

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

**A REUMATOLÓGIAI GYÓGYSZERES KEZELÉS HATÁSA A
CARDIOVASCULARIS ÉS METABOLIKUS BIOMARKEREKRE
ARTHRITESEKBE**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Bodoki Monika (szül.: Czókolyová Monika) okleveles molekuláris biológus

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Mozgásszervi betegségek programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Balogh Zoltán, PhD

Dr. Kardos Zsófia, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

tagok: Dr. Balogh Zoltán, PhD

Dr. Kardos Zsófia, PhD

Dr. Griger Zoltán, PhD

Dr. Németh Tamás, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet,
„A” épület tanterem
2023. június 16., 14:00

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. A metabolikus szindróma magasabb kockázata is kapcsolatba hozható az arthritiszekkel. A RA patogenezisét és társbetegségeit összefüggésbe hozták az adipokinekkal is. 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. Fontos a CV rendellenességek korai felismerése, lehetőségekhez mérten a CV betegség preklinikai fázisában. Kiemelten fontos lehet olyan biomarkerek keresése, melyekkel korán, akár a preklinikai fázisban is megjósolható lenne a CV rizikó és igazolhatóak lennének a társbetegségek hátterében húzódó patológiás folyamatok.

A célzott terápiák, mint például a tumor nekrozis 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. A Janus kináz (JAK) gátló tofacitinib általánosságban nem növelte a CV rizikót a klinikai vizsgálatokban. Egy nagy fázis 3 vizsgálatban, beleértve a hosszú távú kiterjesztést is, a CV események incidenciája alacsony volt tofacitinib kezelés mellett. 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 gátlóhoz képest. 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. 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 vizsgálathoz hasonló komplex tanulmány a releváns irodalomban nem található.

2 CÉLKITŰZÉSEK

Az 1. vizsgálat keretén belül,

- elsődleges célkitűzés: prospektív vizsgálat keretén belül megvizsgálni egy vegyes RA- és SPA-s betegkohorszban az egy éves anti-TNF terápia hatását különböző metabolikus paraméterekre, ezen belül lipidekre (összkoleszterin [TC], nagy sűrűségű lipoprotein [HDL], alacsony sűrűségű lipoprotein [LDL], triglicerid [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 (intima-media vastagság [IMT], áramlás-mediált vazodilatáció [FMD], pulzus-hullám terjedési sebesség [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, lipoprotein (a) [Lp(a)], apolipoprotein 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 gyulladással arthritisekben 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 biológiai terápiát igényeltek. Bevonásukra a terápia indítása előtt került sor. A betegségaktivitás RA-ben a 28-izületet értékelő betegségaktivitási index, a DAS28, SPA-ban pedig a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), betegségaktivitási index alapján került meghatározásra. Kizárási kritériumként a kezeletlen hipertenzió (vérnyomás >140/90 Hgmm), a pangásos szívelégtelenség, egyéb gyulladással járó kórképek jelenléte, az aktív fertőzés és a veselégtelenség (szérum kreatinin ≥ 117 mmol/L) került megjelölésre.

A 12 hónapon át tartó követéses vizsgálatba összesen 53 gyulladással arthritisek beteg került bevonásra, köztük 36 RA-es és 17 SPA-s beteggel. A bevonáskor egyik beteg sem részesült aspirin, 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 etanercept (ETN) (50 mg/hét subcutan [SC]) kezelésben részesült, míg 16 beteg certolizumab pegol (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 metotrexát (MTX) terápiában, amelyet már a biológiai terápia indítása előtt is kaptak, ez változatlan dózisban folytatódott. A 17 SPA-s beteg SC ETN kezelésben részesült. 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 betegségmódosító reumaellenes szer (DMARD) általi terápiában nem részesültek a betegek. Mindössze nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID)

gyógyszereket alkalmaztak szükség szerint. A betegek közül 4 RA-es nőbetegnél a vizsgálat megkezdése előtt legalább 3 hónappal sztatín terápia indult, amelynek a dózisa a vizsgálat alatt változatlan maradt.

A vizsgált betegcsoportban a nemek aránya 34 nő és 19 férfi volt, átlagéletkoruk $52,0 \pm 12,1$ év (terjedelem: 24-83). Az átlagos betegségfennállás $8,5 \pm 7,9$ év volt (terjedelem: 1-44), míg a diagnózis felállításakor az átlagéletkor $43,5 \pm 12,1$ év volt (terjedelem: 23-62). A betegek átlagos kiindulási betegségaktivitása (DAS28) $5,00 \pm 0,83$ volt RA esetén, illetve (BASDAI) $5,79 \pm 1,19$ SPA esetén. A RA-es betegek 72%-a volt rheumatoid factor (RF) pozitív (n=26), illetve 58%-a mutatott anti-citrullinált protein antitest (anti-CCP) pozitivitást (n=21).

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. A betegség aktivitás meghatározása RA esetében a DAS28, SPA esetében pedig a BASDAI indexek által történt. A BMI a betegek magassága és testtömege alapján került kiszámításra. Az elhízást $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ -ként definiáltuk. Összesen 28 beteg lépte túl ezt a küszöbértéket (17-11). 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. Röviden összefoglalva, az FMD a jobb karon nyugalmi állapot (30 percnyi pihenés) elérése után ultrahang szegítségével 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. 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 munkacsoportunkból.

3.1.3 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatok alapját képező vérvételre a betegek rutin ellátásából következő rutin vérvétel során került sor szakképzett személyzet által. 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 C-reaktív protein (CRP) meghatározását jelentette minden időpontban, valamint a kiindulási RF és anti-CCP értékeket is.

A vérkép meghatározás tartalmazta a hemoglobin, hematokrit értékeket, fehérvérsejt számot, vörösvérsejt számot, vérlemezkék, neutrophilek és lymphocyták abszolút értékeit. A lipideken belül meghatározásra került a TC, LDL, HDL és TG szint. A vizsgálatok friss szérum és Cobas c501 autoanalyzer által történtek (Roche Ltd., Mannheim, Németország).

Az adipokinek közül a szérum chemerin (ng/ml), leptin (ng/ml) és adiponectin ($\mu\text{g/ml}$) koncentrációk meghatározása kereskedelmi forgalomban kapható enzimhez kapcsolt immunoszorbens esszé, ELISA kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) segítségével történt. 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. A PON1 ARE aktivitása (U/L) phenylacetat szubsztrát (Sigma Aldrich, Merck, Darmstadt, Németország) által került megállapításra, a phenylacetat hidrolízisének 270 nm melletti monitorozásával. A szérum 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.

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: $\leq 5\text{mg/l}$, normál RF: $\leq 50\text{ IU/ml}$). Az anti-CCP autoantitestek detektálására második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszt (Euro Diagnostica, Malmö, Svédország; normál: $\leq 25\text{ IU/ml}$) alkalmazásával került sor. 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 gyulladásoos 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. 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 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 \pm 0,79 a 2x10 mg karban). Az átlagos BMI 29,93 \pm 6,90 volt. A betegek 80%-a volt RF pozitív (n=24), illetve szintén 80%-uk mutatott ACPA pozitivitást (n=24).

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. A betegségaktivitás a DAS28 alapján került meghatározásra. A BMI számításával az elhízást $>30 \text{ kg/m}^2$ -ként definiáltuk. Összesen 10 beteg lépte túl ezt a küszöbértéket (4-6). 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 hátterében. 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. A tofacitinib terápia hatását ezen paraméterekre egy korábbi publikáció tartalmazza. 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. 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 CV%, míg az inter-assay variabilitás <10 CV%. A szérumban 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 CV%, míg inter-assay variabilitása <10 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. 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. 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.

5.1.1 A TNF-gátlás hatása a keringő metabolikus biomarkerekre

A TNF-gátlás hatását megvizsgálva különböző metabolikus paraméterekre az alábbi eredményeket kaptuk. Az 53 tagú, RA-es és SPA-s betegek közül 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). 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). 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 hasonlítva ($758,6 \pm 651,4$ ng/ml). 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). Az adiponectin szintje változatlan maradt 6 hónapról ($9,54 \pm 5,29$ 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). A meghatározott leptin/adiponectin arány nem mutatott időbeli változást. 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).

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

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. 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 negatívát 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 ($p < 0,05$).

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 egy- és többváltozós regressziós analízis az IMT, PWV és FMD független metabolikus tényezőinek meghatározása céljából történt. Emellett a különféle metabolikus paraméterek független meghatározói is az elemzés tárgyát képezték. 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 ($p < 0,05$). A többváltozós regressziós analízis alátámasztotta az IMT és TG, illetve MPO, valamint a PWV és TC, ARE-aktivitás, illetve leptin kapcsolatát ($p < 0,05$).

Az egyváltozós regressziós analízis a metabolikus paraméterek tekintetében az alábbi eredményeket mutatta. Az TC és LDL a PWV-gel mutatott összefüggést ($p < 0,05$). A HDL pozitívan korrelált az életkorrall, 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 ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$).

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. 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 ($p = 0,003$). Egyéb elemzett paraméterek tekintetében az elemzés nem mutatott szignifikáns eredményeket.

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).

5.2.1 A tofacitinib terápia hatása a keringő metabolikus biomarkerekre

A tofacitinib terápia hatását vizsgálva az alábbi eredményeket kaptuk. 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). 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). 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 ($p=0,035$). 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). 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 ($1,09 \pm 0,25$). 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). A TG, valamint a lipid arányokban (TC/HDL, LDL/HDL) nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a kiindulás és a kezelés 12 hónapja között. Habár a napi 2x5 mg karon nem volt megfigyelhető szignifikáns változás, a 2x10 mg karon a teljes RA-es kohorszhoz hasonló változások voltak tapasztalhatók.

Az adipokinek közül az adiponectin csak számszerű emelkedést mutatott 6 és 12 hónappal a kiinduláshoz képest. 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). Az adipsin szignifikáns emelkedést mutatott 6 ($1995901,98 \pm 1772069,37$ pg/mL; $p=0,030$) hónappal, de csak számszerű emelkedést 12

(1680141,92±390567,84 pg/mL; p=0,124) hónappal a kiinduláshoz hasonlítva (1447195,50±463232,82 pg/mL). A resistin csak számszerű csökkenést mutatott 6 és 12 hónappal a kezdethez képest. A chemerin pedig szignifikánsan csökkent 6 (173193,33±54900,17 ng/mL; p=0,024) és 12 (172965,38±48647,12 ng/mL; p=0,040) hónappal a kiinduláshoz viszonyítva (191196,67±57747,70 ng/mL). A napi 2x5 mg, illetve 2x10 mg karokon a teljes RA-es kohorszhoz hasonló változásokat tapasztaltunk.

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

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. 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).

Az adipokinek közül az adiponectin, az adiposin, 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 összefüggött a BMI-szel (p<0,05). Az adiponectin

pozitív, míg a chemerin negatív kapcsolatban állt az IMT-gal ($p < 0,05$). Az adiposin és a resistin a PWV-gel, a leptin az FMD-val, míg az adiposin az FMD-val is korrelációt mutatott ($p < 0,05$). Az adiponectin, a leptin és a resistin pozitív összefüggést mutatott az adiposinnal ($p < 0,05$). Emellett a leptin a resistinnel, az adiposin pedig a leptinnel, az adiponectinnel és a resistinnel mutatott kapcsolatot ($p < 0,05$). Az adiponectin és TSP-1, illetve PON1; az adiposin 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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$).

A vaszkuláris paraméterek közül az IMT és a kor, TC, LDL, adiponectin, chemerin, illetve PWV korrelált ($p < 0,05$). Az FMD 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 egy- és többváltozós regressziós analízis az IMT, PWV és FMD független tényezőinek elemzése céljából történt. Szintén meghatározásra került a különféle metabolikus paraméterek független változói is. 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 ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,05$).

Az egyváltozós regressziós analízis a metabolikus paraméterek vonatkozásában az alábbi eredményeket mutatta. 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; 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; 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 ($p < 0,05$).

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 ($p < 0,05$). A regressziós analízis hasonló összefüggéseket talált a vizsgált paraméterek tekintetében az egyes karok esetében is.

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 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 ($p=0,046$).

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 a különböző metabolikus paraméterekre, ezen belül lipidekre (TC, HDL, LDL, TG), lipid indexekre (TC/HDL, LDL/HDL), PON és ARE-aktivitásra, MPO és adipokin szintekre (adiponektin, leptin, chemerin). A metabolikus szindróma kapcsolatban áll az arthritiszekkel. A PON1 ARE aktivitása része az 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 biologikumok hatásáról az ARE-aktivitásra. A vizsgálatban a terápia hatására csökkent a MPO szint, ami a vártak megfelel, mivel ezzel valószínűleg csökken a MPO szöveti gyulladáshoz való szerepe is. Hasonlóan a biologikumok MPO-ra kifejtett hatásával kapcsolatos közlemény az irodalomban nem volt fellelhető. Az adiponektin 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 produkciót. 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 csökkent. 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. 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. 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. A TNF-gátlók, ugyan kisebb mértékben, mint az IL-6 vagy a JAK-gátlók, de átmenetileg szintén emelhetik a lipid szinteket.

Mindezen eredményeket klinikai hatásosság, javult FMD, csökkent PWV és változatlan IMT érték kísérte.

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 lidipekkel. 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, míg a MPO mind a gyulladásban, mind a CV betegségekben szerepet játszik. A PON- és az ARE-aktivitás csökkent arthritisekben és ez összefügghet a gyulladással hiszen tudjuk, hogy a PON1-nek lehetnek anti-inflammatorikus hatásai az irodalmi adatok alapján 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, ugyanakkor saját vizsgálatunk hosszabb lefutású volt és a betegcsoport SPA-s betegeket is tartalmazott. A vizsgálatunkban 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. A MPO és a CRP, IMT és PWV pozitív kapcsolatban állt, alátámasztva ezzel szerepét a RA-hez kapcsolódó gyulladásban és atherosclerosisban. A MPO más RA-es vizsgálatokban a betegségaktivitással mutatott összefüggést. Az általános populációban a MPO szint és a PON-aktivitás fordított módon korreláltak, 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, de 2-es típusú diabetezében hasonló kapcsolat nem volt megfigyelhető.

Az adipokinek közül a leptin és a chemerin pro-inflammatórikus és pro-aterogén hatással rendelkeznek mind gyulladásos, mind nem-gyulladásos kórképekben. 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. A számított leptin/adiponectin arány a PWV-gel és elhízással mutatott összefüggést. Ez az arány kapcsolatba hozható az atherosclerosis-sal, 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. 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, PWV, 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. Vizsgálatainkba 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 betegkohorszban 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). 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. Ugyanakkor a vizsgálatban csökkent a pro-aterogén Lp(a) szintje. A tofacitinib terápia hatására korábban nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a Lp(a) szintjében. 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. 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 ($28,82 \pm 5,63$) illetve 2x10 mg ($31,03 \pm 8,01$) karon számított átlagos BMI értékek eltéréseiből.

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 korábban csökkent az adiponectin, viszont emelkedett a leptin, a resistin és az adiposin szint. Egyéb metabolikus paraméterek tekintetében a PON1 és a MPO szint vizsgálatunkban szignifikánsan csökkent. Ugyanakkor más tanulmányban növekvő PON1 szintről számoltak be tofacitinib terápia hatására. 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, 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 a RF; az LDL/HDL és a betegségaktivitás, RF, PWV pozitív kapcsolatát.

Az adipokinek közül az adiponectin és a kor, HDL, APOA, APOA/APOB, IMT, adiposin, 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 korrallal fennálló pozitív és a CRP-nel fennálló fordított kapcsolatot. Az adiponectint korábban korrallal és betegségaktivitással, illetve inverz módon BMI-szel hozták kapcsolatba. Vizsgálatunkban az adiponectin időbeli változását a kezelés és a PWV határozta meg. A leptin és a kor, CRP, BMI, FMD, adiposin, 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 korrallal, BMI-szel és FMD-val fennálló kapcsolatot. A leptint korábban a BMI-szel, betegségfennállással, betegségaktivitással, We-nel és CRP-nel hozták kapcsolatba. Vizsgálatunkban a leptin időbeli változását a kezelés és a kor, illetve a kezelés és a CRP határozta meg. Az adiposin és a kor, PWV, FMD, adiponectin, leptin, resistin, TSP-1, PON1, illetve MPO pozitív összefüggést mutatott, míg az adiposin és a RF inverz összefüggést. Az egyváltozós regressziós analízis az adiposin és a kor, PWV, illetve FMD lehetséges pozitív, valamint az adiposin és az RF

lehetséges fordított összefüggését mutatta, míg a többváltozós elemzés alátámasztotta a PWV-vel fennálló kapcsolatot. Az adiposint korábban BMI-szel és betegségaktivitással hozták kapcsolatba. A resistin és a BMI, betegségaktivitás, CRP, We, PWV, adiposin, 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. Vizsgálatunkban 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.

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. Vizsgálatunkban 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. Vizsgálatunkban a TSP-1 időbeli változását a kezelés és a CRP határozta meg.

A szérum 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, korról és RF-ral fennálló kapcsolatot. A PON1-et korábban RF-ral, anti-CCP-nel és betegségaktivitással hozták negatív összefüggésbe. 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 vizsgálatához 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 megerősíttek, 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. Vizsgálatainkba 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 vizsgálatához hasonlóan elmondható, hogy további nagyobb esetszámú, kiterjesztett vizsgálatok elvégzése 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:
 - az adiponectin és PWV kapcsolata
 - a leptin és IMT, PVW kapcsolata
 - 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:
 - az 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,
 - a TSP-1 és a RF kapcsolata

7 ÖSSZEFOGLALÁS

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 gyulladós reumatológiai kórképekben szenvedő betegek esetében. A betegek gondozása során fontos lenne olyan biomarkereknek vagy biomarker csoportoknak a kiválasztása, amelyek jelezhetnék az alapbetegség gyulladós aktivitásával vagy tartós betegségfennállással 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 gyulladással 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.



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

1. **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., Szekanez, 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)
2. **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., Szekanez, É., Szekanez, 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

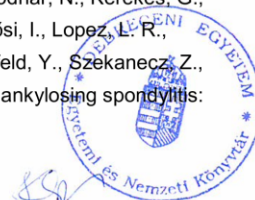
További közlemények

3. 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., Szekanez, É., Szamosi, S., Szántó, S., Szűcs, G., Papp, Z., Szekanez, 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.

