális metszetek összege alapján határoztuk meg. A SPECT szenzitivitását prekalibráltuk a DTPA felvétel kvantitatív meghatározásához. A radiofarmakont tartalmazó fecskendő vizsgálat előtti, majd az intravénás injekció utáni maradék aktivitását lemértük az eredmény pontos meghatározhatóságának érdekében. A vizsgált régiók DTPA felvételét a beadott dózis arányaként határoztuk meg, és egység volumenben adtuk meg (unit volume).

A statisztikai analízist az IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program segítségével végeztük. A normál eloszlást a Kolmogorov-Smirnov teszttel mértük fel. Korreláció analízishez Anova programot és a Newman-Keuls tesztet alkalmaztunk. Az adatokat átlag \pm standard deviációban (SD) adtuk meg. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

3.b Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között

Vizsgálatunkba 101 hyperlipidaemia miatt kezelt, sztatin-indukált mellékhatást mutató beteget vontunk be (átlagéletkor $61,3 \pm 9,9$ év) a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének szakrendeléseiről. A betegek szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint, rozuvasztatint vagy pravasztatint szedtek, közülük 56 beteg esetében sztatin okozta myopathia (izomfájdalom kreatin-kináz emelkedéssel vagy anélkül), 39 betegnél májenzim-emelkedéssel járó hepatopathia, 24 esetben pedig gasztrointesztinális mellékhatás mutatkozott, ezek kombinációja 18 betegnél fordult elő. A sztatin okozta mellékhatások típusának megoszlása a tehát a következő volt: myopathia 47%-ban, hepatopathia 26%-ban, gasztrointesztinális (GI) mellékhatás 9%-ban, ezek kombinációja 10%-ban: hepatopathia+GI, 5%-ban: myopathia+GI és 3%-ban myopathia és hepatopathia együttesen fordult elő.

Az alkoholt fogyasztó vagy kábítószer-élvező, malignus betegségben szenvedő, antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket kizártuk a vizsgálatból.

Tizenkét órás éhezést követően 10 ml vénás vért vettünk a vizsgálatban résztvevő betegektől a reggeli órákban, 07:30 és 08:00 között. A mintákból meghatároztuk a lipid paramétereket, a szérum koleszterin szintet (LDL-koleszterin and HDL-C), a triglicerid szintet és az apolipoprotein (ApoA and ApoB) szinteket. Meghatároztuk a kreatin-kináz és a C-reaktív protein (CRP) szinteket. A pajzsmirigy-hormon anyagcserét a szabad pajzsmirigy-hormon szintek (trijódtironin (fT3) és tiroxin (fT4)) és a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) rögzítésével mértük fel. Az egyidejűleg szedett gyógyszeres kezelést minden egyes esetben rögzítettük, az egyes gyógyszerek metabolizmusában résztvevő cytochrom P450 útvonalat a pharmindex adatbázis használatával derítettük fel.

A statisztikai feldolgozás a Windows 7 és az IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programok segítségével történt. A normál eloszlást a Kolmogorov-Smirnov teszttel mértük fel. Korreláció analízishez Anova programot és "t" tesztet alkalmaztunk. Az adatokat átlag \pm standard deviációban (SD) adtuk meg normál eloszlás, illetve átlagban (alsó/felső kvartilis) nem normál eloszlás esetén. Az eredményeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.a. Immunológiai aktivitás vizsgálata DTPA-SPECT módszerrel frissen felismert Graves-Basedow-kóros, nem orbitopathiás betegeknél

A bevont huszónhét beteg végig részt vett a kétéves követési időszak során a vizsgálatban, közöttük hat betegnél (22%) alakult ki Graves-orbitopathia. A betegek kiinduláskori szabad pajzsmirigy-hormon értékei, illetve a GD aktivitását jellemző TRAb értékek között nem találtunk különbséget a későbbiekben GO jeleit mutató, illetve attól mentes betegcsoportokat vizsgálva.

Annál a hat betegnél, akiknél később, a kétéves követés alatt Graves-orbitopathia alakult ki, az átlagos kezdeti DTPA-felvétel $10,45 \pm 1,72$ MBq/cm³ (átlag \pm SD) volt a vizsgált 12 orbitára vonatkoztatva a Graves-Basedow kór felismerésekor készített vizsgálat során. Ez az eredmény nem tér el szignifikánsan a kétéves követési periódus során annak a 21 beteg 42 orbitájának a kiindulási átlagos DTPA-felvételétől ($9,18 \pm 1,18$ MBq/cm³, átlag \pm SD), akiknél nem alakult ki a vizsgált időszakban GO.

A kontroll-csoporthoz DTPA-felvételéhez képest ($7,72 \pm 2,44$ MBq/cm³) mindkét betegcsoport kiindulási DTPA-értéke magasabb volt, az eltérés szignifikáns volt, mind azoknál, akiknél a kétéves követés alatt nem alakult ki GO ($p=0,011$), mind azoknál, akiknél kialakult ($p=0,031$). A kétéves követési periódus alatt kialakult GO esetekben, a felismerés pillanatában 6 beteg 12 orbitájában vizsgálva az átlagos DTPA-felvétel $12,1 \pm 4,41$ MBq/cm³ (átlag \pm SD) volt. Ettől annak a 21 betegnek, akiknél a követés során nem alakult ki GO, a két év végén készült DTPA-felvételén detektált aktivitás átlagos értékei ($9,63 \pm 3,30$ MBq/cm³) szignifikánsan eltértek ($p=0,001$).

4.2. Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között

Vizsgálatunkban öt beteg (4,95%) pajzsmirigy-hormon anyagcseréjében találtunk eltérést, 2 esetben hypothyreosis, 3 esetben hyperthyreosis mutatkozott. Tizenegy esetben a vizsgálat idején euthyreoid betegek anamnézisében fordult elő hypothyreosis (10,9%). A kóros pajzsmirigy-hormon értékeket mutató három esetben jelentkezett myopathiás mellékhatás, ezen betegek közül egy személynél a pajzsmirigy alulműködése, kettőnél túlműködés volt megfigyelhető. A sztatin indukált mellékhatás szerint elkülönítve a betegeket nem találtunk szignifikáns különbséget a TSH, fT4 és fT3 szintekben a sztatin-indukált myopathiás és az egyéb mellékhatást mutató betegcsoportok között.

A vizsgálatban összesen 78 beteg (77,2%) szedett a sztatinek biotranszformációját is biztosító útvonalon metabolizálódó gyógyszereket, főként antihipertenzív készítményeket és orális antidiabetikumokat. A sztatinnal egyidőben szedett gyógyszerek 66 beteg (65,3%) esetében

a CYP3A4 útvonalat, 67 esetben (66,3%) a CYP2C9 útvonalat használták metabolizmusuk során, míg 54 beteg (53,5%) egyidőben szedett gyógyszere a 2C19 segítségével bomlott le. A vizsgálatban résztvevő sztatin-indukált myopathiát mutató betegek között szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 által metabolizált gyógyszert, mint a más mellékhatást mutató betegcsoportokban ($p < 0,05$).

A szimvasztatinnal kezelt betegcsoportban több myopathiás mellékhatással találkoztunk (52% vs. 38%, ns.), míg szignifikánsan kevesebb izomérintettség jelentkezett a fluvasztatin kezelésben részesülő betegpopulációban (13% vs. 33%, $p < 0,05$) az egyéb, sztatin-indukált mellékhatásokkal küzdő betegekhez képest.

5. Megbeszélés

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek, a Graves-Basedow kór, annak legfontosabb szövődménye, a Graves-orbitopathia, illetve a Hashimoto-thyreoiditis egyaránt autoimmun kórképek. A GO a GD-betegek 25-50%-ában alakul ki genetikai predispozíciónak, környezeti faktoroknak, illetve az alapbetegség kezelésével összefüggő hatásoknak köszönhetően. A Graves-orbitopathiát a külső szemmozgató izmok megvastagodása és az orbita kötőszövetének felszaporodása jellemzi. Az orbitopathia létrejöttében kulcsfontosságú mozzanat az orbita fibroblasztjainak autoimmun mechanizmusokkal történő diszregulációja, melyet kaszkádszerűen követ az orbita fibroblaszt-proliferáció, zsírszövet-szaporulat, a szemmozgató izmok oedemája. Ezen változások magyarázzák a betegség legtöbb klinikai tünetének megjelenését, az exophthalmust, a kötőszöveti duzzanatot, a kettőslátást, azonban a betegség természetes kórlefolásának folyamata még nem teljesen tisztázott. Míg az utóbbi években a Graves-orbitopathia háttérében álló cellularis és humoralis mechanizmusokról növekszik tudásunk, továbbra sem ismerjük az orbitopathia kialakulásának pontos folyamatát, illetve nem tudjuk megjósolni, melyik betegnél, mennyire súlyos formában jelentkezik orbitopathia a Graves-Basedow kór lefolyása és kezelése során.

A Graves-orbitopathia közepesen súlyos-súlyos eseteiben a lokális szemészeti kezeléseken túlmenően a betegség aktív fázisában immunszuppresszív kezelést alkalmaznak (hagyományosan per os vagy intravenás kortikoszteroid kezelésre, vagy retrobulbaris irradiációra, bizonyos esetekben ezek kombinációjára, illetve rituximab kezelésre is szükség lehet), mely nem minden esetben vezet eredményre. A betegség lefolyása során az autoimmun folyamat lecsengését követő inaktív fázisban korrekatív sebészeti beavatkozásokra is szükség lehet, ilyenkor az immunszuppresszív kezeléstől érdemi javulás nem várható.

Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélésére, az immunszuppresszív terápia várható hasznának előrejelzésére a Clinical Activity Score (CAS) elterjedten használt, egyszerű, gyors

vizsgálómódszer. Az orbitafolyamat súlyosságáról a NOSPECS pontrendszer alapján igen pontosan tájékozódhatunk, azonban az autoimmun folyamat aktivitásáról ez a pontrendszer nem ad a klinikai döntéshozatal szempontjából elégséges információt. A képalkotó vizsgálatok közül a szemizmok vastagságának, odemájának megítélése szempontjából az ultrahangvizsgálatnak jelentős szerepe van, azonban segítségével a retroperitonealis tér változásait nem tudjuk követni. A MRI vizsgálat során T2-súlyozott felvételen a morfológiai információn túl az aktivitás megítélhető a szemmozgató izmok oedemájának felmérésével. A nukleáris medicina eljárásai közül a DTPA SPECT segítségével az orbitákban zajló aktív autoimmun folyamat detektálható, az immunszuppresszív kezelésre adott aktivitás-csökkenés követhető.

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy frissen felismert, a Graves-orbitopathia jeleit még nem mutató Graves-Basedow kóros betegeknél DTPA SPECT segítségével megjósolható-e a GO későbbi kialakulása egy, a diagnózis idején már detektálható enyhe fokú immunaktivitás kimutatásával. Bizonyítékot kerestük továbbá betegeinknél klinikai jeleket nem mutató, szubklinikailag azonban jelen lévő orbita-aktivitás meglétére.

Vizsgálatunkban a kiinduláskor észlelt DTPA-felvétel a GO későbbi kialakulásától függetlenül enyhén emelkedett volt. Vizsgálatunk 24 hónapos követési ideje alatt betegeink 22 %-ában jelentkezett GO, mely arány az irodalmi adatoknak megfelel. A GD felismerésekor, CAS és NOSPECS pontrendszer alapján orbitopathia által nem érintett betegeinknél végzett DTPA SPECT segítségével nem tudtunk előre jelezni az orbitopathia kialakulását. A betegeink bevonásakor végzett DTPA SPECT vizsgálat elemzése során észlelt, a későbbi GO kialakulásától független enyhe aktivitás-emelkedés szubklinikai orbita-érintettségre utal. Korábbi vizsgálataink során tapasztaltuk, hogy a könny citokin-összetételének változásai hasonlóak GD és GO esetében, mely szintén egy általánosan fennálló szubklinikai orbita-érintettséget jelez. Eredményeink továbbá egybehangzanak egy immár több évtizedes megfigyeléssel, melyet egy, az orbitában zajló immunfolyamatok aktivitását MRI módszerrel vizsgáló kutatócsoport írt le, akik kezeletlen, nem orbitopathiás GD-betegek 71%-ában detektálták a külső szemizmok megnagyobbodását. Mindezek alapján már a Graves-Basedow kór kezdeti stádiumában minden beteg orbitájában kimutatható autoimmun folyamat, mely a betegek 25-50%-ában progrediál klinikai tünetekkel járó orbitopathiává.

A vizsgálatunkban résztvevő azon 21 beteg esetében, akiknél nem fejlődött ki a kétéves követési időszak alatt GO, a DTPA SPECT értékek a kiinduláshoz képest szignifikáns változást nem mutattak, míg azoknál a betegeknél, akiknél a követés során kialakult az orbitopathia, az orbiták DTPA felvétele nőtt a kiindulási értékekhez képest.

Korábbi klinikai vizsgálatok nem szolgáltak egyértelmű adattal GO által nem érintett, frissen felismert GD betegek esetén a retrobulbaris térben zajló autoimmun aktivitás jelentkezésével, kialakulásával kapcsolatban.

Vizsgálataink során mérsékelt, de konzekvens orbita érintettséget találtunk minden GD beteg esetén a kórkép felállításakor, a későbbi GO kialakulásától függetlenül. Ugyanakkor továbbra is megválaszolatlan az a kérdés, hogy a betegek többségében az orbita autoimmun folyamata miért marad szubklinikus, miért nem fejlődik ki fizikális vizsgálattal detektálható orbitopathia.

A hidroxil-metil-glutaril-koenzim A reduktáz-inhibitorok (sztatinok) széles körben használt gyógyszerek, ám biztonságosságukat más gyógyszerekkel történő együttes használatuk nagymértékben negatív irányba befolyásolhatja.

A pajzsmirigy-működés rendellenességei hatással vannak a zsíryanycserére. Manifeszt hypothyreosisban az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) receptorok száma a májban csökken, melynek hatására csökken az LDL clearance, ezáltal hypercholesterinaemia és jelentős LDL és apolipoprotein B (apo B) emelkedés jön létre. Emellett a nagysűrűségű lipoprotein (HDL) szint normális vagy akár emelkedett marad, mivel a májeredetű lipáz és koleszterin-észter transzferáz működése csökken, mely enzimek a pajzsmirigy hormonok által szabályozottak.

Egyéves követési időszakunkban 5 sztatin-indukált mellékhatással kezelt betegnél észleltünk pajzsmirigy-hormon anyagcsere eltérést, 2 esetben hypothyreózist, 3 betegnél pajzsmirigy túlműködést találtunk, mely megfelel a pajzsmirigy-működés zavarai normál, egészséges populációra vonatkozó incidenciájának. 11 esetben a betegek kórelőzményében szerepelt pajzsmirigy-alulműködés (10,9%), ez az arány a normál populációban észlelt előfordulási aránynál (2,8-4,5%) kissé magasabb. Az eltérés magyarázatául szolgálhat, hogy ezen betegek levothyroxint szedtek, melyet szintén a CYP 3A4 izoforma bont le, ennek megfelelően a sztatin-indukált mellékhatások megjelenésének kockázata emelkedik pajzsmirigy-hormon szubsztitúció esetén. Mindemellett hypothyreosisban a thyroxin pótlás thyreotropin-szupprimáló dózisban a hyperlipidaemiát is javítja. Myopathia vizsgálatunkban egy hypo- és két hyperthyreosisos betegnél jelentkezett. Nem volt szignifikáns különbség a sztatin-indukált myopathia vagy egyéb gyógyszer mellékhatás tekintetében az érintett betegek TSH, fT3 vagy fT4 szérumszintjében.

Vizsgálatunkban a sztatin mellékhatással jelentkező betegek 77,2 %-a részesült a sztatinokkal azonos CYP izoformákon metabolizálódó gyógyszeres kezelésben is (3A4: 66 beteg (65,3%); 2C9: 67 beteg (66,3%); 2C19: 54 beteg (53,5%)). A myopathiás betegcsoportban szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 alegységen lebomló gyógyszert, mint az egyéb mellékhatással küzdő csoportokban ($p < 0,05$). Szimvasztatin kezelés esetén az egyéb sztatin szedő csoporthoz viszonyítva több myopathiás eset fordult elő, vélhetően a sztatinok és a CYP3A4-n bomló egyéb gyógyszerek kompetíciója következtében (52% vs. 38%, ns.). A fluvasztatint szedő csoportban szignifikánsan kevesebb esetben fordult elő myopathia, mint egyéb mellékhatás (13% vs. 33%, $p < 0,05$).

A kóros pajzsmirigy hormonstátusz, illetve az elsődleges gyógyszermetabolizmusban szerepet játszó CYP3A, 2C9 vagy 2C19 enzimútvonalon biotranszformálódó gyógyszerek együttes szedése viszonylag gyakran fordul elő sztatin-okozta mellékhatások miatt jelentkező hyperlipidaemiás betegeknél. A pajzsmirigy hormonstátusz normalizálása, valamint a megfelelő gondossággal kiválasztott egyidejűleg szedett gyógyszerek megválasztása – különös tekintettel az ugyanazon CYP alegységen átalakuló medikációkra – csökkentheti a sztatin kezelés által esetlegesen okozott mellékhatások kialakulását.

6. Összefoglalás

A bevont huszonhét beteg közül hat betegnél (22%) alakult ki Graves-orbitopathia a követés során. A betegek kiinduláskori szabad pajzsmirigy-hormon értékei, illetve a TRAb értékek között nem találtunk szignifikáns különbséget a későbbiekben GO jeleit mutató, illetve attól mentes betegcsoportokat vizsgálva.

A kontroll-csoport DTPA-felvételéhez képest mindkét betegcsoport kiindulási DTPA-értéke stignifikánsan magasabb volt, mind azoknál, akiknél a kétéves követés alatt nem alakult ki, mind azoknál, akiknél kialakult.

Ezáltal elsőként igazoltuk ^{99m}Technécium-dietiléntriáminpentaacetát SPECT vizsgálómódszerrel, hogy már a Graves-Basedow kór diagnózisa pillanatában, kezelésben még nem részesülő hyperthyreosisban szenvedő betegeknél, akiknél nem áll fenn klinikai vizsgálómódszerrel (CAS) igazolható Graves-orbitopathia, függetlenül attól, hogy a későbbiekben, a kórlefordás során kialakul-e Graves-orbitopathia, minden esetben szubklinikai orbitaérintettség áll fenn.

Bár az orbitopathia létrejöttében fontos szerepet játszó celluláris és humorális eltérésekkel kapcsolatban egyre bővül a tudásunk, a betegség kialakulásának pontos folyamata továbbra sem ismert, mint ahogy az orbitopathia klinikai tüneteket okozó formájának megjelenése sem prediktálható biztonsággal az egyes betegek esetében a jelenleg rendelkezésünkre álló vizsgálómódszerek segítségével.

Jelen vizsgálatunkban nem tudtuk a kezdeti DTPA-felvétel segítségével megjósolni, mely betegeknél alakul ki a későbbiekben orbitopathia, bár eredményeink alapján statisztikai szintet elérő összefüggés nem igazolódott, az eredmények numerikusan eltértek, nagyobb esetszámon érdemes ismételtlen tesztelni hypothesisünket.

Sztatin indukált mellékhatás miatt gondozott 101 hyperlipidaemiás beteg között 5 sztatin-indukált mellékhatással jelentkező betegünkönél észleltünk a vizsgálat ideje alatt pajzsmirigy-hormon anyagcsere eltérést (4,95%), két esetben hypothyreózist, három betegnél pajzsmirigy

túlműködést találtunk, mely megfelel a pajzsmirigy-működés zavarai normál, egészséges populációra vonatkozó incidenciájának.

Tizenegy esetben a betegek kórelőzményében szerepelt autoimmun eredetű pajzsmirigy-alulműködés (10,9%), ez az arány a normál populációban észlelt előfordulási aránynál (2,8-4,5%) magasabb. Az eltérés lehetséges magyarázata, hogy tartós levothyroxin pótlás mellett, melyet a legtöbb sztatinhoz hasonlóan a CYP 3A4 izoforma bont le, a sztatin-indukált mellékhatások megjelenésének kockázata fokozott lehet.

Vizsgálatunkban a sztatin mellékhatással jelentkező betegek 77,2 %-a részesült a sztatinnal azonos CYP izoformákon metabolizálódó egyidejű gyógyszeres kezelésben is (3A4: 66 beteg (65,3%); 2C9: 67 beteg (66,3%); 2C19: 54 beteg (53,5%). A myopathiás betegcsoportban szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 alegységen lebomló gyógyszert, mint az egyéb mellékhatással küzdő csoportokban ($p < 0,05$). Szimvasztatin kezelés esetén az egyéb sztatint szedő csoporthoz viszonyítva több myopathiás eset fordult elő, vélhetően a sztatinnak és a CYP3A4-n bomló egyéb gyógyszerek kompetíciója következtében. Fluvasztatin szedése során fordult elő a legkevesebb myopathiás mellékhatás, mely a CYP2C9 alegységen metabolizálódik.

Vizsgálataink igazolták, hogy polimorbid betegek esetében, hypo- vagy hyperthyreosis és hyperlipidaemia egyidejű fennállása esetén fokozott óvatosság szükséges sztatin-kezelés indításakor. A myopathiás sztatin-indukált mellékhatás jelentkezésének esélye különösen a CYP3A4 izoenzim segítségével metabolizálódó gyógyszerek együttes alkalmazása esetén emelkedik.

7. Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/94/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Berta Eszter
Neptun kód: EFJZMU
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Berta, E., Bodor, M., Galuska, L., Paragh, G., Erdei, A., Gazdag, A., Ujhelyi, B., Berényi, E., Katkó, M., Gázsó, A., Nagy, E. V.: Early stage Graves' disease is uniformly accompanied by orbital immune activity even in patients who fail to develop orbitopathy during follow-up. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* [Epub ahead of print], 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-125065>
IF: 1.685 (2016)
2. Berta, E., Harangi, M., Zsíros, N., Nagy, E. V., Paragh, G., Bodor, M.: Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients. *Pharmazie.* 69, 420-423, 2014.
IF: 1.052





További közlemények

3. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája.
Orvosi Hetilap. 157 (8), 310-315, 2016.
IF: 0.349
4. Csanádiné Galgóczi, E., Jeney, F., Gazdag, A., Erdei, A., Katkó, M., M. Nagy, D., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Berta, E., Nagy, E. V.: Cell density dependent stimulation of PAI-1 and hyaluronan synthesis by TGF- β in orbital fibroblasts.
J. Endocrinol. 229 (2), 187-196, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0524>
IF: 4.706
5. Gazdag, A., Nagy, E. V., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., Szabó, Z., Jenei, Z.: Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer.
J. Endocrinol. Invest. 38 (2), 133-142, 2015.
IF: 1.994
6. Berta, E., Harangi, M., Zsíros, N., Nagy, E. V., Paragh, G., Bodor, M.: A gyógyszerkölcsonhatások és a kóros pajzsmirigyhormon-státusz vizsgálata sztatinnal kezelt hyperlipidaemiás betegekben.
Magyar Belorv. Arch. Suppl. 67, 406-411, 2014.
7. Molnár, Z., Berta, E., Benyó, M., Póka, R., Bazsáné Kassai, Z., Flaskó, T., Jakab, A., Bodor, M.: Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment: experience of 11 years.
Pharmazie. 69 (6), 437-441, 2014.
IF: 1.052
8. Erdei, A., Paragh, G., Kovács, P., Karányi, Z., Berényi, E., Galuska, L., Lenkey, Á., Szabados, L., Győry, F., Ujhelyi, B., Berta, A., Boda, J., Berta, E., Bodor, M., Gazdag, A., Nagy, E. V.: Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: a five-year follow-up study.
Autoimmunity. 47 (8), 548-555, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2014.939266>
IF: 2.714
9. Erdei, A., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Katkó, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Urbancsek, H., Barna, S., Galuska, L., Nagy, E. V.: Új lehetőségek az endokrin orbitopathia kezelésében.
Orvosi Hetilap. 155 (33), 1295-1300, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29963>





10. Berta, E., Erdei, A., Cseke, B., Gazdag, A., Paragh, G., Balla, J., Polgár, P., Nagy, E. V., Bodor, M.: Evaluation of the metabolic changes during hemodialysis by signal averaged ECG. Pharmazie. 67 (5), 380-383, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.1692>
IF: 0.962
11. Berta, E., Sámson, L., Lenkey, Á., Erdei, A., Cseke, B., Jenei, K., Major, T., Jakab, A., Jenei, Z., Paragh, G., Nagy, E. V., Bodor, M.: Evaluation of the thyroid function of healthy pregnant women by five different hormone assays. Pharmazie. 65 (6), 436-439, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2010.0030R>
IF: 0.869
12. Bodor, M., Erdei, A., Balla, J., Berta, E., Paragh, G., Polgár, P., Nagy, E. V.: Krónikus hemodialízis programban lévő betegek jelátlagolt EKG-vizsgálata. É-K. Magyarors. Orv. Szle. 6 (1-2), 26-31, 2006.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,383

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
2,737**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.04.18.



8. Függelék

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” című projekt támogatásával.