



Nemek közötti különbségek axiális spondyloarthritisben III.

Radiológiai eltérések, progresszió, valamint az axSpA nemi különbségeinek immunológiai és genetikai háttere

Tóth Zoltán dr.¹, Módy Tóbiás dr.², Szántó Sándor dr.², Bodnár Nóra dr.³

¹Healthware Kft., Budapest

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sportorvosi Tanszék, Debrecen

³DE, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Bodnár Nóra, Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

E-mail: drbodnarnora@gmail.com

Prevalencia szempontjából a nemek közötti különbségek egyes gyulladós reumatológiai betegségek esetén régóta ismertek. A nemek azonban eltérő hatással lehetnek az egyes betegségek klinikai megjelenésére, a tünetek súlyosságára, valamint az adott betegség progressziójára is. Jelen közleményben az axiális spondyloarthritis (axSpA) nemek közötti eltéréseit foglaljuk össze. Mindkét nem esetében években mérhető a diagnosztikus késés. Nők esetében több idő telik el, hogy felismerjék a betegséget. A kórképre jellemző gyulladós derékfájdalmat a férfiak gyakrabban jelentik az axSpA első tüneteként. Az axSpA-val rendelkező nők inkább kismencedei, sarok- vagy ún. kiterjedt fájdalomról számolnak be. A perifériás ízületi eltérések már jelentősebb nemi differenciáltságot mutatnak, és a nők körében gyakoribbak, különösen az enthesitis. A nőknél magasabb a betegségteher, az életminőség pedig lényegesen rosszabb. A radiológiai progresszió azonban súlyosabb a férfiaknál. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az axiális spondyloarthritisben szenvedő nők és férfiak klinikai profilja jelentősen különbözik egymástól, ami arra utal, hogy a betegség felismerését, diagnosztizálását és a kezelését is személyre szabottan kell végezni.

Kulcsszavak: axiális spondyloarthritis, nemi eltérések, gyulladós derékfájdalom, radiológiai progresszió, genetikai eltérések, terápia

Bevezetés

Egészen a közelmúltig – az anatómiai sajátosságoktól függően nyilvánvalóan férfiakban és nőkben előforduló kórképektől eltekintve – az orvosi ismeretek nemi szempontból semlegesek voltak, és az orvosok a beteg nemétől függetlenül kezelték a betegeiket. Azonban ezt a fel fogást számos tanulmány cáfolta. A férfiakban és a nőkben megfigyelhető tünetek közötti különbségekre, a megjelenési formákra, a betegségek eltérő lefolyására csak az elmúlt évtizedekben kezdett fókuszálni az orvostudomány. Így derült fény arra, hogy egyes betegségek előfordulási

gyakorisága, a tünetek megjelenése, súlyossága és a betegség kimenetele is különböző lehet.

A spondylitis ankylopoeticát korábban inkább a férfiak betegségének tekintették. A legfrissebb epidemiológiai adatok szerint azonban az axiális spondyloarthritis (axSpA-) esetek kiegyenlítettebb nemi megjelenést mutatnak (1).

A spondyloarthritis (SpA) olyan krónikus, immunmediált gyulladós reumatológiai betegségcsoportként jellemezhető, amelyeket hasonló klinikai tünetek és genetikai háttér mellett radiológiai eltérések jellemeznek (2, 3). A gyulladós eltérések döntően a gerinc-, valamint

a perifériás ízületeket érintik, és gyakran társulnak hozzá extraartikuláris manifesztációk (4).

Az axiális spondyloarthritis betegség leggyakrabban bizonytalan és változó helymeghatározású gluteális fájdalommal kezdődik (3). A gyulladós fájdalom 40-45 éves életkort megelőzően, alattomosan jelentkezik, főként éjjel okoz panaszt, nyugalomra nem szűnik, mozgásra mérséklődik, és nem szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásával enyhül a fájdalom (4). Az axSpA az idő előrehaladtával a fájdalom a gerinc egyre nagyobb szakaszára terjed ki, és hosszabb fennállás esetén a mozgásbeszűkülés okozta panaszok dominálnak.

Radiológiai eltérések, progresszió

Radiológiai kimenetel és progresszió tekintetében számos tanulmány és publikáció írta le a nemek közötti egyenlőtlenséget (2, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Összességében a radiológiai progresszió a férfiak esetében tűnik súlyosabbnak (2, 5, 6, 8, 10). A férfi AS-betegeknél gyakrabban találtak magasabb Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI-) pontszámot és modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS-) értéket (1. ábra) (2, 5, 7).

Néhány tanulmány az ágyéki gerinc nagyobb radiológiai progresszióját figyelte meg AS-ben szenvedő férfibetegeknél, míg nőknél ez a progresszió főleg a nyaki gerincben volt inkább megfigyelhető (9, 10). *Jung és munkatársai* hasonló következtetést vontak le dél-koreai AS-betegek vizsgálata során (9). Ennek a vizsgálatnak a célja a klinikai és radiológiai jellemzők és a nemek közötti különbségek vizsgálata volt AS-ben szenvedő koreai betegeknél. Multicentrikus, keresztmetszeti vizsgálatokat végeztek 13 koreai kórház (IV. ellátószintű) reumatológiai klinikájának bevonásával. Valamennyi betegnél az AS diagnózisának felállítása a módosított New York-i kritériumok szerint történt. A kórkép klinikai, laboratóriumi és radiológiai jellemzőit értékelték, beleértve a betegség aktivitását is a BASDAI indexszel meghatározva. Ötszázöt felnőtt beteg voltak

be a vizsgálatba. A férfiak és a nők aránya 6,1:1 volt (434 férfi és 71 nő). Az átlagos életkor az első tünetek megjelenésekor $25,4 \pm 8,9$ év, a betegség fennállásának átlagos időtartama $9,6 \pm 6,8$ év volt. A férfiak lényegesen korábbi életkorban mutattak tüneteket. A HLA-B27-pozitivitás szignifikánsan magasabb volt a férfiak körében (94,8% vs. 87,3%; férfi és nő, $p=0,016$) (9). Mindkét nemből a leggyakoribb ízületi tünet a derékfájdalom volt (63,4% vs. 54,9%, férfi és nő). A gerinc kivételével a csípő és a térd volt a leggyakrabban érintett ízület; a térd érintettsége szignifikánsan gyakoribb volt a nők körében (30,1% vs. 54,3%, férfi és nő, $p<0,001$), a csípő érintettsége általában gyakoribb volt a férfiaknál (45,2% vs. 33,8%, férfi és nő, $p=0,074$) (9). A gerinc mobilitását a tragus-fal távolság meghatározásával és a módosított Schober-teszt alkalmazásával mérték, amelyben azt találták, hogy a nők jelentősen jobb eredményeket értek el. A mellkas tágulása azonban nem különbözött szignifikánsan a két nemből (9). A radiológiai gerincváltozások, beleértve a bambuszgerincet és a syndesmophyták kialakulását, gyakoribbak voltak a férfiaknál (9).

Baraliakos és munkatársai AS-betegek radiológiai progressziójának elemzését tűzték ki célul, összehasonlítva a nemek közötti különbségeket (10). Összesen 146 AS-sel diagnosztizált beteg adatait és leleteit elemezték retrospektív módszerrel,

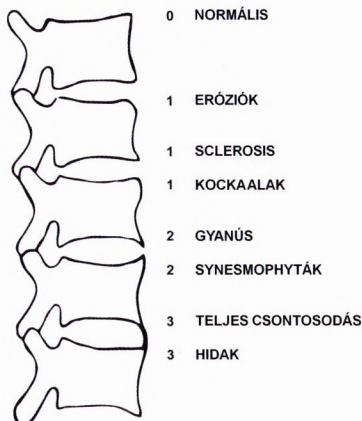
független radiológus részvételével. Az analízishez 6 éven belül, legalább 2 időpontban készült röntgenfelvételt vetettek össze a mSASSS-gerincpontszám segítségével. Az átlagos követési idő $3,8 \pm 1,7$ év volt. A betegek nemek szerinti eloszlás alapján 114 (78%) férfi és 32 (22%) nő lett bevonva (10). Mindkét nemből megfigyelhető volt a radiológiai progresszió. A lokalizációban és a progresszió mértékében találtak eltérést a nemek között. Nőknél inkább a nyaki gerincszakaszon, a férfiaknál pedig az ágyéki gerincen mutatkozott fokozott romlás. Több női betegnél detektáltak új, nyaki syndesmophytákat, a férfiaknál a de novo syndesmophyták kialakulásának lokalizációja inkább a lumbális gerincszakaszra korlátozódott (10). A radiológiai progresszió mértékét három csoportra osztották: enyhe, közepes, súlyos. Több nőnél találtak enyhe, lassabb ütemű progressziót. Ezzel szemben több férfibetegnél detektáltak súlyos progressziót, míg a mérsékelt progresszió mindkét nem esetében hasonló arányban volt megfigyelhető (10).

A férfiaknál nagyobb valószínűséggel alakul ki AS, és a radiográfiai változások szempontjából általában súlyosabb a betegség lefolyása. A férfiak gyakrabban teljesítik a módosított New York-i (mNY-) kritériumokat (7, 11). A férfibetegeknél az életkor, a BMI, a betegség időtartama és a HLA-B27-pozitivitás kiigazítását követően szignifikánsan magasabb az esély a gerinc elcsontosodására a nőkhöz képest (kiigazítatlan esélyhányados [OR] 2,24 [95% konfidenciaintervallum [CI] 1,34–3,74], kiigazított OR=1,90 [95% CI: 1,13–3,39]) (9). Összességében az axSpA-ben szenvedő férfiaknál nagyobb a radiológiai progresszió mértéke, mint a nőknél, de súlyos ankylosis előfordul az axSpA-s női betegeknél is.

Az axSpA nemi különbségeinek immunológiai és genetikai háttere

Számos, a nemek közötti különbséget vizsgáló tanulmány azt találta, hogy a női axSpA-s betegek különböző betegségmegnyilvánulásokkal, tünetekkel rendelkeznek, amelyet az eltérő immunológiai, hormonális és genetikai válaszok magyarázhatnak (2). Az AS-ben szenvedő férfiak és nők között a gényexpressziós profilok eltérhetnek, és ezek a különbségek szerepet játszhatnak a betegség progressziójának

- Lumbális és nyaki gerinc oldalirányú felvétele.
- A csigolyák elülső sarkai osztályozandók:
 - Kockacsigolya
 - Eróziók
 - Sclerosis
 - Syndesmophyták
- Az index terjedelme 0–72.



mSASSS-1 az ASAS ajánlja.

Creemers MCW et al. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9 (engedéllyel)

1. ábra: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS-) érték számítása. Forrás: ASAS

meghatározásában. Egy nemrégiben végzett kutatás számos közös génexpressziós mintát azonosított AS-ben szenvedő férfiaknál és nőknél egyaránt, azonban a férfiak további variációkat mutattak, amelyeket a nők nem (12). Az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva megállapították, hogy kizárólag férfi AS-betegekre jellemző az IL-17RA, az immunszenzorok (MEFV és NLRP12), az autofág mechanizmushoz kapcsolódó gének (TP53INP1, MAP1LC3A és ATG16L2), a proteázok (ADAM8, CTSA, CTSB) emelkedett expressziója, valamint különböző, limfocitaszabályozó gének (CD7, SKAP1, SLAMF6, SH2D1A) csökkent kifejeződése (12). Ugyanez a vizsgálat alátámasztotta, hogy beteg férfiaknál a perifériás vérben magasabb az interleukin (IL) 17A és a T-helper (Th) 17-sejtek szintje a kontrollcsoporthoz képest, amely arra utal, hogy a Th17-tengely fontos lehet a betegség progressziójában (12). Az emelkedett IL-17A-szint mellett a tumornekrózisfaktor (TNF-) alfa (TNF α) és az IL-18-szint is magasabb a férfiaknál, míg az IL-6-szint szignifikánsan magasabb a betegségben szenvedő nők körében (12, 13). Ezek a különbségek befolyásolhatják a gerinc érintettségének radiológiai progresszióját férfiakban, hiszen az IL-17A szinergikusan hat a TNF-fel, befolyásolva az elcsontosodáshoz vezető gyulladáshoz vezető szignálokot (14). Nem figyeltek meg azonban nem specifikus különbségeket az AS-hez potenciálisan társuló egyéb labor-markerekben, így a vér Th1 vagy gamma-interferon (IFN- γ) szintjében (12).

Férfiak és nők közötti genetikai különbséget hordoz az ANKH-gén is, amelynek azonosították egy nem specifikus lokuszát, amely az ANKH nevű, az elcsontosodásért felelős fehérjét kódolja és szerepet játszik az axSpA-ban megfigyelt strukturális károsodásban (15). Ezenkívül az egy nukleotidot érintő polimorfizmust (SNP) is azonosították a TNAP-ban (nem szövetspecifikus alkalikus foszfatáz kódoló gén), amely szignifikánsan kapcsolódik AS-hez férfiaknál, de nőknél nem (16). Mind az ANKH, mind a TNAP felgyorsítja az elcsontosodás folyamatát. További kutatásokat javasolnak ezen és egyéb, másként expresszált gének etiológiai következményeivel kapcsolatban, ám ezek az eredmények arra utalnak, hogy a nemtől függő génexpresszió szerepet játszhat a betegség differenciált progressziójában.

Terápiás válasz

Joggal merülhet fel a kérdés, hogy megfigyelhető-e különbség a terápiára adott válaszban a nők és a férfiak között?

Az axiális spondyloarthritis hatékony gyógyszeres terápiájában a különböző nemzetközi és hazai ajánlások alapján a NSAID-ok mellett a biológikumok játszanak döntő szerepet. Jelen cikkben a biológiai kezelésekre szeretnénk fókuszálni.

Az anti-TNF-i-terápiák bevezetése és alkalmazása számos gyulladáshoz vezető reumatológiai betegség kezelésében az elmúlt 20 év egyik legfontosabb terápiás újítása. Ezek a gyógyszerek hatékonyan bizonyultak az axSpA kezelésében klinikai vizsgálatok és a való életből származó tapasztalatok alapján (Real World Data, RWD) is. A TNF- α -gátlók egyre szélesebb elérhetőségével a kutatási területek a potenciális klinikai változókra, betegcsoportokra és egyéb biomarkerekre összpontosítottak, amelyek képesek azonosítani a legjobb válaszokat.

A TNF- α -gátlók kezelésre adott válasz nemek közötti különbségeit egyre több kutatás támasztja alá (5).

Lubrano és munkatársai 2018-ban publikált, retrospektív, multicentrikus tanulmányába 340 beteget vontak be (n=270 AS, n=19 PsA-ban szenvedő beteg, akinek axiális tünetei is voltak, n=51 non-radiographic axSpA). A férfi-nő arány 236:104 volt. A vizsgálat célkitűzése az volt, hogy értékelje a nemek hatását a kezelésre adott válasza (ASAS40) és a parciális remisszióra axiális spondyloarthritisben szenvedő betegekénél. Az adatokat olyan axSpA-ban szenvedő betegekről gyűjtötték, akik teljesítették az ASAS-kritériumait, és első TNF gyógyszerrel kezelték, mint adalimumab, etanercept, infliximab és golimumab. Switchelt beteget nem vontak be. A vizsgálat 2004 júniusa és 2015 májusa között zajlott, 6 olaszországi reumatológiai biológiai terápiás centrumban, és legalább 12 hónapos követéssel történt. A vizsgálatban mind a TNF-i-ra adott terápiás válaszokban, mind a remisszió elérésében mutatkoztak nemek közötti különbségek. Nőknél a terápiás válaszarány alacsonyabb volt, mint a férfiaknál. Nők esetében a parciális remisszió elérésének valószínűsége is alacsonyabbnak mutatkozott (17).

Más szerzők is hasonló szakmai véleményt fogalmaztak meg tanulmányaik és kutatásaik alapján (18, 19, 20).

Gremese és munkatársai azt találták, hogy anti-TNF-gyógyszerrel kezelt axSpA-s betegek között a női nem alacsonyabb válaszarányt mutatott a férfiakhoz viszonyítva (BASDAI 50 érték) (18).

További vizsgálatok is megerősítették, hogy a nőknél alacsonyabb az anti-TNF-re adott terápiás válasz, mint a férfiaknál, és nagyobb a kockázat a TNF-blokkolók abba-hagyására (19, 20).

nr-axSpA esetén még korlátozottabbak az erre vonatkozó megfigyelések. *Neuenschwander és munkatársai* 2020-ban publikált tanulmányuk célja a nők demográfiai adatainak, klinikai paramétereinek és a TNF-i-re adott válaszaik összehasonlítása volt a nr-axSpA-val kezelt férfiakkal szemben (21). A prospektív Swiss Clinical Quality Management Cohort-ba történő felvételnél 264 női és 231 nr-axSpA-val rendelkező férfibeteg kiindulási jellemzőit hasonlították össze. A férfiakhoz képest a nőknél hosszabb volt a diagnosztikai késés, magasabb volt az észlelt betegségaktivitás, és több volt az enthesitis, és alacsonyabb százalékban voltak HLA-B27-pozitívak. A vizsgálat elsődleges célkitűzése az ASAS40 válasz volt a kezelés 52. hetében. Az első TNF-i-kezelésre adott választ 85 nő és 78 férfi beteg esetében értékelték, akiknél fibromyalgia társbetegség nem állt fenn. Az ASAS40 választ a nők 17%-a és a férfiak 38%-a érte el (OR= 0,34; 95% CI: 0,12–0,93; p=0,02). Az ASAS40 válasz még alacsonyabb volt a nők esetében, miután kiigazították a BASDAI, a MASES, a BMI és a diagnosztikai késés kiindulási különbségeit (OR=0,19; 95% CI: 0,05–0,61) (21).

A TNF-gátló kezelésre adott jó terápiás válasz prediktorai, beleértve a HLA-B27 jelenlétét, az enthesitis hiányát, a rövid betegségfennállási időtartamot és a TNF-gátló naív állapotot, mind negatív asszociációt mutat a női nemmel (5).

Az IL-17-blokkoló secukinumab nem mutatott jelentős nemi különbségeket a terápiás válaszokban a Measure fázis III klinikai vizsgálatok post-hoc analízise során kapott eredményeknél sem a 16. (férfiaknál 46,9% vs. nőknél 37,5%), sem az 52. héten (férfiaknál 61,7% vs. nőknél 68,4%) (22).

Compliance vonatkozásban is leírtak nemi különbségeket. A Dán Nemzeti DANBIO-regiszter adatai alapján a férfiak esetében a biológiai gyógyszeres terápián maradás időtartama hosszabb, mint női

betegtársaiké (23). Sok esetben viszont a női betegek nagyobb zsírtömeggel rendelkeznek, magasabb a BMI-értékük, amely kapcsolatban állhat a nem megfelelő TNF-i-terápiás válasszal. Ez magyarázatot adhat arra a tényre, hogy a nőknél rosszabb az adott gyógyszer-compliance (24).

Mindezek szerint azt írhatjuk, hogy a különböző vizsgálatok alapján jelentős evidencia található arra vonatkozóan, hogy axSpA betegségben szenvedő nők körében a TNF-inhibitorok alkalmazásakor alacsonyabb a hatékonyság, a válaszarány és a gyógyszeren történő rajta tartás összehasonlítva a férfiakkal. Az nr-axSpA esetén a TNF-i-ra adott válasz szignifikánsan alacsonyabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. Más hatásmechanizmusú biológiai készítményeknél a nemi különbségekre vonatkozó adatok, mint az IL-17-gátlóknál, jelenleg még korlátozottak.

Összefoglalás

A cikksorozatunkban igyekeztünk bemutatni az axSpA-ban tapasztalt nemi különbségeket, amelyek megnyilvánulhatnak mind az immunválaszok, mind különböző fájdalommechanizmusok terén, valamint a betegség manifestációjában és

lefolyásában egyaránt. Az AS a nr-axSpA-tól előrehaladottabb betegségforma, amelyet jellemzően a férfiak betegségének tartottak. Ez a két tényező, valamint a nemek közötti széles különbségek vezethetnek a betegség korai szakaszában diagnosztikus és terápiás eltéréshez, amikor is a nők által gyakrabban tapasztalt szubjektív tünetek nem azonosíthatók olyan egyértelműen a SpA-ek tüneteiként, mint a férfiak által tapasztalt objektív radiológiai progresszió vagy a gerinc mobilitásának beszűkülése.

A betegség korai kialakulása férfiak körében egyértelműen a gyakoribb HLA-B27-pozitivitásnak tulajdonítható, ezt számos tanulmány bizonyította korábban. Elsősorban ez vezet a férfiben súlyosabb és gyorsabb radiológiai progresszióhoz. Azonban a gerinc radiológiai károsodásának fokát a két nemből összehasonlítva kiderült, hogy a nők gyakrabban jeleznek funkcióromlást azonos mértékű károsodás esetén, valamint a nyaki gerinc érintettsége is női dominanciát mutat. A betegség egyéb, perifériás ízületeket érintő manifestációjáról is kiderült, hogy a nőkben súlyosabb formában vagy gyakrabban jelentkeznek, ilyen az enthesitis és a dactylitis. Az axSpA extraartikuláris tüneteinek közül a nőkben kissé gyakrabban fordul elő psoriasis és gyulladáshoz vezető bélbetegségek.

Az axSpA nők körében is gyakori, ám esetükben többször állítanak fel téves diagnózist, és hosszabb a diagnosztikus késés is. A női axSpA-betegeknél az előbb említett perifériás érintettség gyakoribb és bizonyos extraartikuláris manifesztációk mellett magasabb a betegségaktivitás, amelyre a BASDAI- és a MASES-indexek is utalnak, valamint rosszabbak az életminőséget vizsgáló ASQoL-kérdőív eredményei is.

A fejlődő orvostudomány jövője a sokat emlegetett személyre szabott orvoslásban rejlik, amely a betegek számára a legmegfelelőbb kezelést tudná nyújtani. Ehhez azonban szükség lehet a klinikai vizsgálatok fókuszának bővítésére, kezdve a nemek egyenlőbb reprezentációjával. Az axSpA progressziójában és terápiás hatékonyságában tapasztalt jelentős eltérések arra világítanak rá, hogy számos prekonceptióval kell még leszámolnunk ahhoz, hogy a személyre szabott orvoslás lehetőségéről beszéljünk. Összegzésképpen elmondható, hogy az axSpA nemi különbségei a nők diagnózisának és kezelésük szempontjából is kulcsfontosságú jelentőséggel bírnak, és tanulsággal szolgálhatnak más, erős nemi dominanciát mutató betegségek esetében is.

Irodalom

1. Neuschwander R, Ciurea A. Gender differences in axial spondyloarthritis. *World J Rheumatol.* 2014; 4(3): 35–43.
2. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology* 2020; 59(4): iv38–iv46.
3. Szekanez Z, Nagy Gy. *Reumatológia.* Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2019.
4. Assessment of Ankylosing SpondyloArthritis International Society. <https://www.asas-group.org>
5. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 12: 20(6): 35.
6. de Yong HM, et al. Differences between females and males in axial spondyloarthritis: data from a real-life cross-sectional cohort. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2020; 49.
7. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65(9): 1482–9.
8. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(4): 687–694.
9. Jung YO, Kim I, Kim S, et al. Clinical and radiographic features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: comparisons between males and females. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(4): 532–535.
10. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; 13(5): 383–7.
11. Slobodin G, et al. Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(8): 1075–80.
12. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 679–689.
13. Huang WN, Tso TK, Kuo YC, et al. Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15: 63–168.
14. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open* 2017; 3: e000284.
15. Tsui HW, Inman RD, Paterson AD, et al. ANKH variants associated with ankylosing spondylitis: gender differences. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: 513–R525.
16. Tsui HW, Inman RD, Reveille JD, et al. Association of a TNAP haplotype with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 234–243.
17. Lubrano E, et al. The Sex Influence on Response to Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors and Remission in Axial Spondyloarthritis. *The Journal of Rheumatology* 2018; 45(2): 195–201.
18. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014; 53: 875–81.
19. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, et al. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 166.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a szerkesztőségben, illetve a www.mozgasszervitovabbkepzes.hu honlapon.