

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Bodoki Monika

(szül.: Czókolyová Monika)

**A reumatológiai gyógyszeres kezelés hatása a
cardiovascularis és metabolikus biomarkerekre
arthritisekben**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A reumatológiai gyógyszeres kezelés hatása a
cardiovascularis és metabolikus biomarkerekre
arthritisekben**

Bodoki Monika

(szül.: Czókolyová Monika)

Témavezető: Prof. Dr. Szűcs Gabriella



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

TARTALOM

| | |
|---|----|
| RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE | 5 |
| 1 BEVEZETÉS | 8 |
| 2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS | 10 |
| 2.1 RHEUMATOID ARTHRITIS | 10 |
| 2.2 SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA..... | 11 |
| 2.3 TNF- α GÁTLÓK ÉS JAK-GÁTLÓK..... | 12 |
| 2.4 VIZSGÁLT PARAMÉTEREK..... | 13 |
| 2.4.1 Lipidek..... | 13 |
| 2.4.2 Paraoxonáz 1 és arilészteráz..... | 13 |
| 2.4.3 Mieloperoxidáz..... | 14 |
| 2.4.4 Thrombospondin-1 | 15 |
| 2.4.5 Adipokinek | 15 |
| 2.5 VASZKULÁRIS PATOFIZIOLÓGIA | 21 |
| 2.6 CÉLKITŰZÉSEK | 22 |
| 3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK | 23 |
| 3.1 ELSŐ VIZSGÁLAT..... | 23 |
| 3.1.1 Betegek..... | 23 |
| 3.1.2 Adatgyűjtés és klinikai értékelés | 25 |
| 3.1.3 Laboratóriumi vizsgálatok..... | 25 |
| 3.2 MÁSODIK VIZSGÁLAT | 27 |
| 3.2.1 Betegek..... | 27 |
| 3.2.2 Adatgyűjtés és klinikai értékelés | 28 |
| 3.2.3 Laboratóriumi vizsgálatok..... | 29 |
| 4. STATISZTIKAI ELEMZÉS | 31 |
| 5. EREDMÉNYEK | 32 |
| 5.1 ELSŐ VIZSGÁLAT..... | 32 |
| 5.1.1 A TNF-gátlás hatása a keringő metabolikus biomarkerekre | 32 |
| 5.1.2 A metabolikus biomarkerek összefüggései klinikai paraméterekkel, vaszkuláris patofiziológiával és egyéb paraméterekkel..... | 33 |
| 5.2 MÁSODIK VIZSGÁLAT | 39 |
| 5.2.1 A tofacitinib terápia hatása a keringő metabolikus biomarkerekre | 39 |
| 5.2.2 A metabolikus biomarkerek összefüggései klinikai paraméterekkel, vaszkuláris patofiziológiával és egyéb paraméterekkel..... | 42 |
| 6. MEGBESZÉLÉS | 51 |
| 6.1 ELSŐ VIZSGÁLAT..... | 51 |

| | |
|--|-----------|
| 6.2 MÁSODIK VIZSGÁLAT | 55 |
| 6.3 ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK | 60 |
| 7 ÖSSZEFOGLALÁS – SUMMARY | 61 |
| 8 IRODALOMJEGYZÉK | 65 |
| 8.1 HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE..... | 65 |
| 8.2 A KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁR ÁLTAL ELLENŐRZÖTT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE..... | 85 |
| 9 TÁRGYSZAVAK – KEYWORDS | 88 |
| 10 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS..... | 89 |
| 11 FÜGGELÉK..... | 90 |

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

| | |
|----------|--|
| ACR | American College of Rheumatology |
| ADSF | adipocyte-secreted factor |
| anti-CCP | anti-citrullinált protein antitest |
| AMPK | AMP-aktivált protein kinázt |
| APOA | apolipoprotein A |
| APOB | apolipoprotein B |
| ARE | arilészteráz |
| B | regressziós koefficiens |
| BASDAI | Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, betegségaktivitási index |
| BASFI | Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, funkcionális index |
| bDMARD | biológiai betegségmódosító szer |
| BMI | testtömeg index |
| CI | konfidencia intervallum |
| CRP | C-reaktív protein |
| csDMARD | konvencionális betegségmódosító szer |
| CV | cardiovascularis |
| CZP | certolizumab pegol |
| DAS28 | 28-ízületet értékelő betegségaktivitási index |
| DMARD | betégmódosító reumaellenes szer |
| ELISA | enzimhez kapcsolt immunoszorbens esszé |
| ETN | etanercept |
| EULAR | European Alliance of Associations for Rheumatology |

| | |
|----------------|---|
| FMD | áramlás-mediált vazodilatáció |
| HAQ | Health Assessment Questionnaire, funkcionális kérdőív |
| HDL | nagy sűrűségű lipoprotein |
| HLA-B27 | humán leukocita antigén B27 |
| ICAM-1 | intercelluláris adhéziós molekula 1 |
| IL | interleukin |
| IMT | intima-media vastagság |
| INF | interferon |
| JAK | Janus kináz |
| kDa | kilodalton |
| LDL | alacsony sűrűségű lipoprotein |
| LDL/HDL | alacsony/nagy sűrűségű lipoproteinek aránya |
| Lp(a) | lipoprotein (a) |
| MACE | súlyos nemkívánatos szív-érrendszeri esemény |
| MAPK | mitogén-aktivált protein kináz |
| MCP-1 | monocita kemoattraktáns protein 1 |
| MPO | mieloperoxidáz |
| MTX | metotrexát |
| NF- κ B | nukleáris faktor κ B |
| NSAID | nem-szteroid gyulladáscsökkentő |
| p | szignifikancia érték |
| PIK3 | foszfatidil-inozitol-3-kináz |
| PON1 | paraoxonáz 1 |
| PPAR | peroxisoma proliferátor aktivált receptor |

| | |
|--------------|--|
| PWV | pulzus-hullám terjedési sebesség |
| RA | rheumatoid arthritis |
| RF | reumatoid faktor |
| RM-ANOVA | ismételt méréses varianciaanalízis |
| SC | subcutan |
| SD | standard deviáció |
| SPA | spondylitis ankylopoetica |
| STAT | Signal Transducer and Activator of Transcription |
| TC | összkoleszterin |
| TC/HDL | összkoleszterin/nagy sűrűségű lipoprotein aránya |
| TG | triglicerid |
| TGF- β | transzformáló növekedési faktor béta |
| TNF | tumor nekrosis factor |
| tsDMARD | célzott szintetikus betegségmódosító szer |
| TSP-1 | thrombospondin-1 |
| VAS | vizuális analóg skála |
| VCAM-1 | vaszkuláris sejtadhéziós molekula 1 |
| We | vörösvértest süllyedés |
| β | standardizált lineáris koefficiens |
| η^2 | hatáserősség |

1 BEVEZETÉS

Az arthritisek, mint például a rheumatoid arthritis (RA) és a spondylitis ankylopoetica (SPA), összefüggnek az atherosclerosissal, az emelkedett cardiovascularis (CV) morbiditással és mortalitással, valamint metabolikus változásokkal, dyslipidemiával.¹⁻¹¹ A metabolikus szindróma magasabb kockázata is kapcsolatba hozható az arthritiszekkel.⁵⁻⁹ A RA patogenezisét és társbetegségeit összefüggésbe hozták az adipokinekkal is.^{5,12} Különböző metabolikus faktorok játszanak szerepet az atherosclerosis kialakulásában mind az általános populációban, mind a gyulladásos reumatológiai kórképekben szenvedő betegek esetében. A szisztémás gyulladás és a gyulladásos mediátorok kulcsfontosságú szerepet játszanak a korai atherosclerotikus eseményekben különböző reumatológiai kórképekben.^{3,8-10,13} Fontos a CV rendellenességek korai felismerése, lehetőségekhez mérten a CV betegség preklinikai fázisában.¹ Kiemelten fontos lehet olyan biomarkerek keresése, melyekkel korán, akár a preklinikai fázisban is megjósolható lenne a CV rizikó és igazolhatóak lennének a társbetegségek hátterében húzódo patológiás folyamatok.

A célzott terápiák, mint például a tumor nekrosis factor α (TNF- α) gátlók megelőzhetik a gyulladást kísérő másodlagos atherosclerosist, és megelőzhetik a súlyos CV eseményeket (MACE), különösen az anti-TNF terápiára jól reagáló betegekben.^{1,14-17} A Janus kináz (JAK) gátló tofacitinib általánosságban nem növelte a CV rizikót a klinikai vizsgálatokban.¹⁸⁻²⁰ Egy nagy fázis 3 vizsgálatban, beleértve a hosszú távú kiterjesztést is, a CV események incidenciája alacsony volt tofacitinib kezelés mellett.²¹ Ugyanakkor egy közelmúltban végzett tanulmány azt találta, hogy a tofacitinib növelheti a MACE előfordulásának kockázatát kiinduláskor magas CV rizikójú RA-es betegekben a TNF- α gátlókhöz képest.²² Ennek ellenére nem volt különbség a tofacitinib és az anti-TNF terápia között a lipid szintek emelkedésében, illetve a MACE fokozott kockázata nem volt kapcsolatba hozható a lipid szintekben bekövetkező változásokkal.²²

Nagyon kevés munkacsoport kutatta a paraoxonáz/amilészteráz (PON/ARE), mieloperoxidáz (MPO) és thrombospondin-1 (TSP-1) szerepét a gyulladásos reumatológiai kórképekben előforduló kardiovaszkuláris társbetegségekkel kapcsolatban. Szintén kevés információ áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy az egyes célzott terápiák hogyan befolyásolják ezeket a metabolikus útvonalakat, a lipidek, adipokinek vagy egyéb metabolikus biomarkerek vérszintjeit.

Mindezek alapján érdemesnek tartottuk megvizsgálni egy-egy prospektív vizsgálat keretén belül egyrészt vegyes RA-es és SPA-s, másrészt tisztán RA-es betegcsoportban különböző támadáspontú, a reumatológiában alkalmazott célzott terápiák hatását különféle metabolikus biomarkerekre, illetve ezek lehetséges összefüggéseit a klinikai paraméterekkel és a vaszkuláris patofiziológiával. Emellett elemeztük ezen paraméterek között fennálló lehetséges összefüggések fennállását is. Az irodalmi áttekintés után elmondható, hogy ezen metabolikus biomarkerek többségének vizsgálata nem újkeletű. Számos tanulmány foglalkozott az adipokinekkal, különösen az adiponectinnel, leptinnel és resistinnel, azonban még kevesebb vizsgálat és információ áll rendelkezésre az újabb adipokinekkal, jelesül a chemerinnel és az adipsinnel kapcsolatban RA-ben és SPA-ban. Kijelenthető, hogy az egyes metabolikus paramétereket ritkán vizsgálták egymással összefüggésben, komplex módon, így korrelációk kapcsán is kevesebb, sokszor ellentmondó eredmények állnak rendelkezésre, elsősorban betegségaktivitásra és gyulladáshoz kapcsolódó paraméterekre vonatkozó információkat lehet az irodalomban találni. A terápiák hatásainak irodalmát is áttekintve, néhány paraméter esetében ellentmondó hatásról számolnak be, míg több biomarker esetében nem, vagy csak nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Összefoglalva tehát megállapítható, hogy a doktori értekezésem alapját képező két vizsgálatához hasonló komplex tanulmány a releváns irodalomban nem található.

2 IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Jelen irodalmi áttekintés célja röviden felvázolni vizsgálati populációink tárgyát képező betegségeket, terápiákat, valamint bemutatni a vizsgálataink, méréseink központjában álló választott paramétereket és a korábbi vizsgálatok eredményeit.

2.1 RHEUMATOID ARTHRITIS

A RA krónikus, immun-mediált, szisztémás gyulladással járó megbetegedés, mely felnőtteket érint.^{23,24} A leggyakoribb gyulladással járó ízületi betegségnek tekinthető, prevalenciája 1% köré tehető, női dominanciával.^{23,25} A szinovium krónikus gyulladása jellemzi, mely ízületi deformitáshoz, károsodáshoz vezethet.²⁶ A kis- és nagyízületek egyaránt érintettek lehetnek, érzékenység, fájdalom, duzzanat jelentkezik, illetve eróziók alakulhatnak ki. Az ízületi érintettség mellett extra-artikuláris tünetek, komplikációk is jelentkehetnek, amik érinthetik a bőrt, a szemet, a szív-érrendszert, a tüdőt, a veséket, az ideg- illetve a gasztrointesztinális rendszert egyaránt.²⁷ A betegség csontvesztéssel, funkcionális veszteséggel, illetve életminőség csökkenéssel járhat.²⁸ A legtöbb esetben reumatoid faktor (RF) és anti-citrullinált protein antitest (anti-CCP) pozitivitás jellemzi.²⁹ A betegség kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak.³⁰ RA-es betegek esetében magasabb a CV betegségek, illetve a metabolikus szindróma kialakulásának kockázata.²⁷

A betegségaktivitás meghatározására egy 28 ízületet értékelő pontrendszer, a DAS28 szolgál. A szisztémás gyulladást a C-reaktív protein (CRP) és a vörösvértest süllyedés (We) mérésével lehet nyomonkövetni. Az aktív, gyulladással járó állapotot emelkedett DAS28, CRP és gyorsult We jellemzi. A funkcionális állapot értékelésére a magyarul is elérhető Health Assessment Questionnaire, röviden HAQ-kérdőív szolgál.³¹

A betegség kezelése szempontjából a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), a kortikoszteroidok és a konvencionális betegségmódosító szerek (csDMARD) mellett, a célzott terápiák, ezen belül a biológiai (bDMARD) és célzott szintetikus betegségmódosító szerek (tsDMARD) is elérhetőek ma már.²⁸ Alapvető a nem gyógyszeres kezelés is, itt a gyógytorna, esetenként fizioterápia, valamint a különböző gyógyászati segédeszközök használata segítheti a betegeket.³²

2.2 SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA

A SPA szintén egy krónikus gyulladásos megbetegedés, a sacroiliacalis ízület, a gerinc, illetve a körülöttük levő inak és szalagok betegsége.^{23,27} Prevalenciája 0,2 és 0,9% közé tehető felnőttekben, férfi dominanciával.²³ Jellemzően a harmincas éveikben járó egyéneknél jelentkezik.³³ A betegségre jellemző a humán leukocita antigén B27 (HLA-B27) pozitívitás. A betegek elsődleges panasza a döntően éjszaka, ágynyugalomban jelentkező, mozgásra enyhülő hát- és derékfájás, illetve a merevség, melyet a sacroiliacalis ízület, illetve a gerincgyulladás (spondylitis) vált ki, és a gerinc mobilitásának csökkenéséhez vezet.³⁴ RA-es betegekhez hasonlóan a SPA-s betegek esetében szintén magasabb a CV betegségek kialakulásának kockázata.²⁷

A betegségaktivitás meghatározására a BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), illetve a CRP és We, míg a funkcionális limitáció mértékének meghatározására a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) szolgál.³⁵

A terápia szempontjából a NSAID mellett szóba jöhet még biológiai terápia is TNF- α vagy interleukin 17 (IL-17) gátlók formájában, illetve JAK-gátló kezelés is. Illetve mindez fizioterápiával, pszichoterápiával és sebészeti kezeléssel, mint nem gyógyszeres kezeléssel egészülhet ki szükség esetén.³⁴

2.3 TNF- α GÁTLÓK ÉS JAK-GÁTLÓK

A TNF- α gátlók voltak az első célzott biologikumok, melyeket jóváhagytak RA-ben történő kezelésre. Ma már széles körben, első vonalban alkalmazott szereknek számítanak.²⁷ Ezek a biologikumok tulajdonképpen nagy proteinek, amelyeket azzal a céllal állítottak elő, hogy megcélozzanak egy-egy specifikus fehérjét, antitestet vagy receptort, esetünkben a TNF- α -t, a RA és SPA patogenezisének egyik kulcsszereplő pro-inflammatórikus citokinjét.^{36,37} A RA és SPA kezelésére jóváhagyott készítmények közé tartozik az adalimumab, az etanercept (ETN), az infliximab, a golimumab és a certolizumab pegol (CZP).^{36,38}

Az értekezés első vizsgálatában ETN, illetve CZP terápiában részesült a vizsgálati betegcsoport. A subcutan (SC) adagolású ETN egy rekombináns humán dimerikus fúziós protein, szolubilis TNF receptor.^{36,39} TNF- α -hoz való kötődése megakadályozza annak sejtfelszíni receptoraival való interakcióját, így gátolja a TNF- α pro-inflammatórikus hatását és csökkenti a gyulladást.^{38,39} Az ETN hatékonysága és biztonságossága RA-ben és SPA-ban szenvedő betegeknél is bizonyított.³⁹⁻⁴² A másik alkalmazott készítmény, a CZP SC adagolású pegilált Fab fragmentum, mely gátolja a TNF- α -t. A CZP hatékonysága és biztonságossága RA-ben és SPA-ban szenvedő betegeknél is bizonyított.⁴³⁻⁴⁵

A JAK-ok, a JAK1, JAK2, JAK3 és TYK2, a tirozin kinázok családjába tartozó kinázok, pro-inflammatórikus citokin szignálokat átalakító enzimek, ami immun- vagy gyulladási választ eredményez, tehát gátlásuk anti-inflammatórikus hatású.^{26,27,46,47} Számos, a RA immunválaszában szerepet játszó citokin használja a JAK jelátviteli útvonalat. Ezek közé a citokinek közé tartozik, többek között, az interferon α (IFN α), IFN β , IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, IL-21 és az IL-23.²⁶ A JAK-gátlók hatékonysága és biztonságossága RA-ben szenvedő betegeknél bizonyított.^{18,47-49} A mai napig négy orális adagolású JAK-gátló, a tofacitinib, a baricitinib, az upadacitinib és a filgotinib kapott jóváhagyást a RA kezelésére.⁴⁹

A második vizsgálatunkban tofacitinib terápiában részesült a vizsgálati betegcsoport. A tofacitinib egy célzott szintetikus kismolekula 314,4 Da molekulatömeeggel, amely a JAK izoformáinak különböző változatait, különösen a JAK1-et és JAK3-at gátolja.^{26,50} JAK-hoz való kötődése gátolja annak foszforilációját és aktivációját, így megakadályozva a Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) foszforilációját és aktivációját, ami végül csökkenti citokin termelését és megváltozott immunválaszhoz vezet.²⁶ Hatékony terápiának bizonyult RA kezelésére.^{50,51}

2.4 VIZSGÁLT PARAMÉTEREK

A metabolikus paraméterek közül a lipidek, egyes választott adipokinek (adiponectin, leptin, resistin, chemerin és adiposin) és néhány egyéb paraméter (paraoxonáz 1 [PON1], mieloperoxidáz [MPO], és thrombospondin-1 [TSP-1]) irodalmi áttekintése történt RA és SPA vonatkozásában.

2.4.1 Lipidek

A „lipid paradoxon” szerint a RA-hez és SPA-hoz társuló szisztémás gyulladás csökkent lipidszinteket eredményez.^{5,52-54} RA-ben alacsonyabb összkoleszterin (TC) és nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) szinteket találtak, melyek összefüggést mutattak a gyulladással és az emelkedett CV rizikóval.⁵² Egy vizsgálatban a HDL károsodott anti-aterogén tulajdonságáról számoltak be SPA-ban.⁵⁵ A célzott terápiák, elsősorban az IL-6 és a JAK gátlók, de kisebb mértékben a TNF- α -gátlók is csökkenthetik a gyulladást és a CRP szintjét, és inverz módon megemelhetik az TC, az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL), a HDL és a trigliceridek (TG) szintjét.^{5,6,52,53,56-58} A tofacitinib, illetve baricitinib is megemeli az LDL és a HDL szintjét.^{18,59-61} Ugyanakkor, az ún. aterogén index (TC/HDL vagy LDL/HDL) a legtöbb vizsgálatban nem mutatott változást, ami arra utalhat, hogy a lipid szintekben bekövetkező változások nem jelentenek fokozott CV rizikót, mindössze a RA-ben ismert alacsony lipidszintek korrekciója történik.^{5,6,52-54,56,57,62} Így tehát a célzott terápiák alkalmazásánál a lipidek értékelése ezen ágensek kedvező hatásait reflektálhatják a szisztémás gyulladás szempontjából.^{5,16,52,53}

2.4.2 Paraoxonáz 1 és arilészteráz

A humán *PON1* gén által kódolt szérum paraoxonáz 1/arilészteráz (PON1/ARE) egy HDL- asszociált hidroláz az APOA-I apoproteinen, ami inhibitor hatással van az LDL oxidációjára.^{63,64} A PON1 43 kDa molekulatömegű 354 aminosavból álló protein, amely anti- inflammatórikus és anti-aterogén tulajdonsággal rendelkezik.^{65,66} A PON1 egy

antioxidáns, ami csökkenti az LDL oxidációját és megelőzi az atherosclerosist.^{63,64} A PON1 PON-aktivitása mellett ARE-aktivitással is rendelkezik.⁶⁴

Atherosclerosissal társuló gyulladásos kórképekben, mint például RA-ben^{67,68} és SPA-ban,^{55,69,70} károsodott PON- és ARE-aktivitásokat írtak le. RA-ben csökkent PON1 szintről számoltak be.⁷¹ A PON1 arthritisben nemcsak CV betegséggel van összefüggésben, csökkentheti a gyulladást, ahogyan azt PON1-transzgen egerekben bemutatták.⁷² RA-ben a PON1 és a betegségaktivitás között inverz korrelációt írtak le.⁷³ Egy tanulmányban a szérumban PON- és ARE-aktivitások összefüggésben álltak a RF és az ACPA szinttel RA-ben.⁷⁴ RA-ben, a szérumban PON-aktivitás és a szérumban TNF- α szint között talált korreláció arra utalhat, hogy a PON1-produkció egy a citokin felszabadulásra adott feedback-válasz eredménye.¹⁰ Nagyon kevés tanulmány áll rendelkezésre a biológikumok PON1-PON- és ARE-aktivitására kifejtett hatásairól, ahogyan tofacitinib-PON1 szintre való hatásáról is. Egy tanulmányban a hat hónapon át tartó anti-TNF-terápia növelte a PON-aktivitást RA-ben.⁷⁵ Psoriasisban az etanercept növelte a PON-aktivitást.⁷⁶ Az ARE és a biológikumok kapcsolatáról nem találtunk hasonló tanulmányt. Egy vizsgálatban növekvő PON1 szintről számoltak be tofacitinib-terápia hatására.⁷⁷

2.4.3 Mieloperoxidáz

A humán *MPO* gén által kódolt mieloperoxidáz (MPO) a neutrophilekben legnagyobb számban előforduló, hemet-tartalmazó peroxidáz. A MPO szerepet játszik a neutrophilek oxidatív robbanásában. Kapcsolatba hozták az atherosclerosissal, instabil plakkok és CV megbetegedés kialakulásával.⁷⁸⁻⁸⁰ Az extracelluláris mátrixban (ECM) a MPO NO-oxidázként működik, ami az endotél relaxáció károsodásához vezet.⁸¹ Az általános populációban negatív korrelációt írtak le a MPO és a PON-aktivitás között.⁸⁰

Viszonylag kevés tanulmányt találtunk a MPO szerepéről RA-ben. A szinoviumban a citrullin és a homocitrullin képződésében játszhat szerepet.⁸² Emellett a MPO részt vesz a RA-hez társuló oxidatív stresszben is.⁸³ A vasculitisre utaló jelekkel nem rendelkező RA-es betegek mindössze 12%-a mutat anti-MPO-antitest-pozitivitást.⁸⁴ Emelkedett MPO-szintekről számoltak be RA-ben^{83,85,86} és SPA-ban.⁸⁶ RA-ben korábban a MPO és a betegségaktivitás, CRP, illetve We pozitív összefüggését írtak le.⁸⁶ Nagyon kevés információ áll rendelkezésre a MPO szerepéről SPA-ban, illetve a célzott terápia MPO-produkcióra gyakorolt lehetséges hatásairól

gyulladásos reumatológiai kórképekben. DMARD-ek és/vagy biologikumok csökkentették a MPO-specifikus ízületi aktivitást.⁸⁷ Egy tanulmányban az infliximab csökkentette a MPO szintet arthritisekben.⁸⁸

2.4.4 Thrombospondin-1

A thrombospondin-1 (TSP-1) egy 480 kDa molekulatömegű vélhetően pro- inflammatórikus és pro-aterogén tulajdonságú glikoprotein, ami szerepet játszik többek között az angiogenezisben, a gyulladásban, az atherogenesisben és a RA patogenezisében.⁸⁹⁻⁹¹ A transzformáló növekedési faktor béta (TGF- β) aktivációja révén befolyásolhatja a pro-inflammatórikus és immunválaszt szabályozó folyamatokat.⁹² A TSP-1 anti-angiogén és pro-aterogén, angiostatikus tulajdonsággal rendelkezik.^{90,93} Viszonylag kevés tanulmány áll rendelkezésre a TSP-1 RA-ben történő vizsgálatáról. Adjuváns indukált arthritis patkánymodellben a TSP-1 fokozta a betegség súlyosságát, ami feltehetően az angiogenezisre gyakorolt hatása miatt történt.⁹⁰ RA-ben emelkedett TSP-1 szintekről számoltak be.^{91,94,95} RA-ben alkalmazott tofacitinib terápia TSP-1-re gyakorolt lehetséges hatásairól legjobb tudomásom szerint nem áll rendelkezésre információ.

2.4.5 Adipokinek

Az adipokinek, vagy más néven adipocitokinek a zsírszövet, adipociták által felszabadított protein mediátorok, biológiailag aktív hormonok, melyek szerepet játszanak számos fiziológias biológiai folyamat mellett mind az atherosclerosis, mind a gyulladás patogenezisében.^{5,12,96,97} Az adipokinek pro- vagy anti-aterogén, illetve pro- vagy anti- inflammatórikus tulajdonságúak lehetnek. Megváltozott szisztémás vagy helyi adipokin szintekről számoltak be különféle gyulladásos-autoimmun állapotokban. Az adipokinek patogén szerepe azonban még nem ismert.⁹⁸ Többek között az adiponectint, a leptint és a chemerint is összefüggésbe hozták arthritisszel és gyulladásos reumatológiai kórképekhez társuló CV megbetegedésekkel.^{5,6,12} Számos adipokin létezik, így a továbbiakban csak a vizsgálatainkban szereplőkkel foglalkozunk. Ezek közé tartozik a többet vizsgált adiponectin és leptin, illetve a még kevésbé vizsgált chemerin, resistin és adiposin.

2.4.5.1 Adiponectin

Az adiponectin, más néven GBP28, apM1, Acrp30 vagy AdipoQ egy 30 kDa molekulatömegű, 244 aminosavból álló, az *APM1* gén által kódolt glikoprotein, hormon, amit 1995-ben fedeztek fel.^{29,96,99–102} Az adiponectin a legnagyobb mennyiségben keringő adipokin.^{12,98,103} Az adiponectin normál körülmények között anti-aterogén, anti-inflammatórikus és anti-apoptotikus hatással rendelkezik.^{12,96,103} Ugyanakkor néhány betegségben, például RA-ben is feltehetően pro-inflammatórikus hatása van, mivel különböző hatásokkal stimulálja a krónikus gyulladást, hozzájárul a porc destrukciójához.^{12,103–105} Hatását AdipoR1 és AdipoR2, illetve T-cadherin receptorokon keresztül fejt ki.^{96,97} Aktiválja többek között az AMP-aktivált protein kinázt (AMPK), peroxisoma proliferátor aktivált receptor- α (PPAR- α) és PPAR- γ szignalizációs molekulákat.¹⁰⁶ Az adiponectin csökkenti a TNF- α termelését és aktivitását. Az adiponectin anti-inflammatórikus hatása kiterjed az IL-6 termelés gátlására is, amelyet az IL-10 és az IL-1 receptor antagonistá gyulladásgátló citokinek indukciója kísér. Az adiponectin gátolja a nukleáris faktor κ B (NF- κ B)-t, csökkenti az intercelluláris adhéziós molekula 1 (ICAM-1) és a vaszkuláris sejtadhéziós molekula 1 (VCAM-1) TNF- α vagy resistin általi indukcióját. Általánosságban, az adiponectin és a PON1 pozitív összefüggést mutatnak.¹⁰⁷ Számos tényező befolyásolhatja az adiponectin szintjét, például az életkor, nem, etnikai hovatartozás, testtömeg index (BMI), terápiás ágensek.^{108,109} A szérum adiponectin szint nem növekszik az obezitással, éppen ellenkezőleg, túlsúlyban csökkent adiponectin szintek figyelhetők meg.⁹⁸ Negatív korrelációt mutat a BMI-szel, de pozitívat a korrallal.²⁷

RA-ben két metaanalízis,^{30,109} illetve számos más vizsgálat^{110–113} is emelkedett adiponectin szintekről számolt be (kontrollcsoporthoz viszonyítva) a perzistens gyulladás ellenére, illetve azt mind általános, mind CV mortalitással összefüggésbe hozták.²⁷ Remisszióban lévő RA-es egyének és egészséges kontrollok között nem találtak különbséget az adiponectin szint szempontjából.¹¹⁰ Néhány vizsgálat nem talált különbséget egészséges és RA-es egyének adiponectin szintjei között.^{114–116} Egyes tanulmányokban az adiponectin szint pozitív korrelációt mutatott a betegségaktivitással,^{27,110,117} illetve radiológiai progresszióval.^{27,118} Ugyanakkor a fent említett metaanalízis nem talált kapcsolatot a betegségaktivitással.³⁰ Az adiponectin és a D-vitamin szint,¹¹⁰ valamint BMI fordított korrelációt mutatott.¹¹⁸ Az adiponectin RA-ben potenciálisan biomarkerként szolgálhat a betegség progressziójának és aktivitásának nyomonkövetésében.¹¹⁰

SPA-s betegeknél egy 16 tanulmányt felölelő metaanalízis,¹¹⁹ illetve néhány további tanulmány is azt mutatta,^{113,120,121} hogy nincs különbség egészséges kontrollokhöz viszonyítva az adiponectin szint tekintetében. Nem találtak szignifikáns különbséget radiológiai progresszióval rendelkező és nem rendelkező,¹²² illetve syndesmophytákkal rendelkező, illetve nem rendelkező SPA-s betegek adiponectin szintje között.¹²¹ Ezzel szemben alacsonyabb szérumban adiponectin szintet találtak két év után radiológiai progressziót mutató SPA-s betegeknél.^{123,124} A csipőérintettség, perifériás ízületek synovitisével és/vagy enthesitisével is küzdő SPA-s betegek esetében magasabb adiponectin szint volt megfigyelhető, az ilyen tüneteket nem mutató SPA-s betegekhez képest.¹²⁵ Az adiponectin ellentétes irányú kapcsolatot mutatott a testsúllyal és a BMI-vel,¹²¹ ugyanakkor a betegség fennállással,^{125,126} We-nel, CRP, BASDAI vagy a vizuális analóg skála (VAS) értékével nem volt megfigyelhető összefüggés, ahogyan a lipidekkel sem.¹²⁵ Alacsonyabb szérumban adiponectin szinteket írtak le férfiak körében.¹²³

2.4.5.2 Leptin

A leptin egy 16 kDa molekulatömegű, 167 aminosavból álló nem glikolizált polipeptid, melyet 1994-ben fedeztek fel.⁹⁶⁻⁹⁸ A humán *LEP* gén kódolja (egerekben *ob* gén).²³ Szabadon és proteinekhez kötve egyaránt kering.⁹⁶ A keringő leptin szint egyenesen arányos a zsírszövet mennyiségével.⁹⁸ A leptin egy pro-inflammatórikus, pro-aterogén adipokin, ami szabályozza a testsúlyt és az étvágyat, és így az elhízás egyik fő meghatározó tényezője.^{5,6,12,25,98} Emellett szerepet játszik a reprodukciós funkcióban, aterogenezisben és sok más biológiai folyamatban.⁹⁶ A leptin megvédi a T-limfocitákat az apoptózistól, szabályozza a T-sejtek proliferációját és aktiválását, illetve befolyásolja a T-limfociták citokintermelését is. A leptin hatással van a monociták aktivációjára, a fagocitózisra és a citokintermelésre is. Az immunsejtekben a leptin által aktivált jelátviteli útvonalak közé tartozik a JAK-STAT rendszer, valamint a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PIK3) és a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) útvonala. Az endotél sejtekben a leptin serkenti az oxidatív stresszt, illetve előidézi az adhéziós molekulák fokozott expresszióját.⁹⁸ A leptin csökkenti a PON-aktivitást és súlyosbítja az inzulinrezisztenciát.^{12,127} Az adiponectinhez hasonlóan a leptin szintjét is számos tényező befolyásolja. Ilyen például a BMI, az életkor és a nem.⁹⁷ Nőkben magasabb leptin szint figyelhető meg.²³

Néhány vizsgálat magasabb szérumban leptin szintet számolt be RA-es betegeknek a kontrollokhoz viszonyítva.^{116,128} Emellett volt olyan tanulmány is, amelyben nem találtak szignifikáns különbséget RA-es betegek és kontrollok között.¹¹³ Szignifikánsan magasabb szérumban leptin szintet írtak le radiológiai progresszióval rendelkező RA-es betegeknek az azzal nem rendelkezőkhöz képest.¹²⁸ Betegségaktivitás szempontjából alacsonyabb betegségaktivitásnál alacsonyabb leptin szintet számoltak be.¹¹⁷ A RA-es betegeknek a szérumban leptin szint általában a BMI-szel,^{114,117,118,129} nem pedig a betegség stádiumával korrelált.¹²⁹ Más vizsgálatban betegségfennállással, DAS28-cal, We-nel, nemmel, CRP-nel, TNF- α -val és IL-6-tal mutatott összefüggést.¹²⁸

SPA-s férfiakban szignifikánsan alacsonyabb leptin szintet számoltak be a kontrollokhoz képest.¹¹³ Ezzel szemben, egy másik tanulmányban szignifikánsan magasabb szérumban leptin szintet találtak a kontrollokhoz képest.¹²¹ Az előbb említett metaanalízis,¹¹⁹ illetve egy másik, 8 vizsgálatot felölelő metaanalízis,¹³⁰ sem egyéb tanulmány¹³¹ nem talált szignifikáns különbséget SPA-s betegek és kontrollok között. Összefüggések vizsgálatakor nem találtak jelentős eltérést radiológiai progresszióval rendelkező és nem rendelkező SPA-s betegek leptin szintje között.¹²² Syndesmophytákkal rendelkező betegeknek magasabb leptin szintet mértek az azokkal nem rendelkező SPA-s betegekhez képest.^{121,131} Alacsonyabb szérumban leptin szintet találtak 2 év után radiológiai progressziót mutató SPA-s betegeknek.¹²³ Egyes tanulmányokban nem találtak összefüggést a leptin szint és a betegségaktivitás,^{34,113,132} sem pedig a gyulladási markerek (CRP, We, TNF- α) kapcsolatának vizsgálatakor.¹³⁰ Más vizsgálatokban azonban a leptin szint összefüggést mutatott a CRP-nel, betegségaktivitással és IL-6-tal.^{105,133,134} A leptin pozitívan korrelált a BMI-szel.¹²¹ Alacsonyabb szérumban leptin szintet találtak férfiakban.¹²³

2.4.5.3 Resistin

A resistin egy cisztein-gazdag 12,5 kDa molekulatömegű polipeptid, melynek megnevezése abból a megfigyelésből ered, miszerint egerekben inzulin rezisztenciát idéz elő.^{98,135–137} 2001-ben fedezték fel, ADSF-ként (adipocyte-secreted factor) is ismert.²⁵ A makrofágok tekinthetők legfontosabb forrásának.⁹⁸ Pro-inflammatórikus tulajdonságokkal rendelkezik,^{5,12,135} stimulálja a pro-inflammatórikus citokinek expresszióját.¹³⁶ Kimutatták, hogy a resistin fokozza a MCP-1 (monocita kemoattraktáns protein 1), valamint a VCAM-1 és az ICAM-1 expresszióját

az endotél sejtekben. A resistin adhéziós molekula szabályozó hatásait antagonizálja az adiponectin.⁹⁸ Szerepe van az atherosclerotikus folyamatokban, emellett aktiválja az endotél sejteket azáltal, hogy stimulálja az endothelin-1 felszabadulást, ami vazokonstrikciónhoz, aberráns angiogenezishez és az erek károsodott működéséhez vezet.¹³⁸ Ellentmondásos resistin szintekről számoltak be elhízás kapcsán.⁹⁸ A resistin minden bizonnyal szerepet játszik a RA patogenezisében.¹³⁷

RA-es betegeknél egy vizsgálat emelkedett resistin szintről számolt be azoknál, akiknek aktivitási indexe közel volt a remisszióhoz.¹¹⁷ Szintén magasabb resistin szintet találtak RA-es betegeknél osteoarthritis betegekhez képest.¹³⁹ Egy összehasonlító tanulmányban nem találtak különbséget RA-es, SPA-s és egészséges kontrollok resistin szintjei között.¹¹³ Ezzel szemben néhány tanulmányban,^{120,126} illetve egy metaanalízis¹¹⁹ keretén belül is szignifikánsan magasabb szérumszintű resistin szintet találtak SPA-s betegeknél egészséges kontrollhoz viszonyítva. A resistin pozitív korrelációt mutatott a BMI-szel.¹¹⁸ Ugyanakkor a keringő resistin és a betegségfennállás, We, CRP, BASDAI vagy VAS értéke, illetve lipidszintek között nem volt megfigyelhető összefüggés.^{125,126} Más szerzők a resistin és a kor, betegségfennállás,³⁴ illetve gyulladásos markerek között találtak kapcsolatot.¹²⁶

2.4.5.4 Chemerin

A chemerin egy 18 kDa molekulatömegű pro-inflammatórikus és pro-aterogén jelleggel rendelkező kemoattraktáns protein, amely immunsejtekben és zsírsejtekben expresszálódik, szabályozza az immunválaszt és az adipogenezist.^{29,93,103,137,138} Ez az 1997-ben felfedezett adipokin CMKLR1 vagy ChemR23 G- kapcsolt chemokine-like receptor által fejti ki hatását.^{103,139} A chemerin szerepet játszhat a RA patogenezisében.^{29,140} Különböző pro-inflammatórikus folyamatokat vált ki arthritisekben, egyrészt a synovialis fibroblasztok aktiválásával, másrészt pro-inflammatórikus citokinek termelődésével.^{5,12,140,141} Szerepet játszik az arthritisszel összefüggő CV megbetegedésekben is.^{137,142,143}

Magasabb szérumszintű chemerin szintet találtak be RA-ben kontrollokhoz viszonyítva. A szérumszintű chemerin szint és a BMI, DAS28, CRP, We, RF, anti-CCP pozitív korrelációját találták, azonban nemmel és korrallal kapcsolatos összefüggés nem állt fenn.¹⁴⁰ Hasonlóképpen a plazmaszintű chemerin szint is korrelációt mutatott BMI-szel, DAS28-cal, We-nel és CRP-nel.^{141,142} Nagyon kevés információ áll rendelkezésre SPA-s betegcsoporttal végzett

vizsgálatokról. Egy SPA-s vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség betegek és kontrollok chemerin szintjei között.¹⁴³

2.4.5.5 Adipsin

Az adipsin, mely emberekben komplement faktor D-nek felel meg, egy sebesség-limitáló 28 kDa molekulatömegű enzim, serine proteáz, a komplement aktiváció alternatív útvonalában.^{98,144,145} Az adipsin zsírsejtekben és makrofágokban expresszálódik.⁹⁸ Pro- vagy anti-inflammatórikus jellege még nem tisztázott, további vizsgálatok szükségesek ennek tekintetében.^{146,147} Az adipsin szintje emelkedett vagy változatlan az elhízásban.⁹⁸ Szerepet játszhat különböző metabolikus és vaszkuláris megbetegedések kialakulásában.¹⁴⁵ Számos autoimmun betegségben emelkedett adipsin szintről számoltak be.¹⁴⁷ RA-es betegeknél az adipsin pozitív összefüggést mutatott BMI-szel.^{117,118}

2.4.5.6 Terápiák és adipokinek

A célzott terápiák, mint például a TNF-gátlók, különféle hatást gyakorolnak az egyes adipokinek termelésére, befolyásolhatják azoknak szintjeit, ugyanakkor jelenleg kevés tanulmány áll rendelkezésre és az eredmények ellentmondásosak.^{5,12}

A biológikumok több tanulmányban csökkentették a chemerin szintjét arthritisekben.^{5,148–150} Másrészt viszont, ellentmondó eredményeket látni a TNF-gátlók keringő adiponectin és leptin szintekre gyakorolt hatásait illetően.^{5,6,12,16,151} Egy vizsgálatban például stabil adiponectin és leptin szintek voltak megfigyelhetők SPA-s betegeknél a terápia alatt,¹²² valamint vegyes RA-es és SPA-s betegcsoportban is.¹⁵² Mások emelkedett leptin és resistin, illetve változatlan adiponectin és adipsin szintekről számoltak be RA-es betegek esetében.²⁸ Infliximab adása mellett szintén változatlan adiponectin, illetve resistin szintekről számoltak be SPA-s betegeknél.¹²⁵ Ezzel szemben egy másik vizsgálatban vegyes SPA-s és RA-es betegcsoportnál szignifikáns resistin szint csökkenést tapasztaltak.¹⁵² RA-es betegeknél az anakinra terápia mellett csökkent az adipsin és a resistin, azonban az adiponectin és leptin változatlan maradt.²⁸

A JAK-gátló tofacitinib esetében az irodalomban nem találtunk publikációkat az adipokinekre kifejtett hatást illetően. RA-es betegkohorszban a szintén JAK-gátló baricitinib terápia mellett csökkent az adiponectin, viszont emelkedett a leptin, a resistin és az adiposin szint.⁶¹

Összességében elmondható, hogy az egyes vizsgálatok eltérő, sok esetben ellentmondó eredményeit a vizsgálatok eltérő elrendezése, más bevonási és kizárási kritériumok, mintanagyság, eltérő betegségfennállás, férfi-nő arány, és még sok más faktor befolyásolhatja. Az ellentmondásos vizsgálatok, a sokszor csak kis mintaszámot használó vizsgálatok metaanalízise, illetve kiterjesztett nagyobb mintaszámú vizsgálatok végzése segíthet a valós változások, kapcsolatok és terápiás hatások feltárásában, jobb megértésében.

2.5 VASZKULÁRIS PATOFIZIOLÓGIA

A vaszkuláris (érrendszeri) patofiziológia különféle ultrahang-alapú technikákkal vizsgálható. Az arteria carotis communis intima-media vastagsága (IMT) meghatározza az atherosclerosist, a brachiális artéria áramlás-mediált vazodilatációja (FMD) az endotél diszfunkciót, míg az aorta pulzus-hullám terjedési sebessége (PWV) az érfal merevségének (stiffness) kimutatására alkalmas.^{4,10} Emelkedett IMT és PWV értékek, illetve károsodott (csökkent) FMD társul RA-hez és SPA-hoz egyaránt.^{4,10,157–159} Az IMT összefüggést mutathat a PON-aktivitással.¹⁶⁰ A téma bővebb taglalása nem célja az értekezésnek, azonban fontos lehet megemlíteni, hogy a célzott terápia legalább átmenetileg javíthatja az endotél funkciót, az atherosclerosist, és az erek merevségét vagyis az FMD, IMT és PWV értékeket.¹⁶ A tofacitinib terápia egy korábbi vizsgálatban megakadályozta az FMD és a PWV súlyosbodását, míg az IMT a kezelés ellenére is romlást mutatott.¹⁶¹

2.6 CÉLKITŰZÉSEK

Az 1. vizsgálat keretén belül,

- elsődleges célkitűzés: prospektív vizsgálat keretén belül megvizsgálni egy vegyes RA-es és SPA-s betegkohorszban az egy éves anti-TNF terápia hatását különböző metabolikus paraméterekre, ezen belül lipidekre (TC, HDL, LDL, TG), lipid indexekre (TC/HDL, LDL/HDL), a PON1 PON- és ARE-aktivitására, MPO és adipokin (adiponectin, leptin, chemerin) szintekre
- másodlagos célkitűzés: munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatára építve, annak nyersadatait használva, megvizsgálni a metabolikus paraméterek klinikai adatokkal, illetve a vaszkuláris patofiziológiával (IMT, FMD, PWV) fennálló kapcsolatait
- harmadlagos célkitűzés: megvizsgálni a metabolikus markereink egymással fennálló kapcsolatait

A 2. vizsgálat keretén belül,

- elsődleges célkitűzés: prospektív vizsgálat keretén belül tisztán RA-s betegkohorszban megvizsgálni az egy éven át tartó JAK-gátló tofacitinib terápia hatását különböző metabolikus paraméterekre, ezen belül lipidekre (TC, HDL, LDL, TG, Lp(a), APOA, APOB), lipid indexekre (TC/HDL, LDL/HDL), PON1, MPO, TSP-1 és adipokin (adiponectin, leptin, resistin, chemerin, adiposin) szintekre
- másodlagos célkitűzés: munkacsoportunk egy másik korábbi vizsgálatára építve, annak nyersadatait használva, megvizsgálni a metabolikus paramétereink klinikai adatokkal, illetve a vaszkuláris patofiziológiával (IMT, FMD, PWV) fennálló kapcsolatait
- harmadlagos célkitűzés: megvizsgálni a metabolikus markereink egymással fennálló kapcsolatait

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 ELSŐ VIZSGÁLAT

3.1.1 Betegek

Az 1. vizsgálat keretén belül vizsgált betegcsoport alapját a Debreceni Egyetem ÁOK Reumatológiai Tanszéken zajló betegellátás során, szakrendeléseken megjelenő gyulladós arthritisben szenvedő betegek képezték. A kutatás előzetes etikai engedélyezés után (14804-2/2011/EKU), a Helsinski-deklarációban foglaltak betartásával történt. A betegbevonás a betegek megfelelő tájékoztatása után, írásos beleegyezésükkel történt. Olyan aktív betegséggel rendelkező, biztos RA, illetve SPA diagnózissal rendelkező betegek bevonására került sor, akik állapotuk javulása szempontjából célzott (biológiai) terápiát igényeltek. Bevonásukra a terápia indítása előtt került sor. A betegségaktivitás RA-ben a DAS28, SPA-ban pedig a BASDAI alapján került meghatározásra. Kizárási kritériumként a kezeletlen hipertenzió (vérnyomás >140/90 Hgmm), a pangásos szívelégtelenség, egyéb gyulladós kórképek jelenléte, az aktív infekció és a veseelégtelenség (szérum kreatinin ≥ 117 mmol/L) került megjelölésre.

A 12 hónapon át tartó követéses vizsgálatba összesen 53 gyulladós arthritises beteg került bevonásra, köztük 36 RA-es és 17 SPA-s beteggel. A bevonáskor egyik beteg sem részesült aszpirin, klopidozrel, heparin vagy warfarin terápiában. A magas vérnyomással rendelkező betegek állapota antihipertenzív szerekkel megfelelően kontrollálva volt. A TNF-gátló terápia indítása kiinduláskor történt, majd a terápia egy éven át folytatódott. A 36 RA-es beteg közül 20 beteg ETN (50 mg/hét SC) kezelésben részesült, míg 16 beteg CZP (400 mg a 0., 2. és 4. héten, majd 200 mg heti 2 alkalommal SC) kezelést kapott. Összesen 28 RA-es beteg részesült kiegészítő methotrexát (MTX) terápiában, amelyet már a biológiai terápia indítása előtt is kaptak, ez változatlan dózisban folytatódott. A 17 SPA-s beteg SC ETN kezelésben részesült (*1.táblázat*). A RA-es betegek többsége, és néhány SPA-s beteg a korábbiakban kortikoszteroid terápiát kapott, ugyanakkor a vizsgálat indulása előtt legalább 3 hónappal és a vizsgálat alatt sem részesültek ilyen terápiában. MTX kezelésen kívül egyéb konvencionális DMARD terápiaiban nem részesültek a betegek. Mindössze NSAID gyógyszereket alkalmaztak szükség szerint. A betegeink közül 4 RA-es nőbetegnél a vizsgálat

megkezdése előtt legalább 3 hónappal sztatín terápia indult, amelynek a dózisa a vizsgálat alatt változatlan maradt.

A betegek jellemzőit, demográfiai adatait az alábbi 1. táblázat tartalmazza. A vizsgált betegcsoportban a nemek aránya 34 nő és 19 férfi volt, átlagéletkoruk 52,0±12,1 év (terjedelem: 24-83). Az átlagos betegségfennállás 8,5±7,9 év volt (terjedelem: 1-44), míg a diagnózis felállításakor az átlagéletkor 43,5±12,1 év volt (terjedelem: 23-62). A betegek átlagos kiindulási betegségaktivitása (DAS28) 5,00±0,83 volt RA esetén, illetve (BASDAI) 5,79±1,19 SPA esetén. A RA-es betegek 72%-a volt RF pozitív (n=26), illetve 58%-a mutatott ACPA pozitivitást (n=21) (1. táblázat).

1. táblázat: A betegek jellemzői

| Jellemzők | RA | SPA | Összesen |
|--|------------------|-------------------|-------------------|
| n | 36 | 17 | 53 |
| nő:férfi | 31:5 | 3:14 | 34:19 |
| kor (átlag±SD) (terjedelem), év | 55,9±9,8 (35-83) | 43,6±12,4 (24-72) | 52,0±12,1 (24-83) |
| betegségfennállás (átlag±SD) (terjedelem), év | 9,1±8,3 (1-44) | 7,2±7,0 (1-26) | 8,5±7,9 (1-44) |
| diagnózis felállításakor betöltött kor | 47,0±8,7 (28-62) | 36,4±11,6 (23-50) | 43,5±12,1 (23-62) |
| dohányzás (jelenlegi) | 7 | 7 | 14 |
| kardiovaszkuláris kórtörténet | 8 | 1 | 9 |
| testtömeg index (BMI; átlag±SD), kg/m ² | 29,3±3,6 | 31,1±3,8 | 29,9±3,7 |
| elhízás (BMI > 30 kg/m ²) | 17 | 11 | 28 |
| diabetes mellitus kórtörténete | 3 | 1 | 4 |
| hipertenzió kórtörténete | 17 | 4 | 21 |
| kiindulási TC (mmol/L) | 5,65±1,92 | 5,25±1,34 | 5,52±1,78 |
| kiindulási LDL (mmol/L) | 3,49±0,92 | 3,37±0,66 | 3,45±0,87 |
| kiindulási HDL (mmol/L) | 1,58±0,39 | 1,40±0,22 | 1,52±0,34 |
| kiindulási triglicerid (mmol/L) | 1,62±0,55 | 1,47±0,36 | 1,57±0,41 |
| RF pozitívítás, n (%) | 26 (72) | - | - |
| ACPA pozitívítás, n (%) | 21 (58) | - | - |
| kiindulási DAS28 (átlag±SEM) | 5,00±0,86 | - | - |
| kiindulási BASDAI (átlag±SEM) | - | 5,79±1,19 | - |
| célzott terápia (ETN, CZP) | 20 ETN, 16 CZP | 17 ETN | 37 ETN, 16 CZP |

Rövidítések: ACPA, anti-citrullinált protein antitest; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis betegségaktivitás index; BMI, testtömeg index; CZP, certolizumab pegol; DAS28, 28-ízületet értékelő betegségaktivitási index; ETN, etanercept; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid faktor; SD, standard deviáció; SPA, spondylitis ankylopoetica; TC, összkoleszterin.

3.1.2 Adatgyűjtés és klinikai értékelés

Részletes anamnézis felvétel történt. CV kórelőzménnyel, elhízással (BMI), diabetes mellitusszal, kezelt hipertenzióval és a jelenlegi dohányzással (a vizsgálat előtti két évben) kapcsolatban gyűjtöttünk adatokat. Összesen 9 betegnél volt pozitív a CV kórtörténet (8-1 RA-SPA esetében), 21 betegnél hipertenzió (17-4), 4 betegnél diabetes mellitus (3-1) és 14 betegnél dohányzás (7-7) igazolódott (*1. táblázat*). A betegség aktivitás meghatározása RA esetében a DAS28, SPA esetében pedig a BASDAI indexek által történt. ABMI a betegek magassága és testtömege alapján került kiszámításra. Az elhízást BMI>30 kg/m²-ként definiáltuk. Összesen 28 beteg lépte túl ezt a küszöbértéket (17-11) (*1. táblázat*). A klinikai értékelés és a fizikális vizsgálat kiinduláskor, majd a 6. és 12. hónapban történt.

A vaszkuláris patofiziológia, vagyis az FMD, IMT és a PWV, értékelése egy korábbi vizsgálat tárgyát képezte azonos betegpopuláción.¹⁵³ Röviden összefoglalva, az FMD a jobb karon nyugalmi állapot (30 percnyi pihenés) elérése után ultrahang segítségével mért, illetve reaktív hiperaemia kiváltása által (90 másodpercig folyamatosan) rögzített érték százalékos eltéréseként került megállapításra. Az IMT (mm) a lumen első és második echogén vonala közötti 10 mérés szerinti (mind a bal mind a jobb oldalon) távolság átlaga. A PWV (m/s) arteriográf rendszer által a juguláris fossa és a symphysis távolságának hányadosaként került kiszámításra 10 perces nyugalmi állapot után.¹⁵³ Jelen vizsgálatunkban ezen paraméterek nyers adatait statisztikai elemzésekben a vizsgált metabolikus biomarkerek és a vaszkuláris patofiziológia kapcsolatának vizsgálatára használtuk fel. Ezen összefüggéseket korábban nem dolgozta fel más szerző munkacsoportunktól.

3.1.3 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatok alapját képező vérvételre a betegek rutin ellátásából következő rutin vérvétel során került sor szakképzett személyzet által. Ez plusz terhet, beavatkozást nem rótt a betegekre. Minden esetben éhomi vérvétel történt. A későbbi vizsgálatokra kódolt szérummintákat különítettünk el, és azokat a mérések idejéig -70°C-on, ultramélyhűtőben tároltuk. A laboratóriumi vizsgálatok a vérkép, különböző lipidek, PON- illetve ARE-aktivitás, MPO, adipokinek, és CRP meghatározását jelentette minden időpontban, valamint a kiindulási RF és anti-CCP értékeket is.

A vérkép meghatározás minden időpontban rutin laboratóriumi vizsgálat során történt, ami tartalmazta a hemoglobint, hematokrit értékeket, fehérvérsejt számot, vörösvérsejt számot, vérlemezék, neutrophilek és lymphocyták abszolút értékeit. A lipideken belül meghatározásra került a TC, LDL, HDL és TG szint. A vizsgálatok friss szérumból és Cobas c501 autoanalyzerrel történtek (Roche Ltd. Mannheim, Németország).

Az adipokinek közül a szérumból chemerin (ng/ml), leptin (ng/ml) és adiponectin (µg/ml) koncentrációk meghatározása kereskedelmi forgalomban kapható enzimhez kapcsolt immunoszorbens esszé, ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) segítségével történt.¹⁵⁴ A leptin/adiponectin arány, illetve különböző lipidarányok (TC/HDL, LDL/HDL) a kapott eredmények alapján kerültek meghatározásra.

A PON1 PON aktivitás (U/L) meghatározása kinetikus, szemiautomatizált módszer segítségével, paraoxon (O,o-diethyl-O-p-nitrophenyl-phosphate, Sigma Aldrich) szubsztrátot alkalmazva mikrotiter platen történt.^{154,155} A PON1 ARE aktivitása (U/L) phenylacetat szubsztrát (Sigma Aldrich, Merck, Darmstadt, Németország) által került megállapításra, a phenylacetat hidrolízisének 270 nm melletti monitorozásával.^{80,154} A szérumból MPO koncentráció (ng/ml) kommerciális ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) alkalmazásával került meghatározásra, ahol az intra-assay variabilitás 6,6-7,7 CV%, míg az inter-assay variabilitás 6,5-9,4 CV% volt.⁸⁰

A CRP (mg/l) és az IgM RF (IU/ml) szint mérése kvantitatív nefelometriával (Cobas Mira Plus, Roche Diagnostics, Basel, Svájc) CRP illetve RF reagens (Dilab Ltd, Budapest, Magyarország) használatával történt (normál hsCRP: ≤ 5mg/l, normál RF: ≤ 50 IU/ml). Az anti-CCP autoantitestek detektálására második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszt (Euro Diagnostica, Malmö, Svédország; normál: ≤ 25 IU/ml) alkalmazásával került sor.¹⁵³ A mérések a gyártók utasításainak megfelelően történtek.

3.2 MÁSODIK VIZSGÁLAT

3.2.1 Betegek

A 2. vizsgálat keretén belül is a Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszéken zajló betegellátás során megjelenő RA-es betegek képezték a vizsgált betegcsoport alapját. A kutatás előzetes etikai engedélyezés után (56953-0/2015-EKL), a Helsinski-deklarációban foglaltak betartásával történt. A betegbevonás a betegek megfelelő tájékoztatása után, írásos beleegyezésükkel történt. Olyan RA-es betegek bevonására került sor, akik megfeleltek a 2010-es European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) klasszifikációs kritériumoknak, kiinduláskor aktív betegség (DAS28 $>$ 3,2) állt fenn, célzott terápia indítása klinikailag indokolt volt és nem álltak fenn az előre meghatározott kizárási kritériumok. Kizárási kritériumként egyéb gyulladásoz megbetegedés fennállása, infekció, JAK gátlás kontraindikációi, kezeletlen CV megbetegedés, kezeletlen hipertenzió, veseelégtelenség, májelégtelenség és elmúlt 10 évben jelentkező malignitás szerepelt a vizsgálatban.

A 12 hónapon át tartó követéses vizsgálatba összesen 30 RA-es beteg került bevonásra. A betegek vagy célzott terápia naivak voltak (n=16), vagy váltás történt náluk tofacitinib kezelésre az előző biológikum leállítására, majd a megfelelő kimosási periódus után (n=14). A betegek fele (n=15) random módon a napi kétszer 5 mg tofacitinib karba, míg a másik fele (n=15) a napi kétszer 10 mg karba került. A tofacitinib terápia indítása kiinduláskor történt, majd a terápia egy éven át folytatódott. A betegek közül 16 MTX, egy szulfaszalazin, 4 leflunomid, egy MTX+szulfaszalazin, és egy leflunomid+szulfaszalazin bázisterápiában részesült (2. táblázat). A fent említett DMARD-et a betegek a vizsgálat megkezdése előtt legalább egy éve szedték, dózisaikban nem következett be változás a vizsgálat ideje alatt. Noha a betegek többsége korábban kortikoszteroid terápiát kapott, a vizsgálat indulása előtt legalább 3 hónappal és a vizsgálat alatt sem részesültek ilyen kezelésben.

A betegek jellemzőit, demográfiai adatait az alábbi 2. táblázat tartalmazza. A vizsgált betegcsoportban a nemek aránya 27 nő és 3 férfi volt, átlagéletkoruk 52,8 \pm 10,0 év (terjedelem: 27-69). Az átlagos betegségfennállás 7,7 \pm 5,0 év volt (terjedelem: 1-21). A betegek átlagos kiindulási betegségaktivitása (DAS28) 5,05 \pm 0,77 volt (4,80 \pm 0,69 a napi 2x5 mg karban,

5,29±0,79 a 2x10 mg karban). Az átlagos BMI 29,93±6,90 volt. A betegek 80%-a volt RF pozitív (n=24), illetve szintén 80%-uk mutatott ACPA pozitivitást (n=24) (2. táblázat).

2.táblázat: A betegek jellemzői

| Jellemzők | Napi 2x5 mg Tofacitinib | Napi 2x10 mg Tofacitinib | Összesen |
|---|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| n | 15 | 15 | 30 |
| nő:férfi | 14:1 | 13:2 | 27:3 |
| kor (átlag±SD) (terjedelem), év | 52,3±11,4 (27-69) | 53,3±8,8 (34-69) | 52,8±10,0 (27-69) |
| betegségfennállás (átlag±SD) (terjedelem), év | 6,3±4,7 (1-15) | 7,1±4,9 (2-21) | 7,7±5,0 (1-21) |
| dohányzás (jelenlegi) | 4 | 3 | 7 |
| kardiovaszkuláris kórtörténet | 3 | 3 | 6 |
| BMI (átlag±SD), kg/m ² | 28,82±5,63 | 31,03±8,01 | 29,93±6,90 |
| elhízás (BMI > 30 kg/m ²) | 4 | 6 | 10 |
| diabetes mellitus kórtörténete | 1 | 1 | 2 |
| hipertenzió kórtörténete | 5 | 10 | 15 |
| RF pozitívítás, n (%) | 12 (80) | 12 (80) | 24 (80) |
| ACPA pozitívítás, n (%) | 13 (87) | 11 (73) | 24 (80) |
| kiindulási DAS28 (átlag±SD) | 4,80±0,69 | 5,29±0,79 | 5,05±0,77 |
| MTX | 9 | 7 | 16 |
| szulfasalazin | 0 | 1 | 1 |
| leflunomid | 2 | 2 | 4 |
| MTX+szulfasalazin | 1 | 0 | 1 |
| leflunomid+szulfasalazin | 0 | 1 | 1 |

Rövidítések: ACPA, anti-citrullinált protein antitest; BMI, testtömeg index; DAS28, 28-izületet értékelő betegségaktivitási index; MTX, metotrexát; RF, rheumatoid faktor; SD, standard deviáció.

3.2.2 Adatgyűjtés és klinikai értékelés

Részletes kórelőzmény feljegyzése történt. CV anamnézissel, angina pectorisra emlékeztető mellkasi fájdalommal, hipertenzióval, elhízással, diabetes mellitusszal, jelenlegi dohányzással (a vizsgálat előtti két évben) kapcsolatban gyűjtöttünk adatokat. Összesen 6 betegnél volt pozitív CV kórtörténet (3-3 beteg az egyes karokon), 15 betegnél hipertenzió (5-10), 2 betegnél diabetes mellitus (1-1) és 7 betegnél dohányzás (4-3) igazolódott (2. táblázat). A betegségaktivitás a DAS28 által került meghatározásra. A BMI számításával az elhízást BMI>30 kg/m²-ként definiáltuk. Összesen 10 beteg lépte túl ezt a küszöbértéket (4-6) (2. táblázat). A klinikai értékelés és a fizikális vizsgálat kiindulásakor, majd a 6. és 12. hónapban történt.

A vizsgálat során összesen 4 beteg esett ki a vizsgálatból, 2-2 beteg az egyes karokon. A kiesés 6 hónap elteltével, de a vizsgálat vége előtt történt. Két esetben hatástalanság, egy

esetben emelkedett transzamináz szintek és egy esetben külföldre való költözés állt a kiesés háttérében. Ezek fényében összesen 26 beteg fejezte be a vizsgálatot (13-13 beteg az egyes karokon) és került értékelésre.

A vaszkuláris patofiziológia, vagyis az FMD, IMT és a PWV értékelése egy korábbi vizsgálat tárgyát képezte.^{10,153,156} Rövid leírását a fentiekben ismertettük. A tofacitinib terápia hatását ezen paraméterekre egy korábbi publikáció tartalmazza.¹⁵⁶ Jelen vizsgálatunkban ezen paraméterek nyers adatait statisztikai elemzésekben a vizsgált metabolikus biomarkerek és a vaszkuláris patofiziológia kapcsolatának vizsgálatára használtuk fel. Ezen összefüggéseket korábban nem dolgozta fel más szerző munkacsoportunktól.

3.2.3 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatok alapján képező vérvételre a betegek rutin ellátásából következő rutin vérvétel során került sor szakképzett személyzet által. Ez plusz terhet, beavatkozást nem rótt a betegekre. Minden esetben éhomi vérvétel történt. A későbbi vizsgálatokra kódolt szérummintákat különítettünk el és azokat a mérések idejéig -70°C -on, ultramélyhűtőben tároltuk. A laboratóriumi vizsgálatok különböző lipidek, PON1, MPO, TSP-1, adipokinek CRP és We meghatározását jelentette minden időpontban, valamint a kiindulási RF és anti-CCP értékeket is.

A lipideken belül a TC, LDL, HDL, TG, Lp(a), APOA és APOB szint került meghatározásra. A mérések leírása az 1. vizsgálatnál megtörtént.

Az adipokinek közül a szérum chemerin koncentráció (ng/ml) kommercionálisan elérhető ELISA kit (Human Chemerin ELISA kit, Reagent Genie) segítségével került meghatározásra, ahol az intra-assay variabilitás $<8\text{ CV}\%$, míg az inter-assay variabilitás $<10\text{ CV}\%$. A szérum adiponectin, leptin, adiposin és a resistin koncentráció (pg/mL) meghatározása áramláscitometria által gyöngy alapú multiplex vizsgálattal (Human Metabolic Panel 1, 4plex, LEGEND plex, BioLegend) történt, majd az eredmény elemzésére LEGENDplex szoftverrel (8.0-s verzió) került sor. A leptin/adiponectin arány, illetve különböző lipidarányok (TC/HDL, LDL/HDL, APOA/APOB) a kapott eredmények alapján kerültek meghatározásra.

A szérumban PON1 (ng/ml) koncentrációjának meghatározása kommerciálisan elérhető ELISA kit (Human PON1/Paraoxonase 1 ELISA Kit, Reagent Genie) alkalmazásával történt. A szérumban MPO (ng/ml) kommerciálisan elérhető ELISA kit (Human Myeloperoxidase ELISA Kit, Reagent Genie) által került meghatározásra. Illetve a szérumban TSP-1 ($\mu\text{g/mL}$) szint detektálása kommerciális ELISA kit (Human Thrombospondin-1 ELISA Kit, Reagent Genie) segítségével történt. A fent említett ELISA kitek intra-assay variabilitása $<8\text{ CV}\%$, míg inter-assay variabilitása $<10\text{ CV}\%$.

Gyulladásos markerek körében rutinszerű meghatározásra került a vörösvértest süllyedést (mm/h). Emellett a CRP (mg/l) és az IgM RF (IU/ml) meghatározása, illetve az anti-CCP autoantitestek detektálása az 1. vizsgálatnál leírtak alapján történt. A mérések a gyártók utasításainak megfelelően történtek.

4. STATISZTIKAI ELEMZÉS

Mindkét vizsgálatunkban a következőkben leírt statisztikai módszereket alkalmaztuk. A statisztikai elemzés 22.0 SPSS szoftvert (IBM, Armonk, NY, USA) alkalmazásával történt. Az adatok átlag \pm standard deviáció (SD) formájában kerültek leírásra a folytonos változók, és százalékos értékekben a kategorikus változók esetében. Az elemzések során mind paraméteres, mind nem paraméteres próbákat alkalmaztunk. A paraméteres próbák a minták normális eloszlását feltételezik, míg a nem paraméteres próbák végezhetők a normalitás hiányában, kiugró értékek, aszimmetrikus eloszlás esetén.¹⁵⁷ A folytonos változók vizsgálatára páros t-próba és Wilcoxon párosított teszt, míg a nominális változók csoportok közötti összehasonlítására chí-négyzet próba, vagy Fisher-egzakt eljárás alkalmazása történt. Az adatok közötti korrelációk vizsgálata Pearson-féle korreláció, illetve Spearman-féle rangkorreláció használatával történt. A stepwise módszert alkalmazó egy- és többváltozós regressziós analízist alkalmazva meghatározásra kerültek különböző függő és független változók meghatározói, az, hogy a független, magyarázó változó milyen módon hat a függő változó értékére.¹⁵⁷ Itt a β standardizált lineáris koefficiens a két paraméter közötti lineáris összefüggést jelöli, míg a B (+95% konfidencia intervallum [CI]) regressziós koefficiens a függő és független változók közötti független asszociációkat jelöli a változások során. Az ismételt méréses varianciaanalízis (RM-ANOVA) az egyes vizsgált paraméterek időbeli változására ható több paraméter együttes hatásának meghatározása céljából került elvégzésre. Az RM-ANOVA az F-próbát alkalmazva F és p értékeket eredményez. A hatáserősséget a parciális η^2 (éta négyzet) jelöli, amely 0-tól 1-ig terjedő értéket vehet fel, a 0,01 kis, 0,06 közepes, míg a 0,14 nagy hatáserősséget jelent. Az elemzések meghatározott szignifikancia szintje $p < 0,05$, mely alatti eredmények statisztikailag szignifikánsak.

5. EREDMÉNYEK

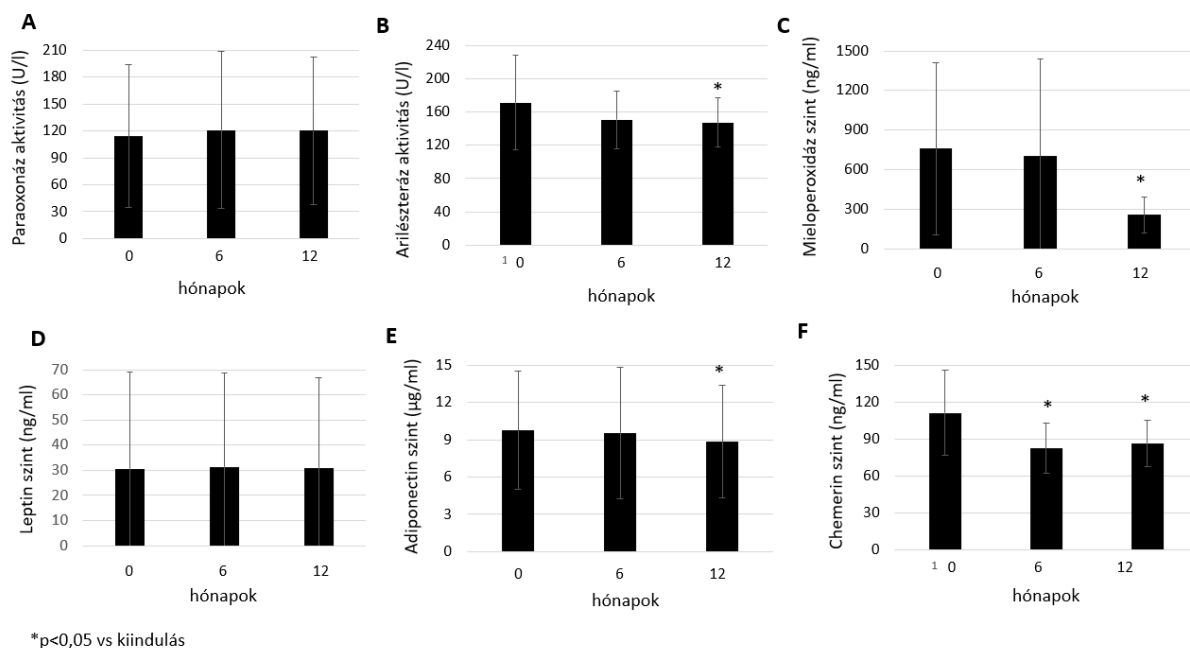
5.1 ELSŐ VIZSGÁLAT

A betegségaktivitás és a gyulladásos paraméterek értékelése azonos betegpopuláción egy korábbi vizsgálat tárgyát képezte. Összességében elmondható, hogy a TNF- α terápia szignifikánsan csökkentette mind a betegségaktivitást (DAS28 és BASDAI tekintetében egyaránt), mind a CRP értékét.^{153,158}

5.1.1 A TNF-gátlás hatása a keringő metabolikus biomarkerekre

A TNF-gátlás hatását megvizsgálva különböző metabolikus paraméterekre az alábbi eredményeket kaptuk (*1. ábra*). Az 53 tagú, RA-es és SPA-s betegekből álló kohorszban a PON-aktivitás csak számszerű emelkedést mutatott 6 ($121,0 \pm 87,4$ U/L; $p=0,107$) és 12 ($120,1 \pm 82,6$ U/L; $p=0,140$) hónappal a kiinduláshoz képest ($114,1 \pm 79,3$ U/L) (*1.A ábra*). A PON1 ARE-aktivitás számszerűen csökkent 6 ($150,9 \pm 34,7$ U/L; $p=0,052$) és szignifikánsan 12 ($147,4 \pm 29,5$ U/L; $p=0,027$) hónappal a kezdethez viszonyítva ($171,4 \pm 56,6$ U/L) (*1.B ábra*). A MPO szintén numerikus csökkenést mutatott 6 ($703,0 \pm 738,1$ ng/ml; $p=0,097$), majd szignifikáns csökkenést 12 ($255,5 \pm 137,3$ ng/ml; $p<0,001$) hónappal a kiinduláshoz hasonlóan ($758,6 \pm 651,4$ ng/ml) (*1.C ábra*). Az adipokinek közül, a leptin szint csupán elenyésző változást mutatott 6 ($31,4 \pm 37,4$ ng/ml; $p=0,642$) és 12 ($31,0 \pm 35,9$ ng/ml; $p=0,918$) hónappal a kezdethez képest ($30,6 \pm 38,7$ ng/ml) (*1.D ábra*). Az adiponectin szintje változatlan maradt 6 hónapnál ($9,54 \pm 5,29$ μ g/ml; $p=0,405$), de szignifikáns csökkenést mutatott 12 ($8,85 \pm 4,53$ μ g/ml; $p=0,013$) hónappal a kiinduláshoz viszonyítva ($9,74 \pm 4,75$ μ g/ml) (*1.E ábra*). A meghatározott leptin/adiponectin arány nem mutatott időbeli változást (az adatok nem kerülnek bemutatásra). A chemerin szint szignifikáns csökkenést mutatott mind 6 ($82,6 \pm 20,6$ ng/ml; $p<0,001$), mind 12 ($86,7 \pm 19,9$ ng/ml; $p<0,001$) hónappal a kezdethez képest ($111,3 \pm 34,7$ ng/ml) (*1.F ábra*).

A lipid frakciókban (TC, HDL, LDL, TG), illetve a lipid arányokban (TC/HDL, LDL/HDL) a kiindulási időpont és a 12 hónap eltelte között nem volt megfigyelhető változás (az adatok nem kerülnek bemutatásra).



1.ábra. Az egy éven át tartó anti-TNF terápia hatása a PON1 PON-aktivitására (A), ARE-aktivitására (B), a MPO (C), a leptin (D), az adiponectin (E), és a chemerin (F) szintre vegyes RA-s és SPA-s betegpopulációban (n=53). A csillagok a szignifikáns változásokat ($p<0,05$), míg a 0, 6 és 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

5.1.2 A metabolikus biomarkerek összefüggései klinikai paraméterekkel, vaszkuláris patofiziológiával és egyéb paraméterekkel

Az egyszerű korrelációs analízis számos összefüggést eredményezett a lipidek, adipokinek, egyéb metabolikus paraméterek, illetve a klinikai paraméterek és vaszkuláris patofiziológia között. Az adatok terjedelmi megfontolások miatt nem kerülnek részletes bemutatásra (3. táblázat). Általánosságban, a lipidek és a lipid arányok különféle korrelációkat mutattak a korrall, betegségfennállással, betegségaktivitással, CRP-nel, IMT-gal és PWV-gel ($p<0,05$). Érdekes módon az IMT és az LDL, illetve lipid arányok között negatív kapcsolatot találtunk ($p<0,05$). A PON- és ARE-aktivitás, valamint a MPO szintén különféle összefüggéseket mutatott a korrall, betegségfennállással, CRP-nel, IMT-gal és PWV-gel ($p<0,05$). A PON- és ARE-aktivitás pozitív korrelációt mutatott az FMD-val, ugyanakkor negatív a betegségfennállással, a CRP-nel, IMT-gal és PWV-gel ($p<0,05$). A MPO pozitívan korrelált a CRP-nel, IMT-gal és PWV-gel ($p<0,05$). Az adipokinek közül, az adiponectin a korrall és PWV-gel, a leptin a korrall, betegségaktivitással, CRP-nel, IMT-gal és PWV-gel,

a leptin/adiponectin arány PWV-gel, míg a chemerin a CRP-nel mutatott kapcsolatot ($p < 0,05$) (3. táblázat).

3. táblázat: Metabolikus biomarkerek szignifikáns korrelációi más paraméterekkel*

| Metabolikus biomarker | Egyéb paraméter |
|-----------------------|---|
| lipidek | kor, betegségfennállás, DAS28/BASDAI, CRP, IMT, PWV |
| lipid indexek | kor, betegségfennállás, DAS28/BASDAI, CRP, IMT, PWV |
| PON-aktivitás | kor, betegségfennállás, CRP, IMT, PWV, FMD |
| ARE-aktivitás | kor, betegségfennállás, CRP, IMT, PWV, FMD |
| MPO | kor, betegségfennállás, CRP, IMT, PWV |
| adiponectin | kor, PWV |
| leptin | kor, DAS28/BASDAI, CRP, IMT, PWV |
| chemerin | CRP |
| leptin/adiponectin | PWV |

*További részletek a szövegben. Rövidítések: ARE, arileszteráz; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis betegségaktivitás index; CRP, C-reaktív protein; DAS28, 28-izületet értékelő betegségaktivitási index; FMD, áramlás-mediált vazodilatáció; IMT, intima-media vastagság; MPO, mieloperoxidáz; PON1, paraoxonáz1; PWV, pulzus-hullám terjedési sebesség.

A metabolikus markerek kategorikus (bináris) változókkal történő korrelációs elemzéseit tekintve az elhízás alacsonyabb HDL szinttel, magasabb TC/HDL aránnyal, magasabb leptin, alacsonyabb adiponectin szinttel és magasabb leptin/adiponectin aránnyal mutatott összefüggést ($p < 0,05$). A pozitív CV anamnézis alacsonyabb PON- és ARE-aktivitással, illetve magasabb leptin szinttel mutatott kapcsolatot ($p < 0,05$) (az adatok nem kerülnek bemutatásra).

Az egy- és többváltozós regressziós analízis az IMT, PWV és FMD független metabolikus tényezőinek meghatározása céljából történt (4.A táblázat). Emellett a különféle metabolikus paraméterek független meghatározói is az elemzés tárgyát képezték (4.B táblázat). Az egyváltozós regressziós analízisben az IMT pozitívan korrelált a TG-del és leptinnel, míg a MPO-zal inverz módon ($p < 0,05$). A PWV és az TC, LDL, TG, leptin, illetve leptin/adiponectin arány változatos pozitív, míg a PWV és az ARE-aktivitás inverz összefüggést mutatott ($p < 0,05$). Az FMD pedig negatív kapcsolatban állt a TG-del ($p < 0,05$) (4.A táblázat). A többváltozós regressziós analízis alátámasztotta az IMT és TG, illetve MPO, valamint a PWV és TC, ARE-aktivitás, illetve leptin kapcsolatát ($p < 0,05$) (4.A táblázat).

Az egyváltozós regressziós analízis a metabolikus paraméterek tekintetében az alábbi eredményeket mutatta (4.B táblázat). Az TC és LDL a PWV-gel mutatott összefüggést ($p < 0,05$). A HDL pozitívan korrelált az életkorral, CV kórtörténettel, betegségfennállással és az IMT-gal, míg inverz módon a CRP-nel és az elhízással ($p < 0,05$). A TG a kiindulási időpontban negatív összefüggést mutatott a betegségaktivitással, míg a kezelés után pozitív összefüggést a CRP-nel ($p < 0,05$). A TG ezenkívül fordított összefüggésben állt az FMD-val ($p < 0,05$). A PON-aktivitás és az életkor, CV kórtörténet, illetve IMT, míg az ARE-aktivitás és az életkor, CV kórtörténet és PWV inverz korrelációt mutatott ($p < 0,05$). Az adipokinek közül a leptin pozitívan korrelált az életkorral, CV kórtörténettel, elhízással, betegségaktivitással, CRP-nel, IMT-vel és PWV-gel ($p < 0,05$). Az adiponectin pozitív összefüggést mutatott az életkorral, és inverz összefüggést az elhízással. A leptin/adiponectin arány és az elhízás, illetve PWV, míg a chemerin és a CRP pozitív kapcsolatát találtuk ($p < 0,05$) (4.B táblázat). Ezek közül a korrelációk közül a többváltozós regressziós analízis alátámasztotta a HDL korrall, elhízással, betegségfennállással és CRP-nel; a PON-aktivitás korrall; az ARE-aktivitás korrall; a leptin elhízással, IMT-vel, illetve PWV-vel; valamint az adiponectin, illetve a leptin/adiponectin arány elhízással történő összefüggését ($p < 0,05$) (4.B táblázat).

4.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*

A. A vaszkuláris patofiólógiát meghatározó metabolikus biomarkerek

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|----------------|-----------------------|---------------------|--------|--------|-----------------|----------------------|--------|--------|-------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| IMT-0 | Leptin-0 | 0,372 | 0,015 | 0,001 | 0-0,002 | | | | |
| | Leptin-6 | 0,361 | 0,019 | 0,001 | 0-0,002 | | | | |
| | Leptin-12 | 0,381 | 0,013 | 0,001 | 0-0,002 | | | | |
| IMT-6 | Triglicerid-0 | 0,348 | 0,018 | 0,062 | 0,011-0,113 | 0,342 | 0,012 | 0,064 | 0,015-0,114 |
| | MPO-0 | -0,378 | 0,001 | 0 | | -0,382 | 0,006 | 0 | |
| | MPO-6 | -0,294 | 0,042 | 0 | | | | | |
| PWV-0 | TC-0 | 0,436 | 0,004 | 0,763 | 0,266-1,3 | 0,436 | 0,004 | 0,763 | 0,266-1,3 |
| | LDL-0 | 0,360 | 0,019 | 0,665 | 0,115-1,216 | | | | |
| | ARE-0 | -0,338 | 0,030 | -0,011 | -0,021- -0,001 | | | | |
| PWV-6 | ARE -0 | -0,359 | 0,014 | -0,010 | -0,018- -0,002 | -0,255 | 0,005 | -0,007 | -0,014-0 |
| | ARE -6 | -0,301 | 0,042 | -0,015 | -0,029- -0,001 | | | | |
| | Leptin-0 | 0,435 | 0,002 | 0,020 | 0,007-0,032 | | | | |
| | Leptin-6 | 0,545 | <0,001 | 0,024 | 0,013-0,035 | 0,490 | <0,001 | 0,021 | 0,010-0,030 |
| | Leptin-12 | 0,519 | <0,001 | 0,024 | 0,012-0,035 | | | | |
| | Leptin/Adiponectin-6 | 0,968 | 0,011 | 0,121 | 0,029-0,212 | | | | |
| | Leptin/Adiponectin-12 | 0,312 | 0,033 | 0,089 | 0,008-0,170 | | | | |
| PWV-12 | Triglicerid-0 | 0,344 | 0,017 | 1,289 | 0,246-2,331 | | | | |
| FMD-6 | Triglicerid-6 | -0,291 | 0,040 | -2,214 | -4,424 - -0,004 | | | | |

4.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*

(táblázat folytatása)

B. A metabolikus biomarkereket meghatározó független tényezők

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|----------------|---------------------|---------------------|--------|---------|------------------|----------------------|--------|---------|----------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| TC-0 | PWV-0 | 0,436 | 0,004 | 0,242 | 0,082-0,402 | | | | |
| TC-6 | PWV-0 | 0,471 | 0,002 | 0,324 | 0,130-0,518 | | | | |
| TC-12 | PWV-0 | 0,339 | 0,028 | 0,190 | 0,021-0,358 | | | | |
| HDL-0 | kor | 0,291 | 0,035 | 0,010 | 0,001-0,020 | 0,289 | 0,022 | 0,010 | 0,001-0,018 |
| | CRP-0 | -0,319 | 0,020 | -0,008 | -0,015- -0,001 | -0,404 | 0,001 | -0,010 | -0,016- -0,004 |
| | CV K | 0,320 | 0,024 | 0,272 | 0,038-0,506 | | | | |
| | elhízás | -0,413 | 0,003 | -0,343 | -0,563- -0,123 | -0,319 | 0,003 | -0,319 | -0,521- -0,118 |
| HDL-6 | kor | 0,317 | 0,021 | 0,012 | 0,002-0,023 | | | | |
| | betegségfennállás | 0,437 | 0,001 | 0,026 | 0,011-0,041 | 0,437 | 0,001 | 0,026 | 0,011-0,041 |
| | IMT-0 | 0,335 | 0,030 | 1,886 | 0,189-3,583 | | | | |
| | CV K | 0,338 | 0,016 | 0,318 | 0,061-0,575 | | | | |
| | elhízás | -0,399 | 0,004 | -0,367 | -0,612- -0,122 | | | | |
| HDL-12 | kor | 0,437 | 0,001 | 0,018 | 0,008-0,028 | 0,370 | 0,006 | 0,015 | 0,004-0,025 |
| | betegségfennállás | 0,377 | 0,005 | 0,024 | 0,007-0,040 | | | | |
| | elhízás | -0,369 | 0,008 | -0,361 | -0,625- -0,097 | -0,281 | 0,034 | -0,275 | -0,528- -0,021 |
| | CV K | 0,341 | 0,015 | 0,331 | 0,066-0,596 | | | | |
| LDL-0 | PWV-0 | 0,360 | 0,019 | 0,195 | 0,034-0,357 | | | | |
| LDL-6 | PWV-0 | 0,468 | 0,002 | 0,271 | 0,108-0,435 | | | | |
| LDL-12 | PWV-0 | 0,426 | 0,005 | 0,213 | 0,069-0,358 | | | | |
| TG-0 | betegségaktivitás-0 | -0,403 | 0,005 | -0,211 | -0,355- -0,067 | | | | |
| TG-6 | FMD-6 | -0,291 | 0,040 | -0,038 | -0,077-0 | | | | |
| TG-12 | CRP-6 | 0,742 | <0,001 | 0,105 | 0,078-0,132 | | | | |
| | CRP-12 | 0,389 | 0,004 | 0,069 | 0,023-0,115 | | | | |
| PONI-0 | kor | -0,317 | 0,021 | -2,082 | -3,835- -0,329 | | | | |
| PONI-6 | kor | -0,386 | 0,004 | -2,736 | -4,676- -0,916 | -0,386 | 0,004 | -2,736 | -4,676- -0,916 |
| | IMT-0 | -0,320 | 0,039 | -0,063 | -0,121- -0,004 | | | | |
| | CV K | -0,301 | 0,034 | -53,999 | -103,686- -4,312 | | | | |
| PONI-12 | kor | -0,383 | 0,005 | -2,626 | -4,404- -0,848 | -0,383 | 0,005 | -2,626 | -4,404- -0,848 |
| | CV K | -0,276 | 0,050 | -46,751 | -93,96-0,459 | | | | |
| ARE-0 | kor | -0,372 | 0,007 | -1,768 | -3,020- -0,516 | -0,372 | 0,007 | -1,768 | -3,020- -0,516 |
| | PWV | -0,338 | 0,030 | -10,126 | -19,248- -1,005 | | | | |
| | CV K | -0,322 | 0,024 | -37,454 | -69,749- -5,160 | | | | |
| ARE-6 | kor | -0,376 | 0,006 | -1,092 | -1,860- -0,323 | -0,376 | 0,006 | -1,092 | -1,860- -0,323 |
| | PWV-6 | -0,301 | 0,042 | -6,180 | -12,138- -0,222 | | | | |
| | CV K | -0,353 | 0,013 | -24,614 | -43,729- -5,499 | | | | |
| ARE-12 | CV K | -0,297 | 0,038 | -16,903 | -32,840- -0,967 | | | | |
| Leptin-0 | kor | 0,276 | 0,045 | 0,887 | 0,019-1,754 | | | | |
| | IMT-0 | 0,372 | 0,015 | 160,2 | 32,464-287,8 | 0,378 | 0,009 | 162,8 | 42,652-283,0 |
| | elhízás | 0,375 | 0,007 | 29,612 | 8,380-50,844 | 0,345 | 0,017 | 25,668 | 4,914-46,422 |
| | CV K | 0,280 | 0,049 | 21,946 | 0,116-43,776 | | | | |
| Leptin-6 | betegségaktivitás-6 | 0,322 | 0,020 | 11,664 | 1,932-21,396 | | | | |
| | IMT-0 | 0,361 | 0,019 | 156,9 | 27,293-286,6 | 0,282 | <0,001 | 122,843 | 22,469-223,216 |
| | PWV-6 | 0,545 | <0,001 | 12,342 | 6,648-18,036 | 0,452 | <0,001 | 10,152 | 4,946-15,358 |
| | elhízás | 0,455 | 0,001 | 34,121 | 14,733-53,508 | 0,405 | 0,001 | 30,407 | 13,314-47,499 |
| | CV K | 0,317 | 0,025 | 23,594 | 3,095-44,094 | | | | |

4.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*
(táblázat folytatása)

B. A metabolikus biomarkereket meghatározó független tényezők (folytatás)

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------------|--------|--------|----------------|----------------------|--------|--------|----------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| Leptin-12 | aktivitás-12 | 0,277 | 0,006 | 13,124 | 3,972-22,276 | | | | |
| | CRP-12 | 0,369 | 0,006 | 1,745 | 0,511-2,979 | | | | |
| | IMT-0 | 0,381 | 0,013 | 162,6 | 36,488-288,8 | 0,307 | 0,003 | 27,713 | 10,345-45,081 |
| | PWV-6 | 0,519 | <0,001 | 11,372 | 5,752-16,992 | 0,425 | 0,001 | 9,373 | 4,083-14,662 |
| | elhízás | 0,427 | 0,002 | 31,163 | 12,026-50,300 | 0,376 | 0,003 | 27,713 | 10,345-45,081 |
| | CV K | 0,315 | 0,016 | 22,780 | 2,834-42,727 | | | | |
| Adiponectin-0 | | 0,286 | 0,038 | 0,113 | 0,007-0,219 | | | | |
| | elhízás | -0,519 | <0,001 | -4,887 | -7,223- -2,552 | -0,519 | <0,001 | -4,887 | -7,223- -2,552 |
| Adiponectin-6 | elhízás | -0,497 | <0,001 | -5,241 | -7,899- -2,583 | | | | |
| Adiponectin-12 | kor | 0,348 | 0,011 | 0,134 | 0,032-0,235 | | | | |
| | elhízás | -0,495 | <0,001 | -4,573 | -6,900- -2,246 | -0,495 | <0,001 | -4,573 | -6,900- -2,246 |
| Leptin/Adiponectin-6 | PWV-6 | 0,368 | 0,011 | 1,121 | 0,270-1,972 | | | | |
| | elhízás | 0,509 | <0,001 | 5,286 | 2,689-7,884 | 0,509 | <0,001 | 5,286 | 2,689-7,884 |
| Leptin/adiponectin-12 | PWV-6 | 0,312 | 0,033 | 1,095 | 0,094-2,096 | | | | |
| | elhízás | 0,046 | 0,001 | 5,210 | 2,293-8,128 | 0,046 | 0,001 | 5,210 | 2,293-8,128 |
| Chemerin-0 | CRP-0 | 0,378 | 0,005 | 0,767 | 0,239-1,295 | | | | |
| Chemerin-6 | CRP-0 | 0,320 | 0,020 | 0,385 | 0,064-0,706 | | | | |
| | CRP-6 | 0,523 | <0,001 | 1,131 | 0,612-1,649 | | | | |

*Csak szignifikás eredményeket tartalmaz a táblázat. A táblázatban leírt eredmények részletesebbek a szövegben összefoglalt eredményeknél, azok terjedelmi megfontolások és könnyebb olvashatóság miatt röviden próbálja összefoglalni az egyes változók esetében tapasztalt összefüggéseket. Rövidítések: ARE, arileszteráz; BASDAI, Bath ankylosing spondylitis betegségaktivitás index; CRP, C-reaktív protein; CV K, kardiovaszkuláris kórtörténet; DAS28, 28-ízületet értékelő betegségaktivitási index; FMD, áramlás-mediált vazodilatáció; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; IMT, intima-media vastagság; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; MPO, mieloperoxidáz; PON1, paraoxonáz1; PWV, pulzus-hullám terjedési sebesség; TC, összkoleszterin; TG, triglicerid. A 0, 6 és 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

Végezetül az RM-ANOVA analízis, melynek célja a kiindulási időpont és a kezelés 12 hónapja között bekövetkező változások kombinált meghatározóinak elemzése volt, különös tekintettel a metabolikus paraméterekben bekövetkező változásokra, az alábbi táblázatban összefoglalt eredményeket mutatta (5. táblázat). Csak a szignifikáns eredmények kerülnek bemutatásra. A metabolikus paraméterek közül az TC időbeli változását a kezelés és az emelkedett kiindulási leptin ($p=0,039$), a HDL időbeli változását a kezelés és az alacsonyabb kezdeti CRP szint ($p=0,016$), a TG időbeli változását a kezelés és a magasabb leptin/adiponectin arány ($p=0,014$), míg az ARE-aktivitás időbeli változását az alacsonyabb betegségaktivitás határozta meg ($p=0,046$). A vaszkuláris paraméterek közül az IMT időbeli változását a kezelés és magasabb kiindulási chemerin szint határozta meg ($p=0,003$) (5. táblázat). Egyéb elemzett

paraméterek tekintetében az elemzés nem mutatott szignifikáns eredményeket, így azok nem kerültek bemutatásra.

5. táblázat: Az ismételt méréses varianciaanalízis (RM-ANOVA) általános lineáris modelljének szignifikáns eredményei, melyek a kezelés és más független változók hatásait mutatják a metabolikus paraméterekre, mint függő változókra*

| Függő változók | Hatás | F | p | Parciális η^2 |
|-----------------------|---|----------|----------|--------------------------------------|
| <i>TC 0-12</i> | <i>Kezelés * Leptin-0</i> | 4,475 | 0,039 | 0,081 |
| <i>HDL 0-12</i> | <i>Kezelés * CRP-0 (inv)</i> | 4,499 | 0,016 | 0,153 |
| <i>TG 0-12</i> | <i>Kezelés * Leptin/adiponectin arány-0</i> | 6,469 | 0,014 | 0,115 |
| <i>ARE 0-12</i> | <i>Kezelés * DAS28/BASDAI-0 (inv)</i> | 3,315 | 0,046 | 0,131 |
| <i>IMT 0-12</i> | <i>Kezelés * Chemerin-0</i> | 6,933 | 0,003 | 0,262 |

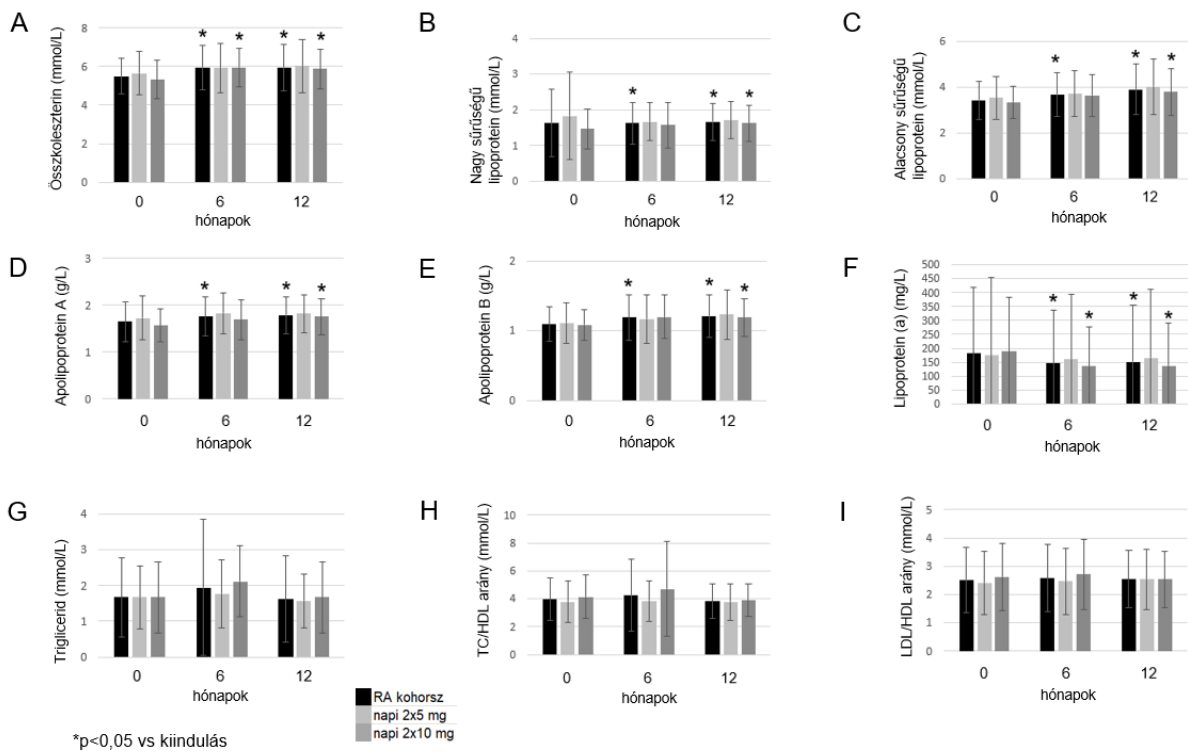
*Csak szignifikáns eredményeket tartalmaz a táblázat. Rövidítések: BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis betegségaktivitás index; DAS28, 28-izületet értékelő betegségaktivitási index; CRP, C-reaktív protein; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; TC, összkoleszterin; TG, triglicerid; ARE, arileszteráz; IMT, intima-media vastagság; inv, inverz összefüggés; RM-ANOVA; ismételt méréses varianciaanalízis. A 0, 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 12. hónapját jelölik.

5.2 MÁSODIK VIZSGÁLAT

Az első vizsgálathoz hasonlóan a betegségaktivitás és a gyulladásos paraméterek értékelése azonos betegpopuláción szintén egy korábbi vizsgálat tárgyát képezte. Összességében elmondható, hogy a JAK-gátló tofacitinib szignifikánsan csökkentette mind a betegségaktivitást, mind a CRP értékét (a teljes RA-s kohorsz, és az egyes karok esetében egyaránt).^{159,160}

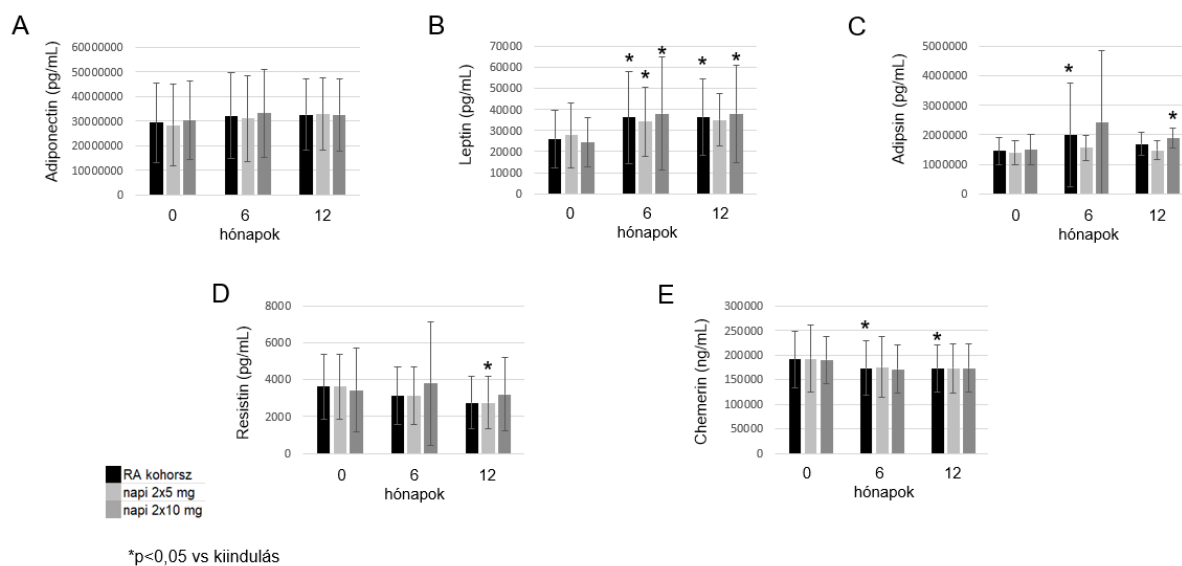
5.2.1 A tofacitinib terápia hatása a keringő metabolikus biomarkerekre

A tofacitinib terápia hatását vizsgálva az alábbi eredményeket kaptuk (2.ábra, 3.ábra, 4.ábra). A RA-es betegekből álló kohorszban a lipidek tekintetében az TC szignifikánsan emelkedett 6 ($5,95 \pm 1,15$ mmol/L; $p=0,003$) és 12 ($5,95 \pm 1,20$ mmol/L; $p=0,007$) hónappal a kiinduláshoz képest ($5,49 \pm 0,92$ mmol/L) (2.A ábra). A HDL szignifikáns csökkenést mutatott 6 hónappal ($1,62 \pm 0,58$ mmol/L; $p=0,047$), azonban szignifikáns emelkedést mutatott 12 hónappal ($1,66 \pm 0,51$ mmol/L; $p=0,004$) a kezdethez viszonyítva ($1,64 \pm 0,95$ mmol/L) (2.B ábra). Az LDL szignifikánsan emelkedett 6 ($3,67 \pm 0,95$ mmol/L; $p=0,039$) és 12 ($3,90 \pm 1,12$ mmol/L; $p=0,003$) hónappal a kiinduláshoz hasonlítva ($3,43 \pm 0,83$ mmol/L), illetve szignifikánsan emelkedett 6 és 12 hónap között is ($p=0,035$) (2.C ábra). Az APOA szintén szignifikáns emelkedést mutatott 6 ($1,76 \pm 0,42$ g/L; $p=0,024$) és 12 ($1,79 \pm 0,39$ g/L; $p=0,001$) hónappal a kezdethez képest ($1,65 \pm 0,42$ g/L) (2.D ábra). Az APOB szignifikánsan emelkedett 6 ($1,19 \pm 0,33$ g/L; $p=0,022$) és 12 ($1,21 \pm 0,31$ g/L; $p=0,006$) hónappal a kiinduláshoz viszonyítva ($1,09 \pm 0,25$) (2.E ábra). A Lp(a) szignifikáns csökkenést mutatott 6 ($147,53 \pm 190,27$ mg/L; $p=0,013$) és 12 ($150,80 \pm 202,29$ mg/L; $p=0,024$) hónappal a kezdethez hasonlítva ($181,20 \pm 237,81$ mg/L) (2.F ábra). A TG, valamint a lipid arányokban (TC/HDL, LDL/HDL) nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a kiindulás és a kezelés 12 hónapja között (2.G, 2.H és 2.I ábra). Habár a napi 2x5 mg karon nem volt megfigyelhető szignifikáns változás (az adatok nem kerülnek bemutatásra), a 2x10 mg karon a teljes RA-es kohorszhoz hasonló változások voltak tapasztalhatók (az adatok nem kerülnek bemutatásra) (2.ábra).



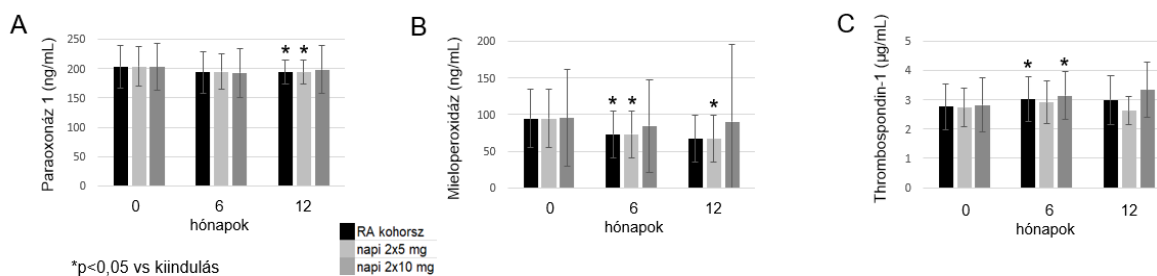
2.ábra. Az egy éven át tartó tofacitinib terápia hatása az összkoleszterin (A), a nagy sűrűségű lipoprotein (B), az alacsony sűrűségű lipoprotein (C), az apolipoprotein A (D), az apolipoprotein B (E), a lipoprotein(a) (F) és a triglicerid (G) szintre, a TC/HDL és az LDL/HDL arányra a RA-es kohorszban (n=26), a napi 2x5 mg (n=13), illetve 2x10 mg karokon (n=13). A csillagok a szignifikáns változásokat ($p < 0,05$), míg a 0, 6 és 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

Az adipokinek közül az adiponectin csak számszerű emelkedést mutatott 6 és 12 hónappal a kiinduláshoz képest (3.A ábra). A leptin szignifikánsan emelkedett 6 ($36196,97 \pm 21952,19$ pg/mL; $p = 0,001$) és 12 ($36467,00 \pm 18219$ pg/mL; $p = 0,003$) hónappal a kezdethez viszonyítva ($26071,51 \pm 13592,91$ pg/mL) (3.B ábra). Az adiposin szignifikáns emelkedést mutatott 6 ($1995901,98 \pm 1772069,37$ pg/mL; $p = 0,030$) hónappal, de csak számszerű emelkedést 12 ($1680141,92 \pm 390567,84$ pg/mL; $p = 0,124$) hónappal a kiinduláshoz hasonlítva ($1447195,50 \pm 463232,82$ pg/mL) (3.C ábra). A resistin csak számszerű csökkenést mutatott 6 és 12 hónappal a kezdethez képest (3.D ábra). A chemerin pedig szignifikánsan csökkent 6 ($173193,33 \pm 54900,17$ ng/mL; $p = 0,024$) és 12 ($172965,38 \pm 48647,12$ ng/mL; $p = 0,040$) hónappal a kiinduláshoz viszonyítva ($191196,67 \pm 57747,70$ ng/mL) (3.E ábra). A napi 2x5 mg, illetve 2x10 mg karokon a teljes RA-es kohorszhoz hasonló változásokat tapasztaltunk (az adatok nem kerülnek bemutatásra) (3. ábra).



3.ábra. Az egy éven át tartó tofacitinib terápia hatása az adiponectin (A), a leptin (B), az adipsin (C), a resistin (D) és a chemerin (E) szintre a RA-es kohorszban (n=26), a napi 2x5 mg (n=13), illetve 2x10 mg karokon (n=13). A csillagok a szignifikáns változásokat jelölik ($p < 0,05$), míg a 0, 6 és 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

Az egyéb vizsgált paraméterek vonatkozásában a PON1 szint csak számszerű csökkenést mutatott 6 hónappal ($193,79 \pm 35,71$ ng/mL; $p=0,079$), de szignifikáns csökkenést 12 hónappal a kezdethez képest ($194,10 \pm 19,86$ ng/mL; $p=0,040$) hónappal a kezdethez képest ($203,21 \pm 36,05$ ng/mL) (4.A ábra). A MPO szignifikánsan csökkent 6 ($73,27 \pm 31,54$ ng/mL; $p=0,028$), de csak számszerűen 12 ($66,80 \pm 31,84$ ng/mL; $p=0,058$) hónappal a kiinduláshoz viszonyítva ($94,46 \pm 39,89$ ng/mL) (4.B ábra). A TSP-1 szignifikáns emelkedést mutatott 6 ($3,02 \pm 0,77$ μ g/mL; $p=0,009$), de csak számszerű emelkedést 12 hónappal ($2,99 \pm 0,82$ μ g/mL; $p=0,182$) a kezdethez képest ($2,77 \pm 0,78$ μ g/mL) (4.C ábra). A napi 2x5 mg, illetve 2x10 mg karokon a teljes RA-es kohorszhoz hasonló változásokat tapasztaltunk (az adatok nem kerülnek bemutatásra) (4.ábra).



4.ábra. Az egy éven át tartó tofacitinib terápia hatása a paraoxonáz 1 (A), a mieloperoxidáz (B) és a thrombospondin-1 (C) szintre a RA-es kohorszban (n=26), a napi 2x5 mg (n=13) és 2x10 mg karokon (n=13). A csillagok a szignifikáns változásokat jelölik ($p < 0,05$), míg a 0, 6 és 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

5.2.2 A metabolikus biomarkerek összefüggései klinikai paraméterekkel, vaszkuláris patofiziológiával és egyéb paraméterekkel

Az egyszerű korrelációs analízis számos összefüggést eredményezett a metabolikus paraméterek, illetve a klinikai paraméterek és vaszkuláris patofiziológiai eltérések között. Az adatok terjedelmi megfontolások miatt nem kerülnek részletes bemutatásra (6. táblázat). A teljes RA-es betegkohorsz, valamint az egyes karok esetében egyaránt történt korrelációs analízis. Nem tárgyalva minden korrelációt az alábbi összefüggések voltak megfigyelhetők a teljes RA-es kohorsz tekintetében. A kiindulási BMI és a betegségaktivitás, CRP, We, FMD, PWV, leptin, resistin, PON1, illetve MPO pozitív, míg a BMI és a TC, HDL, illetve APOA negatív kapcsolatot mutatott ($p < 0,05$). Általánosságban elmondható, hogy a lipidek és lipid arányok különféle korrelációkat mutattak más lipidekkel, lipid arányokkal, adipokinekkal, egyéb metabolikus paraméterekkel, illetve klinikai és vaszkuláris paraméterekkel ($p < 0,05$) (6. táblázat).

Az adipokinek közül az adiponectin, az adipsin, a leptin és a chemerin egyaránt korrelált a korrallal ($p < 0,05$). A leptin és a resistin pozitív, míg az adiponectin inverz korrelációt mutatott a CRP-nel ($p < 0,05$). A leptin és a resistin összefüggőt a BMI-szel ($p < 0,05$). Az adiponectin pozitív, míg a chemerin negatív kapcsolatban állt az IMT-gal ($p < 0,05$). Az adipsin és a resistin a PWV-gel, a leptin az FMD-val, míg az adipsin az FMD-val is korrelációt mutatott ($p < 0,05$). Az adiponectin, a leptin és a resistin pozitív összefüggést mutatott az adipsinnel ($p < 0,05$). Emellett a leptin a resistinnel, az adipsin pedig a leptinnel, az adiponectinnel és a resistinnel mutatott kapcsolatot ($p < 0,05$). Az adiponectin és TSP-1, illetve PON1; az adipsin és TSP-1, PON1, illetve MPO; a resistin és a PON1, illetve MPO, a leptin és a PON1, valamint a chemerin

és a TSP-1 korrelált ($p < 0,05$). Mindemellett az adiponectin és a HDL, APOA, APOA/APOB pozitív, míg az adiponectin és a TG, TC/HDL, LDL/HDL és anti-CCP negatív összefüggést mutatott ($p < 0,05$). A leptin inverz módon korrelált az TC-nel, az adiposin pedig az RF-ral ($p < 0,05$). A resistin pozitív kapcsolatban állt a betegségaktivitással, We-nel, RF-ral és leptinnel, azonban fordított irányú kapcsolatban az TC-nel és APOA-val ($p < 0,05$). A chemerin és az LDL, APOB és LDL/HDL pozitívan korrelált ($p < 0,05$) (6. táblázat).

Az egyéb paraméterek között a TSP-1 és a HDL, APOA, adiponectin, adiposin, chemerin, illetve PON1 pozitív, míg a TSP-1 és a betegségaktivitás, TG, TC/HDL, LDL/HDL, RF, illetve We inverz korrelációt mutatott ($p < 0,05$). A MPO korrelált a BMI-szel, CRP-nel, Lp(a)-val, adiposinnal, resistinnel, PON1-gyel és PWV-gel ($p < 0,05$). A PON1 és a kor, BMI, adiponectin, adiposin, leptin, resistin, TSP-1, illetve MPO pozitív, míg a PON1 és a TC/HDL, LDL/HDL, anti-CCP, illetve RF negatív összefüggést mutatott ($p < 0,05$) (6. táblázat).

6. táblázat: Metabolikus biomarkerek szignifikáns korrelációi más paraméterekkel*

| Metabolikus biomarker | Egyéb paraméter |
|-----------------------|--|
| BMI | TC, HDL, APOA, leptin, resistin, PON1, MPO, DAS28, CRP, We, FMD, PWV |
| lipidek | lipidek, lipid indexek, adipokinek, PON1, MPO, TSP-1, klinikai és vaszkuláris paraméterek |
| lipid indexek | lipidek, lipid indexek, adipokinek, PON1, MPO, TSP-1, klinikai és vaszkuláris paraméterek |
| Adiponectin | TG, HDL, APOA, APOA/APOB, TC/HDL, LDL/HDL, adiposin, TSP-1, PON1, kor, CRP, anti-CCP, IMT |
| Adipsin | leptin, adiponectin, resistin, TSP-1, PON1, MPO, kor, RF, PWV, FMD |
| Leptin | TC, adiposin, resistin, PON1, kor, CRP, BMI, FMD |
| Chemerin | LDL, APOB, LDL/HDL, TSP-1, kor, IMT |
| Resistin | TC, APOA, adiposin, leptin, PON1, MPO, BMI, DAS28, We, RF, CRP, PWV |
| TSP-1 | HDL, TG, TC/HDL, LDL/HDL, APOA, adiponectin, adiposin, chemerin, PON1, DAS28, RF, We |
| MPO | Lp(a), adiposin, resistin, PON1, BMI, CRP, PWV |
| PON1 | TC/HDL, LDL/HDL, adiponectin, adiposin, leptin, resistin, TSP-1, MPO, kor, BMI, anti-CCP, RF |

*További részletek a szövegben. Rövidítések: APOA, apolipoprotein A; APOB, apolipoprotein B; ARE, arileszteráz; BMI, testtömeg index; anti-CCP, anti-citrullinált protein antitest; CRP, C-reaktív protein; DAS28, 28-ízületet értékelő betegségaktivitási index; FMD, áramlás-mediált vazodilatáció; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; IMT, intima-media vastagság; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; Lp(a), lipoprotein(a); MPO, mieloperoxidáz; PON1, paraoxonáz1; PWV, pulzus-hullám terjedési sebesség; RF, rheumatoid faktor; TC, összkoleszterin; TG, triglicerid; TSP-1, thrombospondin-1; We, vörösvérsejt süllyedés.

A vaszkuláris paraméterek közül az IMT és a kor, TC, LDL, adiponectin, chemerin, illetve PWV korrelált ($p < 0,05$). Az FDM és a BMI, CRP, TG, TC, Lp(a), HDL, APOA, TC/HDL, LDL/HDL, leptin, illetve adiposin kapcsolatot mutatott ($p < 0,05$). A PWV és a kor, BMI, TC, LDL, APOB, LDL/HDL, adiposin, resistin, MPO, illetve IMT pozitív, míg a PWV és HDL inverz korrelációt mutatott ($p < 0,05$). A korrelációs analízis hasonló összefüggéseket talált a vizsgált paraméterek tekintetében az egyes dózis-karok esetében is (az adatok nem kerülnek bemutatásra).

Az egy- és többváltozós regressziós analízis az IMT, PWV és FMD független tényezőinek elemzése céljából történt (7.A táblázat). Szintén meghatározásra került a különféle metabolikus paraméterek független változói is (7.B táblázat). A teljes RA-es betegkorhorsz, valamint az egyes karok esetében egyaránt történt regressziós analízis. Az egyváltozós elemzésben az FMD és a BMI, TG, TC, APOB, Lp(a), TC/HDL, LDL/HDL, adiposin, illetve leptin; az IMT és a kor, TC, illetve adiponectin; valamint a PWV és a kor, BMI, adiposin, resistin, MPO, illetve LDL pozitív összefüggést mutatott ($p < 0,05$). Ezzel szemben az FMD és az APOA; valamint az IMT és a chemerin inverz összefüggést mutatott ($p < 0,05$) (7.A táblázat). A többváltozós analízis alátámasztotta az FMD és a TC/HDL, leptin; az IMT és a kor; valamint a PWV és a kor, BMI, resistin, illetve LDL kapcsolatát ($p < 0,05$) (7.A táblázat).

Az egyváltozós regressziós analízis a metabolikus paraméterek vonatkozásában az alábbi eredményeket mutatta (7.B táblázat). A BMI és a betegségaktivitás, CRP, We, illetve PWV; a TC és az FMD, illetve PWV; az LDL és a PWV; a TG és az FMD; az APOB és a betegségaktivitás, We, RF, FMD, illetve PWV; a Lp(a) és a kor, illetve FMD; a TC/HDL és a betegségaktivitás, CRP, We, RF, illetve FMD; valamint az LDL/HDL a betegségaktivitás, We, RF, illetve PWV; az adiponectin és a kor, illetve IMT; a leptin és a kor, BMI, CRP, illetve FMD; az adiposin és a kor, PWV, illetve FMD; a resistin és a BMI, CRP, We, illetve PWV; a leptin/adiponectin és az anti-CCP, illetve FMD; a MPO és a BMI, CRP, betegségaktivitás, illetve PWV; valamint a PON1 és a kor, illetve BMI pozitív kapcsolatban állt ($p < 0,05$). Másrészt a TC és a BMI, CRP, illetve betegségaktivitás; a HDL és a BMI, betegségaktivitás, CRP, We, anti-CCP, RF, FMD, illetve PWV; valamint az APOA és a BMI, betegségaktivitás, We, CRP, RF, illetve FMD; az APOA/APOB a betegségaktivitás, We és RF; az adiponectin és a CRP, anti-CCP, illetve RF; az adiposin és a RF; a chemerin és a kor, illetve IMT; a leptin/adiponectin és a kor, IMT, illetve PWV; a PON1 és a CRP, illetve RF; valamint a TSP-1 és a betegségaktivitás, RF, illetve We negatív kapcsolatban áll ($p < 0,05$) (7.B táblázat).

Ezek közül az összefüggések közül a többváltozós regressziós analízis alátámasztotta egyrészt a BMI és a CRP, illetve PWV; az APOB és az FMD, illetve PWV; a Lp(a) és kor, illetve FMD; a TC/HDL és a RF; az LDL/HDL és a betegségaktivitás, RF, illetve PWV; az adiponectin és a kor; a leptin és kor, BMI, illetve FMD; az adiposin és a PWV; a resistin és a CRP; a leptin/adiponectin és az FMD; a MPO és betegségfennállás, illetve PWV; a PON1 és a BMI pozitív kapcsolatát ($p < 0,05$). Másrészt a TC és a CRP; a HDL és a We, FMD, illetve PWV; az APOA és We, CRP, illetve RF; az APOA/APOB és a We; az adiponectin és anti-CCP; a chemerin és az IMT; a leptin/adiponectin és a kor, illetve IMT; a PON1 és a kor, illetve RF; a TSP-1 és a RF inverz kapcsolatát ($p < 0,05$) (7.B táblázat). A regressziós analízis hasonló összefüggéseket talált a vizsgált paraméterek tekintetében az egyes karok esetében is (az adatok nem kerülnek bemutatásra).

7.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*

A. A vaszkuláris patofiólógiát meghatározó metabolikus biomarkerek

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|----------------|--------------------|---------------------|--------|--------|----------------|----------------------|--------|-------|-------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| FMD-0 | Lp(a)-0 | 0,435 | 0,016 | 0,007 | 0,001-0,013 | | | | |
| FMD-6 | BMI | 0,411 | 0,024 | 0,238 | 0,034-0,442 | | | | |
| | APOA-0 | -0,411 | 0,024 | -3,947 | -7,338- -0,555 | | | | |
| | adipsin-6 | 0,466 | 0,009 | 0 | | | | | |
| | leptin-0 | 0,412 | 0,024 | 0 | | | | | |
| | leptin-6 | 0,670 | <0,001 | 0 | | 0,670 | <0,001 | 0 | |
| FMD-12 | TG-12 | 0,375 | 0,041 | 1,077 | 0,045-2,109 | | | | |
| | TC-6 | 0,383 | 0,037 | 1,027 | 0,067-1,988 | | | | |
| | TC-12 | 0,368 | 0,045 | 0,952 | 0,021-1,883 | | | | |
| | APOB-12 | 0,367 | 0,046 | 3,646 | 0,073-7,218 | | | | |
| | TC/HDL-0 | 0,433 | 0,017 | 0,891 | 0,174-1,809 | 0,433 | 0,017 | 0,891 | 0,174-1,809 |
| | TC/HDL-6 | 0,398 | 0,029 | 0,476 | 0,051-0,900 | | | | |
| | TC/HDL-12 | 0,376 | 0,041 | 0,951 | 0,043-1,859 | | | | |
| | LDL/HDL-0 | 0,373 | 0,042 | 1,016 | 0,038-1,993 | | | | |
| IMT-0 | kor | 0,711 | <0,001 | 0,008 | 0,005-0,011 | 0,711 | <0,001 | 0,008 | 0,005-0,011 |
| | adiponectin-0 | 0,524 | 0,003 | 0 | | | | | |
| | chemerin-0 | -0,368 | 0,025 | 0 | | | | | |
| IMT-6 | kor | 0,649 | <0,001 | 0,007 | 0,004-0,011 | 0,649 | <0,001 | 0,007 | 0,004-0,011 |
| | TC-0 | 0,410 | 0,025 | 0,051 | 0,007-0,095 | | | | |
| | adiponectin-0 | 0,504 | 0,005 | 0 | | | | | |
| IMT-12 | kor | 0,419 | 0,021 | 0,007 | 0,001-0,013 | | | | |
| PWV-0 | kor | 0,362 | 0,049 | 0,060 | 0-0,120 | 0,330 | 0,027 | 0,055 | 0,007-0,103 |
| | BMI | 0,513 | 0,004 | 0,123 | 0,043-0,203 | 0,342 | 0,030 | 0,082 | 0,009-0,156 |
| | adipsin-0 | 0,418 | 0,022 | 0 | | | | | |
| | resistin-0 | 0,501 | 0,005 | 0 | | 0,400 | 0,012 | 0 | |
| | MPO-0 | 0,373 | 0,043 | 0,011 | 0-0,023 | | | | |
| PWV-6 | kor | 0,501 | 0,005 | 0,081 | 0,027-0,136 | 0,436 | 0,008 | 0,071 | 0,020-0,122 |
| | LDL-6 | 0,452 | 0,012 | 0,775 | 0,183-2,368 | 0,377 | 0,020 | 0,647 | 0,109-1,185 |
| PWV-12 | kor | 0,543 | 0,002 | 0,091 | 0,036-0,145 | | | | |

7.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*

(táblázat folytatása)

B. A metabolikus biomarkereket meghatározó független tényezők

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|----------------|--------------------|---------------------|-------|--------|----------------|----------------------|-------|--------|----------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| BMI | DAS28-0 | 0,384 | 0,036 | 3,444 | 0,241-6,647 | | | | |
| | CRP-0 | 0,383 | 0,037 | 0,178 | 0,012-0,344 | 0,326 | 0,044 | 0,151 | 0,005-0,298 |
| | We-0 | 0,371 | 0,044 | 0,117 | 0,003-0,231 | | | | |
| | PWV-0 | 0,513 | 0,004 | 2,132 | 0,750-3,514 | 0,474 | 0,005 | 1,970 | 0,655-3,285 |
| TC-6 | BMI | -0,367 | 0,046 | -0,061 | -0,122- -0,001 | | | | |
| | CRP-6 | -0,414 | 0,023 | -0,090 | -0,167- -0,013 | -0,414 | 0,023 | -0,090 | -0,167- -0,013 |
| TC-12 | BMI | -0,365 | 0,047 | -0,063 | -0,126- -0,001 | | | | |
| | CRP-6 | -0,398 | 0,029 | -0,090 | -0,171- -0,010 | -0,398 | 0,029 | -0,090 | -0,171- -0,010 |
| | FMD-12 | 0,368 | 0,045 | 0,142 | 0,003-0,282 | | | | |
| | PWV-6 | 0,375 | 0,041 | 0,276 | 0,012-0,541 | | | | |
| HDL-6 | BMI | -0,485 | 0,007 | -0,041 | -0,069- -0,012 | | | | |
| | DAS28-0 | -2,640 | 0,013 | -0,337 | -0,599- -0,076 | | | | |
| | CRP-0 | -0,419 | 0,021 | -0,016 | -0,030- -0,003 | | | | |
| | CRP-6 | -0,398 | 0,029 | -0,044 | -0,083- -0,005 | | | | |
| | We-0 | -0,518 | 0,003 | -0,014 | -0,023- -0,005 | -0,420 | 0,007 | -0,011 | -0,019- -0,003 |
| | RF-0 | -0,449 | 0,013 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| | FMD-0 | -0,379 | 0,039 | -0,057 | -0,110- -0,003 | -0,416 | 0,006 | -0,062 | -0,104- -0,020 |
| | PWV-0 | -0,408 | 0,025 | -0,143 | -0,267- -0,019 | -0,329 | 0,031 | -0,115 | -0,220- -0,011 |
| HDL-12 | BMI | -0,478 | 0,008 | -0,035 | -0,061- -0,010 | | | | |
| | DAS28-0 | -0,418 | 0,022 | -0,277 | -0,510- -0,044 | | | | |
| | CRP-0 | -0,487 | 0,006 | -0,017 | -0,028- -0,005 | | | | |
| | CRP-6 | -0,413 | 0,023 | -0,400 | -0,074- -0,006 | | | | |
| | CRP-12 | -0,392 | 0,032 | -0,026 | -0,050- -0,002 | | | | |
| | We-0 | -0,538 | 0,002 | -0,013 | -0,020- -0,005 | -0,538 | 0,002 | -0,013 | -0,020- -0,005 |
| | anti-CCP-0 | -0,370 | 0,044 | 0 | 0 | | | | |
| | RF-0 | -0,509 | 0,004 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| | RF-6 | -0,439 | 0,015 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| | RF-12 | -0,439 | 0,015 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| | FDM-6 | -0,401 | 0,028 | -0,051 | -0,097- -0,006 | | | | |
| | PWV-0 | -0,368 | 0,046 | -0,113 | -0,224- -0,002 | | | | |
| LDL-6 | PWV-6 | 0,452 | 0,012 | 0,263 | 0,062-0,465 | | | | |
| LDL-12 | PWV-6 | 0,496 | 0,005 | 0,343 | 0,111-0,576 | | | | |
| TG-12 | FMD-12 | 0,375 | 0,041 | 0,130 | 0,005-0,255 | | | | |
| APOA-0 | BMI | -0,381 | 0,038 | -0,023 | -0,045- -0,001 | | | | |
| | DAS28-0 | -0,370 | 0,044 | -0,200 | -0,394- -0,006 | | | | |
| | We-0 | -0,488 | 0,006 | -0,009 | -0,016- -0,003 | -0,488 | 0,006 | -0,009 | -0,016- -0,003 |
| | CRP-0 | -0,442 | 0,015 | -0,012 | -0,022-0,003 | | | | |
| | RF-0 | -0,452 | 0,012 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| APOA-6 | BMI | -0,449 | 0,013 | 0,028 | -0,049- -0,006 | | | | |
| | DAS28-0 | -0,374 | 0,041 | -0,206 | -0,404- -0,009 | | | | |
| | CRP-6 | -0,425 | 0,019 | -0,034 | -0,062- -0,006 | | | | |
| | We-0 | -0,506 | 0,004 | -0,010 | -0,016- -0,003 | -0,506 | 0,004 | -0,010 | -0,016- -0,003 |
| | RF-0 | -0,391 | 0,033 | -0,001 | -0,001-0 | | | | |

7.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*

(táblázat folytatása)

B. A metabolikus biomarkereket meghatározó független tényezők (folytatás)

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|----------------|--------------------|---------------------|--------|--------------|----------------|----------------------|--------|-------------|----------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| APOA-12 | BMI | -0,451 | 0,012 | -0,025 | -0,045- -0,006 | | | | |
| | CRP-0 | -0,433 | 0,017 | -0,011 | -0,020- -0,002 | | | | |
| | BMI | -0,451 | 0,012 | -0,025 | -0,045- -0,006 | | | | |
| | CRP-0 | -0,433 | 0,017 | -0,011 | -0,020- -0,002 | | | | |
| | CRP-6 | -0,469 | 0,009 | -0,034 | -0,059- -0,009 | -0,497 | 0,003 | -0,036 | -0,059- -0,014 |
| | CRP-12 | -0,434 | 0,017 | -0,022 | -0,039- -0,004 | | | | |
| | We-0 | -0,433 | 0,017 | -0,008 | -0,014- -0,002 | | | | |
| | We-12 | -0,389 | 0,033 | -0,007 | -0,040- -0,001 | | | | |
| | RF-0 | -0,387 | 0,035 | -0,001 | -0,001-0 | -0,420 | 0,009 | -0,001 | -0,001-0 |
| | RF-6 | -0,379 | 0,039 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| RF-12 | -0,369 | 0,045 | -0,001 | -0,002-0 | | | | | |
| FMD-6 | -0,366 | 0,046 | -0,036 | -0,070-0,001 | | | | | |
| APOB-6 | RF-0 | 0,421 | 0,021 | 0,001 | 0-0,001 | | | | |
| APOB-12 | DAS28-0 | 0,380 | 0,038 | 0,154 | 0,009-0,300 | | | | |
| | We-6 | 0,384 | 0,036 | 0,006 | 0-0,011 | | | | |
| | FMD-12 | 0,367 | 0,046 | 0,037 | 0,001-0,073 | 0,557 | 0,001 | 0,056 | 0,027-0,086 |
| | PWV-6 | 0,463 | 0,010 | 0,089 | 0,023-0,155 | 0,631 | <0,001 | 0,121 | 0,065-0,178 |
| Lp(a)-0 | kor | 0,363 | 0,048 | 8,625 | 0,063-17,187 | 0,368 | 0,028 | 8,746 | 1,045-16,448 |
| | FMD-0 | 0,435 | 0,016 | 26,543 | 5,287-47,799 | 0,439 | 0,010 | 26,804 | 7,018-46,889 |
| Lp(a)-6 | kor | 0,392 | 0,032 | 7,440 | 0,675-14,206 | 0,397 | 0,018 | 0,753 | 1,402-13,665 |
| | FMD-0 | 0,418 | 0,022 | 20,385 | 0,322-37,547 | 0,422 | 0,012 | 20,609 | 4,857-36,361 |
| Lp(a)-12 | kor | 0,384 | 0,036 | 7,752 | 0,534-14,970 | 0,388 | 0,023 | 7,844 | 1,180-14,508 |
| | FMD-0 | 0,388 | 0,034 | 20,149 | 1,643-38,654 | 0,393 | 0,021 | 20,382 | 13,263-37,502 |
| TC/HDL-0 | DAS28-0 | 0,484 | 0,007 | 0,947 | 0,283-1,610 | | | | |
| | CRP-0 | 0,233 | 0,215 | 0,024 | -0,015-0,062 | | | | |
| | We-0 | 0,468 | 0,009 | 0,032 | 0,009-0,056 | | | | |
| | RF-0 | 0,575 | 0,001 | 0,004 | 0,002-0,006 | 0,575 | 0,001 | 0,004 | 0,002-0,006 |
| TC/HDL-6 | RF-0 | 0,385 | 0,036 | 0,005 | 0-0,009 | | | | |
| TC/HDL-12 | DAS28-0 | 0,463 | 0,010 | 0,737 | 0,191-1,283 | | | | |
| | We-0 | 0,502 | 0,005 | 0,028 | 0,009-0,047 | | | | |
| | RF-0 | 0,583 | 0,001 | 0,003 | 0,002-0,005 | 0,583 | 0,001 | 0,003 | 0,002-0,005 |
| | RF-6 | 0,394 | 0,031 | 0,003 | 0-0,005 | | | | |
| | RF-12 | 0,410 | 0,025 | 0,003 | 0-0,005 | | | | |
| FMD-12 | 0,376 | 0,041 | 0,148 | 0,007-0,290 | | | | | |
| LDL/HDL-0 | DAS28-0 | 0,515 | 0,004 | 0,762 | 0,271-1,253 | 0,356 | 0,034 | 0,527 | 0,042-1,013 |
| | We-0 | 0,472 | 0,008 | 0,025 | 0,007-0,043 | | | | |
| | RF-0 | 0,551 | 0,002 | 0,003 | 0,001-0,005 | 0,414 | 0,015 | 0,002 | 0-0,004 |
| LDL/HDL-6 | DAS28-0 | 0,424 | 0,020 | 0,653 | 0,112-1,194 | | | | |
| | We-0 | 0,400 | 0,028 | 0,022 | 0,002-0,041 | | | | |
| | RF-0 | 0,528 | 0,003 | 0,003 | 0,001-0,005 | 0,528 | 0,003 | 0,003 | 0,001-0,005 |
| LDL/HDL-12 | DAS28-0 | 0,487 | 0,006 | 0,638 | 0,196-1,081 | | | | |
| | We-0 | 0,496 | 0,005 | 0,023 | 0,007-0,039 | | | | |
| | RF-0 | 0,567 | 0,001 | 0,003 | 0,001-0,004 | 0,518 | 0,002 | 0,002 | 0,001-0,004 |
| | RF-6 | 0,414 | 0,023 | 0,002 | 0-0,004 | | | | |
| | RF-12 | 0,447 | 0,013 | 0,003 | 0,001-0,005 | | | | |
| PWV-6 | 0,404 | 0,027 | 0,251 | 0,031-0,470 | 0,326 | 0,036 | 0,202 | 0,015-0,390 | |
| APOA/APOB-0 | DAS28-0 | -0,472 | 0,009 | -0,400 | -0,689- -0,011 | | | | |
| | We-0 | -0,481 | 0,007 | -0,014 | -0,025- -0,004 | -0,481 | 0,007 | -0,014 | -0,025- -0,004 |
| | RF-0 | -0,436 | 0,016 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |

7.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*
(táblázat folytatása)

B. A metabolikus biomarkereket meghatározó független tényezők (folytatás)

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|----------------|--------------------|---------------------|--------|------------|------------------------|----------------------|--------|-----------|---------------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| APOA/APOB-6 | DAS28-0 | -0,433 | 0,017 | -0,386 | -0,697- -0,075 | | | | |
| | We-0 | -0,475 | 0,008 | -0,015 | -0,026- -0,004 | -0,475 | 0,008 | -0,015 | -0,026- -0,004 |
| | RF-0 | -0,460 | 0,011 | -0,001 | -0,003-0 | | | | |
| APOA/APOB-12 | DAS28-0 | -0,540 | 0,002 | -0,387 | -0,620- -0,153 | | | | |
| | We-0 | -0,563 | 0,001 | -0,014 | -0,022- -0,006 | -0,563 | 0,001 | -0,014 | -0,022- -0,006 |
| | We-6 | -0,442 | 0,014 | -0,012 | -0,021- -0,003 | | | | |
| | We-12 | -0,460 | 0,011 | -0,012 | -0,021- -0,003 | | | | |
| | RF-0 | -0,460 | 0,011 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| | RF-12 | -0,373 | 0,042 | -0,001 | -0,002-0 | | | | |
| adiponectin-0 | kor | 0,842 | 0,002 | 874351,2 | 348950,2-139752,1 | 0,842 | 0,002 | 874351,2 | 348950,2-139752,1 |
| | CRP-0 | -0,379 | 0,039 | -412798,6 | -802946,1- -22651,2 | | | | |
| | IMT-0 | 0,524 | 0,003 | 76466231,7 | 28396912,8-124535550,6 | | | | |
| adiponectin-6 | kor | 0,438 | 0,015 | 761832,4 | 157051,5-1366613,3 | 0,438 | 0,015 | 761832,4 | 157051,5-1366613,3 |
| | IMT-0 | 0,370 | 0,044 | 58042849,8 | 1572670,8-114513028,9 | | | | |
| adiponectin-12 | kor | 0,403 | 0,041 | 664577,1 | 28099,4-1301054,8 | | | | |
| | anti-CCP-0 | -0,439 | 0,025 | -5542,26 | -10318,37- -766,15 | -0,439 | 0,025 | -5542,26 | -10318,37- -766,15 |
| | anti-CCP-6 | -0,412 | 0,041 | -4837,45 | -9451,85- -223,06 | | | | |
| | anti-CCP-12 | -0,434 | 0,027 | -5230,24 | -9801,93- -658,55 | | | | |
| | RF-12 | -0,406 | 0,040 | -33318,39 | -64947,41- -1689,37 | | | | |
| leptin-0 | kor | 0,418 | 0,022 | 566,75 | 89,48-1044,01 | 0,330 | 0,007 | 448,34 | 130,21-766,47 |
| | BMI-0 | 0,739 | <0,001 | 1455,82 | 941,45-1970,19 | 0,697 | <0,001 | 1374,32 | 912,22-1836,42 |
| leptin-6 | BMI-0 | 0,694 | <0,001 | 2210,08 | 1323,26-3096,89 | 0,694 | <0,001 | 2210,08 | 1323,26-3096,89 |
| | CRP-6 | 0,487 | 0,006 | 2019,18 | 617,30-3421,06 | | | | |
| | FMD-0 | 0,369 | 0,045 | 2078,29 | 52,89-4103,69 | | | | |
| | FMD-6 | 0,670 | <0,001 | 3685,28 | 2105,90-5264,65 | | | | |
| leptin-12 | BMI | 0,622 | 0,001 | 1592,52 | 748,66-2436,38 | 0,411 | 0,007 | 1052,07 | 311,99-1792,15 |
| | CRP-6 | 0,592 | 0,001 | 1945,24 | 830,83-3059,66 | | | | |
| | CRP-12 | 0,621 | 0,001 | 1375,82 | 644,21-2107,44 | | | | |
| | FMD-6 | 0,693 | <0,001 | 3002,41 | 1686,23-4318,61 | 10,529 | 0,001 | 2290,75 | 1037,58-3543,91 |
| adipsin-0 | kor | 0,366 | 0,047 | 16935,7 | 278,5-33592,9 | | | | |
| | PWV-0 | 0,418 | 0,022 | 116643,3 | 18420,5-214866,1 | 0,418 | 0,022 | 116643,3 | 18420,5-214866,1 |
| adipsin-6 | FMD-6 | 0,466 | 0,009 | 206893,2 | 54898,5-358887,9 | | | | |
| adipsin-12 | RF-6 | -0,445 | 0,023 | -958,74 | -1771,75- -145,73 | | | | |
| | RF-12 | -0,406 | 0,040 | -904,56 | -1761,96- -47,15 | | | | |
| resistin-6 | BMI | 0,590 | 0,001 | 220,179 | 103,653-336,706 | | | | |
| | CRP-6 | 0,724 | <0,001 | 351,619 | 221,862-481,375 | 0,724 | <0,001 | 351,619 | 221,862-481,375 |
| | PWV-0 | 0,431 | 0,017 | 668,222 | 126,601-1209,842 | | | | |
| resistin-12 | BMI | 0,479 | 0,013 | 114,277 | 25,951-202,603 | | | | |
| | CRP-0 | 0,458 | 0,019 | 49,007 | 8,919-89,096 | | | | |
| | CRP-6 | 0,687 | <0,001 | 210,528 | 116,751-304,306 | | | | |
| | CRP-12 | 0,704 | <0,001 | 145,517 | 83,652-207,382 | 0,704 | <0,001 | 145,517 | 83,652-207,382 |
| | We-0 | 0,417 | 0,034 | 33,273 | 2,705-63,841 | | | | |
| chemerin-0 | IMT-0 | -0,368 | 0,045 | -191843,4 | -379232,6- -4454,2 | | | | |
| chemerin-12 | kor | -0,457 | 0,019 | -2539,24 | -4623,04- -455,44 | | | | |
| | IMT-0 | -0,476 | 0,014 | -209528,3 | -372585,3- -46471,3 | -0,476 | 0,014 | -209528,3 | -372585,3- -46471,3 |

7.táblázat: Metabolikus és vaszkuláris paraméterek egy- és többváltozós regressziós analízise*
(táblázat folytatása)

B. A metabolikus biomarkereket meghatározó független tényezők (folytatás)

| Függő változók | Független változók | Egyváltozós elemzés | | | | Többváltozós elemzés | | | |
|-----------------------|--------------------|---------------------|-------|--------|----------------|----------------------|--------|--------|----------------|
| | | β | p | B | CI 95% | β | p | B | CI 95% |
| MPO-0 | PWV-0 | 0,373 | 0,043 | 12,089 | 0,436-23,731 | | | | |
| MPO-6 | BMI | 0,410 | 0,024 | 2,937 | 0,407-5,466 | | | | |
| | CRP-6 | 0,412 | 0,024 | 3,847 | 0,557-7,136 | | | | |
| | PWV-0 | 0,536 | 0,002 | 15,972 | 6,245-25,699 | 0,536 | 0,002 | 15,972 | 6,245-25,699 |
| MPO-12 | betegségfennállás | 0,469 | 0,016 | 6,914 | 1,426-12,402 | 0,415 | 0,024 | 6,119 | 0,898-11,339 |
| | PWV-0 | 0,417 | 0,034 | 18,604 | 1,533-35,677 | 0,354 | 0,050 | 15,785 | 0,003-31,568 |
| PONI-0 | CRP-0 | -0,393 | 0,032 | -0,954 | -1,818- -0,090 | | | | |
| | RF-0 | -0,518 | 0,003 | -0,086 | -0,141- -0,031 | -0,518 | 0,003 | -0,086 | -0,141- -0,031 |
| PONI-6 | kor | 0,370 | 0,044 | 1,317 | 0,035-2,600 | -0,563 | 0,001 | -0,093 | -0,141- -0,044 |
| | RF-0 | -0,520 | 0,003 | -0,085 | -0,140- -0,031 | -0,563 | 0,001 | -0,093 | -0,141- -0,044 |
| | RF-6 | -0,424 | 0,020 | -0,086 | -0,157- -0,015 | | | | |
| PONI-12 | BMI-0 | 0,603 | 0,001 | 2,667 | 1,182-4,152 | 0,562 | <0,001 | 2,485 | 1,257-3,713 |
| | CRP-6 | 0,478 | 0,014 | 2,711 | 0,612-4,810 | | | | |
| | RF-0 | -0,524 | 0,006 | -0,075 | -0,127- -0,024 | -0,476 | 0,002 | -0,068 | -0,108- -0,038 |
| | RF-6 | -0,437 | 0,026 | -0,076 | -0,141- -0,010 | | | | |
| | RF-12 | -0,459 | 0,018 | -0,082 | -0,149- -0,015 | | | | |
| TSP-1-0 | DAS28-0 | -0,419 | 0,021 | -0,425 | -0,781- -0,068 | | | | |
| | RF-0 | -0,426 | 0,019 | -0,002 | -0,003-0 | -0,426 | 0,019 | -0,002 | -0,003-0 |
| TSP-1-6 | We-0 | -0,369 | 0,045 | -0,013 | -0,026-0 | | | | |
| | RF-0 | -0,407 | 0,025 | -0,001 | -0,003-0 | -0,407 | 0,025 | -0,001 | -0,003-0 |
| TSP-1-12 | We-0 | -0,504 | 0,009 | -0,019 | -0,039- -0,005 | | | | |
| | RF-0 | -0,535 | 0,005 | -0,002 | -0,003- -0,001 | | | | |
| | RF-6 | -0,554 | 0,003 | -0,002 | -0,004- -0,001 | | | | |
| | RF-12 | -0,591 | 0,001 | -0,003 | -0,004- -0,001 | -0,591 | 0,001 | -0,003 | -0,004- -0,001 |
| leptin/adiponectin-0 | IMT-0 | -0,426 | 0,019 | -0,005 | -0,009- -0,001 | | | | |
| leptin/adiponectin-6 | FMD-6 | 0,490 | 0,006 | 0 | | | | | |
| | IMT-0 | -0,472 | 0,008 | -0,006 | -0,010- -0,002 | -0,472 | 0,008 | -0,006 | -0,010- -0,002 |
| | IMT-6 | -0,412 | 0,023 | -0,005 | -0,009- -0,001 | | | | |
| leptin/adiponectin-12 | kor | -0,558 | 0,003 | 0 | | -0,520 | 0,001 | 0 | |
| | anti-CCP-0 | 0,415 | 0,035 | 0 | | | | | |
| | anti-CCP-6 | 0,421 | 0,036 | 0 | | | | | |
| | anti-CCP-12 | 0,415 | 0,035 | 0 | | | | | |
| | FMD-6 | 0,567 | 0,003 | 0 | | 0,529 | 0,001 | 0 | |
| | IMT-0 | -0,461 | 0,018 | -0,006 | -0,012- -0,001 | | | | |
| | IMT-6 | -0,449 | 0,021 | -0,006 | -0,011- -0,001 | | | | |
| | PWV-6 | -0,396 | 0,045 | 0 | -0,001-0 | | | | |

*Csak szignifikáns eredményeket tartalmaz a táblázat. A táblázatban leírt eredmények részletesebbek a szövegben összefoglalt eredményeknél, azok terjedelmi megfontolások és könnyebb olvashatóság miatt röviden próbálja összefoglalni az egyes változók esetében tapasztalt összefüggéseket. Rövidítések: APOA, apolipoprotein A; APOB, apolipoprotein B; BMI, testtömegindex; anti-CCP, anti-citrullinált protein antitest; CRP, C-reaktív protein; DAS28, 28-ízületet értékelő betegségaktivitási index; FMD, áramlás-mediált vazodilatáció; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; IMT, intima-media vastagság; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; Lp(a), lipoprotein(a); MPO, mieloperoxidáz; PONI, paraoxonáz1; PWV, pulzus-hullám terjedési sebesség; RF, rheumatoid faktor; TC, összkoleszterin; TG, triglicerid; TSP-1, thrombospondin-1; We, vörösvérsejt süllyedés. A 0, 6 és 12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

Végezetül az RM-ANOVA analízis, melynek célja a kiindulási időpont és a kezelés 12 hónapja között bekövetkező változások független kombinált meghatározó tényezőinek elemzése volt, az alábbi táblázatban összefoglalt eredményeket mutatta (8. táblázat). Az elemzést az adipokinek, illetve a TSP-1, PON1 és MPO vonatkozásában végeztük el. Az adipokinek közül az adiponectin időbeli változását a kezelés és a PWV értéke ($p=0,023$), a leptin időbeli változását a kezelés és a kor ($p=0,043$), illetve a kezelés és a CRP értéke ($p=0,005$), míg a resistin időbeli változását a kezelés és a BMI értéke határozta meg ($p=0,005$). Az adiposin és a chemerin esetében nem találtunk ilyen jellegű összefüggést vizsgált betegcsoportunkban. Az egyéb vizsgált metabolikus paramétereink közül a TSP-1 időbeli változását a kezelés és a CRP értéke ($p=0,029$), a PON1 időbeli változását a kezelés és a CRP ($p=0,032$), illetve a kezelés és a We értéke ($p=0,022$), valamint a MPO időbeli változását a kezelés és a betegfennállás ($p=0,038$), illetve a kezelés és az anti-CCP határozta meg ($p=0,046$) (8. táblázat).

8. táblázat: Az ismételt méréses varianciaanalízis (RM-ANOVA) általános lineáris modelljének szignifikáns eredményei, melyek a kezelés és más független változók hatásait mutatják a metabolikus paraméterekre, mint függő változókra*

| Függő változók | Hatás | F | p | Parciális η^2 |
|---------------------------|---------------------------------|-------|-------|--------------------|
| <i>Adiponectin 0-6-12</i> | <i>Kezelés * PWV</i> | 4,482 | 0,023 | 0,280 |
| <i>Leptin 0-6-12</i> | <i>Kezelés * kor</i> | 3,617 | 0,043 | 0,239 |
| | <i>Kezelés * CRP</i> | 6,682 | 0,005 | 0,368 |
| <i>Resistin 0-6-12</i> | <i>Kezelés * BMI</i> | 6,587 | 0,005 | 0,364 |
| <i>TSP-1 0-6-12</i> | <i>Kezelés * CRP</i> | 4,147 | 0,029 | 0,265 |
| <i>PON1 0-6-12</i> | <i>Kezelés * CRP</i> | 4,125 | 0,032 | 0,147 |
| | <i>Kezelés * We</i> | 4,525 | 0,022 | 0,282 |
| <i>MPO 0-6-12</i> | <i>Kezelés * betegfennállás</i> | 3,507 | 0,038 | 0,128 |
| | <i>Kezelés * anti-CCP</i> | 3,597 | 0,046 | 0,130 |

*Csak szignifikáns eredményeket tartalmaz a táblázat. Rövidítések: BMI, testtömeg index; anti-CCP, anti-citrullinált protein antitest; CRP, C-reaktív protein; MPO, mieloperoxidáz; PON1, paraoxonáz1; PWV, pulzus-hullám terjedési sebesség; TSP-1, thrombospondin 1; We, vörösvértesttűllyedés. A 0-6-12-es számok a kiindulási időpontot, illetve a kezelés 6. és 12. hónapját jelölik.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1 ELSŐ VIZSGÁLAT

A vegyes RA-es és SPA-s betegkohorszban történő követéses tanulmány során elsődleges célkitűzésünk volt az egy éves anti-TNF terápia (esetünkben ETN, CZP) hatásának vizsgálata különböző metabolikus paraméterekre, ezen belül lipidekre (TC, HDL, LDL, TG), lipid indexekre (TC/HDL, LDL/HDL), PON és ARE-aktivításra, MPO és adipokin szintekre (adiponectin, leptin, chemerin) (9. táblázat). A metabolikus szindróma kapcsolatban áll az arthritiszekkel.^{5,7-9,161}

9. táblázat: TNF- α terápia hatása az egyes vizsgált paraméterekre

| Paraméter | Változás iránya |
|---------------|----------------------------|
| ARE-aktivitás | csökkenés (12) |
| MPO | csökkenés (12) |
| Adiponectin | csökkenés (12) |
| Chemerin | csökkenés (6,12) |
| Leptin | - |
| Lipid szintek | - |
| Lipid arányok | - |
| PON-aktivitás | számszerű emelkedés (6,12) |

Rövidítések: ARE-aktivitás, arilészteráz aktivitás; MPO, mieloperoxidáz; PON-aktivitás, paraoxonáz aktivitás, míg a 6 és 12-es számok a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

A PON1 ARE aktivitása része a bevezetőben már említett anti-inflammatorikus és anti-aterogén hatásnak, ugyanakkor vizsgálatunkban a TNF- α gátló terápia szignifikánsan csökkent ARE-aktivitást eredményezett az egy éves kezelés végére amellet, hogy a betegek klinikai betegségaktivitása szignifikánsan javult. Ez lehetett a vegyes betegcsoport, vagy a viszonylag kis mintaszám következménye egyaránt, de akár külső, nem vizsgált tényező hatása is. Nem állnak rendelkezésre korábbi közlemények, amelyek beszámoltak volna a biológikumok hatásáról az ARE-aktivításra. A vizsgálatban a terápia hatására csökkent a MPO szint, ami a vártnak megfelel, mivel ezzel valószínűleg csökken a MPO szöveti gyulladáshoz oxidációban való szerepe is. Hasonlóan a biológikumok MPO-ra kifejtett hatásával kapcsolatos közlemény az irodalomban nem volt fellelhető. Az adiponectin szint esetében is csökkenés volt megfigyelhető 12 hónap után. Emellet a terápia csökkent chemerin szinteket eredményezett 6

és 12 hónap után. Más tanulmányokban a biologikumok szintén gátolták a chemerin termelését.^{5,148,149} Ugyanakkor a lipid szintek (TC, HDL, LDL, TG) és a PON-aktivitás esetében nem volt megfigyelhető jelentős változás. A PON-aktivitás esetében csupán számszerű emelkedés volt megfigyelhető, ugyanakkor a PON-aktivitásról ismert, hogy RA-ben csökkent⁶⁷. Tehát a TNF-gátlás képes volt fenntartani a PON-aktivitást, és megakadályozni annak további károsodását. A leptin esetében szintén nem volt megfigyelhető szignifikáns változás. Korábbi tanulmányokban a biologikumok leptin és adiponektin szintekre kifejtett hatása ellentmondásos volt.^{5,6,12,16,151} A lipidek szintjei szintén nem mutattak változást a 12 hónapon át tartó terápia alatt. Más tanulmányokban is hasonlóan változatlan lipid szinteket írtak le TNF-gátló terápia mellett.^{54,162} Ismert, hogy a célzott terápiák, különösen az IL-6 és a JAK-gátlók kedvező hatásai a lipidek, köztük a TC, LDL, HDL, és TG szintjeinek átmeneti emelkedésével járnak.^{5,6,52,53,56,57} A TNF-gátlók, ugyan kisebb mértékben, mint az IL-6 vagy a JAK-gátlók, de átmenetileg szintén emelhetik a lipid szinteket.^{5,6,53,54,56} Mindezen eredményeket klinikai hatásosság, javult FMD, csökkent PWV és változatlan IMT érték kísérte.¹⁵³

Másodlagos célkitűzésként leírásra kerültek a különböző vizsgált metabolikus paraméterek összefüggései, munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatára építve, annak nyersadatait használva, a klinikai adatokkal és a vaszkuláris patofiziológiával. Valamint ehhez szorosan kapcsolódva harmadlagos célkitűzésként meghatározásra kerültek a metabolikus markerek egymással fennálló kapcsolatai is. A regressziós analízis egyrészt az IMT, PWV és az FMD, azaz a vaszkuláris patofiziológiai összefüggését mutatta ARE-aktivitással, MPO-val, leptinnel és lipidekkel. Másrészt a vizsgált metabolikus paraméterek különféle szignifikáns kapcsolatot mutattak a betegségfennállással, CRP-nel, elhízással, PWV-gel és IMT-gal.

A metabolikus útvonalak közül a PON és ARE antioxidáns és ateroprotektív hatást fejtenek ki,^{63,64} míg a MPO mind a gyulladásban, mind a CV betegségekben szerepet játszik.^{78–80} A PON- és az ARE-aktivitás csökkent arthritisekben és ez összefügghet a gyulladással hiszen tudjuk, hogy a PON1-nek lehetnek anti-inflammatórikus hatásai az irodalmi adatok alapján.^{67–70,72,73} A PON-t az SPA-val is összefüggésbe hozták.⁷⁰ Ezek a fiziológiai és patofiziológiai hatások jelen lehetnek a gyulladásos reumatológiai kórképekben is, például RA-ben vagy SPA-ban, de a betegség lefolyása során nem tisztázott a pontos helyük és szerepük. Elemzésünkben is különféle inverz korrelációk voltak megfigyelhetők a PON- és ARE-aktivitás és a betegségfennállás, betegségaktivitás, illetve CRP között. Egy vizsgálat szintén negatív korrelációt mutatott a PON és a betegségaktivitás között,⁷³ ugyanakkor saját vizsgálatunk

hosszabb lefutású volt és a betegcsoport SPA-s betegeket is tartalmazott. A vizsgálatban a PON-aktivitás pozitívan korrelált az FMD-val, és inverz módon a CV kórtörténettel és IMT-gal, míg az ARE-aktivitás negatív korrelációt mutatott a CV kórtörténettel és PWV-gel. Az ARE-aktivitás értékeiben bekövetkező időbeli változást az egy éves anti-TNF terápia és az alacsonyabb kiindulási betegségaktivitás határozta meg. Az eredmények alátámasztják, hogy a PON1 valóban szerepet játszik a vaszkuláris patofiziológiában, hat az atherosclerosis ellen és arthritisekben a gyulladás inverz módon befolyásolja. Ezt SPA-s betegcsoportban korábbi vizsgálatokban bemutatott korrelációk a PON és IMT között szintén alátámasztják.⁷⁰ A MPO és a CRP, IMT és PWV pozitív kapcsolatban állt, alátámasztva ezzel szerepét a RA-hez kapcsolódó gyulladásban és atherosclerosisban.^{83,85} A MPO más RA-es vizsgálatokban a betegségaktivitással mutatott összefüggést.¹⁶³ Az általános populációban a MPO szint és a PON-aktivitás fordított módon korreláltak,⁸⁰ azonban arthritises betegcsoportunkban ilyen összefüggést nem találtunk. Nem találtunk összefüggést a MPO és az atherosclerosis között. Más nem gyulladásos kórképekre irányuló vizsgálatokban kapcsolatot találtak a MPO és az IMT között metabolikus szindrómában,¹⁶⁴ de 2-es típusú diabetezében hasonló kapcsolat nem volt megfigyelhető.¹⁶⁵

Az adipokinek közül a leptin és a chemerin pro-inflammatórikus és pro-aterogén hatással rendelkeznek mind gyulladásos, mind nem-gyulladásos kórképekben.^{5,6,12,166-168} A vizsgálatban a leptin összefüggést mutatott a betegségaktivitással, CRP-nel, elhízással, IMT-gal és PWV-gel. Ezzel is alátámasztható, hogy a leptin valóban hidat képez a gyulladás és az atherosclerosis között. A magasabb leptin szintek súlyosabb RA-szel, illetve elhízással és CV megbetegedéssel korreláltak RA-ben.^{5,12,168} A számított leptin/adiponektin arány a PWV-gel és elhízással mutatott összefüggést. Ez az arány kapcsolatba hozható az atherosclerosis-sal,¹⁶¹ és úgy tűnik, hogy jó marker lehet az artériafal merevségének megítélésére. A chemerin a CRP-vel mutatott korrelációt, ami alátámasztja pro-inflammatórikus adipokin voltát. Emellett a kezelés és a kezdeti chemerin szint meghatározta az IMT-ben bekövetkező időbeli változást, ami utal a chemerin szerepére az arthritisekkel társuló atherosclerosisban.

Végezetül, a gyulladásos reumatológiai kórképekben azonosították a „lipid paradoxont”, amikor is a lipid szintek fordítottan korrelálnak a szisztémás gyulladással.^{5,52-54} A lipidek pozitív összefüggést mutattak a PWV-gel és CV anamnézissel és inverz összefüggést az FMD-val, utalva ezzel a vaszkuláris patofiziológiában betöltött szerepükre. A lipidek és a CRP, betegségaktivitás között negatív korreláció volt megfigyelhető a kiindulási időpontban

reflektálva ezzel a lipid paradoxont. Másrészt viszont ezen paraméterek közötti összefüggés pozitívvá vált a terápia után, ami arra utal, hogy a biológiai terápia csökkentette a gyulladás mértékét és így az egy éves kezelés után a lipid paradoxon már valószínűleg nem áll fenn. Végezetül az TC időbeli változásait a kezelés és a kezdeti leptin szint, míg a HDL időbeli változásait a kezelés és a kiindulási CRP együttese határozta meg.

A bemutatott első vizsgálatnak vannak bizonyos előnyei és korlátai. Egy összetett követéses vizsgálat került leírásra, amely számos metabolikus paramétert vizsgált a klinikai hatékonyságra és a vaszkuláris patofiziológiára vonatkozó korábbi, megegyező kohorszban történő vizsgálatokból származó nyersadatokkal együtt. Hasonlóan komplex tanulmány az irodalomban nem található. A vizsgálat során, számos új eredmény került bemutatásra. A TNF- α terápia hatása az ARE-aktivitásra, illetve a MPO szintre korábban nem volt vizsgálva. Munkám eredményei alapján számos korábban nem tárgyalt összefüggés is leírásra került. Ilyen többek között a vizsgált adipokinek tekintetében az adiponectin és PWV, a leptin és IMT, PVW, illetve a leptin/adiponectin arány és PWV kapcsolata. Mindezek mellett pedig az elemzéseink több korábban már leírt hatást, összefüggést is megerősítettek, például a TNF-gátló terápia chemerinre gyakorolt hatásának tekintetében, vagy az egyes adipokinek és elhízás, betegségaktivitás, illetve CRP összefüggésének vonatkozásában.

A relatíve kis mintaszám elfedheti a potenciálisan szignifikáns eredményeket. Azonban a vizsgálatok és mérések megvalósítása sokkal nehezebb lett volna, sokkal több időt és energiaforrást igényelt volna nagyobb mintaszám esetében. Vizsgálatunkba pozitív CV kórtörténettel rendelkező személyek is bevonásra kerültek, azonban ezen adatokat jeleztük és elemzések is történtek ennek kapcsán. A RA-es és SPA-s betegek viszonylag kis létszáma miatt, illetve azok kohorszon belüli nem egyenlő eloszlása miatt a két betegcsoport adatait külön-külön részletes elemzés tárgyát nem képezték. Végezetül elmondható, hogy adataink kiindulási pontot jelentenek, ugyanakkor további nagyobb esetszámú, kiterjesztett vizsgálatok elvégzése indokolt több tapasztalat, egyértelmű összefüggések, biomarker kombinációk és esetlegesen a klinikumban is használható határértékek meghatározására.

6.2 MÁSODIK VIZSGÁLAT

A RA-es betegkohorszabban történő prospektív vizsgálat során elsődleges célkitűzésként leírásra került a 12 hónapon át tartó tofacitinib terápia hatása különböző metabolikus paraméterekre, ezen belül lipidekre (TC, HDL, LDL, TG, Lp(a), APOA, APOB), lipid indexekre (TC/HDL, LDL/HDL), PON1, MPO, TSP-1 és adipokin szintekre (adiponectin, leptin, resistin, adiposin, chemerin) (10. táblázat).

10. táblázat: Tofacitinib terápia hatása az egyes vizsgált paraméterekre

| Paraméter | Változás iránya |
|---------------------|------------------------------------|
| TC, LDL, APOA, APOB | emelkedés (6,12) |
| HDL | csökkenés (6), majd emelkedés (12) |
| Lp(a) | csökkenés (6,12) |
| TG | - |
| Lipid arányok | - |
| Leptin | emelkedés (6,12) |
| Adiposin | emelkedés (6) |
| Chemerin | csökkenés (6,12) |
| Adiponectin | -(számszerű emelkedés (6,12)) |
| Resistin | -(számszerű csökkenés (6,12)) |
| PON1 | csökkenés (12) |
| MPO | csökkenés (6) |
| TSP-1 | emelkedés (6) |

Rövidítések: APOA, apolipoprotein A; APOB, apolipoprotein B; HDL, nagy sűrűségű lipoprotein; LDL, alacsony sűrűségű lipoprotein; Lp(a), lipoprotein(a); MPO, mieloperoxidáz; PON1, paraoxonáz1; TC, összkoleszterin; TG, triglicerid; TSP-1, thrombospondin-1; míg a 6 és 12-es számok a kezelés 6., és 12. hónapját jelölik.

A tofacitinib terápia megemelte egyes lipidek és lipoproteinek szintjét, ezen belül a TC, HDL, LDL, APOA és APOB szintet. Korábbi vizsgálatokban a tofacitinib monoterápiában és DMARD-kel kombinálva egyaránt növelte az LDL és a HDL szinteket.^{18,59,60} Ugyanakkor a vizsgálatban csökkent a pro-aterogén Lp(a) szintje. A tofacitinib terápia hatására korábban nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a Lp(a) szintjében.⁷⁷ A TG és a lipid arányok (TC/HDL, LDL/HDL) nem mutattak változást, ami az arányokat figyelembe véve arra utalhat, hogy a tofacitinib terápia során megfigyelt lipidszint emelkedésnek nincs klinikai jelentősége a kardiovaszkuláris megbetegedés szempontjából. Korábban csupán csekély változásról számoltak be az LDL/HDL vonatkozásában.⁵⁹ A napi 2x5 mg dózis mellett nem volt szignifikáns változás, azonban a 2x10 mg karon a teljes RA-es kohorszhoz hasonló változások

voltak megfigyelhetők. Ez feltehetően magyarázható a 2x5 mg (28,82 ±5,63) illetve 2x10 mg (31,03 ±8,01) karon számított átlagos BMI értékek eltéréséből.

Az adipokinek körében a tofacitinib kezelés szignifikánsan megemelte a leptin és adiposin szintet, míg csökkentette a chemerin szintet. Az adiponectin és a resistin esetében nem volt megfigyelhető szignifikáns változás. Korábbi közlemények a tofacitinib adipokinekre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre. A szintén JAK-gátló baricitinib terápia mellett csökkent az adiponectin, viszont emelkedett a leptin, a resistin és az adiposin szint.⁶¹ Egyéb metabolikus paraméterek tekintetében a PON1 és a MPO szint szignifikánsan csökkent. Ugyanakkor más tanulmányban növekvő PON1 szintről számoltak be tofacitinib terápia hatására.⁷⁷ Feltételezhető, hogy esetünkben csupán egy átmeneti csökkenésről van szó, amely a későbbiek során normalizálódik. A vizsgálatban a TSP-1 szignifikánsan emelkedett a terápia ideje alatt. Ezen paraméter esetében pro-atherogén és pro-inflammatorikus tulajdonságai miatt, illetve mivel RA-ben korábban emelkedett TSP-1 szintekről számoltak be,^{91,94,95} inkább csökkenés volt várható. Azonban mivel korábbi eredmények tofacitinib terápia hatásáról nem elérhetőek itt is feltételezhető, hogy csupán egy átmeneti állapotról van szó, vagy valamilyen külső tényező befolyása állhat a változás hátterében, egyértelmű következtetés nem vonható le.

Másodlagos célkitűzésként leírásra kerültek a különböző vizsgált metabolikus paraméterek összefüggései, munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatára építve, annak nyersadatait használva, a klinikai adatokkal és a vaszkuláris patofiziológiával. Továbbá ehhez szorosan kapcsolódva harmadlagos célkitűzésként meghatározásra kerültek a metabolikus markerek közötti összefüggések is. A korrelációs elemzésben a BMI pozitívan korrelált a betegségaktivitással, CRP-nel, We-nel, FMD-val, PWV-gel, leptinnel, resistinnel, PON1-gyel és MPO-zal, míg inverz módon az TC-nel, HDL-nel és APOA-val. Az egyváltozós regressziós analízis a BMI és a betegségaktivitás, CRP, We, illetve PWV lehetséges kapcsolatát mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta a BMI és a CRP, illetve PWV kapcsolatát.

A lipidek és lipid arányok különféle korrelációkat mutattak más lipidekkel, lipid arányokkal, adipokinekkal, egyéb metabolikus paraméterekkel, illetve klinikai és vaszkuláris paraméterekkel. Az egyváltozós regressziós analízis a lipidek és lipid arányok különböző lehetséges összefüggéseit mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta a TC és CRP; a HDL és a We, FMD; az APOA és a We, CRP, RF; valamint az APOA/APOB és a We inverz kapcsolatát, míg az APOB és az FMD, PWV; a Lp(a) és a kor, FMD; a TC/HDL és aRF; az LDL/HDL és a betegségaktivitás, RF, PWV pozitív kapcsolatát.

Az adipokinek közül az adiponectin és a kor, HDL, APOA, APOA/APOB, IMT, adipsin, TSP-1, illetve PON1 pozitív korrelációt mutatott, míg az adiponectin és a CRP, TG, TC/HDL, LDL/HDL és anti-CCP negatív korrelációt. Az egyváltozós regressziós analízis az adiponectin és a CRP, anti-CCP, RF lehetséges inverz, illetve az adiponectin és a kor, illetve IMT lehetséges pozitív kapcsolatát mutatta. A többváltozós elemzés alátámasztotta a korrall fennálló pozitív és a CRP-nel fennálló fordított kapcsolatot. Az adiponectint korábban korrall és betegségaktivitással, illetve inverz módon BMI-szel hozták kapcsolatba.^{27,118} Az adiponectin időbeli változását a kezelés és a PWV határozta meg.

A leptin és a kor, CRP, BMI, FMD, adipsin, resistin, illetve PON1 pozitívan korrelált, míg a leptin és az TC inverz módon. Az egyváltozós regressziós analízis a leptin és a kor, BMI, CRP, illetve FMD lehetséges pozitív kapcsolatát mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta a korrall, BMI-szel és FMD-val fennálló kapcsolatot. A leptint korábban a BMI-szel, betegségfennállással, betegségaktivitással, We-nel és CRP-nel hozták kapcsolatba.^{114,118,128} A leptin időbeli változását a kezelés és a kor, illetve a kezelés és a CRP határozta meg.

Az adipsin és a kor, PWV, FMD, adiponectin, leptin, resistin, TSP-1, PON1, illetve MPO pozitív összefüggést mutatott, míg az adipsin és a RF inverz összefüggést. Az egyváltozós regressziós analízis az adipsin és a kor, PWV, illetve FMD lehetséges pozitív, valamint az adipsin és az RF lehetséges fordított összefüggését mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta a PWV-vel fennálló kapcsolatot. Az adipsin korábban BMI-szel és betegségaktivitással hozták kapcsolatba.¹¹⁷

A resistin és a BMI, betegségaktivitás, CRP, We, PWV, adipsin, leptin, PON1, illetve MPO pozitív korrelációt mutatott, míg a resistin és a TC, illetve APOA inverz korrelációt. Az egyváltozós regressziós analízis a resistin és a BMI, CRP, We, illetve PWV lehetséges pozitív kapcsolatát mutatta, míg a többváltozós elemzés analízis alátámasztotta a CRP-nel fennálló kapcsolatot. A resistint korábban CRP-nel és betegségaktivitással hozták kapcsolatba.^{169,170} A resistin időbeli változását a kezelés és a BMI határozta meg.

A chemerin és a kor, LDL, APOB, LDL/HDL, illetve TSP-1 pozitívan korrelált, míg a chemerin és az IMT negatívan. Az egyváltozós regressziós analízis a chemerin és a kor, illetve IMT lehetséges fordított kapcsolatát mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta az IMT-vel fennálló kapcsolatot. A chemerint korábban betegségaktivitással, BMI-szel, CRP-nel, RF-ral, We-nel és anti-CCP-nel hozták kapcsolatba.^{140,171}

A MPO és a BMI, CRP, Lp(a), adiposin, resistin, PON1 és PWV között pozitív összefüggés volt megfigyelhető. Az egyváltozós regressziós analízis az MPO és a BMI, CRP, betegségfennállás, illetve PWV lehetséges pozitív kapcsolatát mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta a betegségfennállással és PWV-gel fennálló kapcsolatot. A MPO-t korábban mások is CRP-nel, illetve betegségaktivitással hozták kapcsolatba.⁸⁶ Időbeli változását a kezelés és a betegségfennállás, illetve a kezelés és az anti-CCP határozta meg.

A TSP-1 és a HDL, APOA, adiponectin, adiposin, chemerin, illetve PON1 pozitív korrelációt mutatott, míg a TSP-1 és a betegségaktivitás, TG, TC/HDL, LDL/HDL, RF, illetve We inverz korrelációt. Az egyváltozós regressziós analízis a TSP-1 és a betegségaktivitás, RF, illetve We lehetséges negatív kapcsolatát mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta az RF-fel fennálló kapcsolatot. A TSP-1-et korábban betegségaktivitással és We-nel hozták kapcsolatba.¹⁷² Vizsgálatunkban a TSP-1 időbeli változását a kezelés és a CRP határozta meg.

A szérumban PON1 szint és a kor, BMI, adiponectin, adiposin, leptin, resistin, TSP-1, illetve MPO pozitívan korrelált, míg a PON1 és a TC/HDL, anti-CCP, illetve RF inverz módon. Az egyváltozós regressziós analízis a PON1 és a kor, illetve BMI lehetséges pozitív kapcsolatát, valamint a PON1 és a CRP, illetve RF lehetséges fordított kapcsolatát mutatta. A többváltozós elemzés alátámasztotta a BMI-szel, korral és RF-ral fennálló kapcsolatot. A PON1-et korábban RF-ral, anti-CCP-nel és betegségaktivitással hozták negatív összefüggésbe.^{74,173} Vizsgálatunkban a PON1 időbeli változását a kezelés és a CRP, illetve a kezelés és a We határozta meg.

A fentiekben bemutatott második vizsgálatnak is lehetnek bizonyos előnyei és korlátai. Egy komplex prospektív vizsgálat leírása és eredményeinek bemutatása történt, amely számos metabolikus paramétert vizsgált a klinikai hatékonyságra és a vaszkuláris patofiziológiára vonatkozó korábbi, megegyező kohorszban történő vizsgálatokból származó nyersadatokkal együtt. Az első vizsgálathoz hasonlóan, ezen terápia és paraméterek vonatkozásában sem volt az irodalomban fellelhető hasonlóan komplex tanulmány. A vizsgálat során számos új eredmény került leírásra. A tofacitinib terápia hatása a vizsgált adipokinekre, MPO-ra, illetve TSP-1-re korábban nem képezte tanulmányok tárgyát. Munkámban számos korábban nem tárgyalt összefüggés is leírásra került. Ilyen többek között adiponectin és az IMT, TSP-1 kapcsolata, a leptin és az FMD kapcsolata, az adiposin és a PWV, FMD kapcsolata, a resistin és a PWV kapcsolata, a chemerin és IMT kapcsolata, a MPO és PWV kapcsolata, illetve a TSP-1 és a RF kapcsolata. Mindezek mellett pedig a különböző analízisek több korábban már

megfogalmazott hatást és összefüggést is megerősítettek, például az egyes adipokinek és obezitás, betegségaktivitás, vagy CRP kapcsolatát illetően.

A relatíve kis mintaszám elfedheti a potenciálisan szignifikáns eredményeket. Azonban a vizsgálatok és mérések megvalósítása sokkal nehezebb lett volna, sokkal több időt és energiaforrást igényelt volna nagyobb mintaszám esetében. Emellett pozitív szív- és érrendszeri megbetegedés és diabetes mellitus kórtörténettel rendelkező személyek is bevonásra kerültek, azonban ezeknél a betegeknél nem volt a bevonáskor ilyen jellegű panasz, mivel a betegségük kezelve, kontrollált állapotban volt. Végezetül, az első vizsgálathoz hasonlóan elmondható, hogy további nagyobb esetszámú, kiterjesztett vizsgálatok elvégzése mindenképpen indokolt több tapasztalat, egyértelmű összefüggések, biomarker kombinációk és esetlegesen a klinikumban is használható határértékek, meghatározására.

6.3 ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. vizsgálat

- Elsőként vizsgáltuk az antiTNF- α terápia hatását az ARE-aktivitásra, illetve a MPO szintre, melynek során csökkent ARE-aktivitást és csökkent MPO szintet találtunk.
- Az összetett követéses vizsgálatban számos új összefüggés került leírásra:
 - o az adiponectin és PWV kapcsolata
 - o a leptin és IMT, PVW kapcsolata
 - o a leptin/adiponectin arány és PWV kapcsolata

2. vizsgálat

- Elsőként vizsgáltuk a tofacitinib terápia hatását különböző adipokin (adiponectin, leptin, chemerin, resistin, adiposin) szintekre, melyekben változatlan adiponectin és resistin, emelkedett leptin és adiposin és csökkent chemerin szintet találtunk.
- Elsőként vizsgáltuk a tofacitinib terápia hatását MPO-ra, illetve TSP-1-re és csökkent MPO szintet és emelkedett TSP-1 szintet találtunk
- Számos korábban nem tárgyalt összefüggés került leírásra:
 - o az adiponectin és az IMT, TSP-1 kapcsolata,
 - o a leptin és az FMD kapcsolata,
 - o az adiposin és a PWV, FMD kapcsolata,
 - o a resistin és a PWV kapcsolata,
 - o a chemerin és IMT kapcsolata,
 - o a MPO és PWV kapcsolata,
 - o a TSP-1 és a RF kapcsolata

7 ÖSSZEFOGLALÁS – SUMMARY

Az arthritisek, mint például a RA és a SPA, kapcsolatban állnak az atherosclerosis, az emelkedett kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással, valamint metabolikus változásokkal, dyslipidemiával. Különböző metabolikus faktorok játszanak szerepet az atherosclerosis kialakulásában a gyulladásos reumatológiai kórképekben szenvedő betegek esetében. A betegek gondozása során fontos lenne olyan biomarkereknek vagy biomarker csoportoknak a kiválasztása, amelyek jelezhetnék az alapbetegség gyulladásos aktivitásával vagy tartós betegséggfennállással együtt kialakuló cardiovascularis változásokat, lehetőleg a preklinikai fázisban. Ezen célból választottuk kutatásainkban olyan metabolikus markereknek a komplex vizsgálatát, ami ezt célozza a terápiára adott változások követésével együtt. Az értekezés alapjául szolgáló két vizsgálathoz hasonlóan komplex tanulmányok ezidáig nem születettek. Sok paraméter esetében még hiányos vagy ellentmondó eredményeket találni az irodalomban. Például a tofacitinib különböző metabolikus paraméterekre való hatásáról kevesebb tanulmány elérhető, egyes vizsgált paraméterek esetében nem volt az irodalomban fellelhető korábbi adat. Így a további vizsgálatok végzése, esetlegesen jövőbeli metaanalízisekhez való hozzájárulás lehetősége is alátámasztotta a témaválasztást.

Az első vizsgálatban az egy éven át tartó anti-TNF (ETN, CZP) terápia vegyes RA-es és SPA-s betegkohorszban szignifikánsan csökkentette a MPO és chemerin szintet, ami viszonylag könnyen elérhető és vizsgálható paraméter lehetne hosszabbtávú követés és nagyobb betegpopuláció esetében is. A második vizsgálatban RA-es betegek körében a 12 hónapon át tartó tofacitinib terápia hatására a TC, HDL, LDL, APOA, APOB, leptin, adiposin és TSP-1 szignifikáns emelkedést, míg az Lp(a), chemerin, PON1 és MPO szint szignifikáns csökkenést mutatott, tehát az előzőekben említett MPO és chemerin szintek itt is hasonló követésre érdemesek. Ugyan a HDL és LDL szint emelkedését már korábban is leírták, több eredmény újdonságnak tekinthető tofacitinib kezelés mellett. A széleskörű korrelációs eredményeket nem részletezve az értekezés mindkét vizsgálat keretén belül bemutat korábbiakban nem közölt összefüggéseket.

A vizsgálatok alapján némi óvatossággal megállapítható, hogy különféle korrelációk és összefüggések állhatnak fenn a metabolikus és klinikai paraméterek, illetve a vaszkuláris patofiziológia között, így a lipidek, adipokinek, és egyéb metabolikus paraméterek betegség aktivitással, CRP-nel és ultrahang-alapú technikákkal történő együttes értékelése segíthet kardiovaszkuláris státusz felállításában és monitorozásában a terápia mellett, annak preklinikai

vaszkuláris patofiziológiára kifejtett hatásainak monitorozásában és a kardiovaszkuláris terheltség meghatározásában. Tekintettel arra, hogy az általunk választott metabolikus biomarkerek legtöbbje proinflammatorikus és pro-aterogén hatással bír, de nem ismerjük a gyulladásos reumatológiai kórképek patogenezisében való pontos részvételüket, azok helyét, időpontját illetve bekapcsolódásukat a betegségekhez társuló korai akcelerált arteriosclerosisba, nagyon nehéz optimális biomarkert kiválasztani. Valószínűleg egy biomarker mintázat meghatározása lehet ebben a segítségünkre a későbbiekben, amihez további nagyobb mintaszámú, kiterjesztett vizsgálatok elvégzése indokolt.

SUMMARY

Arthritides, such as RA and AS, have been associated with atherosclerosis, increased cardiovascular morbidity and mortality, metabolic changes and dyslipidemia. In patients with inflammatory rheumatic diseases different metabolic factors play a role in the development of atherosclerosis. In the everyday patient care it would be important to select biomarkers or biomarker groups that could indicate cardiovascular changes occurring together with the inflammatory activity of the underlying disease or persistent disease, preferably in the preclinical phase. For this purpose, while also monitoring the changes during the therapy, we have chosen the complex assessment of different metabolic markers. No similarly complex studies have been published to this point in time. In case of many parameters, missing data or contradictory results can be found in the literature. For example, there are fewer studies available on the effects of tofacitinib on various metabolic parameters, and for some of the investigated parameters there was no previous data to be found in the literature. Therefore, conducting further studies and possibly contributing to future metaanalysis supported the topic selection.

In the first presented study, one year of anti-TNF therapy (ETN, CZP) significantly reduced MPO and chemerin levels in a mixed RA and AS patient cohort. These parameters could be relatively easily accessible and testable for a longer follow-up and a larger patient population. In the second study, twelve months of tofacitinib therapy among RA patients resulted in a significant increase in TC, HDL, LDL, APOA, APOB, leptin, adiponin and TSP-1 levels, while Lp(a), chemerin, PON1 and MPO levels showed a significant decrease. Therefore, the previously mentioned MPO and chemerin levels may be worthy of similar follow-up here as well. Although the increase in HDL and LDL levels has already been reported, several presented results with tofacitinib can be considered new. Without detailing our extensive correlation results, the thesis presents previously unpublished correlations within both studies.

Based on these studies, it can be cautiously concluded that various correlations and associations may exist between metabolic parameters and clinical parameters and vascular pathophysiology, thus the joint evaluation of lipids, adipokines and other metabolic parameters with disease activity, CRP and ultrasound-based techniques can help in establishing and monitoring cardiovascular status during therapy, as well as monitoring the effects of therapy on preclinical vascular pathophysiology, and determining cardiovascular burden. Considering that

most of the metabolic biomarkers we have chosen have proinflammatory and proatherogenic effect, but their exact participation in the pathogenesis of inflammatory rheumatological diseases, their location, time and involvement in the early accelerated arteriosclerosis associated with the diseases is not known, it is very difficult to select an optimal biomarker. The determination of a biomarker pattern may probably be helpful in this regard for which performance of further studies with a larger number of patients is recommended.

8 IRODALOMJEGYZÉK

8.1 HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775
2. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):851-869. doi:10.1016/j.berh.2016.10.006
3. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112
4. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(4):224-234. doi:10.1038/nrrheum.2012.16
5. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(11):691-696. doi:10.1038/nrrheum.2014.121
6. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic Syndrome in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1-11. doi:10.1155/2013/7110928
7. García-Chagollán M, Hernández-Martínez SE, Rojas-Romero AE, et al. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients: Relationship among its clinical components. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(3). doi:10.1002/jcla.23666
8. Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, et al. Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Promoters and Opponents. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(1):1-14. doi:10.1007/s12016-018-8714-z

9. Fragoulis GE, Panayotidis I, Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):431-446. doi:10.2174/1570161117666190619143842
10. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol.* 2008;35(3):398-406.
11. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):663-667. doi:10.1016/j.autrev.2009.02.015
12. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):528-536. doi:10.1038/nrrheum.2011.107
13. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482-489. doi:10.1093/eurheartj/ehu403
14. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2905-2912. doi:10.1002/art.22809
15. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):576-582. doi:10.1136/ard.2010.129916
16. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltész P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(12):677-684. doi:10.1038/nrrheum.2009.219
17. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and

- psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-489. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624
18. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):234-243. doi:10.1038/nrrheum.2017.23
 19. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1400-1413. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216761
 20. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang Z. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019;11:1759720X1989549. doi:10.1177/1759720X19895492
 21. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):261-271. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.05.014
 22. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(4):316-326. doi:10.1056/NEJMoa2109927
 23. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* 2012;51(5):513-528. doi:10.1007/s00394-012-0370-0
 24. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol.* 2021;22(1):10-18. doi:10.1038/s41590-020-00816-x
 25. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.001
 26. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 34(2):318-328.

27. Brezovec N, Perdan-Pirkmajer K, Čučnik S, Sodin-Šemrl S, Varga J, Lakota K. Adiponectin Deregulation in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4095. doi:10.3390/ijms22084095
28. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes. *Medicine.* 2019;98(7):e14587. doi:10.1097/MD.00000000000014587
29. Cici D, Corrado A, Rotondo C, Colia R, Cantatore FP. Adipokines and Chronic Rheumatic Diseases: from Inflammation to Bone Involvement. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2020;18(4):58-71. doi:10.1007/s12018-021-09275-w
30. Lee YH, Bae SC. Circulating adiponectin and visfatin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(3):664-672. doi:10.1111/1756-185X.13038
31. Yoshii I, Chijiwa T, Sawada N. Influence of pain score measured by a visual analog scale (<scp>PS</scp> - <scp>VAS</scp>) on the Health Assessment Questionnaire Disability Index and 28-joint Disease Activity Index with C-reactive protein in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(11):1955-1961. doi:10.1111/1756-185X.13351
32. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *Am J Med.* 2007;120(11):936-939. doi:10.1016/j.amjmed.2007.04.005
33. Pishgahi A, Abolhasan R, Danaii S, et al. Immunological and oxidative stress biomarkers in Ankylosing Spondylitis patients with or without metabolic syndrome. *Cytokine.* 2020;128:155002. doi:10.1016/j.cyto.2020.155002
34. Hulejová H, Levitová A, Kuklová M, et al. No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(1):67-71. doi:10.1007/s10067-011-1773-7
35. Kwan YH, Tan JJ, Phang JK, et al. Validity and reliability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein (ASDAS-CRP) and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) in Singapore. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(12):2206-2212. doi:10.1111/1756-185X.13735

36. Jackson JM. TNF- α inhibitors. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):251-264. doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00138.x
37. Atzeni F, Benucci M, Salli S, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(5):575-579. doi:10.1016/j.autrev.2012.10.020
38. Scott DL, Kingsley GH. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2006;355(7):704-712. doi:10.1056/NEJMct055183
39. Alldred A. Etanercept in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(7):1137-1148. doi:10.1517/14656566.2.7.1137
40. Moreland LW. Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478. doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00004
41. Senabre-Gallego JM, Santos-Ramírez C, Santos-Soler G, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis. *Patient Prefer Adherence.* Published online September 2013:961. doi:10.2147/PPA.S33109
42. Davis JC. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1557-1562. doi:10.1136/ard.2004.035105
43. Smolen JS, Emery P, Ferraccioli GF, et al. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):843-850. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204632
44. Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB, Vela Casasempere P, Bort-Marti S, Bernal JA. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2017(9). doi:10.1002/14651858.CD007649.pub4
45. Fechtenbaum M, Md Yusof MY, Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: current update. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(6):841-850. doi:10.1517/14712598.2014.900043

46. Villarino A v., Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. *The Journal of Immunology*. 2015;194(1):21-27. doi:10.4049/jimmunol.1401867
47. O'Shea JJ. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(suppl_2):ii67-ii71. doi:10.1136/ard.2004.028290
48. Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. *Pharmacol Res*. 2020;152:104609. doi:10.1016/j.phrs.2019.104609
49. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655
50. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1311-1316. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206028
51. Malemud CJ. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(5-6):117-127. doi:10.1177/1759720X18776224
52. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-487. doi:10.1136/ard.2010.135871
53. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(9):513-523. doi:10.1038/nrrheum.2013.91
54. Peters MJL, Vis M, van Halm VP, et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):958-961. doi:10.1136/ard.2006.059691

55. Gkolfinopoulou C, Stratikos E, Theofilatos D, et al. Impaired Antiatherogenic Functions of High-density Lipoprotein in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2015;42(9):1652-1660. doi:10.3899/jrheum.141532
56. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1806-1812. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207872
57. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study*. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):124-131. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202442
58. van Eijk IC, de Vries MK, Levels JHM, et al. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: A prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1324-1330. doi:10.1002/art.24492
59. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):71-80. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.004
60. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253. doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006
61. d'Alessandro M, Perillo F, Metella Refini R, et al. Efficacy of baricitinib in treating rheumatoid arthritis: Modulatory effects on fibrotic and inflammatory biomarkers in a real-life setting. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106748. doi:10.1016/j.intimp.2020.106748
62. Harrington R, al Nokhatha SA, Conway R. <p>JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data</p>. *J Inflamm Res.* 2020;Volume 13:519-531. doi:10.2147/JIR.S219586

63. Harangi M, Seres I, Varga Z, et al. Atorvastatin effect on high-density lipoprotein-associated paraoxonase activity and oxidative DNA damage. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(10):685-691. doi:10.1007/s00228-004-0820-6
64. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, la Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet.* 1983;35(2):214-227.
65. Zaragoza-García O, Guzmán-Guzmán IP, Moreno-Godínez MaE, et al. PON-1 haplotype (-108C>T, L55M, and Q192R) modulates the serum levels and activity PONase promoting an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):741-752. doi:10.1007/s10067-020-05218-w
66. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, Du BNL. The Human Serum Paraoxonase/Arylesterase Gene (PON1) Is One Member of a Multigene Family. *Genomics.* 1996;33(3):498-507. doi:10.1006/geno.1996.0225
67. Tanimoto N, Kumon Y, Suehiro T, et al. Serum paraoxonase activity decreases in rheumatoid arthritis. *Life Sci.* 2003;72(25):2877-2885. doi:10.1016/S0024-3205(03)00195-4
68. Isik A, Koca SS, Ustundag B, Celik H, Yildirim A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):342-348. doi:10.1007/s10067-006-0300-8
69. Olama SM, Elarman MM. Evaluation of paraoxonase and arylesterase activities in Egyptian patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1487-1494. doi:10.1007/s00296-012-2591-1
70. Cece H, Yazgan P, Karakas E, et al. Carotid intima-media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical & Investigative Medicine.* 2011;34(4):225. doi:10.25011/cim.v34i4.15364
71. Cheng Y, Chen Y, Sun X, et al. Identification of Potential Serum Biomarkers for Rheumatoid Arthritis by High-Resolution Quantitative Proteomic Analysis. *Inflammation.* 2014;37(5):1459-1467. doi:10.1007/s10753-014-9871-8

72. Charles-Schoeman C, Wang J, Shahbazian A, et al. Suppression of inflammatory arthritis in human serum paraoxonase 1 transgenic mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):16848. doi:10.1038/s41598-020-74016-w
73. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, et al. Improvement of High-Density Lipoprotein Function in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With Methotrexate Monotherapy or Combination Therapies in a Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology.* 2017;69(1):46-57. doi:10.1002/art.39833
74. El-Banna H, Jiman-Fatani A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2014;15(1):379. doi:10.1186/1471-2474-15-379
75. Popa C, van Tits LJH, Barrera P, et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):868-872. doi:10.1136/ard.2008.092171
76. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- α inhibitor treatment. *British Journal of Dermatology.* 2013;168(5):984-989. doi:10.1111/bjd.12144
77. McInnes IB, Kaplan I, Boy M, et al. FRI0137 Effects of tofacitinib on lipid biomarkers in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):A416.2-A416. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.1264
78. Nambi V. The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(2):127-131. doi:10.1007/s11883-005-0035-z
79. Winterbourn CC, Vissers MC, Kettle AJ. Myeloperoxidase. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(1):53-58.
80. Zsíros N, Koncsos P, Lőrincz H, et al. Paraoxonase-1 arylesterase activity is an independent predictor of myeloperoxidase levels in overweight patients with or without cardiovascular complications. *Clin Biochem.* 2016;49(12):862-867. doi:10.1016/j.clinbiochem.2016.03.011

81. Strzepa A, Pritchard KA, Dittel BN. Myeloperoxidase: A new player in autoimmunity. *Cell Immunol.* 2017;317:1-8. doi:10.1016/j.cellimm.2017.05.002
82. Turunen S, Huhtakangas J, Nousiainen T, et al. Rheumatoid arthritis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):239. doi:10.1186/s13075-016-1140-9
83. Stamp LK, Khalilova I, Tarr JM, et al. Myeloperoxidase and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2012;51(10):1796-1803. doi:10.1093/rheumatology/kes193
84. Cambridge G, Williams M, Leaker B, Corbett M, Smith CR. Anti-myeloperoxidase antibodies in patients with rheumatoid arthritis: prevalence, clinical correlates, and IgG subclass. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(1):24-29. doi:10.1136/ard.53.1.24
85. Fernandes RMSN, Silva NP da, Sato EI. Increased myeloperoxidase plasma levels in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1605-1609. doi:10.1007/s00296-011-1810-5
86. Wang W, Jian Z, Guo J, Ning X. Increased levels of serum myeloperoxidase in patients with active rheumatoid arthritis. *Life Sci.* 2014;117(1):19-23. doi:10.1016/j.lfs.2014.09.012
87. Nzeusseu Toukap A, Delporte C, Noyon C, et al. Myeloperoxidase and its products in synovial fluid of patients with treated or untreated rheumatoid arthritis. *Free Radic Res.* 2014;48(4):461-465. doi:10.3109/10715762.2014.886327
88. Feijóo M, Túnez I, Tasset I, et al. Infliximab Reduces Myeloperoxidase Concentration in Chronic Inflammatory Joint Diseases. *Pharmacology.* 2009;83(4):211-216. doi:10.1159/000200022
89. Resovi A, Pinessi D, Chiorino G, Taraboletti G. Current understanding of the thrombospondin-1 interactome. *Matrix Biology.* 2014;37:83-91. doi:10.1016/j.matbio.2014.01.012

90. Koch AE, Szekanecz Z, Friedman J, Haines GK, Langman CB, Bouck NP. Effects of Thrombospondin-1 on Disease Course and Angiogenesis in Rat Adjuvant-Induced Arthritis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;86(2):199-208. doi:10.1006/clin.1997.4480
91. C. Rico M, J. Rough J, E. Del Carpio-Cano F, P. Kunapuli S, A. DeLa Cadena R. The Axis of Thrombospondin-1, Transforming Growth Factor Beta and Connective Tissue Growth Factor: An Emerging Therapeutic Target in Rheumatoid Arthritis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(3):338-343. doi:10.2174/157016110791112296
92. Foulsham W, Dohlman TH, Mittal SK, et al. Thrombospondin-1 in ocular surface health and disease. *Ocul Surf.* 2019;17(3):374-383. doi:10.1016/j.jtos.2019.06.001
93. Varma V, Yao-Borengasser A, Bodles AM, et al. Thrombospondin-1 Is an Adipokine Associated With Obesity, Adipose Inflammation, and Insulin Resistance. *Diabetes.* 2008;57(2):432-439. doi:10.2337/db07-0840
94. Balogh E, Pusztai A, Hamar A, et al. Autoimmune and angiogenic biomarkers in autoimmune atherosclerosis. *Clinical Immunology.* 2019;199:47-51. doi:10.1016/j.clim.2018.12.011
95. Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, et al. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- β 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol.* 2015;42(6):943-947. doi:10.3899/jrheum.141292
96. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014
97. Michalska-Jakubus M, Sawicka K, Potembska E, Kowal M, Krasowska D. Clinical associations of serum leptin and leptin/adiponectin ratio in systemic sclerosis. *Advances in Dermatology and Allergology.* 2019;36(3):325-328. doi:10.5114/ada.2018.75809
98. FANTUZZI G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2005;115(5):911-919. doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023

99. Żółkiewicz J, Stochmal A, Rudnicka L. The role of adipokines in systemic sclerosis: a missing link? *Arch Dermatol Res.* 2019;311(4):251-263. doi:10.1007/s00403-019-01893-1
100. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-470. doi:10.1016/j.tips.2015.04.014
101. Perrotta F, Nigro E, Mollica M, et al. Pulmonary Hypertension and Obesity: Focus on Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):912. doi:10.3390/ijms20040912
102. Scotece M, Conde J, Gómez R, et al. Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases. *The Scientific World JOURNAL.* 2011;11:1932-1947. doi:10.1100/2011/290142
103. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1219. doi:10.3390/ijms21041219
104. Lee YA, Ji HI, Lee SH, et al. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. *Exp Mol Med.* 2014;46(1):e72-e72. doi:10.1038/emm.2013.141
105. Kononoff A, Vuolteenaho K, Hämäläinen M, et al. Metabolic Syndrome, Disease Activity, and Adipokines in Patients With Newly Diagnosed Inflammatory Joint Diseases. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2021;27(8):e349-e356. doi:10.1097/RHU.0000000000001412
106. Scotece M, Conde J, Gómez R, et al. Beyond Fat Mass: Exploring the Role of Adipokines in Rheumatic Diseases. *The Scientific World JOURNAL.* 2011;11:1932-1947. doi:10.1100/2011/290142
107. Bajnok L, Csongradi E, Seres I, et al. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. *Atherosclerosis.* 2008;197(1):363-367. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.001
108. Brezovec N, Perdan-Pirkmajer K, Čučnik S, Sodin-Šemrl S, Varga J, Lakota K. Adiponectin Deregulation in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4095. doi:10.3390/ijms22084095

109. Zhang MY, Dini AA, Yang XK, et al. Association between serum/plasma adiponectin levels and immune-mediated diseases: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(8):625-635. doi:10.1007/s00403-017-1755-y
110. Khajoei S, Hassaninevisi M, Kianmehr N, et al. Serum levels of adiponectin and vitamin D correlate with activity of Rheumatoid Arthritis. *Mol Biol Rep.* 2019;46(2):2505-2512. doi:10.1007/s11033-019-04682-1
111. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4633. doi:10.3390/ijms20184633
112. Qian J, Xu L, Sun X, et al. Adiponectin aggravates bone erosion by promoting osteopontin production in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):26. doi:10.1186/s13075-018-1526-y
113. Toussirost É. Serum adipokines and adipose tissue distribution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A comparative study. *Front Immunol.* 2013;4. doi:10.3389/fimmu.2013.00453
114. Chaparro-Sanabria JA, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, et al. Association of adipokines with rheumatic disease activity indexes and periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(11):1990-2000. doi:10.1111/1756-185X.13724
115. DeClercq V, Cui Y, Forbes C, et al. Adiposity Measures and Plasma Adipokines in Females with Rheumatoid and Osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:1-9. doi:10.1155/2017/4302412
116. Rodríguez J, Lafaurie GI, Bautista-Molano W, Chila-Moreno L, Bello-Gualtero JM, Romero-Sánchez C. Adipokines and periodontal markers as risk indicators of early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):1685-1695. doi:10.1007/s00784-020-03469-0
117. Chamorro-Melo Y, Calixto OJ, Bello-Gualtero J, Bautista-Molano W, Beltran-Ostos A, Romero-Sánchez C. Evaluation of the adipokine profile (adiponectin, resistin, adipon, vaspin, and leptin) in patients with early rheumatoid arthritis and

- its correlation with disease activity. *Reumatologia/Rheumatology*. 2022;60(3):192-199. doi:10.5114/reum.2022.117839
118. Klein-Wieringa IR, van der Linden MPM, Knevel R, et al. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2567-2574. doi:10.1002/art.30449
 119. Yang J, Zhang X, Ma Y, et al. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2017;52:310-317. doi:10.1016/j.intimp.2017.09.029
 120. Park JH, Lee SG, Jeon YK, Park EK, Suh YS, Kim HO. Relationship between serum adipokine levels and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Medicine*. 2017;96(33):e7854. doi:10.1097/MD.00000000000007854
 121. Gonzalez-Lopez L, Fajardo-Robledo NS, Miriam Saldaña-Cruz A, et al. Association of adipokines, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α concentrations with clinical characteristics and presence of spinal syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(3):1024-1035. doi:10.1177/0300060517708693
 122. Rademacher J, Siderius M, Gellert L, et al. Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151974. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.151974
 123. Hartl A, Sieper J, Syrbe U, et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):140. doi:10.1186/s13075-017-1350-9
 124. Rademacher J, Tietz LM, Le L, et al. Added value of biomarkers compared with clinical parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Rheumatology*. 2019;58(9):1556-1564. doi:10.1093/rheumatology/kez025

125. Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Genre F, et al. Adiponectin and resistin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol* . 2013;31(3):365-371.
126. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, et al. Serum Adipokine Levels in Patients With Ankylosing Spondylitis and Their Relationship to Clinical Parameters and Radiographic Spinal Progression. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(3):678-685. doi:10.1002/art.38968
127. Bajnok L, Seres I, Varga Z, et al. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism*. 2007;56(11):1542-1549. doi:10.1016/j.metabol.2007.06.022
128. Olama SM, Senna MK, Elarman M. Synovial/Serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int*. 2012;32(3):683-690. doi:10.1007/s00296-010-1698-5
129. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* . 1999;48:745-8.
130. Mei Y jun, Wang P, Chen L jie, Li Z jun. Plasma/Serum Leptin Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2016;47(2):111-117. doi:10.1016/j.arcmed.2016.03.001
131. Kim KJ, Kim JY, Park SJ, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1231-1238. doi:10.1007/s10067-012-1999-z
132. Toussirot É, Streit G, Nguyen NU, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism*. 2007;56(10):1383-1389. doi:10.1016/j.metabol.2007.05.009
133. Park M, Lee S, Choi S, Park Y, Lee S. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):101-106. doi:10.1080/03009740600991760

134. Sari I, Demir T, Kozaci LD, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1427-1432. doi:10.1007/s10067-006-0509-6
135. Stochmal A, Czuwara J, Zaremba M, Rudnicka L. Altered serum level of metabolic and endothelial factors in patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(6):453-458. doi:10.1007/s00403-019-01993-y
136. Olewicz-Gawlik A, Trzybulska D, Hrycaj P, et al. Circulating adipokines and organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port*. 2015;40(2):156-162.
137. del Prete A, Salvi V, Sozzani S. Adipokines as Potential Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1-11. doi:10.1155/2014/425068
138. Stochmal A, Czuwara J, Zaremba M, Rudnicka L. Epoprostenol up-regulates serum adiponectin level in patients with systemic sclerosis: therapeutic implications. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(9):783-791. doi:10.1007/s00403-020-02172-0
139. Fadda SMH, Gamal SM, Elsaid NY, Mohy AM. Resistin in inflammatory and degenerative rheumatologic diseases. *Z Rheumatol*. 2013;72(6):594-600. doi:10.1007/s00393-013-1146-5
140. Wahba AS, Ibrahim ME, Abo-elmatty DM, Mehanna ET. Association of the Adipokines Chemerin, Apelin, Vaspin and Omentin and Their Functional Genetic Variants with Rheumatoid Arthritis. *J Pers Med*. 2021;11(10):976. doi:10.3390/jpm11100976
141. Toluoso B, Gigante MR, Alivernini S, et al. Chemerin and PEDF Are Metaflammation-Related Biomarkers of Disease Activity and Obesity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5. doi:10.3389/fmed.2018.00207
142. Choi ST, Ha YJ, Song JS, Kang EJ, Lee K. AB0193 Plasma chemerin levels in rheumatoid arthritis are correlated with disease activity rather than obesity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):A845.2-A845. doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.2516

143. Taylan A. Ankilozan spondilitli hastalarda adipositokin düzeyleri ve insülin direnci. *RAED Dergisi*. Published online 2013. doi:10.2399/raed.12.22931
144. Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, et al. Adipsin and Complement Factor D Activity: An Immune-Related Defect in Obesity. *Science (1979)*. 1989;244(4911):1483-1487. doi:10.1126/science.2734615
145. Miyagawa T, Taniguchi T, Saigusa R, et al. Fli1 deficiency induces endothelial adipsin expression, contributing to the onset of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2020;59(8):2005-2015. doi:10.1093/rheumatology/kez517
146. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci*. 2021;135(6):731-752. doi:10.1042/CS20200895
147. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci*. 2021;135(6):731-752. doi:10.1042/CS20200895
148. Herenius MMJ, Oliveira ASF, Wijbrandts CA, Gerlag DM, Tak PP, Lebre MC. Anti-TNF Therapy Reduces Serum Levels of Chemerin in Rheumatoid Arthritis: A New Mechanism by Which Anti-TNF Might Reduce Inflammation. *PLoS One*. 2013;8(2):e57802. doi:10.1371/journal.pone.0057802
149. Fioravanti A, Tenti S, Bacarelli MR, et al. Tocilizumab modulates serum levels of adiponectin and chemerin in patients with rheumatoid arthritis: potential cardiovascular protective role of IL-6 inhibition. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2019;37:293-300.
150. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J, Sfikakis PP, Kitis GD. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):419-427. doi:10.1007/s10067-014-2704-1
151. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, et al. Anti-TNF- α therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:222-228.
152. Toussiroit É, Mourot L, Dehecq B, Wendling D, Grandclément É, Dumoulin G. TNF α blockade for inflammatory rheumatic diseases is associated with a

- significant gain in android fat mass and has varying effects on adipokines: a 2-year prospective study. *Eur J Nutr.* 2014;53(3):951-961. doi:10.1007/s00394-013-0599-2
153. Végh E, Kerekes G, Puzsai A, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapy on vascular function in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2020;40(3):427-436. doi:10.1007/s00296-019-04497-0
 154. Fülöp P, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Somodi S, Paragh G. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *J Cell Mol Med.* 2014;18(7):1313-1320. doi:10.1111/jcmm.12282
 155. Szentpéteri A, Zsíros N, Varga VE, et al. Paraoxonase-1 and myeloperoxidase correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipidaemia. *Vasa.* 2017;46(5):370-376. doi:10.1024/0301-1526/a000643
 156. Soós B, Hamar A, Puzsai A, et al. POS0383 EFFECTS OF TOFACITINIB THERAPY ON ARGININE AND METHIONINE METABOLITES IN ASSOCIATION WITH VASCULAR PATHOPHYSIOLOGY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A METABOLOMIC APPROACH. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):421.2-422. doi:10.1136/annrheumdis-2021-eular.1697
 157. Sándor J, Ádány R. *Biostatistika*. Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2011.
 158. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(1):167-175. doi:10.1007/s10067-019-04771-3
 159. Hamar A, Szekanecz Z, Puzsai A, et al. Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International.* 2021;32(8):1621-1629. doi:10.1007/s00198-021-05871-0
 160. Hamar A, Hascsi Z, Puzsai A, et al. Prospective, simultaneous assessment of joint and vascular inflammation by PET/CT in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: associations with vascular and bone status. *RMD Open.* 2021;7(3):e001804. doi:10.1136/rmdopen-2021-001804

161. Kang Y, Park HJ, Kang MI, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R194. doi:10.1186/ar4384
162. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of Infliximab Treatment on Lipoprotein Profile in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(5):921-923.
163. Södergren A, Karp K, Bengtsson C, Möller B, Rantapää-Dahlqvist S, Wållberg-Jonsson S. Biomarkers associated with cardiovascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220531. doi:10.1371/journal.pone.0220531
164. Iana A, Sirbu E. Linking myeloperoxidase with subclinical atherosclerosis in adults with metabolic syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(5-6):150-154. doi:10.1007/s00508-019-01602-y
165. Mäkelä R, Loimaala A, Nenonen A, et al. The association of myeloperoxidase promoter polymorphism with carotid atherosclerosis is abolished in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2008;41(7-8):532-537. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.01.017
166. Kaneko K, Miyabe Y, Takayasu A, et al. Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R158. doi:10.1186/ar3475
167. Dessein PH, Tsang L, Woodiwiss AJ, Norton GR, Solomon A. Circulating Concentrations of the Novel Adipokine Chemerin Are Associated with Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1746-1754. doi:10.3899/jrheum.140122
168. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1198-1201. doi:10.1136/ard.2005.046540
169. Forsblad d'Elia H, Pullerits R, Carlsten H, Bokarewa M. Resistin in serum is associated with higher levels of IL-1Ra in post-menopausal women with

- rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(7):1082-1087. doi:10.1093/rheumatology/ken187
170. Senolt L, Housa D, Vernerova Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis*. 2006;66(4):458-463. doi:10.1136/ard.2006.054734
171. Vazquez-Villegas ML, Gamez-Nava JI, Saldaña-Cruz AM, et al. Functional disability is related to serum chemerin levels in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):8360. doi:10.1038/s41598-021-87235-6
172. Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, et al. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- β 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol*. 2015;42(6):943-947. doi:10.3899/jrheum.141292
173. Tanhapour M, Shahmohamadnejad S, Vaisi-Raygani A, et al. Association between activity and genotypes of paraoxonase1 L55M (rs854560) increases the disease activity of rheumatoid arthritis through oxidative stress. *Mol Biol Rep*. 2019;46(1):741-749. doi:10.1007/s11033-018-4530-z

8.2 A KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁR ÁLTAL ELLENŐRZÖTT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE



**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/36/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodoki Monika (szül.: Czókolyová Monika)
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Czókolyová, M.**, Hamar, A. B., Pusztai, A., Tajti, G., Végh, E., Pethő, Z., Bodnár, N., Horváth, Á., Soós, B., Szamosi, S., Szentpéteri, A., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Kerekes, G., Bodoki, L., Domján, A., Hódosi, K., Seres, T., Panyi, G., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Effects of One-Year Tofacitinib Therapy on Lipids and Adipokines in Association with Vascular Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis.
Biomolecules. 12, 1-22, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12101483>
IF: 6.064 (2021)
- Czókolyová, M.**, Karancsiné Pusztai, A., Végh, E., Horváth, Á., Szentpéteri, A., Hamar, A. B., Szamosi, S., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Kerekes, G., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Szekanecz, É., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: associations with Vascular Pathophysiology.
Biomolecules. 11 (10), 1-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101535>
IF: 6.064

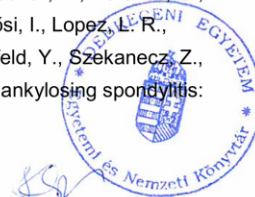
További közlemények

- Soós, B., Fagyas, M., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., **Czókolyová, M.**, Csongrádi, A., Hamar, A. B., Pethő, Z., Bodnár, N., Kerekes, G., Hódosi, K., Szekanecz, É., Szamosi, S., Szántó, S., Szűcs, G., Papp, Z., Szekanecz, Z.: Angiotensin Converting Enzyme Activity in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients.
Front. Med. 8, 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.785744>
IF: 5.058 (2021)





4. Soós, B., Hamar, A. B., Pusztai, A., **Czókyová, M.**, Végh, E., Szamosi, S., Pethő, Z., Gulyás, K., Kerekes, G., Szántó, S., Szűcs, G., Christians, U., Klawitter, J., Seres, T., Szekanecz, Z.: Effects of tofacitinib therapy on arginine and methionine metabolites in association with vascular pathophysiology in rheumatoid arthritis: a metabolomic approach. *Front. Med.* 9, 1-16, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.1011734>
IF: 5.058 (2021)
5. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., **Czókyová, M.**, Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pethő, Z., Szamosi, S., Balogh, E., Bodnár, N., Bodoki, L., Szentpétery, Á., Bhattoa, H. P., Kerekes, G., Juhász, B., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Raterman, H. G., Lems, W. F., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Associations of vascular and bone status in arthritis patients. *Sci. Rep.* 11, 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99071-9>
IF: 4.996
6. Hamar, A. B., Szekanecz, Z., Karancsiné Pusztai, A., **Czókyová, M.**, Végh, E., Pethő, Z., Bodnár, N., Gulyás, K., Horváth, Á., Soós, B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Tajti, G., Panyi, G., Szekanecz, É., Domján, A., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szamosi, S.: Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int.* 32 (8), 1621-1629, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05871-0>
IF: 5.071
7. Hamar, A. B., Hascsi, Z., Karancsiné Pusztai, A., **Czókyová, M.**, Végh, E., Pethő, Z., Gulyás, K., Soós, B., Kerekes, G., Szekanecz, É., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Seres, T., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Prospective, simultaneous assessment of joint and vascular inflammation by PET/CT in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: associations with vascular and bone status. *RMD Open.* 7 (3), 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001804>
IF: 5.806
8. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Horváth, Á., Gulyás, K., Végh, E., Bodnár, N., Kerekes, G., **Czókyová, M.**, Bodoki, L., Hódosi, K., Domján, A., Nagy, G., Szöllősi, I., Lopez, L. R., Matsuura, E., Prohászka, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Soluble vascular biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy. *J. Rheumatol.* 48 (6), 821-828, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200916>
IF: 5.346





9. Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Pethő, Z., Hamar, A. B., **Czókyová, M.**, Bhattoa, H. P., Nagy, G., Juhász, B., Hódosi, K., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.:
Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients.
Arthritis Res. Ther. 21 (1), 1-10, 2019.
IF: 4.103

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 47,566

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
12,128**

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, 2023.02.09.



9 TÁRGYSZAVAK – KEYWORDS

rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, biológiai terápia, tofacitinib, JAK gátló, metabolikus biomarkerek, lipidek, adipokinek

KEYWORDS

rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, biologic therapy, tofacitinib, JAK inhibitors, metabolic biomarkers, lipids, adipokines

10 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek és a Reumatológiai Klinika vezetőjének, **Prof. Dr. Szűcs Gabriellának**, hogy végig támogatta, segítette és felügyelte PhD képzésem.

Köszönöm **Prof. Dr. Szekanecz Zoltánnak**, a Reumatológiai Tanszék vezetőjének, hogy támogatta a tanszéken zajló kutatásokat, segítette PhD képzésem.

Köszönettel tartozom **kollégáimnak**, a Reumatológiai Tanszék és Reumatológiai Klinika dolgozóinak a vizsgálatok, illetve adminisztratív feladatok során nyújtott segítségükért, támogatásukért.

Köszönöm **társszerzőimnek** a cikkek létrejöttéhez való hozzájárulásukat, segítségüket.

Köszönettel tartozom **Hodosi Katalinnak** a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségéért.

Köszönöm **szüleimnek**, **testvéremnek** és **férjemnek** a támogatásukat és biztatásukat mindenkori tanulmányaim során.

11 FÜGGELÉK

Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények.