

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Vizsgálatok funkcionális pajzsmirigy betegségekben: Az endocrin orbitopathia képzővizsgálattal detektálható autoimmun aktivitása, illetve a pajzsmirigy-funkció szerepe a kóros zsírsavcsere kezelésében

Dr. Berta Eszter

Témavezető: Dr. Bodor Miklós



**DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2018**

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés és irodalmi áttekintés.....	6
2.1. <i>Autoimmun pajzsmirigybetegek jelentősége.....</i>	6
2.2. <i>A Graves-Basedow kór</i>	6
2.3. <i>A Graves-orbitopathia</i>	7
2.3.1. <i>A Graves-orbitopathia pathogenesise</i>	8
2.3.2. <i>A Graves-orbitopathia incidenciája, prevalenciája és természetes lefolyása</i>	10
2.3.3. <i>A Graves-orbitopathia rizikófaktorai, prevenciós lehetőségek.....</i>	11
2.3.4. <i>A Graves-orbitopathia vizsgálatára szolgáló módszerek.....</i>	12
2.3.4.1. <i>Laboratóriumi vizsgálatok</i>	12
2.3.4.2. <i>Az orbitafolyamat immunológiai aktivitását leíró pont-rendszer</i>	12
2.3.4.3. <i>Képalkotó eljárások</i>	14
2.3.4.4. <i>A nukleáris medicina módszerei.....</i>	15
2.3.5 <i>A Graves-orbitopathia kezelése</i>	16
2.4. <i>A Hashimoto-thyreoiditis prevalenciája, jelentősége.....</i>	22
2.4.1. <i>A hypothyreosis kezelése, kardiovaszkuláris megfontolások.....</i>	22
2.4.2. <i>A pajzsmirigy betegségeivel járó és a sztatinkezelés okozta myopathia</i>	23
2.4.3. <i>A gyógyszerkölcsonhatások szerepe egyidejű gyógyszeres kezelés, illetve pajzsmirigybetegek esetén.....</i>	24
3. Célkitűzések	27
3.1. <i>Immunológiai aktivitás vizsgálata DTPA-SPECT módszerrel frissen felismert Graves-Basedow-kóros, nem orbitopathiás betegeknél.....</i>	27
3.2. <i>Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között.</i>	27
4. Betegadatok és módszerek.....	28
4.1. <i>Immunológiai aktivitás vizsgálata DTPA-SPECT módszerrel frissen felismert Graves-Basedow-kóros, nem orbitopathiás betegeknél.....</i>	28
4.1.1. <i>Betegcsoportok</i>	28
4.1.2. <i>Endokrinológiai és szemészeti vizsgálatok és kezelés</i>	28
4.1.3. <i>DTPA SPECT vizsgálat és követési idő</i>	29
4.1.4. <i>Statisztikai feldolgozás</i>	30
4.2. <i>Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között</i>	31
4.2.1. <i>Betegcsoportok</i>	31
4.2.2. <i>Belgyógyászati vizsgálatok.....</i>	32
4.2.3. <i>Statisztikai feldolgozás</i>	32
5. Eredmények	33
5.1. <i>Immunológiai aktivitás vizsgálata DTPA-SPECT módszerrel frissen felismert Graves-Basedow-kóros, nem orbitopathiás betegeknél.....</i>	33
5.2. <i>Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között</i>	36
6. Megbeszélés.....	39
7. Összefoglalás	44
8. Summary	46

9.	Irodalomjegyzék	48
10.	Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista	59
11.	Tárgyszavak	62
12.	Keywords	62
13.	Köszönetnyilvánítás	63
14.	Függelék.....	64
15.	További saját publikációk jegyzéke és bekötött publikációk	65

1. Rövidítések jegyzéke

AITD: autoimmun pajzsmirigybetegségek
GD: Graves-Basedow kór
HT: Hashimoto-thyreoiditis
TSHR: thyreoidea-stimuláló hormon receptor
TRAb: thyreoidea-stimuláló hormon receptor ellenes antitest
fT3: szérum trijódthyronin
fT4: szérum thyroxin
TSH: thyreoidea-stimuláló hormon
GO: Graves-orbitopathia, Graves-ophthalmopathia
EOP: endocrin orbitopathia
TAO: thyroid associated orbitopathy
IGF-1: inzulin-szerű növekedési faktor 1
IGF-1R: inzulin-szerű növekedési faktor 1 receptor
PPAR γ : peroxiszóma-proliferátor aktivátor receptor γ
EUGOGO: EUropean Group On Graves' Orbitopathy
NOSPECS: No physical signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle signs, Corneal involvement, and Sight loss
CAS: Clinical Activity Score
UH: ultrahang
CT: computer-tomográf
STIR: Short-TI Inversion Recovery
DTPA: ^{99m}Tc -Technécium-dietiléntriaminpentaacetát
SPECT: single photon emission computer tomography
HYNIC: hidrazinonicotinamid
 ^{99m}Tc -anti-TNF- α : ^{99m}Tc -infliximab
FDG-PET/CT: ^8F -fluoro-dezoxi-glükózzal végzett komputertomográfiával kombinált pozitronemissziós tomográfia
PDGF: vérlemezke eredetű növekedési faktor
PIK3/mTOR: foszfatidilinozitol 3-kináz/mammalian target of rapamycin
HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim A reduktáz
LDL: low-density lipoprotein

CRP: C-reaktív protein

CK: kreatin-kináz

CYP450: cytochrom P450

2. Bevezetés és irodalmi áttekintés

2.1. Autoimmun pajzsmirigybetegségek jelentősége

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek (AITD) a szerv-specifikus autoimmun kórképek klasszikus képviselői, kialakulásuk multifaktoriális, a genetikai predispozíció, hormonális hatások, valamint környezeti trigger-mechanizmusok együttesen vezetnek az immuntolerancia elvesztéséhez. Az eddigi kutatások alapján nem tudjuk előre megjósolni, mely egyéneknél alakulhat ki autoimmun pajzsmirigy betegség, melynek háttérben számos gén játszik szerepet, kialakulásának összetett genetikai háttere pontosan nem ismert.

Az AITD két legfontosabb képviselője a Graves-Basedow kór (GD), valamint a Hashimoto-thyreoditis (HT). Mindkét betegségben a pajzsmirigy parenchyma lymphocytás infiltrációja figyelhető meg. Klinikai megjelenésük a pajzsmirigy-szövet hormontermelő funkciójának károsodott volta miatt jellegzetes: thyreotoxicosis (GD), illetve hypothyreosis (HT) jelentkezik (1).

2.2. A Graves-Basedow kór

A Graves-Basedow-kór (GD) a thyreotoxicosis leggyakoribb etiológiai oka, melyet ötszörös női túlsúly jellemez, az élet folyamán bármikor jelentkezhet, incidenciája húsz és negyven éves kor között a legmagasabb. A jellemző hyperthyreosis a pajzsmirigy folliculusok reakciója az állandó autoreaktív immunstimuláció hatására. A thyreoidea-stimuláló hormon receptor (TSHR) ellenes antitestek (TRAb) nem hatnak a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely szabályozására, nem történik negatív visszacsatolás, így a pajzsmirigy mérete növekszik, hormon-bioszintézise fokozódik. A hyperthyreosis következtében összetett klinikai tünetegyüttes alakul ki, melyet magas szérumszabados thyroxin (fT4) és trijódthyronin (fT3), alacsony thyreoidea-stimuláló hormon-szint (TSH), következményes tachycardia, tremor, fogyás, nyugtalanság és golyva jellemez (2-3).

Ikrekben végzett kohorsz vizsgálatok alapján a Graves-Basedow kór kialakulásáért az esetek 70-80 %-ában az azonos genetikai háttér tehető felelőssé, míg az

esetek fennmaradó 20-30%-a környezeti faktorok eredője, a jód- és szelén-bevitel, a dohányzás, a stressz, a nem, gyógyszervesedés, környezeti szennyező anyagok, terhesség és a posztpartum időszak történései tehetők felelőssé (4-5).

A Graves-Basedow kór kezelése során a hyperthyreosis korrekciója elsődleges. Az euthyreosis elérhető gyógyszeresen, a pajzsmirigy gátlószeres kezelésével (methimazol, propilthiouracil vagy carbimazol alkalmazásával), vagy ¹³¹I radiojóddal végzett kezeléssel, illetve műtéti úton, thyreoidectomia végzésével. A hyperthyreosis tüneteinek enyhítésére átmenetileg béta-blokkoló kezelés adható (6). Korábbi tanulmányok a három kezelési modalitást illetően nem találtak eltérést a betegek hosszú távon vizsgált életminőségi mutatóiban (7).

2.3. A Graves-orbitopathia

A Graves-orbitopathia (GO, szinonimái: EOP: endocrin orbitopathia, Graves-ophthalmopathia, TAO: thyroid associated orbitopathy) a Graves-Basedow kór (GD) leggyakoribb és legfontosabb extrathyreoidális szemet érintő manifesztációja, mely a betegek 25-50 %-ában jelenik meg (8-10). Kialakulása megelőzheti, időben egybeeshet vagy követheti a hyperthyreózis klinikai tüneteinek jelentkezését (11). Ritkán megjelenhet az anamnézisben szereplő hyperthyreosis (euthyreoid vagy szemre lokalizált Graves-Basedow kór), illetve ritkán hypothyreózis mellett Hashimoto-thyreoiditisben szenvedő betegeknél (12). A betegség szemtünetei teljesen hiányozhatnak, megjelenhetnek enyhe, közepesen súlyos, vagy az esetek 3-5 %-ában a látást fenyegető formában (13).

A Graves-orbitopathia által érintett betegek leggyakoribb panaszai a szemszárazság, a szemek égő érzése, a fényérzékenység, a fokozott könnytermelés, kettőslátás és a szem mögötti nyomó érzés. A leggyakoribb tünetek a felső szemhéj retrakciója, a periorbitalis szövetek és a conjunctiva oedemája, erythemája, illetve a proptosis megjelenése (8). A látást fenyegető, súlyos formát igen erős fájdalom és gyulladás kíséri, a betegség lefolyása során látásvesztéshez a cornea ulceratiója, illetve a nervus opticus kompressziós bántalma vezethet (14).

A szemtünetek súlyossága a jobb és bal oldalon általában különböző, esetenként előfordul a tünetek alapján unilateralisnak imponáló forma is, azonban az orbita képkalkotó vizsgálatainak segítségével ezekben az esetekben általában asszimmetrikus bilaterális orbitopathia igazolható (15).

2.3.1. A Graves-orbitopathia pathogenesisise

A Graves-orbitopathiát jellemző klinikai tünetek háttérében összetett, celluláris és molekuláris mechanizmusok állnak, melyek egymásra hatva, és a csontos orbitafal, továbbá a szemmozgató izmok oedemája és az orbita kötőszövetének felszaporodása következtében létrejövő intraorbitalis nyomásfokozódás, fizikai hatások, traumák révén hozzák létre a betegséget (8, 13).

A diplopia a legtöbb esetben nem paralyticus eredetű, jelentkezését a szemmozgató izmok gyulladása, oedemája, megvastagodása magyarázza, leggyakrabban a m. rectus inferior érintett. A szemmozgató izmok elektronmikroszkópos vizsgálata során az izomrostok intakt volta mellett kollagén- és főként hyaluronsav alkotta glycosaminoglycan-depozitumokat írtak le (16), melyek extrém hydrophil tulajdonságúak, tömegük többszörösének megfelelő vizet képesek megkötni. Ennek következtében az izmok oedemája miatt a külső szemizmok izomhas-átmérője normál méretük többszörösére duzzadhat. A GO inaktív fázisában a szemmozgató izmok fibrosisa, atrophijája figyelhető meg (8).

A cornea szárazság háttérében a szemhéj-retrakció, a ritkább pislogás, a könnyfilm gyorsabb párolgása, illetve az alvás során észlelhető inkomplett szemhéj-zárás áll (8).

Aktív GO-ban a szemizmok, a könnymirigyek és az orbita zsírszövetének fokális és diffúz mononucleáris sejt-infiltrációja figyelhető meg, jellemzően CD4+ T-sejtek, kisebb mértékben CD8+ T-sejtek, B-sejtek, plazmasejtek és macrophagok szaporodnak fel (8, 17). A GO kezdeti fázisában az 1-es típusú T-helper sejtek dominálnak, melyek interleukin-2-t, interferon- γ -t és tumor necrosis factor α -t termelnek; míg a később a 2-es típusú T-helper sejtek túlsúlya figyelhető meg, melyek interleukin-4, interleukin-5, interleukin-10 termelés mellett fokozzák az autoantitest-produkciót (18). Az orbitában jelen lévő macrophagok, fibroblasztok és adipociták további gyulladáshoz vezető mediátorokat, interleukin 1, 6, 16-ot, transforming growth factor β -t termelnek (8).

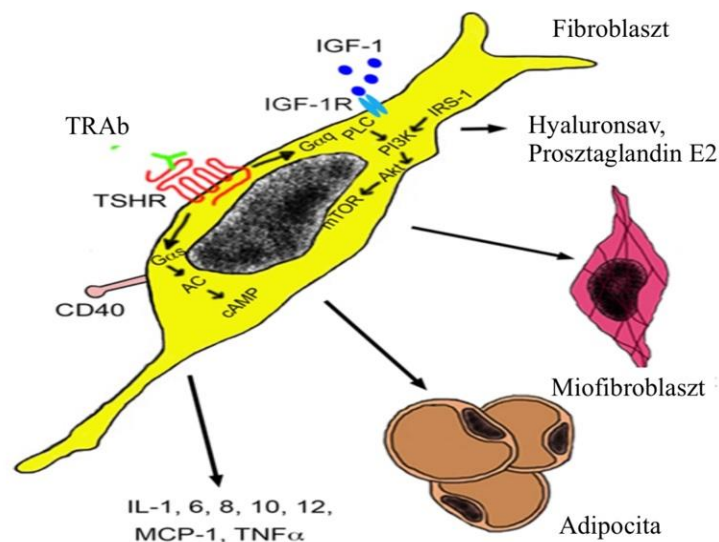
A Graves-orbitopathia kialakulásának folyamatában kulcsfontosságú mozzanat a pajzsmirigyben és orbitában felismert azonos antigének (véltetően a thyreoidea-stimuláló hormon receptor és az inzulin-szerű növekedési faktor 1 (IGF-1)) elleni autoreaktív T-lymphocytá-mediált immunválasz (3, 19). Az orbita fibroblasztjai és adipocitái a preadipocitából történő differenciálódást követően expresszálják a TSHR-t (20).

Az autoimmun megbetegedésekben gyakran overexpresszálódó inzulinszerű növekedési faktor 1 receptort Graves-orbitopathiában az orbita fibroblastjai, fibrocytái, a

T-sejtek és B-sejtek expresszálják. A TSH-R és IGF-1R közösen, egymásra hírvivő molekulák útján hatva járul a Graves-orbitopathia kialakulásához, kolokációjuknak köszönhetően fizikai és funkcionális komplexet képezve egymással. A folyamat ma még nem ismert részleteiben, jelenlegi tudásunknak megfelelően a TSHR ellen irányuló autoimmun reakció triggerként hat a GO kialakulása szempontjából, majd az IGF-1R ellen irányuló reakció a fennálló autoimmun folyamat fenntartásában játszik szerepet (21-25).

Az orbita fibroblasztjai citokinek hatására nagy mennyiségű hyaluronsavat szekretálnak, adipocitákká differenciálódnak, felszínükön fokozott TSHR expresszióval (26-27). Az orbita fibroblasztjai a szervezet más részeiről származó fibroblasztokkal összehasonlítva fokozott gyulladásos válasszal reagálnak a különböző stimulusokra, magasabb arányban választják el a proinflammatorikus interleukin-1-t, míg a neutralizáló interleukin-1-receptor antagonistá expressziójuk alacsony. γ -interferon vagy leukoregulin hatására nagy mennyiségű proszttaglandin E2 produkcióval válaszolnak (28-29).

Korábbi vizsgálatok igazolták fokozott adipogenesis jelenlétét GO-ban, peroxiszóma-proliferátor aktivátor receptor γ (PPAR γ), interleukin-6, adiponektin, leptin kimutatásával (30). Az 1. ábra a Graves-orbitopathia kialakulásában részt vevő főbb cellularis, humoralis és molekularis mechanizmusok, és azok kapcsolatának sémás ábrázolása (22).

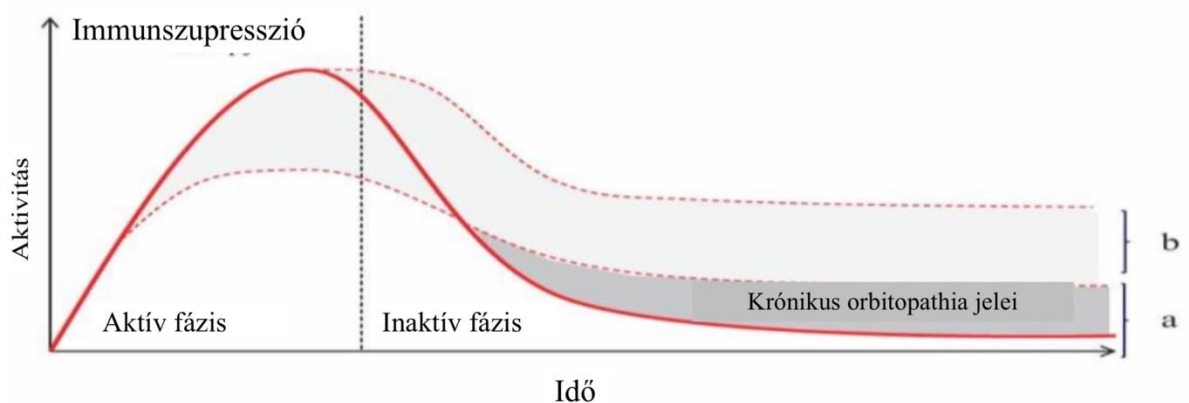


1. ábra. A Graves-orbitopathia létrejöttében szerepet játszó főbb pathogenetikai tényezők és azok kapcsolata. Fröhlich nyomán (22).

2.3.2. A Graves-orbitopathia incidenciája, prevalenciája és természetes lefolyása

A világ megfelelő jódehátottságú vidékein a Graves-Basedow kór a hyperthyreosis leggyakoribb oka (31-32). A GO súlyossága szerint a közepesen súlyos-súlyos GO incidenciája jóval alacsonyabb az enyhe jódeh-deficienciával jellemezhető vidékeken. Egy dn vizsgálat alapján 16,1 eset/1 millió beteg/v az incidencia (26,7/1 millió/év nbetegekre, 5,4/1 millió/év férfiakra vonatkoztatva) (33), mely alapján hozzávetőleges becsléssel a teljes populációra vonatkoztatva a GO prevalenciája 0,1 és 0,3% közé tehető (34). Előfordulása nőkben kétszer-háromszor gyakoribb a férfiakhoz viszonyítva, azonban ez az arány megfordul a súlyos GO esetén, mely gyakrabban jelentkezik férfiaknál (35-36). Az elmúlt években a GO prevalenciája csökkenő tendenciát mutat egy európai endokrinológusok részvételével végzett kérdőíves kutatás alapján, melynek oka a dohányzás elterjedtségének csökkenése lehet (37).

A Graves-orbitopathia természetes lefolyásának leírására szolgáló Rundle-görbét 1945-ben írták le. Ennek megfelelően a betegség bevezető szakaszában a gyorsan kialakuló inflammcit (aktív fázis) stabilizációs fázis (plateau fázis), majd spontán remisszió (kiégett, inaktív fázis) követi (2. bra.) A betegség aktivitásának és súlyosságának pontos megítélése a kezelés formájának és az alkalmazott terápiás modalits optimális idejének megítélése miatt fontos (38-39).



2.bra A Graves-orbitopathia aktivitásának és súlyosságának alakulása az idő múlásával a Rundle-görbe alapján, annak alakulása az immunszupresszió alkalmazásának időpontja szerint. Az ábrán a szürke terület a megfelelő (a) s az elégtelen (b) terápiás vlsz esetén visszamaradó tünetek súlyosságát jelzi. (39)

2.3.3. A Graves-orbitopathia rizikófaktorai, prevenciós lehetőségek

A legtöbb Graves-Basedow-kórban szenvedő beteg esetében nem, vagy csak enyhe formában alakul ki orbitopathia, a betegség közepesen súlyos formája a betegek 20-30%-ában, a látást fenyegető formája 3-5%-ban jelenik meg. Azt az okot, vagy okokat, melyek eldönti, kialakul-e orbitopathia, és ha igen, milyen súlyossági fokát tapasztaljuk meg a későbbiekben az adott egyén esetében a kórlefordulás során, eddigi tudásunk szerint nem ismerjük (8-9).

A Graves-orbitopathia kialakulásának folyamatában genetikai predispozíció is szerepel, azonban megjelenésében és progressziójában bizonyos környezeti faktorok jelentős befolyással bírnak, ezek felismerése és módosítása a GO kialakulásának megelőzése és a progresszió mérséklése szempontjából fontos szerepet játszik (1. táblázat) (42-43).

Dohányzó Graves-Basedow kóros betegek esetében nagyobb eséllyel alakul ki Graves-orbitopathia a nem dohányzó betegekhez viszonyítva, körükben gyakrabban jelentkeznek a GO súlyosabb formái (43-44). Dohányzó betegekben a GO immunuszuppresszív kezelésére adott válasz később jelentkezik, mint a nemdohányzóknál, mértéke alacsonyabb fokú (45-46), ugyanakkor a dohányzás hajlamosít a GO kiújulására, illetve súlyosbodására radiojód-kezelést követően is (47-48). A hyperthyreosis és a hypothyreosis egyaránt a GO kialakulásának a rizikófaktorai, melynek hátterében a TSHR aktivációja áll a TSH vagy a TSHR stimulátoros autoantitest jelenléte következtében (22). A pajzsmirigy-gátlószeres kezeléssel elért euthyreoticus állapot a tünetek súlyosságát is mérsékli, ugyanakkor a kezelés nyomán kialakuló átmeneti hypothyreosist követheti a GO jelentkezése (49-50).

1. táblázat: A GO kialakulásában és lefordulásában szerepet játszó faktorok

A GO kialakulásában/lefordulásának súlyosságában szerepet játszó komponensek	
Befolyásolható faktorok	Nem befolyásolható faktorok
Dohányzás	Nem
Hypo- vagy hyperthyreosis	Életkor
Radiojód-kezelés	Genetikai hajlam
TRAb jelenléte	

A Graves-Basedow kór kezelésére alkalmazott thyreoidectomia és pajzsmirigy-gátlószeres kezelés vélhetően nem idézi elő a GO kialakulását, illetve nem súlyosbítja a lefolyását (9, 51-54), azonban a radiojód-kezelést követően az esetek 15-20 %-ában a GO kialakul, vagy a már ismert betegség súlyosbodik (38, 42, 55-57).

2.3.4. A Graves-orbitopathia vizsgálatára szolgáló módszerek

2.3.4.1. Laboratóriumi vizsgálatok

A thyreoidea-stimuláló hormon receptor elleni antitest (TRAb) mérése a GD kezelésére alkalmazott pajzsmirigy-gátlószeres kezelés elhagyásának megítélésekor elengedhetetlen jelen klinikai gyakorlatunkban, emelkedett szintje relapszust, normál szintje remissziót vetít előre (6). Szintje Graves-orbitopathiában a betegség súlyosságával korrelál. A TRAb kimutatására szolgáló jelenleg rendelkezésünkre álló assay-k segítségével történő antitest-szint meghatározás azonban a később kialakuló GO megjósolása szempontjából nem bizonyult prediktívnek a radiojódkezelés előtt vagy azt követően vizsgálva (57). A TSHR antitestek szintje az ismert irodalomban nem prediktív a GO kezelésére szolgáló kezelési módusokra adott terápiás válasz szempontjából (58).

2.3.4.2. Az orbitafolyamat immunológiai aktivitását leíró pont-rendszer

A NOSPECS kritériumrendszer (2. táblázat) az orbitopathia súlyossági fokát jellemzi. A GO betegek egyszerű klinikai vizsgálatára, az autoimmun folyamat aktivitásának megítélésére is alkalmas standardizált eljárás a clinical activity score (CAS) meghatározása. A CAS hét, az aktív gyulladással összefüggő eltérést vizsgál (fájdalom szemmozgatáskor, retrobulbaris feszítő érzés, conjunctiva hyperaemia, szemhéj hyperaemia, szemhéjak oedemája, caruncula duzzanat, chemosis, proptosis, látásélesség romlása). Ezek jelenléte, illetve a kiindulási állapothoz viszonyított romlása esetén 1-1 pontot adva, majd ezt összesítve 0-tól (nincs aktivitás) 7-ig (maximális aktivitás) rangsorolja az éppen zajló immunfolyamat súlyosságát (3. táblázat) (39, 59).

A GO aktivitása esetén a CAS ≥ 3 (39, 59). Ismert, hogy a magasabb CAS prediktív a glükokortikoid-kezelésre adott jó terápiás válasz szempontjából (59). Azonban az orbitafolyamat aktivitásának megítélésére a CAS önmagában nem elegendő, melyet alátámaszt, hogy Mourits vizsgálatában a 13 beteg közül, akiknél a CAS < 3 volt,

ennek alapján a GO inaktív, 10 esetben az alkalmazott immunszuppresszív kezelés terápiás választ eredményezett (59).

2. táblázat A GO aktivitásának megítélése a NOSPECS kritériumrendszer szerint (60).

- 0. No signs or symptoms** Panasz és tünet nem észlelhető
- 1. Only signs, no symptoms:** Csak tünet, panasz nélkül: tágabb szemrés (szemhéjszélek között mm-ben mért távolság előre és távolra tekintéskor)
- 2. Soft tissue involvement:** Kötőszöveti érintettség okozta panaszok (fokozott könnyezés, homokszerű idegentest-érzés, retrobulbaris diszkomfort, fényérzékenység, diplopia nélkül);
 - *0* tünetmentes
 - *a* minimális tünetek (a conjunctiva vagy a szemhéjak oedemája, conjunctiva beszűrttség, tömör szemhéjak, melyet gyakran az orbita kötőszövetének kitüremkedése kísér, lapintható könnyimirigyek, az alsó szemhéjak alatt duzzadt szemmozgató izmok)
 - *b* mérsékelt (a fentiek, továbbá chemosis, lagophthalmus, duzzadt szemhéjak)
 - *c* jellegzetes
- 3. Proptosis:** exophthalmus (mm-ben kifejezve ugyanazzal a Hertel exophthalmométerrel vizsgálva)
 - *0* nincs (20 mm vagy alatta)
 - *a* minimális (21-23 mm)
 - *b* mérsékelt (24-27 mm)
 - *c* jellegzetes (28 mm, vagy kifejezettebb)
- 4. Extraocular muscle involvement:** A szemmozgató izmok érintettsége; a diplopia szubjektív megítélésével
 - *0* nincs
 - *a* minimális (a szemmozgások extrém tekintési irányokban korlátozottak); diplopia ébredéskor, vagy fáradt állapotban
 - *b* mérsékelt (a szemmozgások egyértelműen korlátozottak, fixáció nincs); diplopia extrém tekintési irányokban
 - *c* jellegzetes (a szem vagy szemek pozíciója fixált); diplopia állandó
- 5. Corneal involvement:** cornea érintettség: keratopathia, cornea-fekély
 - *0* nincs
 - *a* minimális (pontozott festődés)
 - *b* mérsékelt (ulceratio)
 - *c* jellegzetes (borús cornea, necrosis, perforatio)

6. **Sight loss:** látásvesztés (a n. opticus érintettség következtében)

- *0* nincs
- *a* minimális (sápadt papilla, látótér beszűkülés, vízuscsökkenés 20/20-20/60)
- *b* mérsékelt (sápadt papilla, látótér beszűkülés, vízuscsökkenés 20/70-20/200)
- *c* jellegzetes (vaktság, fényérzékelési képtelenség; vízus 20/200 alatt)

3. táblázat: A GO aktivitásának megítélése CAS-sal (Bartalena, 2016, EUGOGO, 39).

1. Spontán retrobulbaris fájdalom
 2. Fájdalom szélső tekintési irányokban
 3. A szemhéjak vörössége
 4. A conjunctiva belövelltsége
 5. A caruncula duzzanata
 6. A szemhéjak duzzanata
 7. A conjunctiva duzzanata (chemosis)
 8. Hertel-oldalkülönbség ≥ 2 mm, vagy 3 hónapon belül Hertel-növekedés ≥ 2 mm
 9. Szemmozgás beszűkülése $\geq 5^\circ$ 3 hónapon belül
 10. Visuscsökkenés $\geq 0,1$ 3 hónapon belül
- Inaktív GO = CAS < 3
 - Aktív GO = CAS ≥ 3

2.3.4.3. **Képalkotó eljárások**

A hagyományos képalkotó eljárások közül az orbita ultrahang (UH), a computer-tomográfia (CT) és a mágneses rezonancia (MRI) használatos széles körben a GO aktivitásának és súlyosságának megítélésére. A szemek ultrahang-vizsgálata (UH) egyszerű és olcsó vizsgálóeljárás, alkalmazása a vele nyerhető szegényes morfológiai információ miatt háttérbe szorult, azonban a szemizmok oedemája miatti fokozott reflektivitásáról, az orbitában zajló autoimmun folyamat fennállásáról tájékoztathat (61-62).

Az orbiták CT vizsgálata a szemmozgató izmok nagyságának, a n. opticus és a proptosis fokának megítélésére is alkalmas, azonban a vele járó jelentős sugárterhelés miatt az állapotváltozás követésére nem használható. Nem szolgáltat információt továbbá a szemmozgató izmok összetételéről, így a gyulladás aktivitásáról sem (61).

MRI segítségével a szemmozgató izmok oedemája is megítélhető a morfológiai információkon túlmenően. Short-TI Inversion Recovery (STIR) szekvenciák használatával a T2 relaxációs idők megnyúlása a külső szemmozgató izmok oedemájára utal, illetve a terápiás válasz megítélésére is hasznos eszköz (63-66).

2.3.4.4. A nukleáris medicina módszerei

Az ^{111}In Indium-jelölt szomatosztatin-analóg pentreotid a lymphocyták felszínén lévő szomatosztatin-receptorhoz kötődik, Graves-Basedow kórban a pajzsmirigyben és az orbitában egyaránt akkumulálódik, az orbita magas ^{111}In Indium-jelölt pentreotid felvétele bizonyítottan jól korrelál az orbitában zajló autoimmun gyulladással és a hyperthyreosissal (68-71). Az ^{111}In Indium-jelölt pentreotid SPECT vizsgálat szenzitív vizsgáló-eljárásnak bizonyult, és pozitív prediktív értékkel bír az immunszuppresszív kezelésre jól reagáló betegek kiválasztásakor, illetve a kezelés monitorozására is alkalmas (68). Hátránya, hogy nem ad pontos morfológiai képet, költséges, és a beteg sugárterhelése is megfontolandó szempont (68).

A GO aktivitásának megítélésére több munkacsoport is végzett vizsgálatokat nukleáris medicina módszerekkel, az alkalmazott radiofarmakonok a gallium 67 citrát (72), a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technécium poliklonális humán immunglobulin G (73), a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hydrazinonicotinamid (HYNIC) Octreotid (74), a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ P829 (75), és a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ dimerkaptoszukcinát (76) voltak. A lefolytatott kis esetszámú vizsgálatok pozitív eredményeket hoztak, azonban az eljárások a gyakorlatban nem terjedtek el.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technécium-dietiléntriaminpentaacetát (DTPA) single-photon emission computer tomography (SPECT) szenzitív módszer a GO immunaktivitásának megítélésére, érzékenysége összevethető az octreotid SPECT-ével (77-79). A keringésbe perifériás vénán át bejuttatott DTPA a szervezetben bárhol képes detektálni a gyulladást, a sérült érfalon át kilépve, az extracelluláris folyadék

polypeptidjeihez kötődik. A gyulladt terület fokozott vaszkularizációja révén felismerhető, így ezzel az egyszerű vizsgálómódszerrel kvalitatív és kvantitatív információt is nyerünk a GO aktivitásáról. A vizsgálati módszertant munkacsoportunk korábban részletesen ismertette. A radiofarmakon beadását követően hat transzaxiális képet összegezve nyerünk információt a tényleges DTPA felvételt illetően egy számítógépes algoritmus segítségével. Az orbitában észlelt magas DTPA-felvétel prediktív a GO immunszuppresszív kezelésének eredményessége szempontjából (80-81).

A ^{99m}Tc -anti-TNF- α szcintigráfia szintén egy újabb, ígéretes módszer a GO aktív autoimmun folyamatának megítélésére, anti-TNF- α kezeléssel kombináltan alkalmazható a szteroidra nem reagáló esetekben (82).

A ^8F -fluoro-dezoxi-glükózzal végzett computertomográfiával kombinált pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET/CT) alkalmazása a GO-ban zajló aktív autoimmun gyulladás kimutatására ígéretes lehetőség, azonban további kutatások szükségesek a vizsgálati módszer alkalmazhatóságának, helyének igazolására (83).

2.3.5 A Graves-orbitopathia kezelése

A Graves-orbitopathia kezelése multidiszciplináris feladat, mely az endokrinológus, a szemész, radiológus, nukleáris medicina szakorvos folyamatos együttműködését igényli. A Graves-Basedow kór kezelése során alapvető az euthyreoid pajzsmirigyműködés visszaállítása és fenntartása, az átmeneti hypothyreosist elkerülése, illetve a dohányzás elhagyása érintett betegek esetében.

A Graves-orbitopathia kezelése továbbra is kihívást rejt magában, ugyanis a jelenleg elfogadott, elterjedt immunszuppresszió alapuló kezelési módok (glükokortikoid kezelés és orbita-irradiáció) gyakran nem biztosítanak teljes gyógyulást, illetve ezek ellenére gyakran relapszus vagy az orbitafolyamat progressziója következik be. Az autoimmun folyamat inaktív fázisában gyakran a reziduális orbitatünetek rehabilitációs műtéti korrekciója szükséges (a szemhéjak, a szemizmok korrekciója, illetve exophthalmus esetén orbita dekompressziós műtét) (83).

A GO kezelési algoritmusát az European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) ajánlása szerint a 3. és a 4. ábra, az EUGOGO ajánlása szerinti súlyosságnak megfelelő besorolás ismérveit a 4. táblázat tartalmazza (38).

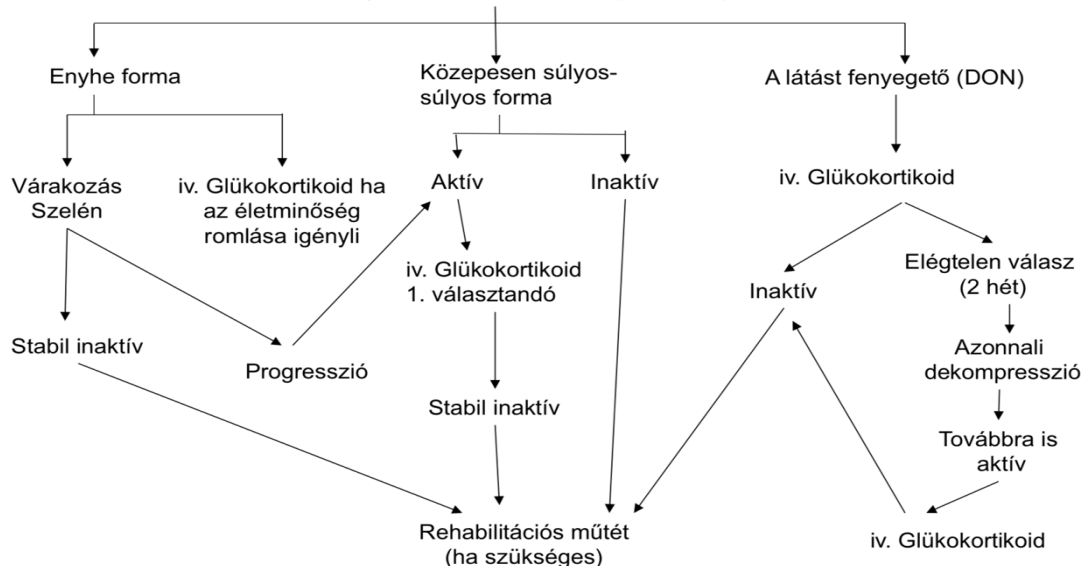
4.táblázat: A GO megítélése súlyosság szerint az EUGOGO ajánlása szerint (38).

<i>Enyhe GO</i>	A GO a beteg napi életvitelét kis fokban befolyásolja, immunszuppresszív vagy sebészeti kezelés nem jön szóba. Enyhe tünetek: mérsékelt szemhéj-retrakció (<2 mm), enyhe fokú kötőszöveti érintettség, exophthalmus <3 mm-rel haladja meg a rász és nem szerinti általértéket, diplopia nincs, vagy átmeneti, a cornea-érintettség műkönyv használatával rendezhető.
<i>Közepesen súlyos-súlyos GO</i>	A látást nem veszélyeztető fokú GO, mely kihat a beteg napi életvitelére, aktív állapotban immunszuppresszív kezelés, inaktív állapotban sebészeti beavatkozás megfontolandó. Két, vagy több tünet jelenléte a következők közül: szemhéj retrakció ≥ 2 mm, mérsékelt vagy súlyos kötőszöveti érintettség, exophthalmus ≥ 3 mm, diplopia.
<i>Látást veszélyeztető (nagyon súlyos) GO</i>	Disztrófiás opticus neuropathia és/vagy cornea átfürödés jelenléte.

Az immunszuppresszív kezeléstől a GO lefolyása során az aktív szakaszban, minél korábban alkalmazva várhatjuk a legmegfelelőbb hatást. A szemtünetek autoimmun aktivitásának megítélése a betegség kezelése során alapvető. A Clinical Activity Score (CAS) használata elterjedt, mellyel a specifikus szemet érintő panaszok és tünetek jelenléte alapján következtethetünk a GO aktivitására (39, 59). A kialakulóban lévő GO jelentkezésének megjósolására, illetve annak korai kimutatására jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő vizsgálati eljárás (11-12., 38-39). A NOSPECS klasszifikációs rendszer az aktivitás megítélése nélkül írja le az elváltozások súlyosságát (38).

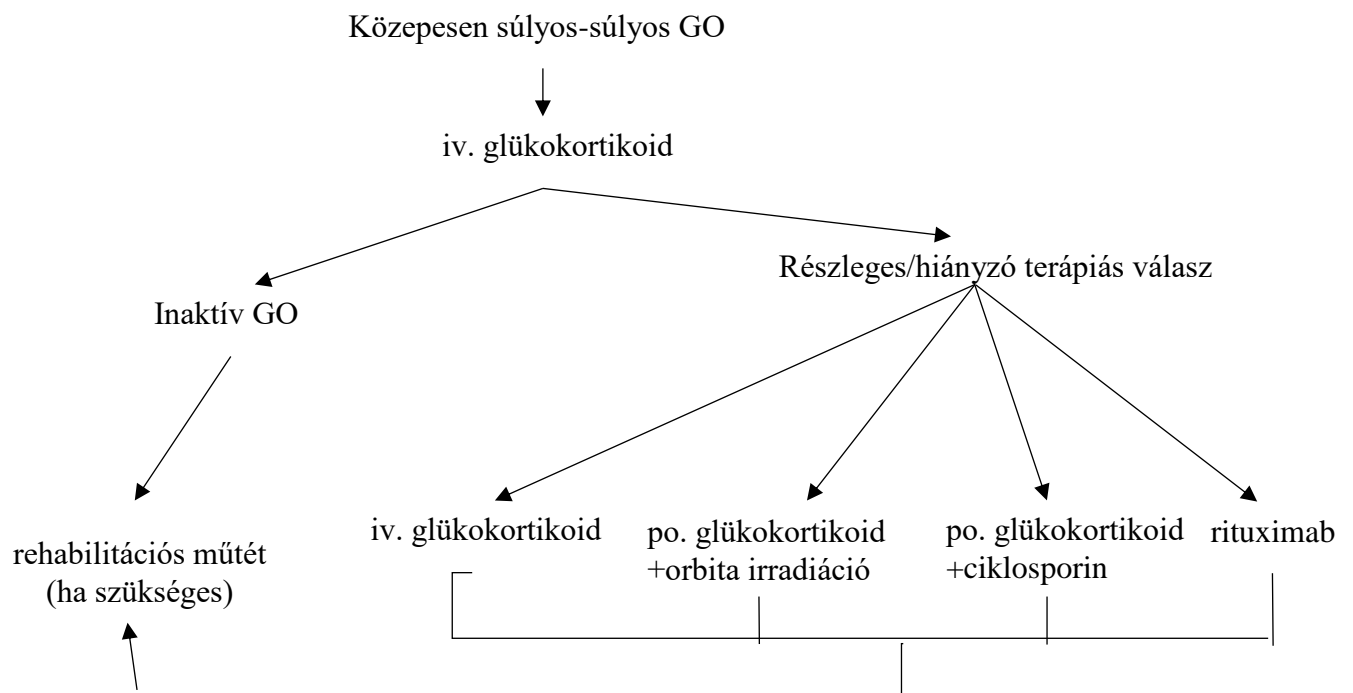
Minden Graves-orbitopathiás beteg

- Euthyreoid állapot helyreállítása
- Dohányzás abbahagyása
- Lokális szemészeti kezelés
- Enyhe eset kivételével ellátás speciális központban



3.ábra: az European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) ajánlása szerinti terápiás algoritmus (38).

Az immunológiailag aktív GO kezelésére évtizedek óta alkalmazott kortikoszteroiddal végzett immunszuppresszív kezelésre a betegek 20-30 %-a nem reagál, illetve további 10-20 % esetében a szteroidkezelés abbahagyását követően újra fellángolnak a tünetek. A közelmúltban az EUGOGO kutatóközpontjaiban végzett vizsgálat eredménye, hogy az aktív GO-ban szenvedő betegeket a kapott iv. methylprednisolon dózisa alapján 3 csoportba osztva a 7,47 g kumulatív dózissal kezelt betegek állapotának javulása kifejezettebb volt, mint a közepes, összesen 4,98 g, vagy az alacsony, összesen 2,25 g methylprednisolont kapott betegeké (55).

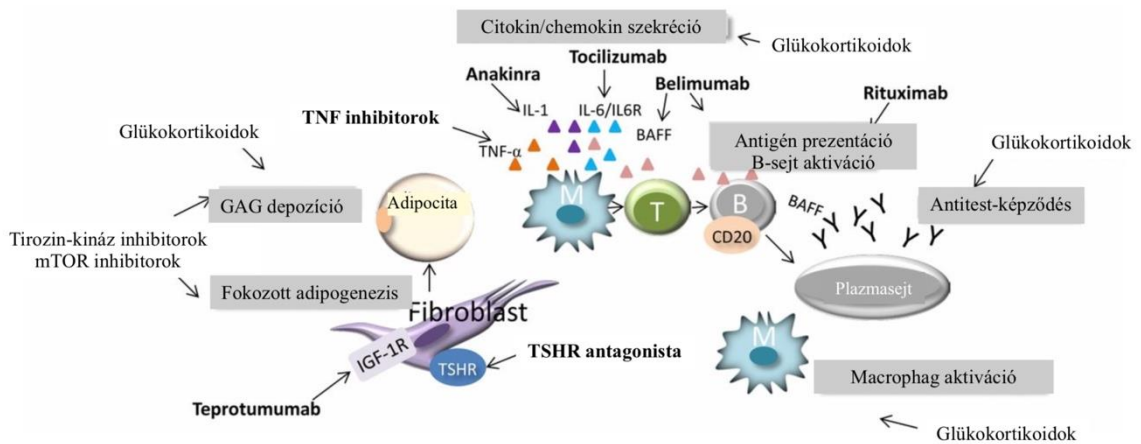


4. ábra: közepesen súlyos-súlyos GO elégtelen terápiai válasza esetén lehetséges alternatív módszerek az EUGOGO ajánlása szerint (38).

Enyhe betegség során az euthyreoid állapot helyreállítása és a dohányzás elhagyása mellett lokális szemészeti kezelés, műkönyv használata elégséges lehet. A szelén alkalmazását enyhe formákban in vitro vizsgálatok támasztják alá (85).

Az orbita irradiációja nem-specifikusan fejt ki antiinflammatorikus hatást az orbita szöveteit beszűrő lymphocyták radioszenzitivitása következtében (86).

Számos, a klinikai gyakorlatban még nem használatos, de in vitro thyrocytákon és orbita fibroblasztokon tesztelt, a GD és a GO kezelésében egyaránt későbbi lehetséges gyógyszer-molekulát fejlesztettek ki az elmúlt években. A lehetséges, immunmodulációra lehetőséget adó útvonalakat az 5. ábra szemlélteti.



5. ábra: potenciális immunmodulációs lehetőségek-használatos és fejlesztés alatt álló terápiás lehetőségek. Irene Campi nyomán (40).

Az újabb, immunmoduláció útján ható szerek gyulladáscsökkentő hatásukon túl a GD és a GO lefolyását is módosíthatják. GO-ban különböző antigének célozhatóak meg, így a TSHR, az IGF-1R, és a vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGF), mely a fibroblasztok felszínén expresszálódik és számos citokin, mely a betegség progressziójában és az antigén-prezentáló B és T-sejtek immunológiai funkciójának szabályzásában játszik szerepet (87).

Az IGF-1R a TSHR-ral együtt expresszálódik az orbita fibroblasztjainak és fibrocytáinak felszínén, in vitro kísérletek folyamán bebizonyosodott, hogy az IGF-1R gátlása gyengíti a TSH-függő jelátvitelt (88-88). A teprotumumab hatásosságát, mely egy, az IGF-1R extracelluláris alegység domain-jéhez kötődő specifikus humán monoclonális antitest egy fázis II., multicentrikus, placebokontrollált randomizált klinikai vizsgálat igazolta, további fázisvizsgálatok vannak folyamatban (88-89).

A phosphatidylinositol 3-kinase/mechanistic target of rapamycin (PIK3/mTORC1) útvonal inhibitorai in vitro GO-modellben gátolják a hyaluronsav akkumulációt és az adipogenezist. A PDGF-receptor PDGF-BB izoformájának fokozott expresszióját találták GO-s betegek orbitájából származó szövetmintákban, a jelátvitel gátlása esetén tirozin-kináz gátlókkal in vitro csökkent a hyaluronsav-szintetáz 2, az

interleukin-6 (IL-6) és az IL-8 mRNS expressziója (40, 90-92). A tirozin-kináz gátlók súlyos mellékhatásai gátat szabhatnak alkalmazásuk elterjedésének a GO kezelésében.

A GO aktív fázisában a Th1-sejtek által termelt citokinek, az IL-6, IL-1 és az interferon- γ hatására termelődő chemokinek, a betegség inaktív fázisában pedig a Th2-sejtek termelte IL-4, IL-5, IL-10 játszanak fontos szerepet (40, 93). Orbita fibroblasztokon mind TSHR antitestek, mind cigaretta füst hatására növekszik az IL-1 receptor expressziója, így az anakinra, az IL-1 receptor antagonistája potenciálisan hasznos lehet, klinikai vizsgálat még nem zajlott ennek igazolására (94).

Az etanercept, infliximab, adalimumab TNF-inhibitorok rheumatoid arthritisben már bizonyították hatásosságukat (40). Közülük a rituximab hatását számos tanulmány vizsgálta, közepesen súlyos-súlyos, immunológiailag aktív GO esetén bizonyult eredményesnek alkalmazása első vonalbeli kezelésként, vagy iv. glukokortikoid alkalmazását követően, annak elégtelen hatásakor.

A rituximab a CD20 ellen irányuló antitest, mely a B-sejtek különböző érési formáiban expresszálódik. GO-ban a TRAb-k, továbbá az inflammációs citokinek termelődését egyaránt gátolja, illetve a B-sejt antigén prezentációt (95-103).

Az alacsony molekulásúlyú TSHR ligandok a TSHR transzmembrán doménjébe kötődve gátolják a jelátvitelt, miközben nem befolyásolják a TSH, TSHR antitestek kötődését a receptorhoz (37). Ily módon hatva az orbita fibroblasztokon a betegség korai szakaszában alkalmazva megelőzhetik majd az extenzív kötőszövet-remodellinget (38, 104-106). Hatásaik szerint a TSHR agonistájaként (a receptor aktivációjának útján), neutrális antagonistaként (a receptor agonista által történő aktivációjának gátlásával), vagy inverz agonistaként csoportosíthatóak (a receptor agonista által történő aktivációjának gátlásával, jelátvitel létrehozásával (40)).

A GO inaktív fázisában rehabilitációs célú szemészeti műtétek végezhetőek a reziduális tünetek mérséklése céljából. Ilyen megoldás az orbita dekompressziós műtete, melyet a csontos orbitafal, vagy a zsírszövet eltávolításával végeznek az exophthalmus korrekciójára, a protrusio csökkentése céljából, amennyiben szemhéjzárási nehezítettség áll fenn. A szemmozgató izmok operációja, sebészi áthelyezése, a szemhéjak plasztikája a kancsalság, és az ezzel járó diplopia műtéti megoldására, a szemhéjak korrekciójára szolgál. Az anatómiai sajátosságoknak, illetve a betegeknek észlelt egyéni orbita

elváltozásoknak megfelelően célszerű először az orbita decompressióját, ezt követően a szemizmok, majd a szemhéjak műtéti korrekcióját elvégezni (39).

2.4. A Hashimoto-thyreoiditis prevalenciája, jelentősége

A primer hypothyreosis leggyakoribb oka a Hashimoto-thyreoiditis, mely egyben a leggyakoribb autoimmun megbetegedés (107) Jelenleg a Hashimoto-thyreoiditis prevalenciájának tendenciaszerű növekedését észleljük, a teljes populáció mintegy 5-10%-a érintett, a betegséget öt-tízszeres női túlsúly jellemzi, mely az életkor növekedésével kifejezettebbé válik (a legmagasabb prevalencia 45-65 éves kor között figyelhető meg (108-109)).

Hashimoto-thyreoiditisben a manifeszt vagy szubklinikai hypothyreosis a pajzsmirigyszövet limfociták, valamint IgG4-pozitív plazmasejtes beszűrődése, következményes fibrózisa miatt alakul ki. A hypothyreosis okozta tünettalan szerteágazó, nem specifikus tünetei közül a kardiovaszkuláris rendszert érintő, a verőterefogat és szívfrekvencia csökkenését követő csökkenő nyugalmi perctérfogat, illetve a megnövekedett perifériás vaszkuláris rezisztencia miatt a betegek mintegy 20 %-ában következményesen létrejövő hypertonia, a gyakori dyslipidaemiával együtt az arterioszklerózis kockázatát megnövelik. A dyslipidaemia a szérum össz- és LDL-koleszterin emelkedésével jár, melyet a sejtek felszínén megkevesbedő LDL-receptorok miatt létrejövő LDL koleszterin-clearance lassulás okoz. Megemelkedhet a lipoprotein(a), az apolipoprotein-B, a szérum homocisztein, illetve C-reaktív protein (CRP) szintje is (110).

2.4.1. A hypothyreosis kezelése, kardiovaszkuláris megfontolások

A Hashimoto-thyreoiditis (szinonimái: struma lymphomatosa, chronicus lymphocytás thyreoiditis, autoimmun thyreoiditis) a hypothyreosist okozó leggyakoribb etiológiai ok. Hypothyreózisban gyakorlatilag a szervezet minden szervének, szövetének működése érintett, mely változatos, összetett tünettant eredményez. A fáradékonyság, hidegintolerancia, testsúlynövekedés, konstipáció, menorrhagia és az izomérintettség tünetei gyakran előfordulnak (111). A hypothyreosist kardiovaszkuláris változások is jellemzik, a csökkenő a kamrai kontraktilitás, a bradycardia, a megnövekedett perifériás rezisztencia együttesen a kardiális output károsodásához vezetnek. Az atherosclerosis

klasszikus és „nem tradicionális” faktorai, mint a totál koleszterin-szint, az LDL-koleszterin, a lipoprotein A és a homocisztein szintjei szintén megemelkednek HT-ben, növelve a kardiovaszkuláris rizikót.

A kardiovaszkuláris rizikónövekedés miatt különös jelentősége van a dyslipidaemia és a hypothyreosis egyidejű korrekciójának, illetve a dyslipidaemia kezelésére szolgáló leggyakoribb sztatinnal végzett gyógyszeres kezelés biztonságosságának megítélésének.

Széles körben végzett epidemiológiai vizsgálat alapján pozitív korrelációt írtak le a szérumban emelkedett sTSH és a dyslipidaemia között, a szubklinikai hypothyreosis állapotát (emelkedett sTSH-érték mellett a szabadhormonok színtje élettani tartományban) a lipid profil szempontjából is átmeneti állapotként jellemezték (112). Az EPIC-Norfolk prospektív vizsgálatban szubklinikai hypothyreosis mellett szignifikánsan emelkedett a szérumban az össz-koleszterin, LDL-koleszterin és triglicerid-szint, míg egy későbbi vizsgálat az idősebb életkor és a dyslipidaemia súlyossága között talált összefüggést. (113-114). Szubklinikai hypothyreosis esetén végzett L-thyroxin pótlást követően számos tanulmányban általánosan javultak a betegek lipid paraméterei (115-118). 12 hónapon keresztül folytatott L-thyroxin szubsztitúció hatására a betegek szérumban az össz-koleszterin szintje átlagosan 0,24 mmol/l-rel, az LDL-koleszterin pedig 0,33 mmol/l-rel lett kevesebb, mely hatás kifejezettebb volt a kiinduláskor 12 mU/l-t meghaladó sTSH esetén (117). Levothyroxin pótlás hatására egy másik vizsgálatban a lipoprotein profil és az artéria carotis intima-media vastagság, mely az arterioszklerózis korai markereként a kardiovaszkuláris események prognosztikus faktora, egyaránt javulást mutatott (119).

2.4.2. A pajzsmirigy betegségeivel járó és a sztatinkezelés okozta myopathia

A kardiovaszkuláris megbetegedések csoportja napjainkban is vezető halálok. Az atherosclerosis, mint etiológiai tényező befolyásolásával a kardiovaszkuláris kockázat csökkenthető (120). A sztatinnal a 3-hidroxi-3-metilglutaril koenzim A redukáz (HMG-CoA) enzim inhibíciójával mérsékljük a dyslipidaemiát, a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében bizonyított a szerepük, azonban mellékhatásprofiljuk miatt továbbra sem biztosítják a tőlük elvárt klinikai hasznot (121).

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek okozta hypothyreózissal és egyidejű dyslipidaemiával is kezelt betegeknek fontos a sztatinnal a mellékhatásprofiljának és a

pajzsmirigyfunkció összefüggéseinek megítélése. A hypothyreosis gyakran jár myopathiás panaszokkal, melyek akár az első tünetei is lehetnek a betegnek (122), illetve jelentkezhet proximális izomgyengeséggel és az izom-eredetű enzimek szérumszintjének emelkedésével kísért polymyositis-szerű szindrómával is (123). Ismert továbbá a klinikai és a szubklinikai hypothyreosisban megfigyelt pozitív korreláció a kreatin-kináz (CK) és a thyreoidea-stimuláló hormon szintek (TSH) között (124). Sztatin kezelés mellett a myopathia kialakulásának kockázata fokozott egyidejű hypothyreosis meglétekor, mely önmagában is izomérzékenységgel járhat. A hypothyreosis és a sztatin kezelés okozta myopathiás tünettan hasonló, ezért a sztatin kezelés elindítása előtt a hypothyreosis kizárására a TSH-szint ellenőrzése javasolt nem ismert AITD kizárása céljából, illetve minden myopathiás mellékhatással jelentkező már sztatin-kezelt betegnél is (122). A pajzsmirigy-alulműködés mellett a hyperthyreosis eseteiben is gyakran megfigyelhető a proximális és disztális vázizomzat érintettsége (125).

2.4.3. A gyógyszerkölsönhatások szerepe egyidejű gyógyszeres kezelés, illetve pajzsmirigybetegség esetén

Az ismert hypothyreózis és dyslipidaemia miatt egyidejű gyógyszeres kezelésben részesülő betegek gyógyszermetabolizmusának, gyógyszerkölsönhatásainak megítélése a sztatinkezelés okozta gyakori mellékhatások (hepatopathia, myopathia, gastrointesztinális mellékhatások) lehetséges kivédése szempontjából fontos. A gyógyszermetabolizmus folyamatát az egyén kora, neme, társbetegségei, illetve étkezési faktorok mellett az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerei is befolyásolják (126).

A gyógyszermetabolizmusban részt vevő enzimek és transzporterek aktivitásának befolyásolása ismertén gyógyszerkölsönhatások jelentkezéséhez vezet, azok gátlása esetén a gyógyszerkoncentráció emelkedik a szervezetben, míg enzimindukció során a gyógyszermolekula és metabolitjainak koncentrációja csökken. Ezen folyamatok eredőjeként az együtt alkalmazott gyógyszerek szérumszintje és terápiás hatása eltér az önmagukban történő alkalmazás során megfigyelttől (127-128).

Korunk egyre robusztusabbá váló egészségügyi kimenetelt kutató vizsgálatai alapján napjainkban különös figyelem fordul a több krónikus betegséggel küzdő, multimorbid betegpopuláció felé (129). A multimorbiditás a betegek funkcionális státuszát, önellátó képességét, egészségi állapottal kapcsolatos életminőségét és kiadásait,

illetve a túlélést is befolyásolja. Kihat a kórházi felvételek számára, az együtt szedett gyógyszerek mennyiségére is (130-135). Egy Amerikai Egyesült Államokban folytatott tanulmány szerint a vizsgált multimorbid (legalább három krónikus betegséggel küzdő) idős betegek 73 %-a egyidejűleg öt, vagy több gyógyszeres kezelésben is részesült (134). Egy ausztrál vizsgálat minden életkori csoportot elemezve azt találta, hogy a multimorbid betegek hét-huszonkészeres valószínűséggel használnak egyszerre legalább négyféle gyógyszeres kezelést a multimorbiditás által nem érintett vizsgált betegekhez viszonyítva (136).

A multimorbid betegpopuláció által szedett együttes gyógyszeres kezelés megnöveli a gyógyszerinterakciók előfordulásának kockázatát. Nolan és munkatársai vizsgálata alapján azon betegeknél, akik legalább tízféle gyógyszert szednek egyidejűleg, a klinikailag jelentős gyógyszerinterakció jelentkezésének az esélye a 90 %-ot meghaladja (137-138).

Az I-s fázis reakciók többsége a cytochrom P450 (CYP450) enzim szupercsalád segítségével valósul meg. A CYP metabolizáló alegységek indukciója vagy inhibíciója (gyógyszerek, ételek, gyulladáscsökkentő faktorok révén) jelentősen befolyásolhatja a képződött szubsztrátok (xenobiotikumok vagy gyógyszerek) toxikológiai vagy farmakológiai hatását (139-141).

A farmakológiai ágensek primer metabolizmusának döntő részéért a cytochrom P450 enzim szupercsalád hat tagja felelős: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP2E1 (142). A cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) a klinikumban használatos gyógyszerek biodegradációjának több mint negyedéért felelős (143), míg a CYP3A4 izoenzim bontja le a klinikumban használt gyógyszerek több mint felét (144-145), ennek megfelelően a CYP2D6 és a CYP3A4 együttesen a gyógyszerkölsönhatások és a nem kívánt mellékhatások kialakulásának döntő hányadában szerepet játszik.

A szimvasztatin, atorvasztatin és lovasztatin a CYP3A4, a fluvasztatin a CYP2C9, míg a rozuvasztatin a CYP2C9 és 2C19 alegység segítségével bomlik le (146-147). Ennek eredményeképpen a sztatinok lebomlási útvonaláért felelős cytochrom P450 alegység egyikén lebomló gyógyszer a sztatinokkal együttesen történő alkalmazása esetén a sztatin-indukált mellékhatások – így a myopathia - kockázata jelentősen megnövekszik.

A levothyroxin lebomlása a CYP 3A4 izoforma segítségével történik, ennek megfelelően a sztatín-indukált mellékhatások megjelenésének kockázata emelkedhet pajzsmirigy-hormon szubsztitúció esetén (148).

3. Célkitűzések

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

3.1.a A frissen felismert Graves-Basedow kórban szenvedő betegeknél, akik a felismeréskor a Graves-orbitopathia tüneteit nem mutatják, DTPA SPECT vizsgálattal előre jelezhető-e a későbbiekben kialakuló Graves-orbitopathia?

3.1.b Van-e érzékeny eljárással (DTPA-val) detektálható immunológiai aktivitás azon Graves-Basedow kóros betegek orbitájában, akiknél a követés alatt nem jelentkezik orbitopathia?

3.2. Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között.

3.2.a Sztatinindukált mellékhatás miatt gondozott hyperlipidaemiás betegeink között milyen arányban fordulnak elő pajzsmirigyfunkciós eltérések?

3.2.b Összefüggés keresése a sztatinindukált mellékhatás előfordulása, és az egyidőben alkalmazott gyógyszeres kezelés között.

3.2.c Összefüggés keresése a sztatinindukált mellékhatás előfordulása és az egyidejű pajzsmirigyfunkciós eltérések között.

4. Betegadatok és módszerek

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

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

4.1.1. Betegcsoportok

A Graves-orbitopathia kialakulásának prediktibilitását megítélő vizsgálatba huszonhét olyan beteget vontunk be, akiknél frissen felismert, még nem kezelt Graves-Basedow kór miatt történt endokrinológiai szakrendelésünkön vizsgálat. A beválasztott betegek között huszonhárom nő, illetve négy férfi volt, az átlagéletkorunk $38,6 \pm 10,4$ év volt, demográfiai adataik tehát megfeleltek a GD páciensek között észlelhető mintegy ötszörös női túlsúlynak, illetve a 20-40 éves életkornak. A Graves-Basedow kór diagnózisát a kiinduláskor ellenőrzött hyperthyreosis (csökkent TSH, emelkedett fT4 és fT3) és magas TRAb-szintekkel igazoltuk.

4.1.2. Endokrinológiai és szemészeti vizsgálatok és kezelés

A bevonáskor három kritériumrendszert szerint vizsgáltuk a GO aktivitását, célunk az volt, hogy GO aktivitást a kiinduláskor mutató beteg a vizsgálatba ne kerülhessen be. Az alábbi feltételek együttes teljesülése esetén vontuk be betegeinket a vizsgálatba:

1. az endokrinológiai szakrendelésen történő első jelentkezéskor GO-ra jellemző tünetek és panaszok nem észlelhetőek.
2. a NOSPECS klasszifikáció szerint nem észlelhetőek a GO jelei (NOSPECS. ≤ 2 a, 3 0, 4 0, 5 0, 6 0) (12.),
3. és a CAS szerint megítélt klinikai aktivitás nem több mint 2.

Azon betegeket, akik az első jelentkezést megelőzően a hyperthyreosis miatt már kezelésben részesültek, vagy szemészeti szempontból bármilyen, elsősorban lokálisan alkalmazott terápiát kaptak az endokrinológiai szakrendelésen történt kiindulási vizit során, kizártuk a vizsgálatból.

A GD kezelését és gondozását a klinikai irányelveknek megfelelően végeztük, a hyperthyreosist pajzsmirigy-gátlószeres gyógyszeres kezeléssel 16 beteg esetében, radiojód-kezeléssel 3 betegnél, sebészi módon, szubtotális thyreoidectomiát végezve 8 betegnél korrigáltuk, az átmeneti hypothyreosis kialakulását gondosan elkerülve.

A követéses időszakot 2 évre terveztük.

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

Minden résztvevő beleegyező nyilatkozatot írt alá, ezzel igazolva szándékát a vizsgálatban, részletes tájékoztatást követően. A vizsgálat a Debreceni Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével zajlott.

4.1.3. DTPA SPECT vizsgálat és követési idő

A vizsgálat elején, az első endokrin vizsgálatot követő egy héten belül ^{99m}Tc -jelölt diethiléntriamin pentaacetát SPECT vizsgálatot végeztünk, újabb DTPA SPECT vizsgálatra a kétéves követési időszak végén került sor, illetve a GO tüneteinek jelentkezésekor azonnal. A szemtünetek jelenlétét háromhavonta ugyanaz a szemész szakorvos vizsgálta, a kiinduláskor végzett DTPA SPECT vizsgálat eredményét a szemész vizsgáló nem ismerte. Amennyiben a betegnek szempanaszai voltak, vagy az endokrinológus észlelt szemészeti eltérésre utaló tüneteket, extra szemészeti vizsgálatot iktattunk be.

A DTPA SPECT vizsgálat során 7 MBq/kg ^{99m}Tc -jelölt DTPA izotópot (PromptCarry, Szeged, Magyarország) adtunk be a betegnek intravenásan, majd 20 perccel később 4 fejes Nucline X-Ring készülékkel (Mediso, Budapest, Magyarország) összesen 128 vetületi képet detektáltunk. Ismételt leképezés és abszorpció korrekció után a keresztmetszeti képek orientációját a koponyaalaphoz képest 30° -ra állítottuk. Ezt követően a teljes orbita keresztmetszeti síkjára merőleges koronális és szagittális metszeti képeket generáltunk. A vizsgált régiókat keresztmetszeti képeken ábrázoltuk, kiemelve a

bal és jobb orbita helyét az orbita DTPA felvétel kvantitatív meghatározásához. A radiofarmakon felvételt a teljes orbita területet lefedő transzaxiális metszetek összege alapján határoztuk meg. A SPECT szenzitivitását prekalibráltuk a DTPA felvétel kvantitatív meghatározásához. A radiofarmakont tartalmazó fecskendő vizsgálat előtti, majd az intravénás injekció utáni maradék aktivitását lemértük az eredmény pontos meghatározhatóságának érdekében. A vizsgált régiók DTPA felvételét a beadott dózis arányaként határoztuk meg, és egység volumenben adtuk meg (unit volume).

4.1.4. Statisztikai feldolgozás

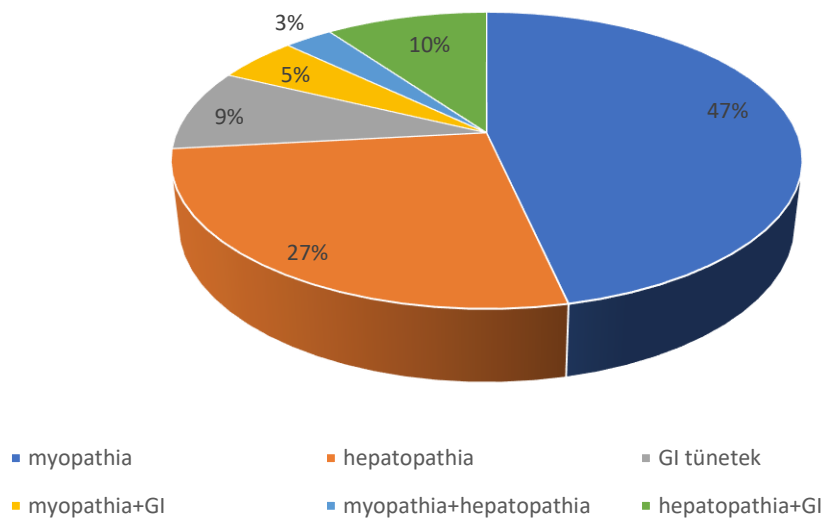
A statisztikai analízist az IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program segítségével végeztük. A normál eloszlást a Kolmogorov-Smirnov teszttel mértük fel. Korreláció analízishez Anova programot és a Newman-Keuls tesztet alkalmaztunk. Az adatokat átlag \pm standard deviációban (SD)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

4.2. Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között

4.2.1. Betegcsoportok

Vizsgálatunkba 101 hyperlipidaemia miatt kezelt, sztatin-indukált mellékhatást mutató beteget vontunk be (átlagéletkor $61,3 \pm 9,9$ év) a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének szakrendeléseiről. A betegek szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint, rozuvasztatint vagy pravasztatint szedtek, közülük 56 beteg esetében sztatin okozta myopathia (izomfájdalom kreatin-kináz emelkedéssel vagy anélkül), 39 betegnél májenzim-emelkedéssel járó hepatopathia, 24 esetben pedig gasztrointesztinális mellékhatás mutatkozott, ezek kombinációja 18 betegnél fordult elő (1. ábra).

A sztatin okozta mellékhatások megoszlása



6. ábra: A sztatin okozta mellékhatások típusának megoszlása (myopathia 47%, hepatopathia 26%, gasztrointesztinális (GI) mellékhatás 9% és ezek kombinációja 10%, 5 és 3%).

Az alkoholt fogyasztó vagy kábítószer-élvező, malignus betegségben szenvedő, antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket kizártuk a vizsgálatból. Minden beteget tájékoztattunk a vizsgálat természetéről és céljáról, beleegyezésüket, részvételi

szándékukat írásban rögzítettük. A vizsgálathoz a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága engedélyt adott.

A pajzsmirigy működést a szérumban thyreoidea-stimuláló hormon (TSH), valamint a szérumban szabad pajzsmirigy hormonok (fT3 és fT4) meghatározásával és követésével vizsgáltuk, ugyanakkor a 101 hyperlipidémiás beteg egyéb, párhuzamosan alkalmazott gyógyszeres kezelését is követtük, akik esetében sztatinnal okozta mellékhatás (izomérzékenység, hepatopathia, gasztrointesztinális tünet) jelentkezett.

4.2.2. Belgyógyászati vizsgálatok

Tizenkét órás éhezést követően 10 ml vénás vért vettünk a vizsgálatban résztvevő betegektől a reggeli órákban, 07:30 és 08:00 között. A mintákból meghatároztuk a lipid paramétereket, a szérumban koleszterin szintet (LDL-koleszterin and HDL-C), a triglicerid szintet és az apolipoprotein (ApoA and ApoB) szinteket. Minden esetben meghatároztuk a kreatin-kináz és a C-reaktív protein (CRP) szinteket. A pajzsmirigy funkcionális működését a szabad pajzsmirigy-hormon szintek (tri-jódtironin (T3) és tiroxin (T4)) és a thyreoidea-stimuláló hormon (TSH) vizsgáltuk.

Az egyidejűleg szedett gyógyszeres kezelést minden egyes esetben rögzítettük, az egyes gyógyszerek metabolizmusában résztvevő cytochrom P450 útvonalat a pharmindex adatbázis használatával derítettük fel (148.)

4.2.3. Statisztikai feldolgozás

A statisztikai feldolgozás a Windows 7 és az IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programok segítségével történt. A normál eloszlást a Kolmogorov-Smirnov teszttel mértük fel. Korreláció analízishez Anova programot és "t" tesztet alkalmaztunk. Az adatokat átlag \pm standard deviációban (SD) adtuk meg normál eloszlás, illetve átlagban (alsó/felső kvartilis) nem normál eloszlás esetén. Az eredményeket $p < 0.05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

5. Eredmények

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

A bevont huszonzét beteg végig részt vett a kétéves követéses időszak során a vizsgálatban, közöttük hat betegnél (22%) alakult ki Graves-orbitopathia a CAS-értékek alapján. A vizsgálatban résztvevő betegek bevonáskor meghatározott pajzsmirigyfunkciós paraméterei közül az fT3, fT4, illetve a GD immunológiai aktivitását bizonyító TRAb értékeit az 5. táblázat tartalmazza. A betegek kiinduláskori szabad pajzsmirigy-hormon értékei, illetve a TRAb értékek között nem találtunk szignifikáns különbséget a későbbiekben GO jeleit mutató, illetve attól mentes betegcsoportokat vizsgálva (5. táblázat.)

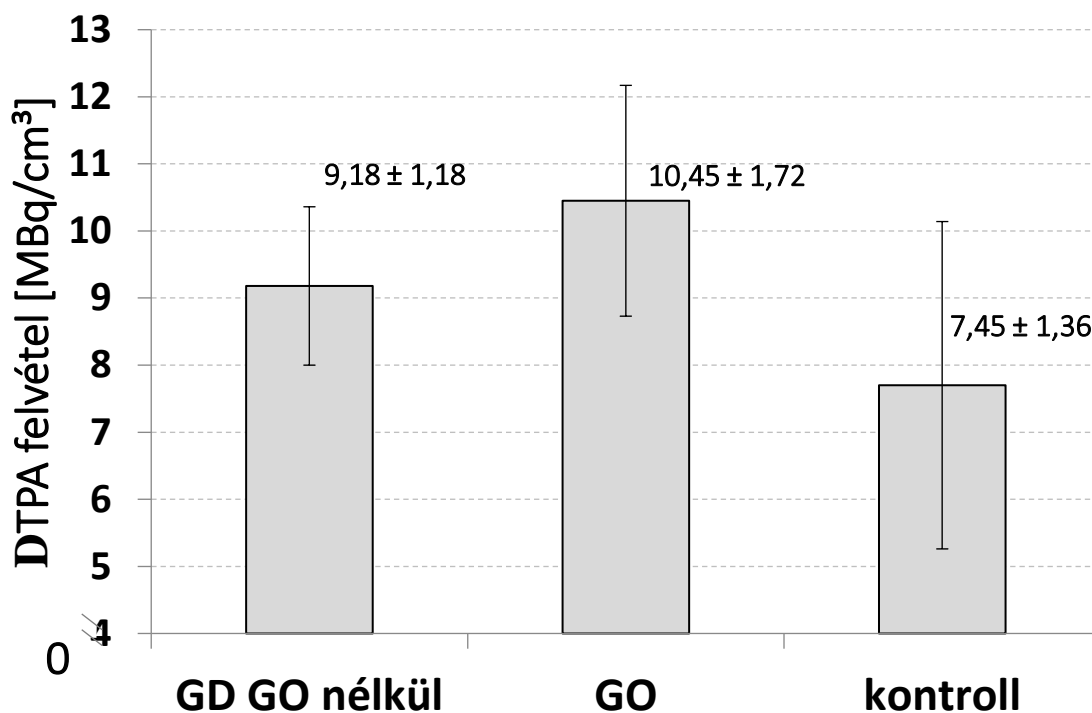
5.táblázat: a pajzsmirigyfunkciót és GD aktivitását leíró kiindulási laborparaméterek a később kialakuló GO szempontjából érintett és nem érintett betegcsoportban.

	GD GO nélkül (n=21)	GO (n=6)	p
fT4 (pmol/l)	56,8±30,78	69,3±37,44	0,59
fT3 (pmol/l)	28,23±15,49	33,98±18,71	0,64
TRAb (U/l)	13,11±6,91	14,5±15,07	0,70

A vizsgált betegcsoportok bevonáskor detektált átlagos szabadhormon-értékei és a kiinduláskor detektált DTPA-felvételük között nem találtunk szignifikáns összefüggést, éppúgy, mint a kiinduláskori TRAb-értékeik és a DTPA-felvételük között sem a vizsgálat elején. Vizsgálatunkban a TRAb érték a felismerés pillanatában nem bizonyult prediktívnek a később kifejlődő orbitopathia kialakulására vonatkozóan.

Annál a hat betegnél, akiknél később, a kétéves követés alatt Graves-orbitopathia jelentkezett, az átlagos DTPA-felvétel $10,45 \pm 1,72$ MBq/cm³ (átlag±SD) volt a vizsgált 12 orbitára vonatkoztatva a Graves-Basedow kór felismerésekor készített vizsgálat során. Ez az eredmény nem tér el szignifikánsan a kétéves követési periódus során annak a 21 beteg 42 orbitájának a kiindulási átlagos DTPA-felvételétől ($9,18 \pm 1,18$ MBq/cm³, átlag±SD), akiknél nem alakult ki a vizsgált időszakban GO (7. ábra.)

A kontroll-csoport DTPA-felvételéhez képest ($7,45 \pm 1,36 \text{ MBq/cm}^3$) mindkét betegcsoport kiindulási DTPA-értéke magasabb volt, az eltérés szignifikáns volt, mind azoknál, akiknél a kétéves követés alatt nem alakult ki GO ($p=0,011$), mind azoknál, akiknél kialakult ($p=0,031$.)

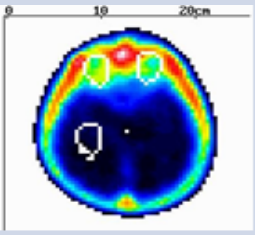
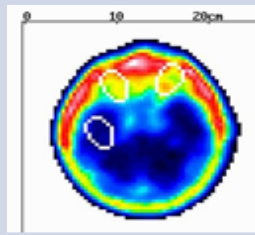
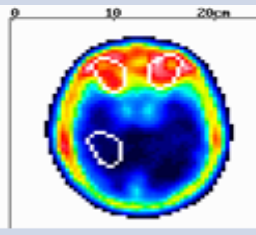


7.ábra: DTPA (diethylentriamin pentaacetát) SPECT-felvétel értékek a vizsgálat elején: GD GO nélkül– GD betegek, akiknél a követés alatt GO nem fejlődött ki (42 orbita); GD GO-val: GD betegek, akiknél a követés alatt GO fejlődött ki (12 orbita); kontrollok, pajzsmirigy-betegség nélkül (40 orbita).

A követési időszak végén minden beteg euthyreoid volt.

A két éven át tartó követési periódus alatt kialakult GO esetekben, az orbitopathia felismerésekor 6 beteg 12 orbitájában vizsgálva az átlagos DTPA-felvétel $12,1 \pm 4,41 \text{ MBq/cm}^3$ (átlag \pm SD) volt. Ettől annak a 21 betegnek, akiknél a követés során nem alakult ki GO, a két év végén készült DTPA-felvételen detektált aktivitás átlagos értékei ($9,63 \pm 3,30 \text{ MBq/cm}^3$) szignifikánsan eltértek ($p=0,001$). A GO által nem érintett GD betegcsoport átlagos kiindulási DTPA-felvétel értéke nem tért el szignifikánsan a vizsgálat végén detektált DTPA-felvétel átlagától ugyanazon vizsgált betegpopulációnál.

A 8. ábra olyan betegek kiragadott, jellemző DTPA-felvételeit mutatja be, akiknél a követés alatt nem jelentkezett GO, illetve akiknél kialakult.

	A - kontroll	B - GD, GO nélkül	C - GD és GO
SPECT-kép			
DTPA felvétel (jobb; bal orbita)	6,1; 5,8	9,1; 10,0	16,9; 15,6
GO aktivitás CAS-sal	inaktív	inaktív	aktív

8. ábra. A három betegcsoportot jellemző típusos DTPA SPECT képek a vizsgálat végén. A - kontroll, B - GD beteg GO érintettség nélkül, C - GD beteg a GO kialakulását követően, annak aktív fázisában. (A képek saját betegarchívumból származnak).

5.2. Összefüggések keresése a hypothyreosis hormonkezelése és a sztatinkezelés között

A vizsgálatban résztvevő betegek antropometriai, illetve laboratóriumi vizsgálattal meghatározott átlag±SD értékeit a 6. táblázat tartalmazza, a myopathiás, és nem myopathiás mellékhatások miatt vizsgált betegeket külön is elemezve.

6.táblázat: Sztatin indukált myopathiás és egyéb mellékhatást mutató betegeink laboratóriumi paraméterei és antropometriai adatai (átlag±SD).

	Myopathia (n=56)	Myopathia nélkül (n=55)	Összes beteg (n=101)
Életkor (évek)	62,6±8,9	59,5±10,9	61,3±9,9
BMI (kg/m²)	28,9±4,0	27,2±4,5	28,2±4,29
Derék körfogat (cm)	101,6±10,9	94,0±11,6	98,5±11,7
Totál koleszterin (mmol/l)	7,33±1,57	7,63±1,69	7,46±1,62
LDL-C (mmol/l)	4,64±1,59	4,66±1,45	4,65±1,52
HDL-C (mmol/l)	1,39±0,4	1,53±0,44	1,45±0,43
Triglicerid (mmol/l)	2,45 (1,6-4,4)	2,4(1,6-4,3)	2,43 (1,5-4,3)
ApoB (g/l)	1,30±0,35	1,31±0,36	1,30±0,35
ApoA (g/l)	1,60±0,32	1,72±0,41	1,65±0,36
CRP (mg/l)	3,11(1,6-5,8)	2,67 (1,7-8,1)	2,79 (1,7-5,8)
Kreatin-kináz (U/l)	198 (121-308)	94 (67-128)	131,5 (87-235)

Öt beteg (4,95%) pajzsmirigy-hormon anyagcseréjében találtunk eltérést, 2 esetben hypothyreosis, 3 esetben hyperthyreosis mutatkozott. Tizenegy esetben a vizsgálat idején euthyreoid betegek anamnézisében fordult elő hypothyreosis (10,9%). A kóros pajzsmirigy-hormon értékeket mutató három esetben jelentkezett myopathia,

közülük egy személynél a pajzsmirigy alulműködése, kettőnél túlműködés volt megfigyelhető.

A sztatin-indukált mellékhatás szerint elkülönítve a betegeket nem találtunk szignifikáns különbséget a TSH, fT4 és fT3 szintekben a sztatin-indukált myopathiás és az egyéb mellékhatást mutató betegcsoportok között (7. táblázat).

7. táblázat: A pajzsmirigyfunkciót leíró paraméterek alakulása a myopathiás és a nem myopathiás betegcsoportban, továbbá az összes beteg esetében.

	Myopathia (n=56)	Myopathia nélkül (n=55)	Összes beteg (n=101)
sTSH (mU/l)	5,05±16,35	2,09±2,26	3,78±12,5
fT3 (pmol/l)	5,1±2,38	4,74±0,96	4,94±1,88
fT4 (pmol/l)	15,38±4,8	14,55±4,3	15,2±4,58

8.táblázat: Egyidejűleg más gyógyszert is szedő betegek száma, az egyidejű gyógyszerelés metabolikus útvonalai.

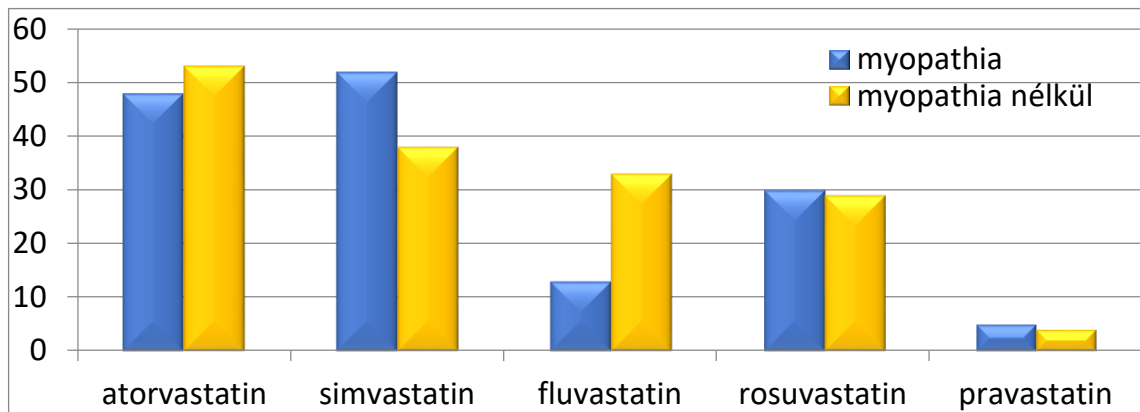
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Az adott izoenzimen bomló gyógyszer szedő betegek száma, %-os megoszlása	66	67	54
Az adott izoenzimen bomló gyógyszer szedő beteg %-os megoszlása	65,3	66,3	53,5
Az összes egyidejűleg szedett, azonos izoenzimen bomló gyógyszer száma	147	128	81

A vizsgálatban összesen 78 beteg (77,2%) szedett a sztatinek biotranszformációját is biztosító útvonalon metabolizálódó gyógyszereket (3. táblázat), főként antihipertenzív készítményeket és antidiabetikumokat. A sztatinnal egyidőben szedett gyógyszerek 66 beteg (65,3%) esetében a CYP3A4 útvonalat, 67 esetben (66,3%)

a CYP2C9 útvonalat használták metabolizmusuk során, míg 54 beteg (53,5%) egyidőben szedett gyógyszerét a 2C19 segítségével bomlott le.

A vizsgálatban résztvevő sztatín-indukált myopathiát mutató betegek között szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 által metabolizált gyógyszert, mint a más mellékhatást mutató betegcsoportokban ($p < 0,05$).

A szimvasztatinnal kezelt betegcsoportban numerikusan több volt a myopathiás mellékhatás által érintett személy (52%), mint az egyéb mellékhatással jelentkező beteg (38%), ez az eltérés statisztikailag nem volt szignifikáns. Szignifikánsan kevesebb izomérntettség jelentkezett a fluvasztatin kezelésben részesülő betegpopulációban, az egyéb, sztatín-indukált mellékhatásokkal küzdő betegekhez képest, a kezelt betegek 13%-ában jelentkezett myopathia, míg 33%-uknál nem regisztráltunk izomérntettségére utaló tünetet ($p < 0,05$) (9. ábra).



9. ábra: A különböző sztatín kezelés és myopathia kialakulása közötti összefüggés

6. Megbeszélés

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek, a Graves-Basedow kór, annak legfontosabb szövődménye, a Graves-orbitopathia, illetve a Hashimoto-thyreoiditis egyaránt autoimmun kórképek. GO a GD-betegek 25-50%-ában alakul ki genetikai predispozíciónak, környezeti faktoroknak, illetve az alapbetegség kezelésével összefüggő hatásoknak köszönhetően (34, 36-37). A Graves-orbitopathiát a külső szemmozgató izmok megvastagodása és az orbita kötőszövetének felszaporodása jellemzi (40-41).

Az orbitopathia létrejöttében kulcsfontosságú mozzanat az orbita fibroblasztjainak autoimmun mechanizmusokkal történő diszregulációja, melyet kaszkádszerűen követ az orbita fibroblaszt-proliferáció, zsírszövet-szaporulat, a szemmozgató izmok oedemája (8, 13). Ezen változások magyarázzák a betegség legtöbb klinikai tünetének megjelenését, az exophthalmust, a kötőszöveti duzzanatot, a kettőslátást, azonban a betegség természetes kórlefolásának folyamata még nem teljesen tisztázott (8-9). Míg az utóbbi években a Graves-orbitopathia hátterében álló egyes cellularis és humoralis mechanizmusokról növekszik tudásunk, továbbra sem ismerjük az orbitopathia pontos kialakulásának folyamatát, nem tudjuk megjósolni, melyik betegnél, mennyire súlyos formában jelentkezik orbitopathia a Graves-Basedow kór lefolyása és kezelése során. A betegség megelőzésében segítségünkre lehet a hyperthyreosis korrekciója során alkalmazott ¹³¹I-kezelést megelőző, profilaktikusan adott glükokortikoid, illetve a dohányzás elhagyása (34).

A Graves-orbitopathia közepesen súlyos-súlyos eseteiben a lokális szemészeti kezeléseken túlmenően immunszuppresszív kezelésre (hagyományosan per os vagy intravenás kortikoszteroid kezelésre, vagy retrobulbaris irradiációra, bizonyos esetekben ezek kombinációjára, illetve rituximab kezelésre) is szükség lehet, az autoimmun folyamat lecsengését követően, az orbitopathia inaktív szakaszában azonban gyakran rehabilitációs szemészeti műtét szükséges. Az esetek jelentős hányadában a szokásos immunszuppresszív kezelés nem vezet eredményre (38).

A GO lefolyása során immunszuppresszív kezelésnek az orbitában zajló autoimmun folyamat aktív fázisában van létjogosultsága, inaktív fázisban érdemi javulás az immunszuppresszív kezeléstől nem várható, miközben mellékhatásai megterhelést jelentenek a beteg számára (9).

Az autoimmun folyamat aktivitásának megítélésére a Clinical Activity Score (CAS) elterjedten használt, egyszerű, gyors vizsgálómódszer. Az orbitafolyamat súlyosságáról a NOSPECS pontrendszer alapján igen pontosan tájékozódhatunk, azonban az autoimmun folyamat aktivitásáról ez a pontrendszer nem ad a klinikai döntéshozatal szempontjából elégséges információt (38).

A képalkotó vizsgálatok közül a szemizmok vastagságának, odemájának megítélése szempontjából az ultrahangvizsgálatnak jelentős szerepe van, azonban segítségével a retroperitonealis tér változásait nem tudjuk követni. A MRI vizsgálat során T2-súlyozott felvételen a morfológiai információ túl az aktivitás megítélhető a szemmozgató izmok oedemájának felmérésével (60-65). A nukleáris medicina eljárásai közül a DTPA SPECT segítségével az orbitákban zajló aktív autoimmun folyamat detektálható, az immunszuppresszív kezelésre adott aktivitás-csökkenés követhető (78-80).

Jelen tudásunk szerint biztonsággal megjósolni, mely betegeknél fog kialakulni a Graves-Basedow kór lefolyása során, nem lehet. A személyre szabott terápia eljárások kidolgozása során hasznos lehet az EUGOGO által nemrég kidolgozott GREAT pontrendszer használata, mely a már meglévő Graves-Basedow kór remisszióját követő GD relapszus előrejelzésére kidolgozott módszer, az életkor, a FT4-szint, a thyrotropin-kötő gátló immunglobulin szintje, a pajzsmirigy mérete, a HLA polimorfizmus és a genetikai variáns (PTPN22) szerepelnek (149).

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

Vizsgálatunkban a kiinduláskor észlelt DTPA-felvétel a GO későbbi kialakulásától függetlenül enyhén emelkedett volt. Vizsgálatunk 24 hónapos követési ideje alatt betegeink 22 %-ában jelentkezett GO, mely arány az irodalmi adatoknak megfelel. A GD felismerésekor, CAS és NOSPECS pontrendszer alapján orbitopathia által nem érintett betegeinknél végzett DTPA SPECT segítségével nem tudtunk előre jelezni az orbitopathia kialakulását. A betegeink bevonásakor végzett DTPA SPECT vizsgálat elemzése során észlelt, a későbbi GO kialakulásától független enyhe aktivitás-emelkedés azonban szubklinikai orbita-érintettségre utal, mely a GD kialakulása során minden betegnél jelen lehet. Korábbi vizsgálataink során tapasztaltuk, hogy a könny citokin-összetételének

változásai hasonlóak GD és GO esetében, mely szintén egy általánosan fennálló szubklinikai orbita-érintettséget jelez. Eredményeink továbbá egybehanganak egy immár több évtizedes megfigyeléssel, melyet egy, az orbitában zajló immunfolyamatok aktivitását MRI módszerrel vizsgáló kutatócsoport írt le, akik kezeletlen, nem orbitopathiás GD-betegek 71%-ában detektálták a külső szemizmok megnagyobbodását (151). Mindezek alapján már a Graves-Basedow kór kezdeti stádiumában minden beteg orbitájában kimutatható az autoimmun folyamat, mely a betegek 25-50%-ában progrediál klinikai tünetekkel járó orbitopathiává.

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

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

Vizsgálataink során mérsékelt, de konzekvens orbita érintettséget találtunk nukleáris medicina vizsgálómódszerrel, DTPA-SPECT-tel elemezve, minden GD beteg esetén a kórkép felállításakor, a későbbi GO kialakulásától függetlenül. Korábbi vizsgálataink alapján a DTPA-SPECT vizsgálat szenzitív módszer a GO immunaktivitásának megítélésére, érzékenysége összevethető az octreotid SPECT-ével (76-78.)

Továbbra is megválaszolatlan az a kérdés, hogy a betegek többségében az orbita autoimmun folyamata miért marad szubklinikus, miért nem fejlődik ki tüneteket és panaszokat okozó, fizikális vizsgálattal detektálható orbitopathia.

A hidroximetil-glutaril-koenzim A reduktáz-inhibitorok (sztatinok) széles körben használt gyógyszerek, ám biztonságosságukat más gyógyszerekkel történő együttes használatuk nagymértékben negatív irányba befolyásolhatja (120).

A pajzsmirigy-működés rendellenességei hatással vannak a zsírsanyagcserére. Manifeszt hypothyreosisban az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) receptorok száma a májban csökken, melynek hatására csökken az LDL-clearance, ezáltal hypercholesterinaemia és jelentős LDL és apolipoprotein B (apo B) emelkedés jön létre. Emellett a nagysűrűségű lipoprotein (HDL) szint normális vagy akár emelkedett marad,

mivel a májeredetű lipáz és koleszterin-észter transzferáz működése csökken, mely enzimek a pajzsmirigy hormonok által szabályozottak (110-111).

Vizsgálatunk egyéves követési időszakában 5 sztatin-indukált mellékhatással jelentkező betegünknel észleltünk a vizsgálat ideje alatt pajzsmirigy-hormon anyagcsere eltérést (4,95%), két esetben hypothyreózist, három betegnél pajzsmirigy túlműködést találtunk, mely megfelel a pajzsmirigy-működés zavarai normál, egészséges populációra vonatkozó incidenciájának. 11 esetben a betegek távolabbi kórelőzményében szerepelt pajzsmirigy-alulműködés (10,9%), ez az arány a normál populációban észlelt előfordulási aránynál (2,8-4,5%) kissé magasabb (152-153).

Myopathia vizsgálatunkban egy hypo- és két hyperthyreosisos betegnél jelentkezett. Nem találtunk szignifikáns különbséget a sztatin-indukált myopathia vagy egyéb gyógyszer mellékhatás tekintetében az érintett betegek TSH, fT3 vagy fT4 szérumszintjében.

Vizsgálatunkban a sztatin mellékhatással jelentkező betegek 77,2 %-a részesült a sztatinokkal azonos CYP izoformákon metabolizálódó egyidejű gyógyszeres kezelésben is (3A4: 66 beteg (65,3%); 2C9: 67 beteg (66,3%); 2C19: 54 beteg (53,5%)). A myopathiás betegcsoportban szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 alegységen lebomló gyógyszert, mint az egyéb mellékhatással küzdő csoportokban ($p < 0,05$). Szimvasztatin kezelés esetén az egyéb sztatint szedő csoporthoz viszonyítva több myopathiás eset fordult elő, vélhetően a sztatinok és a CYP3A4-n bomló egyéb gyógyszerek kompetíciója következtében (52% vs. 38%, ns.). A levothyroxint is szedő, hypothyreosis miatt kezelt betegek esetében, melyet szintén a CYP 3A4 izoforma bont le, a sztatin-indukált mellékhatások megjelenésének kockázata fokozott lehet pajzsmirigy-hormon szubsztitúció esetén. Ugyanakkor hypothyreózisban a thyroxin pótlás thyreotropin-szuprimáló dózisban a hyperlipidaemiát javítja (154). A fluvasztatint szedő csoportban szignifikánsan kevesebb esetben fordult elő myopathia, mint egyéb mellékhatás (13% vs. 33%, $p < 0,05$).

Myopathia vizsgálatunkban egy hypo- és két hyperthyreosisos betegnél jelentkezett. Nem volt szignifikáns különbség a sztatin-indukált myopathia vagy egyéb gyógyszer mellékhatás tekintetében az érintett betegek TSH, fT3 vagy fT4 szérumszintjében.

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

7. Összefoglalás

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

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

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

Sztatin indukált mellékhatás miatt gondozott 101 hyperlipidaemiás beteg között 5 sztatin-indukált mellékhatással jelentkező betegünknel észleltünk a vizsgálat ideje alatt pajzsmirigy-hormon anyagcsere eltérést (4,95%), két esetben hypothyreózist, három betegnel pajzsmirigy túlműködést találtunk, mely megfelel a pajzsmirigy-működés zavarai normál, egészséges populációra vonatkozó incidenciájának.

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

Vizsgálatunkban a sztatin mellékhatással jelentkező betegek 77,2 %-a részesült a sztatinokkal azonos CYP izoformákon metabolizálódó egyidejű gyógyszeres kezelésben is (3A4: 66 beteg (65,3%); 2C9: 67 beteg (66,3%); 2C19: 54 beteg (53,5%). A miyopathiás betegcsoportban szignifikánsan többen szedtek a CYP3A4 aleggységen lebomló gyógyszert, mint az egyéb mellékhatással küzdő csoportokban ($p < 0,05$). Szimvasztatin

kezelés esetén az egyéb sztatint szedő csoporthoz viszonyítva több myopathiás eset fordult elő, vélhetően a sztatínok és a CYP3A4-n bomló egyéb gyógyszerek kompetíciója következtében. Fluvasztatin szedése során fordult elő a legkevesebb myopathiás mellékhatás, mely a CYP2C19 alegységen metabolizálódik.

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

8. Summary

The hyperthyroidism characterized by elevated free hormones FT4 and FT3 and suppressed TSH in Graves' disease (GD) is caused by the binding of autoantibodies against the human TSH receptor (TSHR) expressed on the surface of the thyroid gland cells (2-3). The eye symptoms accompanying the disease also called Graves's orbitopathy (GO) represents an autoimmune disease of the eye, specifically the orbit that occurs in almost half of patients suffering from Graves' disease (8-10).

Graves' ophthalmopathy may develop before, at the same time or after the signs of hyperthyroidism in GD (11). The symptoms of GO, according to our present knowledge, are attributed to the endocrine, autoimmune and mechanical abnormalities that occur in the orbits of GD patients.

The fibroblasts in the extraocular muscles of the eye proliferate and causes muscle thickening and enlargement. Also, the infiltration of lymphocytes in the connective tissue, the occurring glycosaminoglycan deposition may cause interstitial edema (8, 13, 16).

The early detection of the bulbar autoimmune activity is of main importance because it is well known that the immunoactive GO may be effectively treated with steroid therapy, while non-active GO gives poor response to immunosuppressive treatment.

To evaluate the clinically relevant GO the easy-to-assess Clinical Activity Score (CAS) tool was developed. This easily performable method indicates the absence or presence of different signs that reflect the periorbital activity (38-39). Another investigational method, the NOSPECS grade classification indicates the severeness of GO but does not reflect the actual activity (38). In spite of our substantial knowledge regarding the development and treatment of GO there is still no known trustworthy predictor of later presentation of orbitopathy in case of Graves' disease patients who present no GO at the time of diagnosis.

Previously, our group showed that ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) single-photon emission computer tomography (SPECT) is a specific and highly sensitive investigational method to evaluate the activity of the disease in GO (76-80). The radiopharmakon DTPA can detect the retrobulbar inflammation through the accumulation of the substance outside the vasculature of the inflammed tissue. The DTPA binds to the polypeptides that occur in the extracellular tissue. The DTPA method's sensitivity and specificity is comparable to that of octreotide spectography and identifies tissue inflammation in GO (76-78).

HmgCoa-reductase inhibitor agents, statins are useful treatment modalities for the prevention of cardiovascular diseases and are used extensively worldwide. The adverse reactions induced by statins present a serious problem in obtaining the best achievable risk reduction for cardiovascular diseases. The treatment of the most common form of impaired thyroid function, hypothyroidism and concomitant administration of other medicines metabolized on the same cytochrome P450 (CYPP450) subunits where statins also are metabolized, present a significant risk for statin induced adverse reactions, among which myopathy is one of the most important ones. Simvastatin, atorvastatin and lovastatin are metabolized on the CYP3A4 cytochrome subunit, while, fluvastatin by CYP2C9 and rosuvastatin on CYP2C9 and 2C19.

Our group measured the free thyroid hormone (FT3, FT4, TSH) levels of 101 patients with hyperlipidemia and also investigated the CYP metabolism of concomitant medication. The mean age of patients was 61.3 ± 9.9 ys. All included patients had statin induced adverse reactions including myopathy (56 cases; 55.4%), hepatopathy (39 cases; 38.6%) and also gastrointestinal adverse events (24 cases; 23.8%). Thyroid hormone levels outside normal range were found in five patients (4.95%); overt hypothyroidism in two and hyperthyroidism in three cases. Eleven patients had a positive history for hypothyroidism (10.9%). Muscle involvement occurred in one patient who had hypothyroidism and two patients with hyperthyroidism. We found no significant differences in the functional thyroid hormone levels (TSH, FT4, FT3) when considering patients who had statin induced myopathies and those patients who presented other adverse reactions. Among the group, 78 patients (77.2%) took medications that are ongoing first-pass metabolism on CYP isoforms that also do the degradation of statins (3A4: 66 cases (65.3%); 2C9: 67 cases (66.3%); 2C19: 54 cases (53.5%)). Those patients who had myopathies were on higher doses of medications that are metabolized by CYP3A4 compared with individuals with other adverse reactions ($p < 0.05$).

We found more cases of myopathy in case of patients being on simvastatin (52% vs. 38%, ns.), however, significantly lower number of patients with myopathy took fluvastatin (13% vs. 33%, $p < 0.05$, in comparison to those patients who presented other side effects caused by statins. We concluded that normalization of the thyroid hormone status of patients and optimizing of the other types of needed medication may reduce the risk of statin induced adverse reactions, the patient's treatment should be individualized accordingly.

9. Irodalomjegyzék

1. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14:174-80.
2. Minich WB, Dehina N, Welsink T, Schwiebert C, Morgenthaler NG, Köhrle J, Eckstein A, Schomburg L. Autoantibodies to the IGF1 Receptor in Graves' Orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, February 2013; 98(2):752–760.
3. Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, September 2013; 98(9):3671–3677.
4. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 930–934.
5. M. L. Tanda, E. Piantanida, A. Lai, V. Lombardi, I. Dalle Mule, L. Liparulo, N. Pariani, L. Bartalena. Thyroid Autoimmunity and Environment. *Horm Metab Res* 2009; 41: 436–442.
6. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; Volume 26, Number 10.
7. Abraham-Nordling M, Topping O, Hamberger B, Lundell G, Tallstedt L, Calissendorff J, Wallin G Graves' disease: a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid* 2005; 15:1279–1286
8. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine* 2010; 362: 726–738.
9. Bartalena L. The Dilemma of How to Manage Graves' Hyperthyroidism in Patients with Associated Orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96(3):592-599.
10. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 1989; 120:473-478.
11. Bartalena L és Tanda ML. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360: 994–1001.
12. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews* 2000; 21:168–199.
13. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:1939-1946.
14. Wiersinga WM és Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12:855–860.
15. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res.* 1989; 21:73-82.
16. Kroll AJ, Kuwabara T. Dysthyroid ocular myopathy: anatomy, histology, and electron microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1966; 76:244-7.

17. Pappa A, Calder V, Ajjan R. Analysis of extraocular muscle-infiltrating T cells in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). *Clinical Experimental Immunology*. 1997; 109:362-9.
18. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:776-80.
19. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwuang CJ, Afifiyan NF, Hikim Sinha A, Gianoukakis AG, Douglas RS, Smith TJ: Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *Journal of Immunology* 2008; 181:4397–4405.
20. Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *Journal of Endocrinological Investigation* 2010; 33:414–421.
21. Iyer S, Bahn RS. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of TSH receptor. *Best Practice and Research of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 26:281–289.
22. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Antithyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers of Immunology* 2017; 8:521.
23. Smith TJ, Huetwell FGL, Hegedus L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Practice and Research of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 26:291–302.
24. Wiersinga WM: Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the results of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96:2386–2394.
25. Krieger CC, Perry DJ, Morgan JS, Kahaly JG, Gershengorn CM: TSH/IGF-1 receptor cross-talk rapidly activates extracellular signal-regulated kinases in multiple cell types *Endocrinology*, 2017, 158(10):3676–3683.
26. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:2557-62.
27. Starkey KJ, Janezic A, Jones G, Jordan N, Baker G, Ludgate M. Adipose thyrotropin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2003; 30:369-80.
28. Cao HJ, Han R, Smith TJ. Robust induction of PGHS-2 by IL-1 in orbital fibroblasts results from low levels of IL-1 receptor antagonist expression. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2003; 284:C1429– C1437.
29. Smith TJ. The putative role of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. *Experimental Clinical Endocrinology and Diabetes*. 1999; 107(Suppl 5):S160–S163.
30. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ), and thyrotropin receptor by PPAR γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:2352–8.
31. Brent GA: Clinical practice – Graves' disease. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:2594–2605.
32. Nystrom HF, Jansson S, Berg G: Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2013; 78:768–776.

33. Laurberg P, Berman DC, Bulow Pedersen I, Andersen S, Carlé A: Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97:2325–2332.
34. Wiersinga WM & Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12:855–860.
35. Bartley GB: The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Transactions of American Ophthalmologic Society* 1994; 92:477–588.
36. Shaheen CK, Giacometti JN, Servat JJ, Levin F. The relationship between sex and symmetry in thyroid eye disease. *Clinical Ophthalmology* 2014; 8:1295-1300.
37. Weetman AP, Wiersinga WM: Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe: results of an international survey. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1998; 49:21–28.
38. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, on behalf of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *European Thyroid Journal* 2016; 5:9-26.
39. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A. és mtsai. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158:273-285.
40. Campi I, Vanucchi G és Salvi M. Therapy of endocrine disease: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *European Journal Endocrinology* 2016; 175:117-133
41. Bartalena L, Marcocci C és Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *European Journal of Endocrinology* 2002; 146:457–461.
42. Bartalena L: The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96:592–599.
43. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *Journal of American Medical Association* 1993; 269:479-482.
44. Wiersinga WM: Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2013; 79:145–151.
45. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A: Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129:632–635.
46. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J: Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2003; 87:773–776.
47. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 1998; 338:73–78.
48. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, Hallengren B, Hedner P, Lantz M, Nystrom E, Ponjavic V, Taube A, Topping O, Wallin G, Asman P, Lundell G, Thyroid Study Group of TT 96: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with

- antithyroid drugs or iodine-131. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94:3700–3707.
49. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R: Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(suppl 2):185–189.
 50. Karlsson AF, Westermark K, Dahlberg PA, Jansson R, Enoksson P: Ophthalmopathy and thyroid stimulation. *Lancet* 1989; 2:691, letter.
 51. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L: The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 1999; 51:503–508.
 52. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J: Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *European Journal of Endocrinology* 1994; 130:494–497.
 53. Tallstedt L, Lundell G, Torring O, Wallin G, Ljumggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:1733–1738.
 54. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J: Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 26: 339–358.
 55. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W. European Group on Graves' Orbitopathy. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97:4454–4463.
 56. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P: Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:943–950.
 57. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79:542–546.
 58. Barbesino G, Tomer Y. Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013; 98(6):2247–2255.
 59. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *British Journal of Ophthalmology* 1989; 73(8):639-44.
 60. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology* 1995; 119:792-795.
 61. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, és mtsai. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *European Journal of Endocrinology*. 2000; 142 (6): 591-597.
 62. Kahaly GJ. Recent developments in Graves' ophthalmopathy imaging. *Journal of Endocrinology Investigation*. 2004; Mar27(3):254-8.
 63. Prummel MF, Gerding MN, Zonneveld FW, és mtsai. The usefulness of quantitative orbital magnetic resonance imaging in Graves' Ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* 2001; 54(2):205-209.
 64. Tachibana S, Murakami T, Noguchi H, és mtsai. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' Ophthalmopathy. *Endocrine Journal* 2010; 57(10): 853-861.

65. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, és mtsai. Signal intensity, clinical activity and cross sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *European Journal of Radiology*. 2005; 56 (1):20-5.
66. Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, Belfiore MP, Carella C, Caranci F, Cirillo S. Disease Activity in Graves' Ophthalmopathy: Diagnosis with Orbital MR Imaging and Correlation with Clinical Score. *The Neuroradiology Journal* 2013; 26:555-564,.
67. García-Rojas L, Adame-Ocampo G, Mendoza-Vázquez G, Alexánderson E, Tovilla-Canales JL. Orbital positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging findings in graves ophthalmopathy. *BMC Research Notes* 2013; 6:353.
68. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145:107-118.
69. Kahaly G, Diaz M, Just M, Beyer J és Lieb N. Role of octreoscan and correlation with MR imaging in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5:107-111.
70. Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J és Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *Journal of Nuclear Medicine* 1995; 36: 550-554.
71. Kahaly G, GoÈrges R, Diaz M, Hommel G és Bockisch A. Indium-111-pentetreotide in Graves' disease. *Journal of Nuclear Medicine* 1998; 39:533-536.
72. Konuk O, Atasever T, Unal M, Ayvaz G, Yetkin H, Cakir N, Arslan M, Hasanreisoglu B. Orbital gallium-67 scintigraphy in Graves' ophthalmopathy: A disease activity parameter that predicts the therapeutic response to immunosuppressive treatment. *Thyroid* 2005; 15:358-363.
73. Ortapamuk H, Hosal B, Naldoken S. The role of Tc-99m polyclonal human immunoglobulin G scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *Annals of Medicine* 2002; 16:461-465.
74. Sun H, Jiang XF, Wang S, Chen HY, Sun J, Li PY, Ning Z, Zhao YJ. 99(m)Tc-HYNIC-TOC scintigraphy in evaluation of active Graves' ophthalmopathy (GO). *Endocrine* 2007; 28:305-310.
75. Burggasser G, Hurlt I, Hauff W, Lukas J, Greifeneder M, Heydari B, Thaler A, Wedrich A, Virgolini I. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer Tc-99m-P829 in patients with Graves' disease. *Journal of Nuclear Medicine* 2003; 44:1547-1555.
76. Reyhan M, Toygar O, Sukan A, Seydaoglu G, Bakiner OS, Aydin M, Yapar AF, Aktas A. Tc-99m(V)-DMSA SPECT for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy. *Nuclear Medicine Communications* 2007; 28:775-781.
77. Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z., Garai I, Szabo J, Varga J, Nagy EV. SPECT using 99mTc-DTPA for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. *Nuclear Medicine Communications* 2002; 23:1211-1216.
78. Galuska L, Varga J, Szucs Farkas Z Garai I, Boda J, Szabo J, Leovey A, Nagy EV. Active retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy visualized by 99m Tc DTPA SPECT. *Clin Nucl Med* 2003; 515–516.
79. Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Szabados L, Garai I, Berta A, Balazs E, Varga J, Nagy EV. Imaging of disease activity in Graves' orbitopathy with different methods: comparison of 99mTc-DTPA and 99mTc-depreotide single photon emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores. *Nuclear Medicine Communications* 2005; 26:407–414.

80. Ujhelyi B, Erdei A, Galuska L, Varga J, Szabados L, Balazs E, Bodor M, Cseke B, Karanyi Z, Leovey A, Mezosi E, Burman KD, Berta A, Nagy EV. Retrobulbar ^{99m}Tc-Diethylenetriamine-Pentaacetic-Acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19:375-380.
81. Ujhelyi B, Gogolak P, Erdei A, Nagy V, Balazs E, Rajnavolgyi E, Berta A, Nagy EV. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition: a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokins. *Thyroid* 2012; 22:407-414.
82. Rebelo Pinto ES, Lopes FPPL, de Souza SAL, da Fonseca LMB, Vaisman M, Gutfilen B, dos Santos Teixeira PF. A Pilot Study Evaluating ^{99m}Tc-anti-TNF-alpha Scintigraphy in Graves' Ophthalmopathy Patients with Different Clinical Activity Score. *Hormone and Metabolic Research* 2013; 45:765-768.
83. Bartalena L. Graves' orbitopathy: Imperfect treatments for a rare disease. *European Thyroid Journal* 2013; 2:259-269.
84. C. Marcocci, G. J. Kahaly, G. E. Krassas és mtsai. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1920-1931.
85. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Rocchi R, Mazzi B, Barbesino G, Pinchera A: Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12:245-250.
86. Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 2014; 21:409-414.
87. Douglas RS, Afifiyan NF, Hwang CJ, Chong K, Haider U, Richards P, Gianoukakis AG és Smith TJ. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95:430-438.
88. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, Kauh CY, Gupta S, Smith TJ és Douglas R S. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99:1635-1640.
89. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Roger AD, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink E, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1748-1761.
90. van Steensel L, Paridaens D, van Meurs M, van Hagen PM, van den Bosch WA, Kuijpers RW, Drexhage HA, Hooijkaas H és Dik WA. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97:E400-8.
91. van Steensel L, van Hagen PM, Paridaens D, Kuijpers RW, van den Bosch WA, Drexhage HA, Hooijkaas H és Dik WA. Whole orbital tissue culture identifies imatinib mesylate and adalimumab as potential therapeutics for Graves' ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology* 2011; 95:735-8.
92. Virakul S, Dalm VA, Paridaens D, van den Bosch WA, Hirankarn N, van Hagen PM & Dik WA. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib effectively blocks PDGF-induced orbital fibroblast activation. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2014; 252:1101-9.

93. Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM és Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clinical Endocrinology* 2003; 58: 280-7.
94. Li B és Smith TJ. Regulation of IL-1 receptor antagonist by TSH in fibrocytes and orbital fibroblasts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014; 99:625-33.
95. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154:511–17.
96. Salvi M, Vannucchi G és Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2013; 98:4291-9.
97. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100:422-31.
98. Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F & Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacological Reviews* 2011; 63:127-56.
99. Mackay F, Groom JR & Tangye SG. An important role for B-cell activation factor and B cells in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Current opinion in rheumatology* 2007 19 406–413. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC & Hegedüs L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006;16:709-10.
100. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Currò N, Dazzi D, Simonetta S, Bonara P, Rossi S, Sina C, Guastella C et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156:33–40 .
101. Erdei A, Paragh G, Kovacs P, Karanyi Z, Berenyi E, Galuska L, Lenkey A, Szabados L, Gyory F, Ujhelyi B et al. Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: A five-year follow-up study. *Autoimmunity* 2014; 47:548-55.
102. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, Johnson K, Neoh C, Dickinson AJ, Perros P & Pearce SH. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology* 2013 79 437-42. Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ & Douglas RS. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; 117:133-139.
103. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, Padoa C, Hegedüs L & Nielsen CH. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clinical Immunology* 2009; 130:252-258.
104. Neumann S1, Raaka BM & Gershengorn MC. Human TSH receptor ligands as pharmacological probes with potential clinical application. *Expert Reviews of Endocrinology and Metabolism* 2009; 4:669.

105. Gershengorn MC & Neumann S. Update in TSH receptor agonists and antagonists. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97:4287–4292.
106. Turcu AF, Kumar S, Neumann S, Coenen M, Iyer S, Chiriboga P, Gershengorn MC, Bahn RS. A Small Molecule Antagonist Inhibits Thyrotropin Receptor Antibody-Induced Orbital Fibroblast Functions Involved in the Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013; 98(5):2153–2159.
107. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13:391–397.
108. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE, Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and nutrition examination survey(NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:489–99.
109. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015, Article ID 979167.
110. Leövey A., Nagy VE, Paragh Gy, Rác K. Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. 2017; 179-200.
111. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. Eighth edition 2007; 8:242-243.
112. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526–534.
113. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, et al: Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:404–410.
114. Tognini S, Polini A, Pasqualetti G, et al: Age and gender substantially influence the relationship between thyroid status and the lipoprotein profile: results from a large cross-sectional study. *Thyroid* 2012; 22:1096–1103.
115. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM: Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a re-analysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44:643–649.
116. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM, et al: Treatment of subclinical hypothyroidism re- duces atherogenic lipid levels in a placebo- controlled double-blind clinical trial. *Hormone Metabolic Research* 2008; 40:50–55.
117. Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al: TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4860–4866.
118. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F: Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533–1538.
119. Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al: Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in sub-clinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2099–2106.
120. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirrby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment; prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-1278.

121. Nichols GA, Koro CE: Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clin Ther.* 2007; 29(8):1761-70.
122. Rush J, Danzi S, Klein I: Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *The Endocrinologist* 2006; 16(5):279-285.
123. Madariaga MG, Gamarra N, Dempsey S, Barsano CP: Polymyositis-Like Syndrome in Hypothyroidism: Review of Cases Reported Over the Past Twenty-Five Years. *Thyroid* 2002; 12(4): 331-336.
124. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkine N, Cogan E, Fuss MJ: Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998; 8(11):1029-1031.
125. Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz P, Levey GS: Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid* 1991; 1(2):137-41.
126. Huang SM, Temple R: Is this the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(3):287-4.
127. Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, Lesko LJ: Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2):298-304.
128. Huang SM, Strong JM, Zhang L, Reynolds KS, Nallani S, Temple R, Abraham S, Al HS, Baweja RK, Burckart GJ, Chung S, Colangelo P, Frucht D, Green MD, Hepp P, Karnaukhova E, Ko HS, Lee JI, Marroum PJ, Norden JM, Qiu W, Rahman A, Sobel S, Stifano T, Thummel K, Wei XX, Yasuda S, Zheng JH, Zhao H, Lesko LJ: New era in drug interaction evaluation: US food and drug administration update on CYP enzymes, transporters, and the guidance process. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(6):662-70.
129. Vyas A, Pan X, Sambamoorthi A. Chronic condition clusters and polypharmacy among adults. *International Journal of Family Medicine* Volume 2012, doi:10.1155/2012/193168
130. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, és Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004; 2, article 51.
131. Marengoni A, von Strauss E, Rizzuto D, Winblad B, és Fratiglioni L. The impact of chronic multimorbidity and disability on functional decline and survival in elderly persons. A community-based, longitudinal study. *Journal of Internal Medicine* 2009; 265(2):288-295.
132. Condelius A, Edberg AK, Jakobsson U, és Hallberg IR. Hospital admissions among people 65+ related to multimorbidity, municipal and outpatient care. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2008; 46(1):41-55.
133. Lee TA, Shields AE, Vogeli C és mtsai. Mortality rate in veterans with multiple chronic conditions. *Journal of General Internal Medicine* 2007; 22(3): 403-407.
134. Taylor AW, Price K, Gill TK és mtsai. Multimorbidity— not just an older person’s issue. Results from an Australian biomedical study. *BMC Public Health* 2010; 10:718.
135. Lehnert T, Heider D, Leicht H és mtsai. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Medical Care Research and Review* 2011; 68(4)3:87-420.
136. Safran DG, Neuman P, Schoen C és mtsai. Prescription drug coverage and seniors: findings from a 2003 national survey. *Health Affairs* 2005; 5:152-166.

137. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged: letters to the editor. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009; 57(3):560–561.
138. Nolan L és O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I: sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *Journal of the American Geriatrics Society* 1988; 36(2):142–149.
139. Harris R, Jang G, Tsunoda S. Dietary effects on drug metabolism and transport. *Clin Pharmacokinet* 2003; 13:1071-1088.
140. Paolini M, Biagi GL, Cantelli-Forti G. The many consequences of chemical- and genetic-based modulation of drug metabolizing enzyme activities. *Life Sci* 1999; 8:75-79.
141. Nicholson TE, Renton KW. Modulation of cytochrome P450 by inflammation in astrocytes. *Brain Res* 1999; 8:12-18.
142. Sikka R, Magauran B, Ulrich A, Shannon M. Bench to bedside: Pharmacogenomics, adverse drug interactions, and the cytochrome P450 system. *Acad Emerg Med*. 2005; 12(12):1227-1235.
143. Ho MT, Kelly EJ, Bodor M, Bui T, Kowdley KV, Ho RJ. Novel cytochrome P450-2D6 promoter sequence variations in hepatitis C positive and negative subjects. *Annual Hepatology* 2011; 10(3):327-32.
144. Guengerich FP: Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:1-17.
145. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-491.
146. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology and Therapeutics* 2006; 112(1):71-105.
147. Bailey KM, Romaine SPR, Jackson BM, Farrin AJ, Efthymiou M, Barth JH, Copeland J, McCormack T, Whitehead A, Flather MD, Samani NJ, Nixon J, Hall AS, Balmforth AJ. Hepatic Metabolism and Transporter Gene Variants Enhance Response to Rosuvastatin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2010; 3:276-285.
148. <http://www.pharminindex-online.hu>
149. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM: Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Volume. 2016; 101(4):1381–1389.
150. Villadolid MC, Yokoyama N, Nishikawa T, Kimura H, Ashizawa K, Kiriya T, Uetani M, Nagataki S. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80(9):2830-3.
151. Alsheikh-Ali AA, Karas RH: Adverse Events With Concomitant Amiodarone and Statin Therapy. *Preventive Cardiology* 2005; 8:95–97.
152. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology* 1995; 43(1):55–68.

153. Madariaga AG, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galorfé JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014; 3(1):923-31.
154. Duntas LH: Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12:287-293.

10. Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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





További közlemények

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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,383

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

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

Debrecen, 2018.04.18.



11. Tárgyszavak

Graves-orbitopathia, Graves-Basedow kór, Hashimoto-thyreoiditis, autoimmun aktivitás, CAS, DTPA-SPECT, dyslipidaemia

12. Keywords

Graves' orbitopathy, Graves' disease, autoimmune thyroiditis, autoimmune activity, CAS, DTPA-SPECT, dyslipidemia

13. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet és hálámat elsősorban tanítómesteremnek, tanszékvezetőmnek, dr. Nagy V. Endre Professor Úrnak szeretném kifejezni, aki orvostanhallgató koromban kezdett mentorálni, motiválni, vezetni gyógyító és kutató munkám során. Türelme, támogatása, segítsége nélkül munkám nem jöhetett volna létre.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, dr. Bodor Miklós Tanár Úrnak segítségéért, ötleteiért, útmutatásáért, munkám vezetéséért.

Hálás vagyok dr. Paragh György Professor Úrnak, amiért lehetővé tette, hogy munkámat a Belgyógyászati Intézetben végezzem, értékes kutatói kapcsolatokat, illetve alapos szakmai tudást szerezhessek.

Köszönöm dr. Harangi Mariann Tanárnőnek értékes segítségét, példamutatását, állandó biztatását munkám során! Köszönettel tartozom az Endokrinológia Tanszék minden munkatársának, kutatócsoportunk minden tagjának! Hálás vagyok a Belgyógyászati Intézet kutatólabor dolgozó munkatársainak folyamatos, értékes, nélkülözhetetlen segítségéért!

Köszönöm a Szemészeti Klinikai és a Képző Klinikai munkatársainak a vizsgálataink alatt nyújtott segítséget!

Végezetül köszönöm családom türelmét és megértését!

14. Függelék

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

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

15. További saját publikációk jegyzéke és bekötött publikációk

Bodor M, Erdei A, Balla J, Berta E, Paragh Gy, Polgár P, Nagy V. E. Krónikus hemodialízis programban lévő betegek jelátlagolt EKG vizsgálata. Appendix, 4:2008.

Zsíros N, Varga V, Bodor M, Berta E, Balogh I, Seres I, Paragh G, Harangi M. Effect of the 1-133 A>G NPC1L1 gene polymorphism on the efficacy of ezetimibe monotherapy. Atherosclerosis, Vol. 235, Issue 2, e75.

Harangi M, Berta E, Zsíros N, Paragh G, Nagy EV, Bodor M. Thyroid hormone status and concomitant medication in hyperlipidemic patients with statin induced adverse effects. Atherosclerosis, Vol. 235, Issue 2, e255.

Berta E, Bodor M, Újhelyi B, Gazdag A, Erdei A, Szabados L, Galuska L, Nagy EV. All Graves' patients have activity signs in the orbits in early stage of GD irrespective of development or lack of Graves' orbitopathy during a one year follow-up. Eur Thyroid J 2014;3(suppl 1):112. DOI: 10.1159/000365244.

Berta E, Zsíros N, Nagy EV, Paragh G, Bodor M. Relationship between thyroid hormone status and concomitant medication in hyperlipidemic patients with statin induced adverse effects. Endocrine Abstracts (2015) vol 37:319.

Berta E, Újhelyi B, Szabados L, Galuska L, Erdei A, Gazdag A, Halmi S, Nagy VE, Bodor M. There is a detectable immune activity in the orbits of all patients diagnosed with Graves' disease regardless of later development of Graves' orbitopathy. Endocrine Abstracts (2015) vol 37:140.

Berta E, Harangi M, Varga VE, Lőrincz H, Seres I, Nagy VE, Paragh G, Bodor M. Evaluation of serum chemerin level in patients with Hashimoto's thyroiditis. Abstracts/Atherosclerosis 252(2016) e1-e196.

Berta E, Harangi M, Varga EV, Lőrincz H, Seres I, Halmi S, Nagy VE, Paragh Gy, Bodor M. Serum chemerin and other dyslipidemia markers in patients with autoimmune thyroiditis. Endocrine Abstracts (2018) vol 56:536.