

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2703.

PIROS ÉVA ANNA

Bőrgyógyászat és venerológia
című program

Programvezető: Dr. Sárdy Miklós, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Holló Péter, egyetemi tanár

Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatása súlyos pikkelysömörös páciensek
kardiometabolikus állapotára

Doktori értekezés

dr. Piros Éva Anna

Semmelweis Egyetem

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Holló Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Baltás Eszter, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Mihály Emese, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Farkas Henriette, Ph.D., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Bohács Anikó, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kinyó Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2022

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	11
1.1. A pikkelysömorről általánosan.....	11
1.2. A pikkelysömör patomechanizmusa	12
1.3. Súlyosságbecslő skálák pikkelysömörben	14
1.4. Komorbiditások pikkelysömörben	14
1.5. A pikkelysömör kezelése.....	16
1.6. A pikkelysömör és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata	19
1.6.1. Morbiditási és mortalitási ráták	19
1.6.2. Közös patomechanikai útvonal.....	20
1.6.2.1. Pikkelysömör és az atherosclerosis immunpatomechanizmusa	20
1.6.2.2. Pikkelysömör és hypertensio immunpatomechanizmusa	23
1.6.3. Atherosclerosis vizsgálata pikkelysömörben	24
1.6.4. Hagyományos szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a kardiovaszkuláris megbetegedésekre	27
1.6.4.1. Methotrexát.....	27
1.6.4.2. Acitretin, cyclosporin, apremilast	28
1.6.5. Biológiai antipsoriaticus kezelések hatása a kardiovaszkuláris megbetegedésekre	28
1.6.5.1. TNF-α gátlók.....	28
1.6.5.2. IL-12/23 gátlók.....	30
1.6.5.3. IL-17 gátlók.....	31
1.6.5.4. IL-23 gátlók.....	33
1.7. A pikkelysömör és a metabolikus szindróma kapcsolata	36

1.7.1. Morbiditási és mortalitási ráták	36
1.7.2. Közös patomechanikai útvonal.....	37
1.7.3. Szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a metabolikus szindrómára	38
1.7.3.1. Hagyományos szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a metabolikus szindrómára.....	38
1.7.3.2. Biológiai szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a metabolikus szindrómára.....	39
1.7.4. Testösszetétel vizsgálat bioelektromos impedancia analízátorral	40
2. CÉLKITŰZÉS	44
2.1. Kérdésfeltevések	45
3. MÓDSZEREK	46
3.1. Etikai engedély.....	46
3.2. Betaganyag.....	46
3.3. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek bőrtüneteire és életminőségére	47
3.4. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek artériás intima-media vastagságára.....	48
3.5. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek testösszetételére valamint laboratóriumi metabolikus és gyulladásos paramétereire	49
3.6. Interleukin-17 gátló terápiák (secukinumab és ixekizumab) adagolása	50
3.7. Statisztikai analízis	50
4. EREDMÉNYEK	51
4.1. A páciensek demográfiai és klinikai jellemzői.....	51
4.2. Komorbiditások gyakorisága vizsgált populációkban	53
4.3. Klinikai és laboratóriumi eredmények	55

4.4. Az éultrahang vizsgálat eredményei.....	58
4.4.1. Az éultrahang vizsgálat során mért paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban.....	63
4.5. A testösszetétel vizsgálat eredményei.....	64
4.5.1. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban.....	65
4.5.2. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása megelőzően TNF-α gátló vagy IL-12/23 gátló kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban.....	66
4.5.3. A klinikai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek korrelációs vizsgálata	66
5. MEGBESZÉLÉS.....	68
5.1. Limitációk	71
6. KÖVETKEZTETÉSEK	72
7. ÖSSZEFOGLALÁS	74
7.1. Magyar nyelvű összefoglalás	74
7.2. Angol nyelvű összefoglalás, Summary	75
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	77
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓ JEGYZÉKE.....	93
9.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények.....	93
9.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények	93
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	95

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACS-acute coronary syndrome (akut koronária szindróma)

AIx-augmentation index (augmentációs index)

APC-antigen-presenting cell (antigénprezentáló sejt)

ASCVD-atherosclerotic cardiovascular disease (érelmeszesedés okozta kardiovaszkuláris megbetegedés)

BASDAI- bath ankylosing spondylitis disease activity index

BCM-body cell mass (teljes test sejtömeg)

BFM-body fat mass (testzsír tömeg)

BFMI-body fat mass index (testzsír tömeg index)

BFP-body fat percent (testzsír százalék)

BIA-bioelectrical impedance analyzer (bioelektromos impedancia analizátor)

bIMT-brachial intima-media thickness (intima-media vastagság az arteria brachialisban)

BMI-body mass index (testtömeg index)

BPH-benign prostatic hyperplasia (benignus prosztata hyperplasia)

BSA-body surface area (testfelszín érintettsége)

CACS-calcium score

CAD-coronary artery disease (koszorúér megbetegedés)

CARIMA-Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated with Secukinumab

CCTA-coronary computed tomography angiography (a szívkoszorúerek CT-vezérelt angiográfiás vizsgálata)

CFR-coronary flow reserve (a szívkoszorúerek áramlási tartaléka)

CI-confidence interval (konfidencia intervallum)

cIMT-carotid intima-media thickness (intima-media vastagság az arteria carotisban)

COPD-chronic obstructive pulmonary disease (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

cPWV-carotis pulse wave velocity (pulzushullám sebesség az artéria carotisban)

CRH-corticotropine releasing hormone (kortikotropinfel szabadító hormon)

CTA-computed tomography angiography (CT-vezérelt angiográfia)

CVD-cardiovascular disease (kardiovaszkuláris megbetegedés)

CVE-cardiovascular event (kardiovaszkuláris esemény)

DAS28-Disease Activity Score (a betegség aktivitási pontszáma)

DC-dendritic cell (dendritikus sejt)

DLQI-dermatology life quality index (bőrgyógyászati életminőségi mérce)

EAT-epicardial adipose tissue (epikardiális zsírszövet)

ECM-extracelluláris mátrix

ECW-extracellular water (extracelluláris víztér)

EGFR-epidermal growth factor receptor (epidermális növekedési faktor receptor)

FAI-perivascular fat attenuation index (érköri zsírcsökkenési index)

FDA-US Food and Drug Administration

¹⁸FDG-PET/CT-¹⁸F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (¹⁸F-fluoro-deoxiglükóz-positron emissziós/computer tomográfias vizsgálat)

FFM-fat free mass (zsírmentes testtömeg)

FFMI-fat free mass index (zsírmentes testtömeg index)

fIMT-femoral intima-media thickness (intima-media vastagság az arteria femoralisban)

FMD-flow-mediated dilatation (áramlás-mediált vazodilatáció)

FTO gene rs9939609-alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase gene rs9939609 variant (alpha-ketoglutarát-dependens dioxigenáz gén rs9939609 variánsa)

GERD-gastroesophageal reflux disease (gastroesophagealis reflux betegség)

GGT-gamma glutamil transzferáz

GLS-global longitudinal strain (szívizom teljes hosszirányú kitérése)

GLSR-global longitudinal strain rate (szívizom teljes hosszirányú kitérésének aránya)

GOT-glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz

GPT-glutamát-piruvát-aminotranszferáz

HDL-high-density lipoprotein (magas denzitású lipoprotein)

HgbA1c%-hemoglobin A1c%

HLA-humán leukocytá antigén

HR-hazard ratio (kockázati arány)

hs-CRP-high-sensitivity C-reactive protein (magas érzékenységű C-reaktív protein)

HU-Hounsfield unit (Hounsfield egység)

ICAM-1-intracellular adhesion molecule-1 (intracelluláris adhézións molekula-1)

ICW-intracellular water (intracelluláris víztér)

IFN- γ -interferon- γ

IL-interleukin

IL-17R-interleukin-17 receptor

IQR-interquartile range (interquartilis tartomány)

LDL-low-density lipoprotein (alacsony denzitású lipoprotein)

LV-left ventricular (bal kamrai)

LVF-left ventricular function (bal kamrai funkció)

mAb-monoclonal antibody (monoklonális antitest)

MACE-major adverse cardiovascular event (fő nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény)

MCP-1-monocyte chemoattractant protein-1 (monocyta kemoattraktáns protein-1)

MDC-macrophage-derived chemokine (macrophag termelte kemokin)

MI-miokardiális infarktus

MMP-9-matrix metalloproteinase-9 (mátrix metalloproteináz-9)

MPO-myeloperoxidase (mieloperoxidáz)

MRI-magnetic resonance imaging (mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat)

MTX-methotrexát

NAFLD-non-alcoholic fatty liver disease (nem alkoholos zsírmáj)

NAPSI-nail psoriasis severity score index (pikkelysömörös körömtünetek kiterjedési és súlyossági indexe)

NFκB-nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (az aktivált B-sejtek könnyűláncát fokozó nukleáris factor)

NK-T cell-natural killer T-cell (természetes ölő T-sejt)

NMSC-non-melanoma skin cancer (nem-melanoma bőrdaganat)

NT-proBNP-N-terminal-pro hormone-B-type natriuretic peptide (N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid)

OR-odds ratio (esélyhányados)

OS-oxidative stress (oxidatív stressz)

oxHDL-oxidized high-density lipoprotein (oxidált magas denzitású lipoprotein)

oxLDL-oxidized low-density lipoprotein (oxidált alacsony denzitású lipoprotein)

PA-phase angle (fázisszög)

PASI-psoriasis area severity index (pikkelysömörös kiterjedési és súlyossági index)

PDE-4-phosphodiesterase-4 (foszfodiészteráz-4)

PsA-psoriatic arthritis (arthritis psoriatica)

PUVA-psoralen és ultraibolya-A fényterápia

PWV-pulse wave velocity (pulzushullám sebesség)

RBP-4-retinol binding protein-4 (retinolt kötő protein-4)

RR-relative risk (relatív kockázat)

SA-subclinical atherosclerosis (szubklinikus érlemeszesedés)

SMM-skeletal muscle mass (vázizom tömeg)

SMMI-skeletal muscle mass index (vázizom tömeg index)

TBW-total body water (teljes test víz)

TGF- β -transforming growth factor- β (transzformáló növekedési faktor- β)

Th sejt-T helper sejt

TIA-transiens ischaemiás attack (az agy átmeneti keringészavara)

TNF- α -tumor necrosis factor- α

tPAI-1-tissue plasminogen activator inhibitor-1 (szöveti plazminogén aktivátor inhibitor-1)

TTE-transthoracic echocardiography (transzthorakális echokardiográfias vizsgálat)

VCAM-1-vascular cell adhesion molecule-1 (vaszkuláris adhéziós molekula-1)

VEGF- vascular endothelial growth factor (vaszkuláris endothelialis növekedési faktor)

WHO-World Health Organization

1. BEVEZETÉS

1.1. A pikkelysömőről általánosan

A pikkelysömör az emberiség egyik legrégebb óta ismert betegségei közé tartozik, első leírója maga Hippokratész volt. Az Ókori Római Birodalomban az i.sz. 1. században Aulus Cornelius Celsus „*De re medica libri octo*” című művében tesz említést a betegségről, melyben leírja, hogy egy olyan impetigóhoz hasonló állapotról van szó, ami nemcsak bőrt, hanem a körmöket is érinti. A pszoriázis kifejezést először egy görög orvos, Galean használta. (1)

A pikkelysömör (psoriasis) az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati betegségnek számít, prevalenciája világszerte 2-3%, hazánkban, mintegy 150-200 000 fő érintett. (2, 3) Krónikus, kiújulásra hajlamos, immunrendszer által mediált autoinflammatorikus betegség. Változatos klinikai képét fellángolások és remissziós időszakok jellemzik. Klasszikus esetben a tünetek morfológiailag erythema, infiltráció és hámlás kombinációból állnak össze, erre utal a papulosquamosus, illetve erythematosquamosus besorolás is. Hisztológiailag az epidermis proliferációja, a dermis kis ereinek tágulata, kanyargóssá válása, valamint a kifejezett granulocytás és mérsékelt T-sejtes infiltráció jellemzi. A betegség kialakulását feltehetően a bőr veleszületett immunrendszerének eltúlzott reakciója indítja el, amit T_{helper} (Th) 1 és Th17 típusú lymphocyták bevándorlása, aktiválódása majd a hámsejtek abnormális proliferációja és differenciációja követ. A folyamat háttéréül különböző citokinek és kemokinek hálózata szolgál, krónikussá válásáért feltehetően a szabályzó T-sejtek kóros működése tehető felelőssé. Elsősorban a bőrt és körmöket érintő megbetegedésről van szó, ugyanakkor az esetek harmadában ízületi gyulladás (arthritis psoriatica-PsA) is társul hozzá. (4-6) Bár napjainkban megfelelő kezeléssel hosszú távú tünetmentesség érhető el, a pikkelysömör véglegesen nem gyógyítható betegség, így jelentős pszichoszociális terhet ró az egyénre és környezetére.

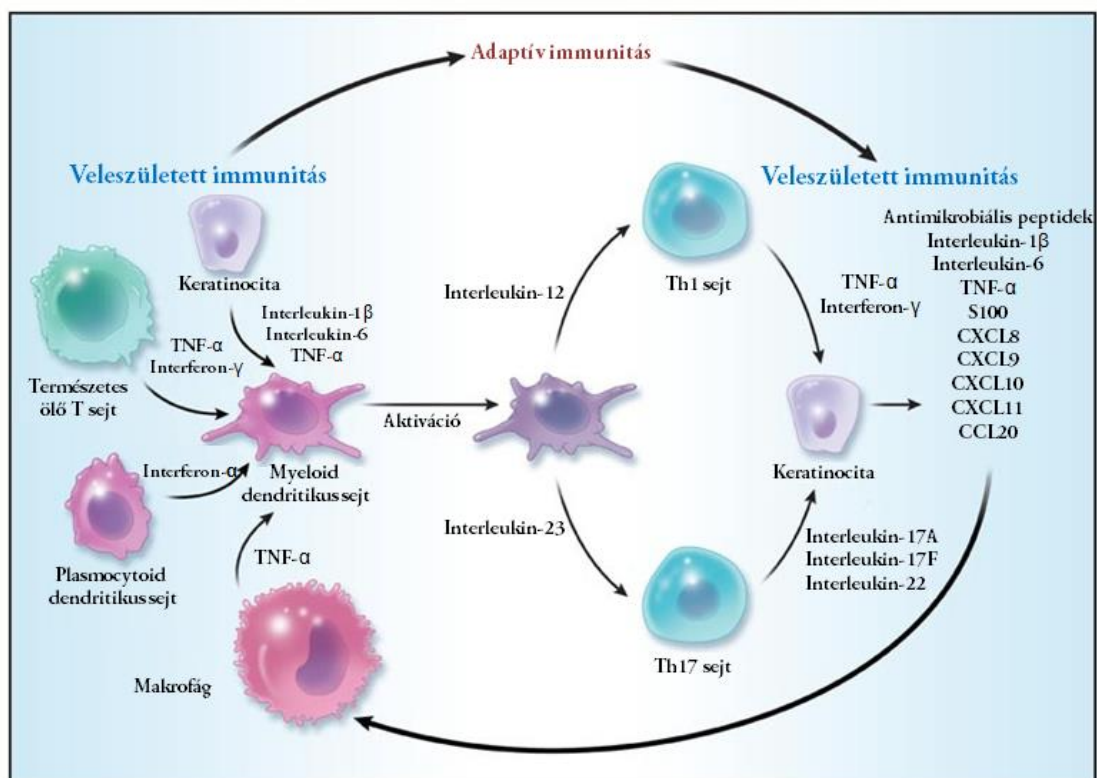
A genetikai hajlamon túl (PSORS 1-9 gének) jelentős szerepük van bizonyos környezeti tényezőknek, melyek triggerként indukálhatják a betegség kialakulását, exacerbációját. Ilyen lehet a csípés, tetoválás, napégés, állatharapás, valamint bizonyos gyógyszerek

(béta-blokkolók, anti-maláriás szerek, lítium, imiquimod, nem szteroid gyulladáscsökkentők). (7, 8) Meg kell említenünk a különböző infekciókat, például a *Streptococcus pyogenes* fertőzést, ami a pikkelysömör guttált formáját tudja indukálni. *Helicobacter pylori* fertőzés, a T-sejtek fokozott aktiválódása következtében, szoros korrelációt mutatott a bőrtünetek súlyosságával (PASI érték). (9) A stressz a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengelyen keresztül hat trigger faktorként a pikkelysömör kialakulására. A corticotropine releasing hormone (CRH) emelkedettebb szérumszintje figyelhető meg pikkelysömörös pácienseknél. (10) Alkohol fogyasztás során 0,05% etanol stimulálja a T-sejteket, és a keratinocyták hyperproliferációját. (11) Fontos megemlítenünk, hogy a HLA-Cw6 haplotípusú dohányzó egyéneknek 11-szeres rizikója van a pikkelysömör kialakulására. (12) Az elhízás szintén a jelentős rizikófaktorok közé sorolható, mely a betegség súlyosságával is összefüggésben áll. (7)

1.2. A pikkelysömör patomechanizmusa

A pikkelysömör patomechanizmusa összetett folyamat, a betegség kialakulását feltehetően a bőr veleszületett immunrendszerének túlméretezett lokális reakciója indítja el egy ismeretlen ingerrel szemben. A már említett genetikai hajlam és bizonyos környezeti faktorok jelenléte együttesen vezetnek különböző gyulladós sejtek aktivációjához, citokinek termeléséhez. A keratinocyták, granulocyták, NK-T-sejtek, valamint a dendritikus sejtek (DC) a kulcsszereplői a pikkelysömör immunpatomechanizmusának. A DC-ek által termelt interleukin (IL)-12 aktiválja a pikkelysömör immunpatomechanizmusának egyik alappillért, a Th1 útvonalat. A Th1-sejtek interferon- γ (IFN- γ) termelésén keresztül hozzájárulnak az epidermális hyperplasia kialakulásához. A termelt tumor necrosis factor- α (TNF- α) pedig a pikkelysömör immunpatomechanizmusának egyik kulcsmolekulája, szintje emelkedett mind a pikkelysömörös bőrben, mind az arthritis psoriaticás betegek ízületi folyadékában. Szerteágazó hatásai vannak, indukálni tudja különböző citokinek termelődését. A bőrben aktiválódó DC-ek nagy mennyiségben szekretálnak TNF- α -t, IL-12-t és IL-23-t, mely utóbbi indukálja az éretlen T-sejtek Th17-irányú

differenciációját. A pikkelysömör immunpatomechanizmusának ugyanis másik alappillére az IL-23/Th17 tengely. Az aktivált Th17-sejtek az IL-17A-F citokineken kívül IL-22-t szekretálnak, melyek a DC-ek által termelt TNF- α -val együtt hozzájárulnak a keratinocyták aktivációjához, proliferációjához. További hatásuk a gyulladós sejtek (főként neutrophil granulocyták) toborzása, antimikrobiális peptidek (LL-37) termelésének indukálása. A gyulladós folyamat circulus vitiosusként folytatódik, hiszen a TNF- α aktiválja a dendritikus sejteket, mely a patomechanizmus kiindulási pontjának tekinthető (1. ábra). (5-7)



1. ábra: A pikkelysömör immunpatomechanizmusa (13)

1.3. Súlyosságbecslő skálák pikkelysömörben

A betegség súlyosságának megállapítására, valamint az aktuális terápia hatásosságának nyomon követésére az alábbi három klinikai pontrendszert alkalmazzuk: Psoriasis Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area Severity Index-PASI), a testfelszín százalékban kifejezett értéke (Body Surface Area-BSA) és a Bőrgyógyászati Életminőség Index (Dermatology Life Quality Index-DLQI). Ezek alapján enyhe ($PASI \leq 10$ vagy $BSA \leq 10$ és $DLQI \leq 10$), és középsúlyos-súlyos ($PASI > 10$ vagy $BSA > 10$ és $DLQI > 10$) betegségtypust különítünk el. (14) Mindezeket túl az életminőséget nagymértékben befolyásoló, de előbbi kritériumoknak nem megfelelő bizonyos esetek átsorolhatók enyhéből a középsúlyos-súlyos kategóriába (pl.: kiterjedt tünetek a fejbőrön, genitális tünetek, minimum két körmöt érintő onycholysis vagy onychodystrophia, terápiára rezisztens plakkok). (15)

PASI75 például a páciens bőrtüneteinek 75%-os javulását írja le, PASI100 ennek megfelelően a bőrtünetek teljes remisszióját jelenti egy adott gyógyszer, terápia hatására. (14)

A pikkelysömörös köröm tünetek súlyosságának megállapítására, valamint az aktuális terápia hatásosságának nyomon követésére alkalmazható a Nail Psoriasis Severity Score Index (NAPSI), ízületi érintettség esetében perifériás túlsúly esetén a DAS28 (Disease Activity Score), míg axiális túlsúly esetén a BASDAI (bath ankylosing spondylitis disease activity index) indexek. (6, 16-18)

1.4. Komorbiditások pikkelysömörben

A pikkelysömör patomechanizmusának részletes megismerése szerepet játszik a hatásos gyulladáscsökkentő terápia fejlődésében, illetve a psoriasis és a különböző társbetegségek közötti összefüggések megértésének alapjául is szolgál. A pikkelysömör és a kardiometabolikus rendszert érintő társbetegségek közös immunpatomechanizmusának részletes tárgyalására dolgozatom 1.6. és 1.7. alfejezeteiben térek ki.

A pikkelysömörös pácienseknél a bőrtünetek mellett leggyakrabban köröm-, illetve ízületi tünetek (PsA) mutatkoznak, ám számos további komorbiditással is találkozhatunk. (6) A pikkelysömörös pácienseknél esetlegesen előforduló társbetegségek kialakulásának kockázatát az 1. táblázat részletezi.

1. táblázat: Társbetegségek kialakulásának kockázata pikkelysömörös páciensek körében, nem pikkelysömörös populációhoz képest (19)

Társbetegségek	Kialakulási kockázat (~)
MACE	Enyhe pikkelysömörnél: ~1-1,3x Súlyos pikkelysömörnél: ~1,4-1,7x
Hypertonia	~1,6x
Metabolikus X szindróma	~2,3x
NAFLD	~2,2x
Dyslipidaemia	Enyhe pikkelysömör: ~1,1-3,4x Súlyos pikkelysömör: ~1,4-5,5x
Obesitas	~1,5-2,2x
Diabetes mellitus	~1,3x
NMSC	~1,2x
Krónikus vesebetegség	~1,9x
Gyulladásos bélbetegségek	Crohn: ~2,5x Colitis ulcerosa: ~1,6x
Öngyilkosság	~1,4x
Depresszió	~1,4x
Szorongás	~1,3x

MACE=major adverse cardiovascular event (fő nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény; NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease (nem alkoholos zsírmáj); NMSC=non-melanoma skin cancer (nem-melanoma bőr daganat)

1.5. A pikkelysömör kezelése

A pikkelysömör kezelése akkor lehet sikeres, ha a terápia a bőrtünetek mellett, az esetlegesen fennálló ízületi gyulladást és körömtüneteket is figyelembe veszi. Krónikus betegség lévén a terápia reális célja, hogy a beteg minél hosszabb ideig tünetmentes (vagy a beteg számára elfogadhatóan alacsony szintű tünetes) állapotban tartása és a maradandó károsodások elkerülése vagy mérséklése, a lehető legkisebb iatrogén toxicitás mellett. A pikkelysömör kezelésére választandó stratégiát alapvetően a bőrtünetek kiterjedése, elhelyezkedése, súlyossága, valamint egyéb kísérő tünetek megléte határozza meg. Ugyanakkor figyelembe kell vennünk a páciens életkorát, általános állapotát, egyéb kísérőbetegségeit, illetve az arra szedett gyógyszereket is egy esetleges gyógyszer interakció elkerülése végett. (6)

Lokális kezelést alkalmazunk, amennyiben a bőrtünetek a testfelület <5%-át érintik, míg a testfelület >20%-át érintő, kiterjedt pikkelysömörös állapotokban fényterápia vagy különböző szisztémás szerek választhatók kezelésként. (6)

A topikális és a hagyományos szisztémás antipsoriaticus kezelések hatásmechanizmusát a 2. táblázat foglalja magába.

2. táblázat: A topikális és a hagyományos szisztémás antipsoriaticus kezelések hatásmechanizmusa (6)

Gyógyszercsoport/hatóanyag	Hatásmechanizmus összefoglalása
Szalicilsav (5-10%), tejsav	Keratolízis
Dithranol	Keratinocytá proliferáció gátlása, EGFR↓, IL-10R↑, granulocytá aktiváció ↓, T-sejt apoptózis↑
Kortikoszteroidok	Gyulladáscsökkentés, T-sejtek, APC-k, keratinocyták gátlása
D₃-vitamin analógok (calcipotriol, tacalcitol)	Epidermális proliferáció és differenciáció gátlása, keratinizációban részt vevő gének átíródásának gátlása, gyulladásos sejtek indukciójának gátlása
Helyi retinoid (tazarotén)	Keratinocytá proliferáció, differenciáció csökkentése, keratolízis
Calcineurin inhibitor (pimecrolimus, tacrolimus, cyclosporin)	T-sejt aktiváció gátlása
UV-B terápia	T-sejt apoptózis indukciója, T-sejtek által termelt citokinek ↓
PUVA	UV-B-hez hasonló hatásmechanizmus Psoralen: fényérzékenyítés
Orális retinoid (acitretin, Neotigason)	Epithelsejtek proliferációjának, differenciációjának és keratinizációjának ↓, gyulladásos folyamatok szabályozása (arachidonsav-kaszád)
Methotrexát	Epithelsejtek proliferációjának, T-sejtek osztódásának és aktivációjának gátlása (DNS-, RNS-szintézis gátlása)
Dimetil-fumarát	NFκB gátlás, Th1 és Th17 asszociált, proinflammatorikus citokintermelés ↓
Hydroxyurea	Keratinocyták, immunsejtek osztódásának

	gátlása
Apremilast	PDE-4 gátlás, proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IFN- γ , IL-23) termelésének ↓

EGFR=epidermal growth factor receptor (epidermális növekedési faktor receptor); IL-10R=interleukin-10 receptor; APC=antigen-presenting cell (antigénprezentáló sejt); PUVA= psoralen és ultraibolya-A fényterápia; NF κ B= nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (az aktivált B-sejtek könnyűláncát fokozó nukleáris factor); Th sejt=T helper sejt; PDE-4= phosphodiesterase-4 (foszfodiészteráz-4); TNF- α =tumor necrosis factor- α , IFN- γ =interferon- γ

A középsúlyos-súlyos pikkelysömör kezelésében hatalmas áttörést jelentettek a biológiai terápiák, melyek különböző specifikus célpontokkal rendelkező, nagy molekulatömegű monoklonális antitestek, illetve fúziós proteinek. (20) A biológikumok első generációjába a TNF- α -gátlók tartoznak, melyek a szolúbilis és membránkötött TNF- α -hoz kötődve gátolják annak biológiai hatását, a második generáció tagjai az IL-23/Th17 tengelyt gátló gyógyszerek. Utóbbi csoportban elsőként az IL-12 és IL-23 citokinek közös p40 alegységét gátló ustekinumab klinikai alkalmazását engedélyezték, majd a patomechanizmus pontosabb megismerésének köszönhetően fejlesztették ki az újabb, IL-17, illetve IL-23 citokineket gátló hatékony gyulladáscsökkentő terápiákat.

Az IL-17-, és IL-23-gátló terápiák kiemelkedő hatékonyságát meta-analízisek bizonyítják. A pikkelysömör IL-23/Th17 tengelyét gátló biológiai terápiák hatékonyabbnak bizonyulnak a többi biológiai és nem biológiai szisztémás terápiával szemben, középsúlyos-súlyos plakk-típusú pikkelysömör kezelésében. (21) A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. A ma elérhető szerek birtokában ez a cél nagy valószínűséggel elérhető.

1.6. A pikkelysömör és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata

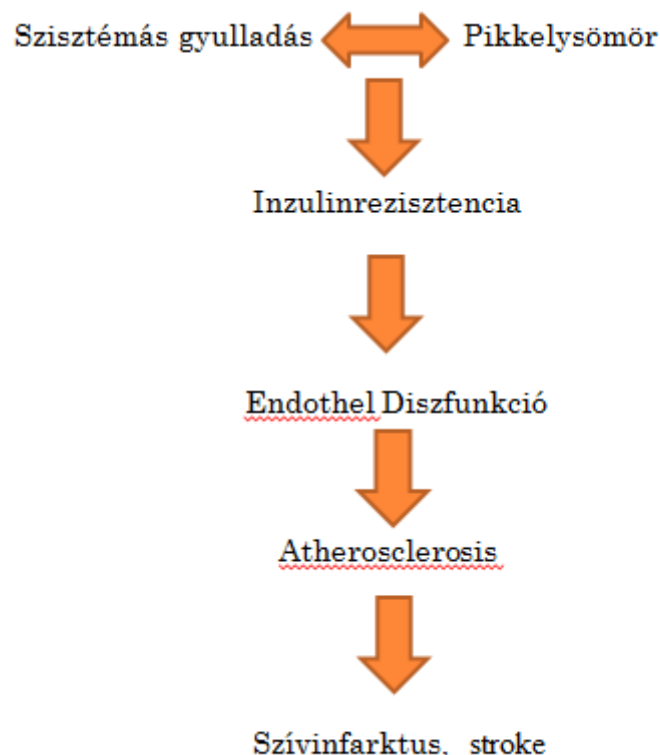
1.6.1. Morbiditási és mortalitási ráták

Világszerte a kardiovaszkuláris betegségek a vezető halálokok között szerepelnek (16,7 millió halálozás/év). (22) A leggyakoribb etiológiai tényező az atherosclerosis, mely a halálokok mintegy feléért tehető felelőssé, a nyugati társadalmakban pedig a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából egyértelműen vezető tényezőnek számít. (23) Pikkelysömörös páciensek körében is a kardiovaszkuláris betegségek a vezető halálokok a daganatos megbetegedések mellett. A pikkelysömör fennállása és súlyossága növeli a kockázatot. A legnagyobb halálozási arány súlyos pikkelysömörben figyelhető meg: 1000 páciensre nézve 1 adott évben 25,4 (konfidencia intervallum (CI) 24,6-26,3), enyhe psoriasisnál 17,0 (CI 16,7-17,3), míg az átlag populációban ez az érték 13,8 (CI 13,8-13,8). (24-26) *Parisi és mtsai.* által végzett kutatásban 5,2 éves követési idő alatt a pikkelysömörös páciensek 2,59%-ánál fordult elő fő nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (stroke, akut miokardiális infarktus), míg az egészséges kontroll csoportnál ez az érték 2,3% volt. (27) Pikkelysömörben az újonnan diagnosztizált magasvérnyomás betegség incidenciája 94,3/1000 páciens-év, míg nem pikkelysömörös populáció esetén ez az érték 80,6/1000 páciens-év. (28) A magasvérnyomás betegség velejáráó következményei közé tartozik a MI, a stroke, a hipertóniás krízis és az agy átmeneti keringés zavara (transziens ischaemiás attack-TIA). (27) A pikkelysömör súlyossága befolyásolja az esetlegesen fennálló magasvérnyomás betegség gyógyszeres kezelését, terápiás nehézséget okozva. A pikkelysömörös és hipertóniás pácienseknél 5-ször valószínűbb a monoterápia alkalmazása, 9,5-szer a kettős antihypertenzív kezelés, 16,5-szer a hármas kombinációs terápia és 19,5-szer valószínűbb a négyszeres kombinációs kezelés beállításának szükségessége, mint a nem pikkelysömörös hipertóniás betegek esetében. (29)

1.6.2. Közös patomechanikai útvonal

1.6.2.1. Pikkelysömör és az atherosclerosis immunpatomechanizmusa

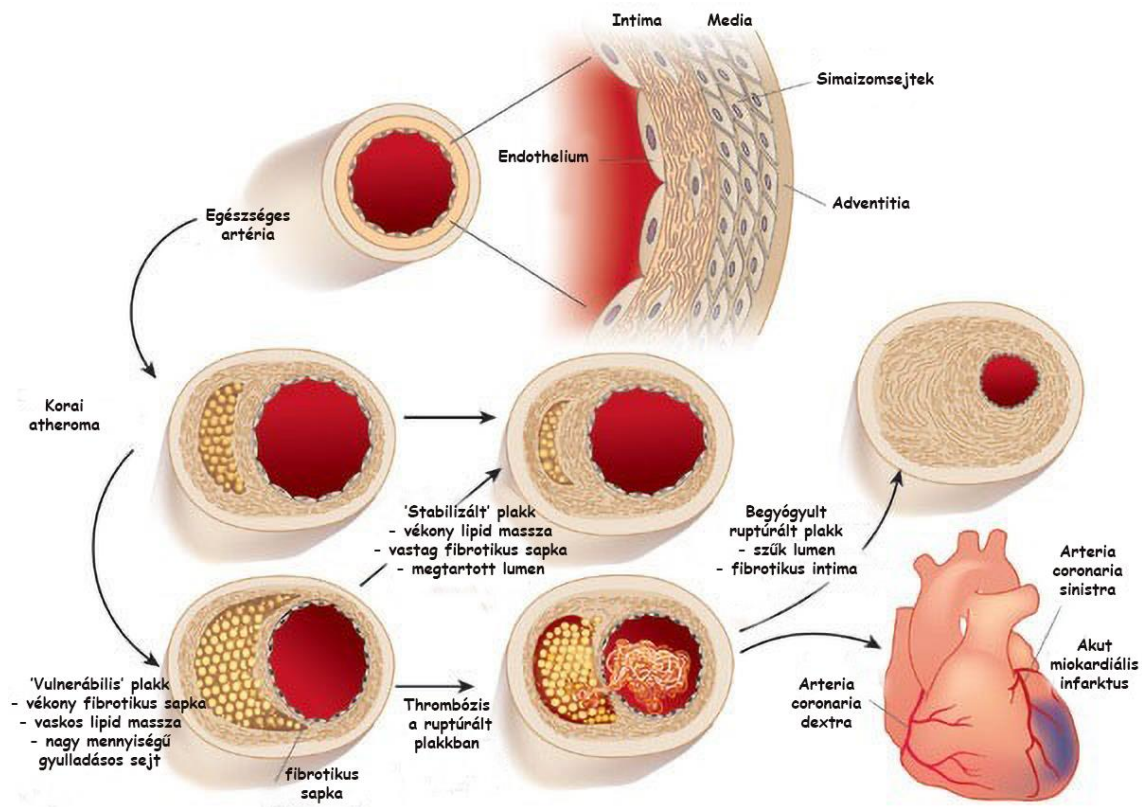
A pikkelysömör elsősorban a bőrt, körmöket és ízületeket érintő megbetegedés, ugyanakkor a tünetek perzisztálásáért felelős szisztémás gyulladás nagymértékben befolyásolja a szív-, és keringési rendszer állapotát (pikkelysömörös menetelés). (30) A gyulladásban szereplő közös központi citokinek a Th1 útvonal és IL-23/Th17 tengely sejtjei által termelt TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17A-F, IL-22 és IL-23. (31) A pikkelysömörös menetelés következtében a szervezetben zajló általános gyulladásos folyamat az inzulin rezisztencia kialakulásához, majd endothelialis diszfunkcióhoz vezet, amik végső soron atherosclerotikus plakkok kialakulásához és következményesen fő nemkívánatos kardiovaszkuláris eseményekhez (MACE) vezethet, mint például az akut miokardiális infarktus és stroke (2. ábra). (32, 33)



2. ábra: A pikkelysömörös menetelés sematikus ábrája (32)

Az atherosclerosis definíció szerint az érfal szerkezeti és mechanikai tulajdonságainak krónikus megváltozásával járó degeneratív (elfajulásos) elváltozások gyűjtőfogalmát jelenti. Az atherosclerosis patomechanizmusára jellemző egyik elmélet a „válasz a károsodásra” („response to injury”) kifejezéssel írható le. Az áramlási viszonyok megváltozásából eredeztethető nyíróerő („shear stress”) hatására az érfalban az endothel sejtek károsodása következik be, mely során növekszik a permeabilitás, a károsodott endothelsejtek által termelt adhéziós molekulák segítségével leukocyták kitapadása következik be, illetve thrombogén faktorok aktiválódnak. Ezt követően halmozódnak fel a lipoproteinek az érfal tunica intima és media rétegeiben, mely folyamat során túlnyomórészt az LDL és oxidált formái (oxLDL), illetve koleszterinkristályok alakítják ki a lipid réteget, zsíros csíkot az érfalban. A következő lépés a thrombocyták, majd a monocyták adhéziója az endothelhez, mely utóbbi sejtek a kitapadás után az intimába vándorolnak, ahol az oxLDL-t bekebelezve habos sejtekké formálódnak és további lipid felhalmozódás zajlik le bennük. Az érfal sejtjeiből, macrophagokból és aktivált thrombocytákból felszabaduló mediátorok indukálják a simaizomsejtek migrációját az érfalba, mely sejtek ezt követően proliferációnak indulnak. Az atherosclerosis progressziójának utolsó lépése, az extracelluláris mátrix (ECM) termelésének fokozódása, mely a zsíros csíkok érett atheromává való átalakulását teszi lehetővé. Az atherosclerosis progressziója és a meszes képletek sérülése következtében kialakulhat a plakkok rupturája, eróziója, bevérzése, thrombusképződés, a thrombus embolizációja, mely folyamatok az érfal meggyengüléséhez, aneurizma képződéséhez, az ér rupturájához, stenosisához, vagy akár a lumen teljes elzáródásához vezethetnek (akut koronária szindróma-ACS). (23, 34-36)

Az atheromatousus intraarteriális plakk kialakulásának vázlatos rajzát a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra: Atheromatosus intraarteriális plakk kialakulásának vázlatos rajza (37)

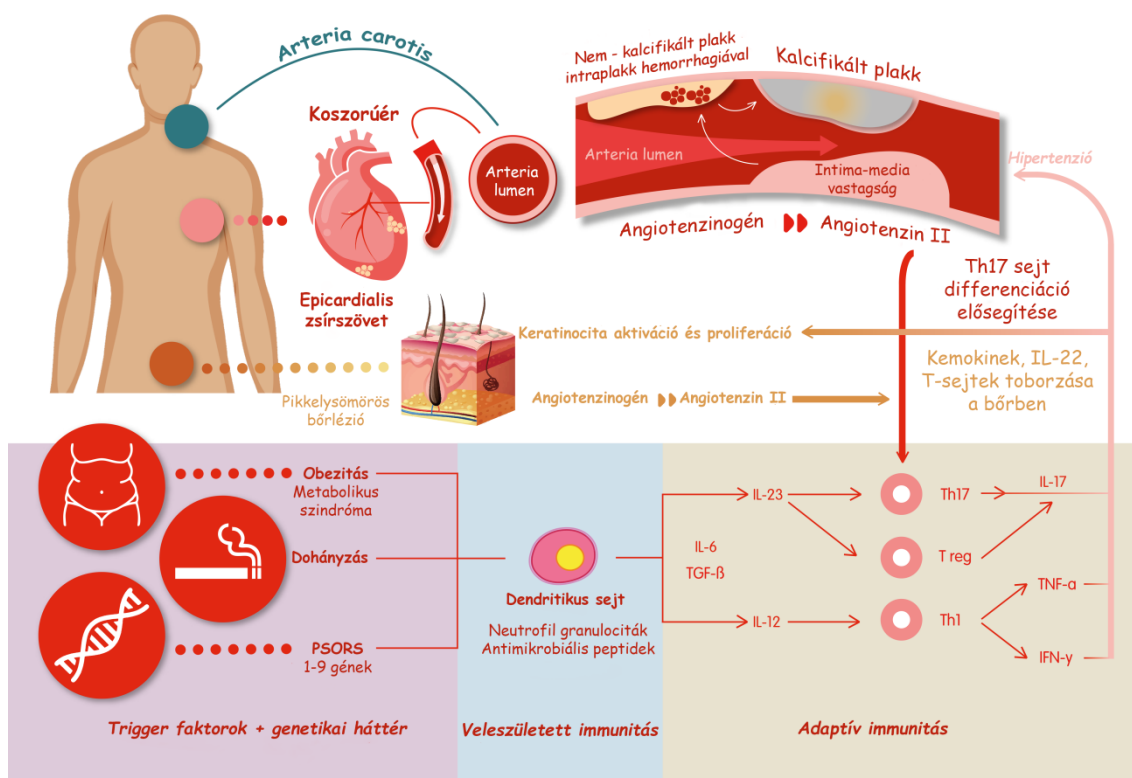
A pikkelysömör és az érlemezés számos biokémiai útvonalon kapcsolódik össze egymással, mint az emelkedett oxidatív stressz állapota, az endothel diszfunkció, a monocyták és neutrophil granulocyták, illetve különböző T-sejtek aktivációja, adhéziós molekulák expressziójának növekedése, fokozott angiogenezis, illetve hiperkoagulabilitás állapota. (31, 38) A Th1 sejtek által termelt TNF- α és IFN- γ az atherosclerotikus plakkok növekedésért, míg a Th17 sejtek által termelt IL-17 ezen plakkok sérülékenységéért, intraplakk angiogeneziséért és bevezetéséért felelős. A Th1 és Th17 sejtek gátolják a regulátor T-sejtek funkcióját, ezáltal csökkentve a kardioprotektív IL-10 és transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) szérumszinteket. (31) Az IL-23R rs6682925T/C polimorfizmus, valamint a HLA, a FUT2, az UBE2L3, és az SH2B3 génvariánsok jelenléte növeli a fő nemkívánatos kardiovaszkuláris események bekövetkezésének rizikóját pikkelysömörös pácienseknél. (39, 40) Az IL-1 β , az IL-6, és a high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) közös fehérjék a pikkelysömör és atherosclerosis immunpatomechanizmusában. (41) A monocytá

kemoattraktáns protein-1 (monocyte chemoattractant protein-1-MCP-1) és a macrophag termelte kemokin (macrophage-derived chemokine-MDC) az érlemezés okozta kardiovaszkuláris megbetegedések (ASCVD) jól ismert biomarkerei; pikkelysömörben is szignifikánsan emelkedettebb szintjeik mérhetőek. (42) A pikkelysömörben zajló szisztémás gyulladás kedvezőtlenül befolyásolja a lipoproteinek oxidációs állapotát. A kardioprotektív magas denzitású lipoprotein (high-density lipoprotein-HDL) oxidált formája az oxHDL atherogén profillal rendelkezik, ugyancsak az alacsony denzitású lipoprotein (low-density lipoprotein-LDL) oxidált formája az oxLDL is. Az oxLDL fontos szerepet játszik az atherosclerotikus plakk képződésben, míg az oxHDL csökkent koleszterin-efflux kapacitással rendelkezik. (43)

A pikkelysömör és a kardiovaszkuláris megbetegedések immunpatomechanikai kapcsolatát a 4. ábra szemlélteti.

1.6.2.2. Pikkelysömör és hypertensio immunpatomechanizmusa

A pikkelysömör és a magasvérnyomás betegség (hypertensio) számos biokémiai útvonalon kapcsolódik össze egymással. A metabolikus szindróma prevalenciája emelkedettebb pikkelysömörben. Az így található nagyobb mennyiségű zsírszövet nem csupán a szervek körül oszlik meg, hanem kipárnázza az ereket is, valamint felelős az angiotenzinogén termelődésért. Számos enzimátikus lépést követően az angiotenzinogén angiotenzin II-vé konvertálódik, amely felelős a só visszaszívásáért, továbbá stimulálja a magasvérnyomás betegség kialakulásában kulcsfontosságú IL-17 citokint termelő Th17 sejtek differenciációját. Az ereket körülpárnázó zsírszövet továbbá megfelelő környezetet biztosít az aktiválódott T-sejteknek, valamint makrofágoknak. (31)



4. ábra: A pikkelysömör és a kardiovaszkuláris megbetegedések immunpatomechanikai kapcsolata (44)

1.6.3. Atherosclerosis vizsgálata pikkelysömörben

A mindennapi gyakorlatban alkalmazott képalkotó vizsgálatok pikkelysömörös betegeknél is alkalmazhatóak a szubklinikai atherosclerosis (SA) kimutatására.

Az artériás rendszer intima-media vastagsága (intima-media thickness-IMT) a korai atherosclerosis indikátora lehet, ami főként a nagy artériák, mint az *arteria carotisok*, *arteria brachialisok* és *arteria femoralisok* ultrahangos vizsgálatával nyomon követhető marker. (45) Számos tanulmány kimutatta, hogy pikkelysömörös páciensek körében, egészséges nem pikkelysömörös kontroll populációhoz képest emelkedettebb IMT szintek mérhetőek az *arteria carotisok*ban (*carotid intima-media thickness-cIMT*). (46, 47) A femoralis artériák intima-media vastagságának (*femoral intima-media thickness-*

fIMT) vizsgálata pontosabb kórjelzője a szubklinikai atherosclerosisnak, mint a cIMT. (48, 49) Egy nemrég végzett vizsgálatban kimutatták, hogy a femoralis artériákban nagyobb mértékű plakkterheltség figyelhető meg pikkelysömörös páciensek körében, mint a nem pikkelysömörös kontroll csoportban, továbbá a femoralis artériák plakkterheltsége duplája volt, mint az arteria carotisok plakkterheltsége. (50)

Az áramlás-mediált vazodilatáció (flow-mediated dilatation-FMD) is az endothelialis diszfunkció, valamint a SA egyik indikátora, és könnyen vizsgálható ultrahang segítségével. (51)

További ultrahanggal vizsgálható tényező az érfal merevsége, melynek mértéke informatív lehet a szív-, és érrendszeri események előrejelzésében. Az érfal merevségére utaló paraméter a pulzushullám sebesség (pulse wave velocity-PWV). (52)

Az ultrahang vizsgálat olyan képalkotó modalitás melynek előnye, hogy reprodukálható, költséghatékony, noninvazív, és a vizsgálat nem jár sugárterheléssel. Ebből kifolyólag ezek a vizsgálatok tökéletesen alkalmasak a kardiovaszkuláris rendszer szűrővizsgálatára, az érrendszer állapotának értékelésére, valamint az alkalmazott terápia által esetlegesen bekövetkezett változások monitorozására. Abban az esetben, ha az ultrahang vizsgálat során a kardiovaszkuláris állapotban kedvezőtlen eltérésre derül fény (közepes kardiovaszkuláris rizikó), akkor fontolóra vehetjük a CT angiográfia (computed tomography angiography-CTA) elvégzését.

A ^{18}F -fluoro-deoxiglükóz (FDG)-pozitron emissziós tomográfia (PET)/computer tomográfia (CT) egy korszerű, nagy érzékenységgű vizsgálat a vaszkuláris gyulladás monitorozására. A szubklinikai atherosclerosis az aorta ^{18}F FDG felvételével azonosítható PET/CT segítségével, az aorta falvastagságának mérésére pedig MRI vizsgálat alkalmazható. Pikkelysömörben az aorta emelkedettebb ^{18}F FDG felvétele mérhető. (53)

Az epikardiális zsírszövet (EAT) a zsigeri zsírszövetnek azon része, mely a myocardium és a visceralis pericardium között helyezkedik el, az atrioventricularis és interventricularis barázdákban. Az EAT meghatározására alkalmas képalkotó eljárás a natív CT, az MRI és a transzthorakális echocardiográfia (TTE). (54) Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az EAT szoros összefüggést mutat az elhízással és a kardiovaszkuláris megbetegedések, beleértve a koronária betegségek kialakulásával.

(55, 56) Megvizsgálták az EAT vastagságot pikkelysömörös páciensek körében, valamint életkorra-nemre-BMI-re illesztett nem pikkelysömörös egészséges kontroll csoportban, akiknél korábban nem fordult elő semmilyen kardiális esemény és nem volt semmilyen ismert kardiológiai eredetű társbetegségük. A pikkelysömörös páciensek körében szignifikánsan vastagabb EAT, valamint emelkedettebb szérum hs-CRP szint volt mérhető a kontroll csoporthoz képest, továbbá a vizsgálati eredmények szoros korrelációban voltak a pikkelysömör súlyosságával. (57)

Az érköri zsírcsökkenési index (perivascular fat attenuation index-FAI) a koronáriameszesedés korai indikátora. A FAI érték növekedése akár 6-9-szeresére növelheti a fő nemkívánatos kardiovaszkuláris események bekövetkezésének rizikóját. (58)

A CTA egy megbízható, noninvazív eljárás az obstruktív vagy nem obstruktív koronária betegségek monitorozására. Ezen vizsgálattal megállapítható a koronária betegségek megléte, súlyossága és kiterjedtsége. Tünetmentes pácienseknél natív szív CT vizsgálat során meghatározható a koronáriak meszes plakk terheltsége. Minél magasabb a calcium-score (CACS), annál nagyobb az esély egy fő nemkívánatos kardiovaszkuláris esemény (szívinfarktus, stroke) bekövetkezésére. (59) CTA vizsgálatok kimutatták, hogy pikkelysömörben emelkedettebb CACS értékek, valamint magasabb nem-kalcifikált plakk, valamint teljes plakk terheltség fordul elő.

1.6.4. Hagyományos szisztémás antipszoriaticus kezelések hatása a kardiovaszkuláris megbetegedésekre

A szisztémás antipszoriaticus kezelések szív-, és érrendszerre gyakorolt hatásának megfigyeléséhez különböző labor- és képalkotó vizsgálatok állnak rendelkezésünkre.

1.6.4.1. Methotrexát

Prodanovich és mtsai. pikkelysömörös veteránokon vizsgálták a methotrexát (MTX) hatását az érfali betegségekre. Azt tapasztalták, hogy a MTX kezelés csökkentette az atherosclerosis és cerebrovascularis események kialakulását pikkelysömörös páciensekben (RR=0,73; 95% CI=0,55-0,98). A csökkenés nagyobb mértékűnek mutatkozott a MTX alacsony, kumulatív dózírálásánál (RR=0,50; 95% CI=0,31-0,79). A folsav MTX-el való együttes használata ugyancsak csökkentette a vaszkuláris megbetegedések kialakulásának rizikóját. (60)

Egy országos szintű dán felmérésben felmérésében 5 éves követési idő alatt vizsgálták a kardiovaszkuláris események előfordulását biológiai terápia (TNF- α gátló, IL-12/23 gátló), MTX, cyclosporin, retinoidok és egyéb (fényterápia, topikális kezelés és klíma terápia) mellett. A páciensek nagy része koleszterinszint csökkentő, vércukorszint csökkentő és antihipertenzív kezelések alatt állt. A páciensek felmérés előtti kardiovaszkuláris esemény rátája alacsony volt. A MTX kezelés kardiovaszkuláris esemény rátája szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a többi antipszoriaticus kezelésnek (HR=0,53; CI=0,34-0,83). (61) Egy másik tanulmányban 53 középsúlyos-súlyos pikkelysömörös páciens arteria carotisának intima-media vastagságát vizsgálták biológiai terápia (TNF- α gátló, IL-12/23 gátló) vagy szisztémás kezelés (MTX, cyclosporin, acitretin) mellett 8 hónapos utánkövetési idővel. Szignifikáns javulást (csökkenést) a MTX és IL-12/23-gátló kezelések mellett tapasztaltak. (62)

1.6.4.2. Acitretin, cyclosporin, apremilast

Gisoni és mtsai. által végzett kutatás alapján a 16 hetes acitretin és cyclosporin kezelés fokozta a kardiovaszkuláris megbetegedések és a nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) kialakulásának kockázatát a vérsír szintek emelése következtében. (63, 64) A cyclosporin fokozza a hipertensio és diabetes mellitus kialakulásának valószínűségét pikkelysömörös páciensek körében. A cyclosporinnal kezelt páciensek 12%-ánál alakul ki következményes hypertonia. (65) Egy 156 hétig tartó tanulmányban az apremilast nem fokozta a kardiovaszkuláris megbetegedések (cardiovascular disease-CVD) rizikóját. (66) 3 hónapig tartó acitretin kezelés szignifikánsan csökkentette a szubklinikai atherosclerosis egyik markerét, a retinolt kötő protein-4 (retinol binding protein-4-RBP-4) szérumszintjét. (67)

1.6.5. Biológiai antipsoriaticus kezelések hatása a kardiovaszkuláris megbetegedésekre

1.6.5.1. TNF- α gátlók

A psoriasis biológiai terápiájának mind a mai napig legszélesebb körben alkalmazott első nagy csoportja a TNF- α gátlása révén fejti ki hatását. (68) Az amerikai FDA által engedélyezett TNF- α gátló terápiák, mint az etanercept, az infliximab, az adalimumab, és a certolizumab-pegol, voltak a legelterjedtebb szisztémás antipsoriaticus kezelések a mérsékelt vagy súlyos pikkelysömör kezelésére az elmúlt évtizedben. Számos tanulmány vizsgálta ezen készítmények hatását a kardiovaszkuláris rizikóra. A kutatások jelentős részében a TNF- α gátló kezelések nem fokozták a kardiovaszkuláris megbetegedések rizikóját, ugyanakkor testsúlyra gyakorolt kedvezőtlen hatása régóta ismeretes. A testsúly növekedése pedig következményesen magában hordozza a metabolikus szindróma és kardiovaszkuláris megbetegedések kialakulásának rizikóját. (61, 69, 70) A pikkelysömör patomechanizmusában jelentős szereppel bíró TNF- α elősegíti az atherosclerosis kialakulását, serkentőleg hat a vascularis simaizom-

remodellingre, illetve közvetetten hozzájárul a szív pumpafunkciójának romlásához is. Ebből kifolyólag a TNF- α gátló biologikumok meggátolják a naív T-sejtek Th1, Th17, Th22 irányú differenciációját és e sejtek által termelt citokinek termelődését. TNF- α gátló kezelések csökkentik a szérumszintű CRP, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, IL-8, MMP-9, MPO, MCP-1 és tPAI-1 szinteket, ezáltal csökkentve az atherosclerosis kialakulásának kockázatát. (71, 72) Egyes vizsgálatok a TNF- α gátlóval kezelt pikkelysömörös pácienseknél különböző hosszúságú alkalmazási idők után CRP, resistin, vascular endothelial growth factor (vaszkuláris endothelialis növekedési faktor-VEGF) szérumszint-csökkenést, illetve az inzulin rezisztencia (éhomei inzulin szint, HOMA-index) javulását írták le. (73, 74)

Egy 6 hónapos követési idejű prospektív vizsgálatban a szubklinikai atherosclerosis egyik markerét, a RBP-4 szérumszintjét vizsgálták. TNF- α gátló hatására az RBP-4 szignifikáns csökkenését tapasztalták. Az RBP-4 biomarker szerepe abból fakad, hogy szérumszintje és az arteria carotis intima-media vastagsága jól korrelálnak egymással. (75)

Az etanercept kezelés a topikális antipsoriaticus kezeléshez képest szignifikánsan csökkentette a szívinfarktus kialakulásának kockázatát, míg a fénykezeléshez képest a NAFLD és metabolikus szindróma kialakulásának valószínűségét csökkentette szignifikánsan. (76, 77)

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján TNF- α gátlóval (etanercept, infliximab, adalimumab) kezelt pikkelysömörös páciensek körében vizsgálták meg az arteria carotisok és arteria brachialisok érfal vastagságát az adott biológiai terápia elkezdése előtt és fél évvel később. A páciensek többsége a terápia elkezdése előtt emelkedett intima-media vastagsággal rendelkezett, a korban illetett nem pikkelysömörös egészséges populációhoz viszonyítva. A biológiai terápia hatására az irreverzibilis atheroscleroticus plakkal nem rendelkező páciensek IMT értékei javultak. (46)

Infliximab kezelés az FMD értékeket is szignifikánsan javította pikkelysömörös páciensek körében a terápia elkezdése előtti állapothoz képest. (78)

Az érfal merevsége, szintén informatív kórjelzője lehet a szív- és érrendszeri eseményeknek. Az érfal merevségére utaló PWV érték csökkenését mutatta fél éves adalimumab kezelés közepsúlyos-súlyos pikkelysömörös páciensek körében. (52)

Egy 30 páciens bevonásával készült randomizált kontrollált vizsgálat az aortában lévő gyulladás csökkenését tapasztalta azon betegek körében, akik 4 hónapig adalimumab kezelésben részesültek. (79) Egy másik vizsgálat ¹⁸FDG-PET/CT használatával az aorta falában mérhető gyulladás csökkenését írta le TNF- α gátló 1 éves alkalmazása után. (80)

Egy kutatásban 28 TNF- α gátlóval kezelt, súlyos pikkelysömörös páciens CACS értékeit, és egyéb CTA-val mérhető paramétereit hasonlították össze 28 egészséges kontroll páciens értékeivel a biológiai terápia megkezdése előtt és 13 hónappal később. Az eredmények azt mutatták, hogy a kezdeti CACS értékek a biológikummal kezelt csoportban nem változtak, míg a kontroll csoportban az atherosclerosis progresszióját figyelték meg, mely alapján feltételezhető a TNF- α gátló érlemezésesedés progresszióját megakadályozó szerepe. (81)

A fentebb említett vizsgálatokkal szemben, vannak tanulmányok, amelyek nem igazolják e biológiai terápiás csoport szív-, és érrendszeri rizikóra kifejtett jótékony hatását (vaszkuláris gyulladás csökkenése). (82, 83) Az irodalom heterogenitásának okai főként a vizsgálatok módszertani különbségeiben keresendők. Összességében a TNF- α gátló szerek protektív terápiáknak minősülnek a kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásuk szempontjából. (38)

1.6.5.2. IL-12/23 gátlók

A „TNF érában” a Th1 útvonal aktivációját tartották a döntő fontosságúnak a pikkelysömör kialakulásában. (68) Ehhez képest jelentős újdonság volt a Th1 mellett a Th17 aktivációs útvonal fontosságának felismerése, mely először a két útvonal közös gátlása formájában került be a terápiás alkalmazásba. A két útvonal legfontosabb aktivátor citokinje, az IL-12 és IL-23 molekula közös p40-es régiója jelentette ez esetben a gyulladás gátlásának célpontját. (84) Az IL-12 és IL-23 citokineknek nem

csak a pikkelysömör patomechanizmusában, de az atherosclerosis fejlődésében is jelentős szerepet tulajdonítanak, amely alapján feltételezhető, hogy nem csak a bőrtünetekre, de a szív-, és érrendszeri rizikóra is jótékony hatással lehet ezen citokinek gátlása. Az FDA által elfogadott IL-12/23 gátlók csoportjába tartozik az ustekinumab és a briakinumab. Kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásuk mindaddig ellentmondásos az irodalomban. (38) Egy ustekinumabot etanercepttel és cyclosporinnal összehasonlító vizsgálatban az ustekinumab kezelés nagyobb mértékben javította az ultrahanggal mérhető alábbi paramétereket: a szívizom teljes hosszirányú kitérését 25%-al (global longitudinal strain-GLS), a balkamrai mozgáscsavar mértékét 27%-al (left ventricular twist), a koronáriák áramlási tartalékát 14%-al (coronary flow reserve-CFR). Ugyanebben a vizsgálatban azt is megfigyelték, hogy az ustekinumab 26%-al csökkenti az oxidatív stressz biomarkerének tekinthető keringő N-terminal pro b-type natriuretic peptide (N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid-NT-proBNP) szintjét és 27%-al a malondialdehid szintjét. Mindezek alapján a koszorúerek állapotára és a szív pumpafunkciójára is előnyösebb hatással bír az etanercepthez és a hagyományos szisztémás cyclosporin terápiához képest. (85) Kontroll csoporthoz képest az ustekinumab kezelés kedvező hatást gyakorolt a koronariák atherosclerosisára (CACScore). (81) Pikkelysömörös páciensek körében ¹⁸FDG-PET/CT-vel végzett tanulmány a szisztémás és vascularis gyulladás javulását írta le ustekinumab terápia hatására. (86) Ugyanakkor egy 24 hétig tartó vizsgálatban a bőrtünetek szignifikáns javulása mellett kedvezőtlen hatást gyakorolt a BMI értékre, valamint az éhomi vércukor és triglicerid szintekre. (87) További vizsgálatok szükségesek az IL-12/23 gátló terápiák kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának pontosabb képéhez.

1.6.5.3. IL-17 gátlók

Az egyre pontosabb ismeretek révén a Th17-es aktiváció jelentősége megnövekedett: mára tudjuk, hogy az önfenntartó gyulladásos folyamatoknak ez a központi mechanizmusa. Az IL-17 gátló terápiák közé tartozik jelenleg az IL-17A ellenes secukinumab és ixekizumab, illetve a Magyarországon eddig nem forgalmazott, de az Európai Unióban törzskönyvezett IL-17 receptor ellenes brodalumab. (84)

Az 52 hétig tartó kettős vak placebo-kontrollált *Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated with secukinumab* (CARIMA) vizsgálatban középsúlyos-súlyos pikkelysömörös páciensek körében vizsgálták a secukinumab terápia artéria brachialisra gyakorolt hatását. A terápia elkezdése előtti állapothoz képest szignifikánsan javult a tüneteket nem okozó atherosclerosis, illetve endothel diszfunkció markere, az FMD értékek. A terápia előtt jelentősen alacsonyabb, tehát rosszabb értékek voltak mérhetőek pikkelysömörös páciensek esetében az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Fontos megemlíteni, hogy 1%-os emelkedés az FMD értékben 13%-al csökkenti a kardiovaszkuláris események rizikóját. A terápia hatására javult az endothel funkció, ezáltal csökkent a kardiovaszkuláris események rizikója. (88) Egy másik tanulmányban a secukinumab hatását vizsgálták a szív pumpafunkciójára, valamint az oxidatív stresszre cyclosporin és MTX kontroll csoportok mellett. A terápia elkezdése előtt, valamint a kezelések 4. és 12. hónapjában történt meg a szív Doppler ultrahangos vizsgálata, valamint a laboratóriumi vizsgálatok. Az egy éves kontrollvizsgálaton az IL-17 gátló érte el a legnagyobb mértékű javulást a különböző balkamra-funkcióra utaló markerekben (CFR, GLS, LV twist). A vizsgálatban alkalmazott terápiák közül csak az IL-17 gátló terápia csökkentette az oxidatív stressz markereinek (malondialdehid, protein carbonyl) szintjét. (89) Egy prospektív kohorsz vizsgálatban különböző biológiai terápiák (TNF- α gátló, IL-12/23 gátló és IL-17 gátló) hatását vizsgálták az érkörüli zsírcsökkenési indexre (FAI) topikális vagy fénykezelésben részesülő pikkelysömörös kontroll csoport mellett. A FAI egy, a koronáriák gyulladásának értékelésére megfelelő képző biomarker. A páciensek kardiovaszkuláris betegség szempontjából alacsony kockázatúnak számítottak; Framingham pontszámuk median értéke 3% volt. A terápiák elkezdése előtt, valamint 1 évvel később CTA segítségével meghatározták a FAI értékeket. IL-17 gátló terápia mellett szignifikáns javulás volt tapasztalható: -71,22 HU értékről -76,09 HU értékre, amely 6,8%-os javulásnak felel meg; $p < 0,001$. (58) Egy másik vizsgálatban a koronáriák plakkterheltségét vizsgálták biológiai terápia (TNF- α gátló, IL-12/23 gátló és IL-17 gátló) alatt álló pikkelysömörös páciensek körében topikális vagy fénykezelésben részesülő pikkelysömörös kontroll csoport mellett. A páciensek kardiovaszkuláris betegség szempontjából alacsony kockázatúnak számítottak; Framingham pontszámuk median értéke 3% volt. A terápiák elkezdése előtt, valamint 1 évvel később CTA vizsgálat történt. A biológiai terápiás

csoportban az össz plakkteher 5%-al, míg a nem-kalcifikált plakk teher 6%-al csökkent a kontroll csoporthoz képest. A legnagyobb mértékű csökkenés (12%) az IL-17 gátló csoportban volt megfigyelhető. (90) Egy nemrég megjelent japán esettanulmányban 2 évig tartó secukinumab terápia megszüntette a CTA-igazolt koronária szűkületet és interrupciót. (91)

Az IL-17R ellenes brodalumab terápia súlyos kardiovaszkuláris eseményekre kifejtett hatását illetően ellentmondásos tanulmányok születtek. Brodalumab esetében a gyakoribb mellékhatások és a ritka nemkívánatos események megfelelő értékeléséhez nagyobb elemszámú vizsgálatok szükségesek. (38)

Összességében elmondható, hogy az eddigi hatékonyságot és biztonságosságot elemző vizsgálatok szerint az IL-17 gátló terápiák nem járnak emelkedett kardiovaszkuláris kockázattal placebohoz, valamint a pikkelysömörben alkalmazott más biológiai terápiákhoz képest. Az IL-17 ismert, kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában betöltött kulcsfontosságú szerepe és a biológiai terápiák alkalmazásával kapcsolatos eddigi rövidtávú vizsgálatok azt sugallják, hogy ezen terápiás csoportnak jótékony hatása lehet a szív-, és érrendszeri betegségekre. Utóbbi állítás bizonyítására azonban további nagy elemszámú vizsgálatok szükségesek. (38)

1.6.5.4. IL-23 gátlók

A már korábban említett IL-23 citokin önálló blokkolása a p19 régióhoz való kapcsolódás révén lehetséges, mely csoportba a legújabb biológiai szerek sorolhatóak: a guselkumab, a tildrakizumab, a mirikizumab, illetve a rizankizumab. (84) Az IL-23 gátlók és a szív-, és érrendszeri betegségek kapcsolatára vonatkozó adatokról csak a gyógyszerek biztonságos használatát, mellékhatás-profilját elemző klinikai vizsgálatokban olvashatunk. Ezen biologikumok kardiovaszkuláris társbetegségekre kifejtett hatásának megismeréséhez további nagy elemszámú vizsgálatok szükségesek.

A kardiovaszkuláris képzőképző módszereken alapuló szisztémás antipsoriasisos kezelések kardiovaszkuláris hatásait a 3. táblázat foglalja magába.

3. táblázat: A kardiovaszkuláris képzőképző módszereken alapuló szisztémás antipszoriaticus kezelések kardiovaszkuláris hatásainak összefoglalása

Hagyományos szisztémás kezelés	Hatóanyag	Kardiovaszkuláris képzőképző modalitás	Észlelhető hatás	Referencia
Methotrexát, cyclosporine, acitretin	Methotrexát, cyclosporine, acitretin	Ultrahang	Arteria carotis IMT	(62)
Acitretin	Acitretin	-	RBP-4 szérumszint csökkenés	(67)
Biológiai terápia	Hatóanyag	Kardiovaszkuláris képzőképző modalitás	Észlelhető hatás	Referencia
TNF- α gátló	Etanercept, infliximab, adalimumab	Ultrahang	Arteria brachialis és/vagy carotis IMT	(46, 92)
	Etanercept, infliximab	Ultrahang	Arteria brachialis FMD	(93)
	adalimumab	Ultrahang	cPWV	(52)
	Infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, vagy certolizumab	¹⁸ FDG-PET/CT	Vascularis gyulladás	(80)
IL-12/23 gátló	Ustekinumab	Echocardiográfia	GLS, LV csavarodás, a szívkoszorúerek áramlási tartaléka (CFR), PWV, és AIx	(85)
		CTA	CACS	(81)
		¹⁸ FDG-PET/CT	Vascular	(86)

			inflammation	
IL-17 gátló	Secukinumab	Ultrahang	Arteria Brachialis FMD	(88)
	Secukinumab, ixekizumab	CCTA	FAI	(58)
	Secukinumab, ixekizumab	CCTA	Plakk terheltség	(90)
	Secukinumab	Echocardiográfia	GLS, GLSR, GLSR korai diastolében, LV csavarodás, CFR, PWV	(89)
	Secukinumab (esettanulmány)	CTA	Megszüntetett koronária szűkület és interruptio	(91)

TNF- α =tumor necrosis factor (tumor nekrozis faktor- α); IL=interleukin; IMT=intima-media thickness (intima-media vastagság); FMD=flow-mediated dilatation (áramlás-mediálta dilatáció); cPWV=carotis pulse wave velocity (pulzushullám sebesség az arteria carotisban); ^{18}F FDG-PET/CT= ^{18}F -fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -fluoro-deoxiglükóz-positron emissziós/computer tomográfias vizsgálat); CCTA= coronary computed tomography angiography (a szívkoszorúerek CT-vezérelt angiográfias vizsgálata); FAI=perivascular fat attenuation index (érköri zsírcsökkenési index); RBP-4= retinol binding protein-4 (retinolt kötő protein-4); GLS= global longitudinal strain (szívizom teljes hosszirányú kitérése); LV=left ventricular (bal kamrai); CFR=coronary flow reserve (a szívkoszorúerek áramlási tartaléka); PWV=pulse wave velocity (pulzushullám sebesség); AIx=augmentation index (augmentációs index); CTA=computed tomography angiography (CT-vezérelt angiográfia); CACS=calcium score; GLSR= global longitudinal strain rate (szívizom teljes hosszirányú kitérésének aránya)

1.7. A pikkelysömör és a metabolikus szindróma kapcsolata

1.7.1. Morbiditási és mortalitási ráták

Súlyos esetekben a pikkelysömört számos egyéb társbetegség kíséri, mint például az elhízás, a cukorbetegség, a metabolikus szindróma, amik mind a közös patomechanikai útvonalra vezethetők vissza, befolyásolva a páciensek életminőségét és végső soron mortalitását. (94) Mindezekből következik, hogy a súlyos, kezeletlen pikkelysömör átlagosan mintegy 5 évvel lerövidítheti a várható élettartamot. (95)

A metabolikus szindrómáról akkor beszélünk, ha az American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) alább felsorolt pontjai közül egyszerre legalább 3 teljesül (96):

- Centrális elhízás-derékkörfogat ≥ 102 cm férfiaknál és ≥ 88 cm nőknél;
- Szérum triglicerid szint ≥ 150 mg/dL vagy a páciens gyógyszeres kezelés alatt áll magas triglicerid szint miatt;
- HDL-koleszterin < 40 mg/dL férfiaknál és < 50 mg/dL nőknél vagy a páciens gyógyszeres kezelés alatt áll;
- Vérnyomásérték $\geq 130/85$ Hgmm vagy a páciens antihipertenzív kezelés alatt áll;
- Éhomi vércukor ≥ 100 mg/dL vagy a páciens diabetológiai kezelés alatt áll

Pikkelysömörben 27%-al nagyobb a diabetes mellitus előfordulása, mint az egészséges nem pikkelysömörös populációban (RR=1,27; 95% CI=1,16–1,40), továbbá a betegség kontrollja is nehezebb. Újonnan diagnosztizált hyperlipidaemia előfordulási gyakorisága pikkelysömörben 127,5/1000 páciens 1 év alatt, míg nem pikkelysömörös egészséges kontroll csoportban ez az érték 102,8/1000 páciens 1 év alatt. (28)

Pikkelysömörben a metabolikus szindróma előfordulása duplája, mint nem pikkelysömörös populációban (OR=2,26; 95%; CI=1,70–3,01). (97) 25 kg/m² testtömeg index (body mass index-BMI) értéknél nagyobb érték esetén minden plusz 5 kg/m² 30%-al növeli a mortalitást, 40%-al a kardiovaszkuláris események okozta halálozást és 60%-al a diabetes mellitus okozta halálozást. (98) *Wan és mtsai.* kutatásában a pikkelysömörös páciensek körében incidentálisan felfedezett 2-es típusú diabetes mellitus aránya 3,44% volt, míg a kontroll csoportban 2,44%. Világszerte évente kb. 125 650 új 2-es típusú diabetes mellitus alakul ki pikkelysömörös páciensek körében, nem pikkelysömörös páciensekhez képest. (99) Egy 2018-ban megjelent tanulmányba 97 pikkelysömörös pácienszt válogattak be, valamint 97 korra és nemre párosított kontroll pácienszt, akiknek egyéb krónikus gyulladásoz betegség, valamint pikkelysömöre nem volt. Metabolikus szindróma a pikkelysömörös páciensek 49,4%-ában fordult elő, míg egészséges kontroll csoportnál ez az érték 35% volt. A pikkelysömörös populációban emelkedettebb szisztolés vérnyomásérték, BMI, éhomi vércukor, derék körfogat, valamint alacsonyabb HDL-koleszterin szintek voltak mérhetőek. (96) *Armstrong és mtsai.* meta-analízisükben a metabolikus szindróma előfordulását vizsgálták pikkelysömörös populációban és nem pikkelysömörös kontroll csoportban. A metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága 2,2-szer gyakoribb volt a pikkelysömörös populációban, mint a kontroll csoportban. (100)

1.7.2. Közös patomechanikai útvonal

A pikkelysömör és az obezitás közös biokémiai kapcsolópontjának tekinthető a humán leukocita antigén I. osztályának allélja, a HLA-Cw6 allél, valamint az alpha-ketoglutarát-dependens dioxigenáz (FTO) gén rs9939609 variánsa. (101, 102) A közös patomechanikai útvonal citokinjei pedig az alábbiak: TNF- α , IL-17, CRP, leptin és adiponectin. (96, 103) A IL-23/Th17 tengely központi citokin fehérjéje az IL-17, amely kulcsfontosságú szerepet játszik a NAFLD kialakulásában, az inzulin szignalizációban, továbbá az IL-17 receptorok expressziója korrelációt mutat az inzulin rezisztencia

kialakulásával. (104, 105) *Gison di és mtsai.* által végzett kutatásban a pikkelysömörös páciensek 47%-ánál fordult elő ultrahang vizsgálattal igazolt NAFLD, míg a korra-nemre-BMI-re illesztett nem pikkelysömörös kontroll csoportban ez az érték 28% volt. (106) A humán csontvelői mesenchymalis sejtekben az IL-17A citokin gátolja az adipocyták differenciációját és az adipokinek expresszióját, míg a már differenciálódott adipocytákban felerősíti a lipolízist. A PASI érték inverz korrelációt mutat az adiponectin szinttel, magasabb PASI érték mellett alacsonyabb adiponectin szint mérhető. (107-109) A pikkelysömörös tünetek kialakulásáért és perzisztálásáért felelős szisztémás gyulladást számos módon tudjuk monitorozni, mint például a CRP, HDL-koleszterin és az apolipoprotein-A-I szintek mérésével. Utóbbi molekula koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb pikkelysömörös populációban, mint a nem pikkelysömörös kontroll csoportban. (110) A HDL-koleszterin szint fordított arányosságot mutat a szisztémás gyulladás mértékével.

1.7.3. Szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a metabolikus szindrómára

Az obezitás kedvezőtlenül hat a pikkelysömörös páciensek szisztémás hagyományos/biológiai terápiás kezelésre adott válaszára. Minden plusz 5 kg/m² 12%-al (HR=1,12; 95% CI=1,01-1,24) növeli a terápiás hatástalanság miatti terápia elhagyás rizikóját és 17%-al (HR=1,17; 95% CI=1,02-1,36) növeli a mellékhatások kialakulásának rizikóját. (111)

1.7.3.1. Hagományos szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a metabolikus szindrómára

Pikkelysömörös páciensek esetében, akik NAFLD vagy krónikus májbetegséggel küzdenek, a methotrexát indukálta hepatotoxicitás és májfibrózis magas rizikójával kell számolni, ebből kifolyólag ezen populációban kifejezetten fontos a májenzimek szoros

kontrollja. (112, 113) Az acitretin kezelés ugyancsak kedvezőtlenül hat a vérzsír szintekre, ezért az ilyen kezelés alatt álló pácienseknél elengedhetetlen a vérzsírok (koleszterin, triglicerid) rendszeres kontrollja. Az acitretin növeli a hypercholesterinaemia és hypertrigliceridaemia rizikóját, így emelve a kardiovaszkuláris események rizikóját. (64)

1.7.3.2. Biológiai szisztémás antipsoriaticus kezelések hatása a metabolikus szindrómára

A pikkelysömör kezelésére alkalmazott biológiai terápiák közül a TNF- α gátló kezelések testtömegre gyakorolt hatása jól ismert. Az adalimumab és infliximab terápiák szignifikánsan növelték a testtömeget és következésképpen a BMI értékeket pikkelysömörös páciensek körében. (70, 114) Ustekinumabbal és infliximabbal kapcsolatosan végzett kutatás alapján a 7 hónapja fennálló ustekinumab kezelés nem növelte az átlag testtömeg és BMI értékeket szemben az infliximabbal. (115) Placebo csoporttal összehasonlítva a 60 hetes ixekizumab kezelés nem mutatott szignifikáns eltérést az össz koleszterin, a HDL-koleszterin, triglicerid, éhomi vércukorszint és vérnyomás értékekben (UNCOVER-vizsgálat). (116) Egy retrospektív vizsgálatban 99 pikkelysömörös páciensen vizsgálták a secukinumab testösszetételre és laborparaméterekre gyakorolt hatását 24 héten keresztül. A 24. hét végére a hs-CRP szint szignifikáns javulását, míg a testtömeg és BMI érték szignifikáns emelkedését tapasztalták. (117) Ugyanakkor egy 3010 főt számláló post-hoc analízisben az 52 hétig tartó secukinumab terápia csökkentette a hs-CRP, húgysav és BMI értékeket, és neutrális hatást gyakorolt a vércukor, vérzsír és májenzim paraméterekre. (118)

1.7.4. Testösszetétel vizsgálat bioelektromos impedancia analízátorral

Az emberi testet két fő alkotórészre bonthatjuk: testzsír tömegre (body fat mass-BFM) és zsírintes testtömegre (fat free mass-FFM). Az életkortól és nemtől függően ezen alkotórészek eloszlásában egyéni variációk figyelhetők meg. Hozzávetőlegesen az emberi test 80%-a zsírintes testtömeg, ami főleg zsigeri tömegből, vázizom tömegből (SMM), csonttömegből (hozzávetőlegesen 7%) és teljes test vízből (hozzávetőlegesen 60-70%) tevődik össze. A teljes test víz (total body water-TBW) 30%-ban intracelluláris (intracellular water-ICW) és 70%-ban extracelluláris (extracellular water-ECW) vizezetekből tevődik össze. Az ECW és TBW hányadosa a test vízegyensúlyának fontos indikátora (ECW ratio). A teljes test sejttömeg (body cell mass-BCM) az aktív anyagcserét folytató különböző sejtek összességét jelenti, mint a központi idegrendszer, a belső szervek és az izmok sejtjeit. (119) A BMI-hez hasonló módszerrel származtatott indexeket tudunk meghatározni a FFM, a BFM, a SMM felhasználásával. Így kiszámolhatjuk a zsírintes testtömeg indexet (fat free mass index-FFMI), a testzsír tömeg indexet (body fat mass index-BFMI) és a vázizom tömeg indexet (skeletal muscle mass index-SMMI) az alábbi matematikai képlet segítségével: paraméter (kg)/méterben megadott magasság². Ezen mutatók segítségével a testmagasságtól függetlenül tudjuk összehasonlítani a különböző paramétereket.

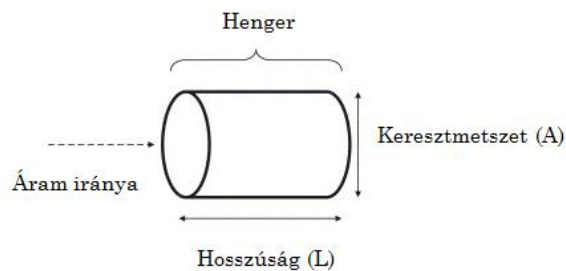
A BMI kategóriák szerinti testösszetétel állapotokat a 4. táblázat foglalja magába.

4. táblázat: Testösszetétel állapotok BMI kategóriák szerint (120)

BMI érték (kg/m ²)	Definíció
<18,5	súlyos alultápláltság
18,5-19,9	mérsékelt alultápláltság
20,0-24,9	normal tartomány
25,0-29,9	túlsúlyos
30,0-34,9	első fokú elhízás
35,0-39,9	másodfokú elhízás
≥40	harmadfokú elhízás

BMI=body mass index (testtömeg index)

A mindennapi klinikai gyakorlatban a testösszetétel vizsgálatra leggyakrabban alkalmazott módszer a bioelektromos impedancián alapuló testösszetétel vizsgálat (BIA). Egyszerű, olcsó, könnyen reprodukálható vizsgálat, amely nem igényel képzett személyzetet. A vizsgálat ugyanakkor fokozott óvatossággal végezhető el olyan pácienseknél, akik pacemakerrel vagy implantált cardioverter defibrillátorral rendelkeznek, ugyanis náluk az esetlegesen fellépő interferencia miatt arrythmia alakulhat ki. (121) A vizsgálat biofizikai hátterét a testet alkotó különböző szövetek eltérő elektromos áramvezető képessége adja. Ohm-törvénye kimondja, hogy egyenáram esetén $U=I*R$. Az elektromos feszültség (U) egyenesen arányos az áramerősséggel (I). Az arányossági tényező az R ellenállás. Váltakozó áram esetén $U_{eff}=I_{eff}*Z$. Az elektromos feszültség effektív értéke (U_{eff}) egyenesen arányos az áram effektív (I_{eff}) értékével. Az arányossági tényező a Z impedancia. Az ohmos ellenállás (R) azt mutatja meg, hogy egy elektromos vezető anyag milyen mértékben áll ellen az elektromos áram kialakulásának. $R=\rho*(L/A)$, ahol ρ a fajlagos ellenállás, L a vezető hossza, A pedig a keresztmetszete. Mértékegysége az ohm (Ω). Az előbbi képletből adódik, hogy homogén vezető esetében az áram irányába eső hossz (L) egyenesen arányos, míg a keresztmetszet (A) fordítottan arányos az ellenállással (R). A vezető fajlagos ellenállásának ismeretével kiszámítható a vezető térfogata (V) (5. ábra). (122, 123)

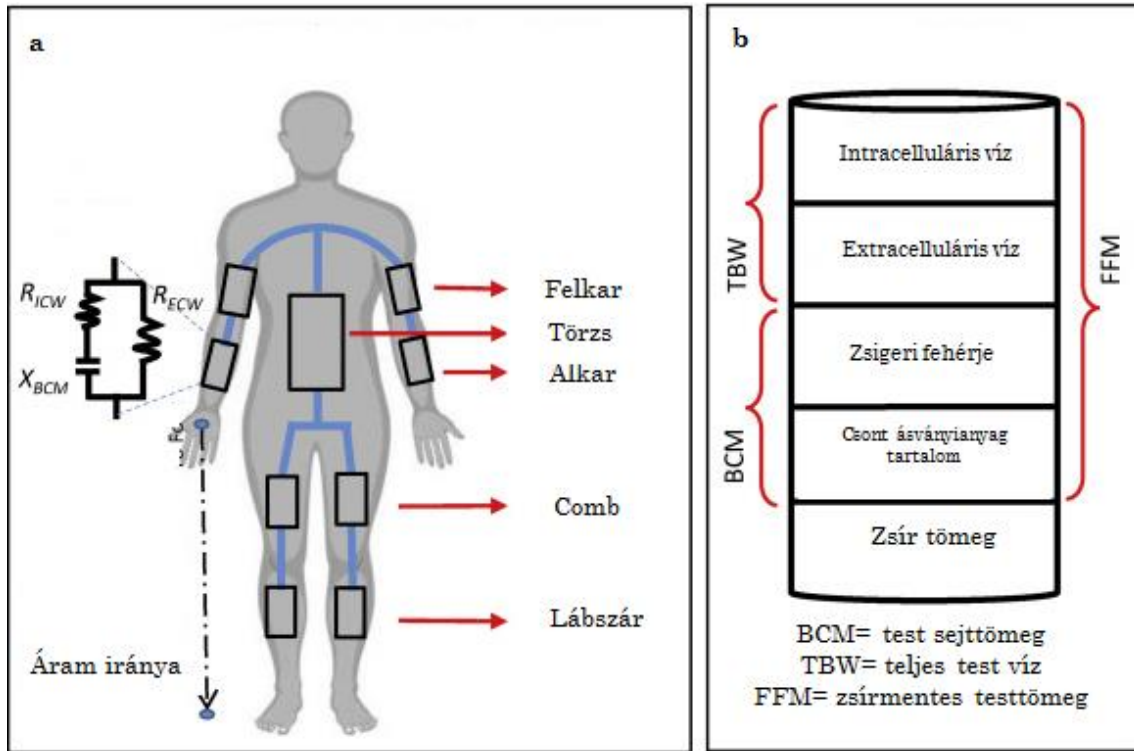


5. ábra: BIA alapjai a fizikai jellemzőktől a testösszetételig. $(R)=\rho*(L/A)=\rho*L^2/V$; és térfogata $(V)=\rho*L^2/R$. Ha ismert a fajlagos ellenállás (ρ), akkor $V=A*L$. (119)

Az emberi test, az őt alkotó eltérő szövetek miatt, nem tekinthető homogén vezető hengernek, vezetőképessége sem állandó. A testben található, elektrolitokban gazdag, víztérfogat (V) és L^2/R hányados között összefüggés fedezhető fel. Az arányossági tényező a fajlagos ellenállás (ρ). A hétköznapi gyakorlatban a vezető hossza helyett a testmagassággal számolunk, és ebből kifolyólag empirikus kapcsolat fedezhető fel a zsírmentes testtömeg (lean body mass) (73% víz) és a magasság²/R között. A test valódi geometriájához egy megfelelő koefficienssel kell ezt az összefüggést illeszteni, amely figyelembe veszi a vizsgált személy nemét, életkorát, és a vizsgált szegmensek anatómiáját. (119) A BIA mérések során az egyenáramhoz képest alacsonyabb feszültségű és alacsonyabb áramerősségű váltakozó áramot használunk a test penetrációjához. Az eljárás komplexitását mutatja, hogy az emberi test a váltakozó árammal szemben kétféle ellenállással rendelkezik: kapacitív ellenállás (reaktancia) és rezisztív ellenállás (rezisztencia). Az impedancia a kettő kombinációjának leírására használt fogalom. (119) A kondenzátorok a váltakozó áramú körben fáziseltolódást okozhatnak a maximális áram és a maximális feszültség között. Mivel a váltakozó áramnak szinuszos alakja van, ezért ez az eltolódás fokban lesz mérve és fázisszögnek (phase angle-PA) hívják. Egy tiszta sejtmembrán tömegnek 90°-os fázisszöge lenne, a tiszta elektrolit víznek 0°-os. Ezért a fázisszög egyenesen arányos a test sejtömegegél. Lehetővé teszi a sejtek membránintegritásának és a tápláltsági állapotnak a kinyilvánítását. (124)

A fent részletezett biofizikai összefüggéseket felhasználva a mindennapi gyakorlatban különböző mérési módszert használó BIA eszközt ismerünk. Kutatásunk során az InBody 770 készüléket használtuk, amely multifrekvenciás mérési elven működik, azaz hat különböző frekvencián (1,5,50,250,500 és 1000 kHz) méri le mindkét kar, mindkét láb és a törzs impedanciáját, kikalkulálva a különböző szegmensek FFM, TBW, ICW és ECW értékeit. 5 kHz alatt és 200 kHz felett csökken a vizsgálat reprodukálhatósága. A testzsír tömeget a teljes testtömeg és a zsírmentes testtömeg különbsége adja. (119, 125)

A BIA analizátor vázlatos működési elvét, valamint az emberi testet alkotó főbb kompartmentek megoszlását a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra: A BIA analízátor vázlatos működési elve (a); Az emberi testet alkotó főbb kompartmentek (b) (126)

2. CÉLKITŰZÉS

A dolgozat első felében részletezett irodalmi adatok alapján és figyelembe véve azt a tényt, hogy a pikkelysömörös páciensek a kardiometabolikus betegségek kialakulásában emelkedett rizikóval rendelkeznek, meg kívántuk vizsgálni az IL-17 gátló biológiai terápiák hatását súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus állapotára is nézve.

Célul tűztük ki, hogy felmérjük a pikkelysömörben alkalmazott IL-17 gátló (secukinumab és ixekizumab) biológiai válaszmódosító terápia érfal vastagságra gyakorolt hatását fél éves követési idő alatt. Alapvető kérdés, hogy az alkalmazott terapeutikumok az endothel funkció javításán túl mennyiben képesek befolyásolni az eltérő súlyosságú atherosclerotikus érállapotot, annak progresszióját.

Tanulmányozni kívántuk a súlyos pikkelysömörös betegeink általános tápláltsági állapotát, testösszetételét, laboratóriumi paramétereit az IL-17 gátló (secukinumab és ixekizumab) biológiai terápia elkezdése előtt valamint fél évvel később. Vizsgálatunk során kíváncsiak voltunk arra, hogy a tápláltsági állapot, az egyes testösszetétel paraméterek befolyásolják-e a betegség lefolyását, továbbá, hogy a pikkelysömör kezelésére alkalmazott terapeutikumok a bőr-, köröm- és ízületi tünetekre gyakorolt hatásán kívül befolyásolják-e a tápláltsági állapotot, az egyes testösszetétel, valamint laboratóriumi paramétereket.

Alapvető cél továbbá az IL-17 gátló, ixekizumab és secukinumab terápiák pikkelysömörös bőr-, köröm- és ízületi tünetekre gyakorolt hatásának nyomon követése a vizsgálat teljes ideje alatt.

2.1. Kérdésfeltevések

Kutatásunk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- a. A bőrtünetekre kifejtett hatásával igazoltan effektív gyulladásgátló IL-17 gátló (ixekizumab és secukinumab) terápia miképpen hat az artériák falában az intima-media vastagsággal jellemezhető gyulladós folyamatokra? Mutat-e az intima-media vastagság változást a hatásos gyulladásgátló kezelés mellett?
- b. Az IL-17 gátló (ixekizumab vagy secukinumab) terápia mellett észlelhető-e változás a páciensek szérum metabolikus és gyulladós paramétereiben? Észlelhető-e a pácienseknél bioelektromos impedancia módszerrel mérhető testösszetétel változás az IL-17 gátló kezelés mellett?

3. MÓDSZEREK

3.1. Etikai engedély

Ezen dolgozatban ismertetett kutatásom a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikájának Psoriasis Munkacsoportja által végzett vizsgálatok részeként valósulhatott meg. A testösszetétel vizsgálatok elvégzésére a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján került sor Dr. Miheller Pál egyetemi docens, gasztroenterológus szakorvos vezetésével. Az érultrahang vizsgálatokat a Bőrclinikán végeztük el Dr. Szalai Klára röntgen és ultrahang szakorvos közreműködésével. A páciensek éhgyomri vérvétele szintén Klinikánk ambulanciáján történt. Az adatok statisztikai úton való kielemezése a Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszékén valósult meg Dr. Rencz Fanni egyetemi docens és Prof. Dr. Brodszky Valentin egyetemi tanár vezetésével. A vizsgálati időszak 2019 szeptemberétől 2021 márciusáig tartott és minden bevont páciens fél évig követtünk. Vizsgálatunkat engedélyezte a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (engedély szám: 154/2019, engedély kiadásának időpontja: 2019. szeptember 12.). A kutatás megfelelt a Helsink Deklarációban foglaltaknak. A betegek előzetesen részletes felvilágosítást kaptak szóban és írásban, majd azt követően a vizsgálatokba írásban egyeztek bele.

3.2. Betaganyag

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika pikkelysömör járóbeteg szakrendelésén megjelent, azon 18 év feletti súlyos plakk-típusú psoriasisban szenvedő pácienseit ($PASI \geq 10$ és $DLQI \geq 10$) vontuk be, aki a vonatkozó hazai protokoll alapján IL-17 gátló (secukinumab vagy ixekizumab) biológiai terápiás kezelésben részesült.

A kutatásban 35 fő súlyos pikkelysömörös páciens vett részt kifejezett bőr és/vagy ízületi tünetekkel. A vizsgálatba konszekutív módon választottuk be azokat a pácienseket, akik az IL-17 gátló kezelést megelőzően legalább 3 hónapig részesültek

ineffektív topikális és/vagy szisztémás antipsoriaticus kezelésben. Az IL-17 gátló terápia elkezdése és a megelőző szisztémás kezelés befejezése között átlagosan 3 hónap telt el, így a megelőző szisztémás kezelés szervezetből való teljes kiürülésével tudtuk biztosítani, hogy a vizsgálat teljes időtartama alatt az IL-17 gátló hatása érvényesüljön. Pácienseink jelentős részénél a pikkelysömörhöz számos egyéb kísérőbetegség társult és ebből kifolyólag egyéb gyógyszeres kezelések alatt is álltak (6. táblázat). A páciensek életmódja és nem pikkelysömörös medikációja a vizsgálat teljes ideje alatt változatlan maradt, terápia módosítás vagy új terápia bevezetése nem történt, az egyéb gyógyszeres kezelések beállítása a vizsgálatunkat megelőzően legalább 1 évvel korábban történt.

Az artériás intima-media vastagságok mérését ugyanazon betegpopuláción (31 fő) végeztük el, mint a laboratóriumi és testösszetétel vizsgálatokat (35 fő). Az eltérő elemszámok magyarázata részben a COVID-19 pandémia következtében kialakult kutatómunka leállása, részben a pikkelysömör kardiometabolikus terhe miatt bekövetkezett halálozás, egy páciens szívinfarktuszban hunyt el. 35 fő helyett 31 páciens (18 férfi és 13 nő) esetében került sor a kiindulási és kontroll érultrahangos vizsgálatokra (20 secukinumab és 11 ixekizumab).

3.3. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek bőrtüneteire és életminőségére

Az alkalmazott antipsoriaticus kezelés hatékonyságát a bőrgyógyászatban ismert és rutinszerűen alkalmazott súlyosságbecslő skálák segítségével követtük nyomon; a PASI, a DLQI skálákkal, valamint az EuroQol vizuális analóg skálával (EuroQol Visual Analogue Scale-EQ VAS). (127-129) Ezeket a paramétereket minden vizit alkalmával meghatároztuk, de a statisztikai számítások során a terápia elkezdése előtti, valamint a terápia 6. hónapjában meghatározott PASI, DLQI és EQ VAS értékeket hasonlítottuk össze egymással.

3.4. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek artériás intima-media vastagságára

Az artériás IMT meghatározásához kézi vezérelt, nagy felbontású, longitudinális B-módú ultrahangot használtunk lineáris transzducerrel (3–13 MHz; Hitachi Preirus Al Vision, Hitachi Medical Corp., Tokió, Japán). A vizsgálatok kivitelezésében Dr. Szalai Klára röntgen és ultrahang szakorvos állt segítségünkre. Az IL-17 gátló biológiai terápia elkezdése előtt és fél évvel később mindkét oldalon ugyanazokban az érfal magasságokban történt az IMT értékek meghatározása: az arteria carotis communisban a bifurcatiotól 1cm-re, az arteria brachialis középső harmadában, és az arteria femoralis communisban a bifurcatiotól 1cm-re. A méréseket az artériák dorsalis falán végeztük és mindegyik ér esetében a legmagasabb IMT értéket rögzítettük. A kutatás kezdetekor a femoralis artériák intima-media vastagságának mérése nem történt meg.

A fentebb említett artériákban esetlegesen található „plakk” fogalma alatt olyan fokális elváltozást értünk, ami legalább 0,5 mm-rel türemkedik be az érlumenbe és/vagy a mérete legalább 50%-al meghaladja az azzal határos IMT értéket és/vagy az $IMT > 1,5\text{mm}$. (130) A plakkokat két csoportra osztottuk: kalcifikált és nem-kalcifikált plakkokra. Kalcifikált plakkok esetében ultrahang vizsgálat során hangárnyék mérhető. Az összesített plakk terület ugyancsak meghatározásra került. Az összes felvételt abban a síkban követtük nyomon, amelyben a plakk mérete a legnagyobbnak tűnt, az ultrahang saját szoftverprogramja pedig kiszámította a keresztmetszeti területet. Az egyes plakkok területének összege adja az összesített plakk területet. (131)

3.5. Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek testösszetételére valamint laboratóriumi metabolikus és gyulladási paramétereire

A laboratóriumi vizsgálatok során meghatároztuk a szérumban metabolikus paramétereit (éhomi vércukor, össz koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid, GOT, GPT, GGT), valamint a szérumban CRP és süllyedés szinteket. Azon páciensek körében, akiknél fennállt diabetes mellitus és antidiabetikus kezelésben részesültek, meghatároztuk a hemoglobin A1c% (HgbA1c%) szintet is. Vértételre az alkalmazott terápiának megfelelő gyakoriságú viziteken került sor 8 órás éhezés után. Statisztikai számítások során a terápia elkezdése előtti, valamint a terápia 6. hónapjában mért laboratóriumi értékeket hasonlítottuk össze egymással. Laboratóriumi vizsgálatok az alábbi autoanalizátor segítségével történtek a gyártó utasításai szerint: Beckman Coulter AU 5800 Kémiai Analizátor, Tokió, Japán.

A részletes testösszetétel vizsgálatok során meghatároztuk a testsúly, BMI, FFM, soft lean mass, BFM, testzsír százalék (body fat percent-BFP), SMM, TBW, ECW, ICW, ECW ratio, fehérje tartalom, ásványi anyag tartalom, BCM, csont ásványi anyag tartalom, zsigeri zsír terület (visceral fat area) és PA értékeket. Testösszetétel vizsgálathoz az InBody 770 bioelektromos impedancia elvén működő készüléket használtunk (InBody Co., Ltd. model szám: BPM040S12FXX, 15, Heugam-gil, Ipjang-myeon, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do 331-824, Koreai Köztársaság). Mérésre két alkalommal került sor: az adott IL-17 gátló terápia elkezdése előtt, valamint a terápia 6. hónapjában, 6 órás éhezést követően ugyanabban a napszakban, ezúton minimalizálva a testsúly napközbeni ingadozásának torzító hatását.

Figyelembe véve az IL-17 gátló kezelést megelőző biológiai terápiák esetleges torzító hatását alcsoport analízist végeztünk, az alábbi alcsoportok kialakításával: ixekizumab terápia alatt álló súlyos pikkelysömörös páciensek, secukinumab terápia alatt álló súlyos pikkelysömörös páciensek, megelőzően TNF- α gátló kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek, megelőzően ustekinumab kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek.

3.6. Interleukin-17 gátló terápia (secukinumab és ixekizumab) adagolása

Secukinumab esetén a javasolt dózis felnőtteknél 300 mg subcutan injekció formájában alkalmazva a 0,1,2,3 és 4. héten, amit havonkénti fenntartó adagolás követ.

Ixekizumab esetén a javasolt dózis felnőtteknél 160 mg subcutan injekció formájában alkalmazva a 0. héten, amit 80 mg subcutan injekció követ a 2,4,6,8,10 és 12. héten, amit végül havonkénti fenntartó adagolás követ.

3.7. Statisztikai analízis

Figyelembe véve a minta kis elemszámát, valamint az adatok szórását a vizsgált paraméterek (klinikai, ultrahangos, laboratóriumi és testösszetétel értékek) IL-17 gátló terápia elkezdése előtti, valamint a terápia 6. hónapjában mért medián értékeit és interquartilis tartományait (IQR) határoztuk meg. A terápia elkezdése előtti és a terápia 6. hónapjában mért értékek között fennálló esetleges szignifikancia kimutatására a nemparaméteres Wilcoxon-féle előjeles rangpróbát alkalmaztuk, alcsoport analízisekhez pedig a Mann-Whitney U-tesztet. Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk meg a kiindulási, valamint a 6. hónapos értékek közötti kapcsolatot. A statisztikai próbák elvégzéséhez az IBM SPSS Statistics version 25 software-t (IBM Corp, Armonk, NY, USA) használtuk. A szignifikancia szintet a medicinában általánosan alkalmazott $p \leq 0,05$ -nél határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A páciensek demográfiai és klinikai jellemzői

Pácienseink demográfiai és klinikai jellemzőit az 5. táblázat foglalja magába.

5. táblázat: Az IL-17 gátlóval kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek anamnesztikus és antropometriai adatai

Antropometriai adatok	N (%) vagy median (IQR)
Teljes minta	35 (100)
Nemek aránya	
Nő	14 (40)
Férfi	21 (60)
Életkor (évek)	49 (37-62)
Betegség fennállási idő (évek)	22 (13-27)
BMI (kg/m²)	32,8 (27,14-37,97)
Arthritis psoriatica	18 (51,42)
Jelenleg dohányzó	13 (37,14)
Korábban dohányzó	7 (20)
Túlzott alkohol fogyasztás	1 (2,85)
Kezelések	
bionaív	6 (17,14)
Secukinumab	22 (62,86)
Ixekizumab	13 (37,14)

BMI=body mass index (testtömeg index); IQR=interquartile range (interquartilis tartomány)

A kutatásba 35 fő 18 év feletti súlyos plakk-típusú pikkelysömörös pácienszt vontunk be (21 férfi és 14 nő). A vizsgálat elkezdésekor a páciensek medián életkora 49 (37-62) év volt, a betegség fennállási idő pedig 22 (13-27) év. Összesen 18 páciens (51,42%) esetében állt fenn reumatológus által igazolt arthritis psoriatica diagnózisa. A vizsgálat elkezdésekor a páciensek igen súlyos bőrtünetekkel és életminőség romlással rendelkeztek, ami szembetűnő PASI, DLQI és EQ VAS értékekben nyilvánultak meg; median PASI 18 (14-30), median DLQI 17 (10-27) és median EQ VAS 60 (50-80). 6 páciens (17,14%) volt bionaív, azaz ők korábban nem részesültek semmilyen biológiai

terápiás kezelésben. Ezek a páciensek az IL-17 gátló kezelés előtt topikális kortikoszteroid és/vagy szisztémás MTX vagy acitretin terápia alatt álltak. A fennmaradó 29 páciens (82,86%) korábban szisztémás hagyományos és szisztémás biológiai terápiás kezelésben is részesült, amik azonban hatástalanná váltak, így esetükben terápiaváltás volt szükséges. A korábbi kezelés hatástalansága alatt primer ineffektivitást vagy később kialakult hatásvesztést értünk, amik a pikkelysömörös bőr-, és ízületi tünetek felerősödésében nyilvánultak meg. A vizsgálatba konszekutív módon választottuk be azokat a pácienseket, akik az IL-17 gátló terápia elkezdése előtt már legalább 3 hónapig effektív antipsoriaticus kezelést nem kaptak, tehát esetükben a gyulladáscsökkentés nem volt hatásos, illetve a megelőző szisztémás kezelés és az IL-17 gátló kezelés elkezdése között legalább 3 hónap telt el. A korábban alkalmazott szisztémás terápiák között szerepelt a MTX, acitretin, cyclosporin, TNF- α gátló (infliximab, adalimumab, etanercept) és IL-12/23 gátló (ustekinumab). Ezeknél a pácienseknél az IL-17 gátló biológiai terápiás kezelés másod- vagy harmadvonalban indult. Egy adott páciensnél annak kezelőorvosa, valamint az intézeti biológiai terápiás bizottság döntötte el, hogy melyik IL-17 gátló kezelésben részesüljön figyelembe véve az S3 európai irányelvet, valamint a vonatkozó hazai protokollt. (132)

4.2. Komorbiditások gyakorisága vizsgált populációkban

Pácienseink társbetegségeinek előfordulási gyakoriságát a 6. táblázat foglalja magába.

6. táblázat: Interleukin-17 gátló terápiában részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek egyéb társbetegségeinek incidenciája

Komorbiditás	N (%)
Arthritis psoriatica	18 (51,42)
Hypertenzió	18 (51,42)
Ischaemiás szívbetegség	7 (20)
Diabetes mellitus	6 (17,14)
Asthma bronchiale	3 (8,57)
Rhinitis allergica	3 (8,57)
COPD	1 (2,85)
GERD	2 (5,71)
Hyperuricaemia	8 (22,85)
BPH	1 (2,85)
Hyperthyreosis	1 (2,85)
Hypothyreosis	2 (5,71)
Pszichiátriai kórkép	5 (14,28)

COPD = chronic obstructive pulmonary disease (krónikus obstruktív tüdőbetegség); GERD = gastroesophageal reflux disease (gastroesophagealis reflux betegség); BPH = benign prostatic hyperplasia (benignus prosztata hyperplasia)

Metabolikus szindróma 1.7.1. alfejezetben leírt definíció alapján 18 páciensnél (51,42%) fordult elő, emelkedett éhomi vércukorszint (≥ 100 mg/dL) szintén 18 páciensnél (51,42%), alacsony HDL-koleszterin szint (≤ 40 mg/dL) 12 páciensnél (34,28%), emelkedett triglicerid szint (≥ 150 mg/dL) 15 páciensnél (42,85%). (96) Tizenegy páciens (31,42%) állt antihipertenzív kezelés alatt, 6 páciens (17,14%) állt antihipertenzív és antidiabetikus kezelés alatt, 7 páciens (20%) állt antihipertenzív és statin kezelés és 3 páciens (8,57%) állt antihipertenzív, antidiabetikus és statin kezelés alatt. Ischaemiás szívbetegség diagnózisa 7 páciens (20%) esetében állt fenn,

ugyanakkor a baseline kardiológiai kivizsgálás során egy páciens esetében sem volt kontraindikált az IL-17 gátló biológiai terápia elkezdése.

21 páciens (60%) esetében találtunk emelkedett (>5mg/mL) CRP szinteket. Túlzott mértékű alkoholfogyasztás 1 páciens (2,85%) esetében fordult elő, aktuálisan 13 páciens (37,14%) dohányzott, korábban pedig 7 (20%).

4.3. Klinikai és laboratóriumi eredmények

A klinikai és laboratóriumi paraméterekben bekövetkező változásokat a 7. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: Interleukin-17 gátlóval kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek klinikai és laboratóriumi paramétereinek változása

Vizsgált paraméter	Kiindulási érték, median (IQR)	6 hónapos érték, median (IQR)	p-érték (Wilcoxon- próba)
Klinikai Paraméterek			
PASI (0-72)	18,00 (14-30)	0,0 (0-4)	<0,001
DLQI (0-30)	17,00 (10-27)	0,0 (0-1)	<0,001
EQ VAS	60,00 (50-80)	90,00 (85-98)	<0,001
Laboratóriumi Paraméterek			
CRP (mg/L)	6,60 (3,20-15,00)	4,00 (2,10-5,60)	<0,001
Sülyedés (mm/h)	17,00 (5-37)	7,00 (4-22)	0,004
HDL-koleszterin (mmol/L)	1,31 (1,16-1,53)	1,40 (1,25-1,60)	0,022
LDL-koleszterin (mmol/L)	3,69 (2,75-4,24)	3,19 (2,27-3,83)	0,004
Össz koleszterin (mmol/L)	5,40 (4,40-6,50)	5,26 (4,30-6,20)	0,161
Triglicerid (mmol/L)	1,52 (1,11-2,00)	1,50 (1,10-2,38)	0,116
Vércukor (mmol/L)	5,60 (4,80-6,30)	5,22 (4,70-6,40)	0,640
HbA1c (%)	5,45 (5,18-6,83)	5,66 (5,30-6,50)	0,682
GOT (U/L)	24,00 (19-35)	24,00 (18-28)	0,207
GPT (U/L)	24,00 (18-43)	24,00 (17-34)	0,011
GGT (U/L)	31,00 (21-65)	28,00 (20-60)	0,120

PASI=psoriasis area severity index (pikkelysömörös kiterjedési és súlyossági index); DLQI=dermatology life-quality index (bőrgyógyászati életminőségi mérce); EQ VAS=euroQol visual analogue scale (euroQol vizuális analóg skála); CRP=C-reaktív protein; HDL-koleszterin=high density lipoprotein-cholesterol (magas denzitású lipoprotein-koleszterin); LDL-koleszterin=low density lipoprotein-cholesterol (alacsony denzitású lipoprotein-koleszterin); HbA1c=hemoglobin A1c; GOT=glutamát-oxálacetát-aminotranszferáz; GPT=glutamát-piruvát-aminotranszferáz; GGT=gamma glutamil transzferáz; IQR=interquartile range (interquartilis tartomány)

Tizenhárom páciens (37,14%) részesült ixekizumab és 22 páciens (62,86%) részesült secukinumab terápiában. 6 hónapig tartó IL-17 gátló kezelés során a pikkelysömörös bőrtünetek, valamint az életminőség szignifikáns javulását tapasztaltuk (7a,b,c ábra). A PASI medián érték 18-ról 0-ra ($p<0,001$), a DLQI median érték 17-ről 0-ra ($p<0,001$) csökkent le, míg az EQ VAS median érték 60-ról 90-re nőtt ($p<0,001$). A bőr-, és ízületi tünetek drámai javulásához a gyulladási markerek (CRP és süllyedés) szignifikáns csökkenése társult. A median CRP érték 6,60 mg/L értékről 4,00 mg/L értékre ($p<0,001$) csökkent, a vérsüllyedés median értéke pedig 17,00 mm/h-ról 7,00 mm/h értékre ($p=0,004$). A szérum metabolikus paraméterei közül nem szignifikánsan ugyan, de javult az éhomi vércukor, az össz koleszterin, a triglicerid és GGT szintek. A transzamináz értékek (GOT és GPT) stabilak maradtak a 6 hónapos követési idő alatt. A kardioprotektív HDL-koleszterin szint szignifikánsan javult ($p=0,022$) median 1,31 mmol/L értékről 1,40 mmol/L értékre, míg az atherogén profilú LDL-koleszterin szint szignifikánsan csökkent ($p=0,004$) 3,69 mmol/L medián értékről 3,19 mmol/L median értékre. Elgondolkodtató, hogy azon betegek körében akik antidiabetikus kezelés alatt álltak a HgbA1c% értékek romlottak. Ennek magyarázata lehet a nem megfelelő diétázás.



7 (a)



7 (b)



7 (c)

7 (a, b, c). ábra: A kutatásban szereplő egyik páciens bőr-, és ízületi tüneteinek jelentős javulása látható. Az (a) ábrán a secukinumab terápia alkalmazása előtti kiterjedt bőrtüneteket (PASI: 46,2) és mozgás korlátozottságot, majd a kezelés 3. hónapjában készült képeket láthatjuk ugyanezen páciensről, akinél a terápia 100%-ban megszüntette a korábbi pikkelysömörös laesiókat (PASI: 0) (b) és javította az ízületi tüneteket (c)

(A képek a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika saját képanyagát képzik).

4.4. Az éreltrahang vizsgálat eredményei

Az arterialis IMT változásokat az 8. táblázat tartalmazza, a korra-illesztett egészséges nem pikkelysömörös egyének normális IMT értékének felső határát a 9. táblázat, a plakk disztribúciót pedig a 10. táblázat foglalja magába.

8. táblázat: Interleukin-17 gátló terápia hatása a súlyos pikkelysömörös páciensek arterialis IMT értékeire

Arterialis intima-media vastagság	Kiindulási állapot median (IQR)	6 hónapos követési idő median (IQR)	p-érték
Arterialis intima-media vastagság a jobb oldali carotis artériában (mm)	1,1 (1,0-1,3)	0,8 (0,6-0,9)	<0,001
Arterialis intima-media vastagság a bal oldali carotis artériában (mm)	1,1 (0,9-1,35)	0,7 (0,6-0,9)	<0,001
Arterialis intima-media vastagság a jobb oldali brachialis artériában (mm)	0,75 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,7)	<0,001
Arterialis intima-media vastagság a bal oldali brachialis artériában (mm)	0,8 (0,6-0,9)	0,5 (0,5-0,7)	<0,001
Arterialis intima-media vastagság a jobb oldali femoralis artériában (mm)	0,9 (0,8-1,05)	0,7 (0,5-0,9)	<0,001
Arterialis intima-media vastagság a bal oldali femoralis artériában (mm)	0,8 (0,6-1,1)	0,7 (0,5-0,8)	<0,001
Az összes artériában található nem-kalcifikált plakkok kumulatív területe (mm ²)	3,0 (1,8-6,4)	1,6 (1,1-7,5)	0,062

IQR=interquartile ranges (interquartilis tartomány)

9. táblázat: A korra-illesztett egészséges nem pikkelysömörös egyének normális IMT értékének felső határa (133)

Lokalizáció	35-39év	40-49év	50-59 év	≥60 év
Arteria carotis communis	0,6 mm	0,64 mm	0,71 mm	0,81 mm
Bifurcatio	0,83 mm	0,77 mm	0,85 mm	1,05 mm

10. táblázat: Plakk disztribúció a vizsgált artériákban

	Arteria carotis communis		Arteria brachialis		Arteria femoralis communis	
	Jobb	Bal	Jobb	Bal	Jobb	Bal
Nem-kalcifikált plakkok száma (N)	7	8	0	0	3	0
Kalcifikált plakkok száma (N)	4	4	0	0	1	3

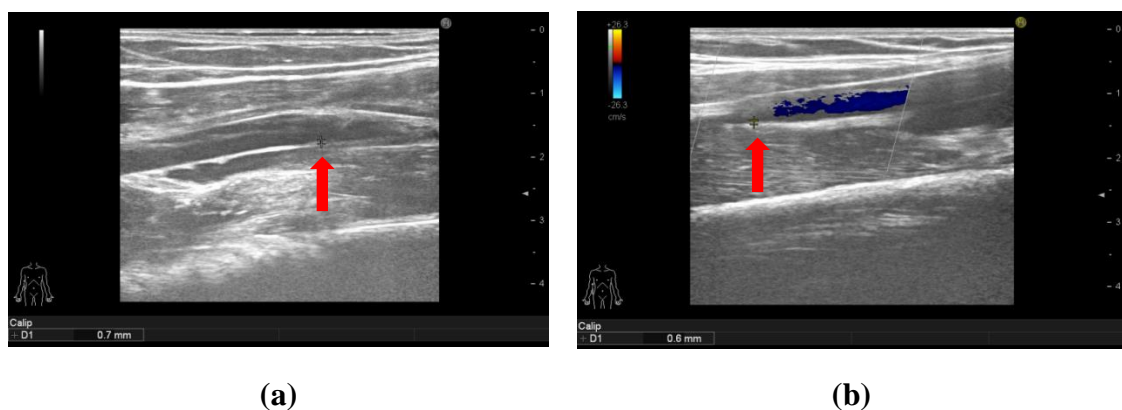
A vizsgált 31 páciens közül 22 esetében (71%) tapasztaltunk emelkedett cIMT értékeket az IL-17 gátló terápia elkezdése előtt a korra-illesztett egészséges, nem pikkelysömörös normál értékekhez képest.(133) Nem-kalcifikált plakkok az arteria carotis communisban 13 páciensnél fordult elő, míg a femoralis artériák esetében 2 páciensnél. Kalcifikált plakkok az arteria carotis communisban 7 páciensnél fordultak elő. A 7 páciens közül 2-nek az arteria femoralis communisban is voltak meszes plakkjai. 6 hónapos IL-17 gátló kezelés hatására az összes vizsgált érszakaszon az IMT értékek szignifikáns javulását tapasztaltuk, továbbá a nem-kalcifikált plakkok összesített területe is csökkent. A kalcifikált plakkok területe változatlan maradt. A jobb oldali cIMT median értéke 1,1 mm-ről 0,8 mm-re ($p<0,001$), a bal oldali cIMT median értéke 1,1 mm-ről 0,7 mm-re ($p<0,001$), a jobb oldali brachialis intima-media vastagság (brachial intima-media

thickness-bIMT) median értéke 0,75 mm-ről 0,6 mm-re ($p<0,001$), a bal oldali bIMT median értéke 0,8 mm-ről 0,5 mm-re ($p<0,001$), a jobb oldali fIMT median értéke 0,9 mm-ről 0,7 mm-re ($p<0,001$), a bal oldali fIMT median értéke 0,8 mm-ről 0,7 mm-re ($p<0,001$) csökkent. Az összes artériában található nem-kalcifikált plakkok kumulatív területe nem szignifikánsan ($p=0,062$), de javult 3 mm² median értékről 1,6 mm² median értékre.

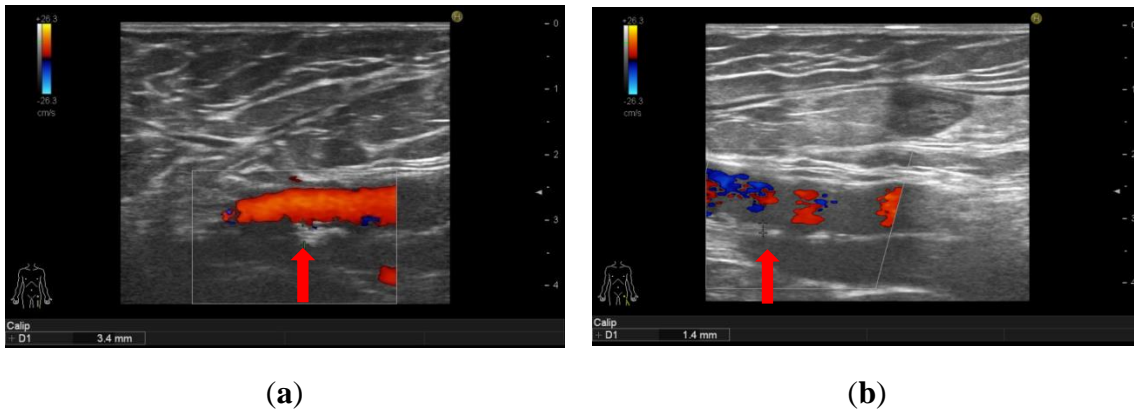
Az arterialis IMT értékek javulása a 8-11 (a,b) ábrákon látható. (134)



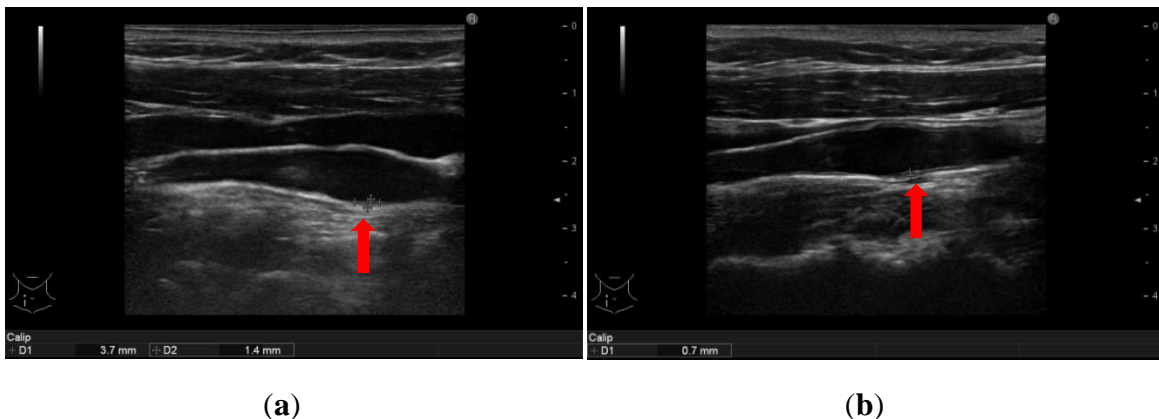
8. (a, b) ábra: Psoriasis vulgaris. Intima-media vastagság a jobb oldali arteria carotis communisban manifeszt atherosclerosis nélkül IL-17 gátló terápia előtt (a) és 6 hónappal később (b).



9. (a, b) ábra: Psoriasis vulgaris. Intima-media vastagság a jobb oldali arteria brachialis középső harmadában manifeszt atherosclerosis nélkül IL-17 gátló terápia előtt (a) és 6 hónappal később (b).



10. (a, b) ábra: Psoriasis vulgaris. Intima-media vastagság a bal oldali arteria femoralis communisban IL-17 gátló terápia előtt (a) és 6 hónappal később (b).



11. (a, b) ábra: Psoriasis vulgaris. Nem-kalcifikált plakk a jobb oldali arteria carotis communisban az IL-17 gátló terápia előtt (a). 6 hónappal később a plakk mérete ultrahanggal nem mérhető szint alá csökkent, így az intima-media vastagság értékét határoztuk meg (b)

Összehasonlítva a kalcifikált és nem-kalcifikált plakkokkal rendelkező artériákat szignifikáns eltéréseket találtunk mind a kiindulási, mind a 6 hónapos értékekben (11. táblázat). A nem-kalcifikált artériákban a kiindulási és 6 hónapos értékek megegyeztek, vagy alacsonyabbak voltak, mint a kalcifikált artériákban. Kiinduláskor bal oldali arteria femoralisban mért értékek szignifikánsabban alacsonyabbak voltak a nem-kalcifikált artériákban. A jobb és bal oldali carotisok és a bal femoralis artériák 6 hónapos értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a nem-kalcifikált artériákban. Az IL-17 gátló terápia hatására bekövetkező változások a nem-kalcifikált artériákban kifejezettebbek

voltak.

11. táblázat: A kalcifikált és nem-kalcifikált artériákban mérhető változások összehasonlítása IL-17 gátlóval kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek körében

Arterialis intima-media vastagság	Kalcifikált artériák		Nem-kalcifikált artériák		Kiindulási	6 hónapos követési idő
	Kiindulási median érték (IQR)	6 hónapos median érték (IQR)	Kiindulási median érték (IQR)	6 hónapos median érték (IQR)	p-érték (Mann Whitney U-teszt)*	p-érték (Mann Whitney U-teszt)*
Intima-media vastagság a jobb oldali arteria carotisban (mm)	1,2 (1,0-2,0)	1,0 (0,6-1,1)	1,1 (1,0-1,3)	0,8 (0,6-0,8)	0,385	0,044
Intima-media vastagság a bal oldali arteria carotisban (mm)	1,3 (1,3-1,5)	1,0 (0,8-1,1)	1,0 (0,9-1,3)	0,7 (0,6-0,8)	0,054	0,008
Intima-media vastagság a jobb oldali arteria brachialisban (mm)	0,9 (0,7-1,0)	0,6 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,6 (0,5-0,7)	0,200	0,452
Intima-media vastagság a bal oldali arteria brachialisban (mm)	0,8 (0,7-0,9)	0,5 (0,5-0,7)	0,8 (0,6-0,9)	0,5 (0,5-0,7)	0,747	0,939
Intima-media vastagság a jobb oldali arteria femoralisban (mm)	1,4 (0,8-2,2)	0,9 (0,6-1,2)	0,9 (0,8-1,0)	0,7 (0,5-0,9)	0,344	0,136
Intima-media vastagság a bal oldali arteria femoralisban	1,1 (0,9-2,9)	0,8 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,0)	0,6 (0,5-0,8)	0,033	0,037

(mm)						
Az összes artériában található nem-kalcifikált plakkok kumulatív területe (mm ²)	-	-	6,0 (n/a)	1,5 (n/a)	-	-

IQR=interquartile ranges (interquartilis tartományok); * $p \leq 0.05$; n/a = not applicable (nem alkalmazható)

4.4.1. Az éultrahang vizsgálat során mért paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban

Figyelembe véve a két IL-17 gátló terápia eltérő farmakokinetikáját és eltérő alkalmazási módját megvizsgáltuk, hogy az éultrahang vizsgálat során mért paraméterek vonatkozásában található-e eltérés a két gyógyszercsoportban. A secukinumabbal vagy ixekizumabbal kezelt páciensek éultrahangos vizsgálati eredményeit összevetve nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két gyógyszercsoport között.

4.5. A testösszetétel vizsgálat eredményei

A testösszetétel vizsgálat eredményei a 12. táblázatban láthatóak.

12. táblázat: Testösszetétel paraméterek változása IL-17 gátló terápia alatt álló súlyos pikkelysömörös páciensek körében

Vizsgált paraméterek	Kiindulási érték median (IQR)	6 hónapos érték median (IQR)	p-érték (Wilcoxon-teszt)
Testsúly (kg)	97,00 (75,70-111,00)	96,70 (77,40-112,20)	0,269
BMI (kg/m ²)	32,80 (27,14-37,97)	32,80 (27,21-38,18)	0,439
Zsírmentes testtömeg (kg)	55,20 (49,60-69,70)	54,60 (48,6-70,60)	0,895
FFMI (kg/m ²)	20,17 (18,76-21,88)	20,00 (18,32-22,46)	0,631
TBW (L)	40,60 (36,40-51,10)	40,60 (36,20-51,80)	1,000
Protein (kg)	10,80 (9,70-13,70)	10,70 (9,40-14,00)	0,741
Ásványi anyagok (kg)	3,67 (3,09-4,71)	3,61 (3,25-4,75)	0,405
Testzsír tömeg (kg)	33,30 (23,10-47,20)	33,30 (24,20-46,70)	0,548
BFMI (kg/m ²)	10,99 (7,87-17,22)	11,15 (8,08-17,86)	0,605
Testzsír százalék (%)	37,10 (28,90-47,60)	36,90 (29,00-47,30)	0,885
Vázizomtömeg (kg)	30,80 (27,30-39,10)	30,40 (26,40-40,50)	0,727
SMMI (kg/m ²)	11,21 (10,30-12,11)	11,09 (10,15-12,61)	0,556
ECW ratio	0,38 (0,38-0,39)	0,38 (0,38-0,39)	0,984
Fázisszög (°)	5,60 (5,00-6,00)	5,60 (5,30-6,10)	0,214
Zsigeri zsír terület (cm ²)	165,50 (115,20-229,20)	164,20 (110,70-220,80)	0,524
Teljes test sejtömeg (kg)	36,0 (32,20-45,20)	35,60 (31,20-46,60)	0,741
Csont ásványi anyag tartalom (kg)	3,06 (2,48-3,86)	2,95 (2,58-3,91)	0,561
ECW (L)	15,70 (13,90-19,80)	15,70 (13,90-19,50)	0,698
ICW (L)	25,10 (22,50-31,50)	24,90 (21,80-32,60)	0,709
InBody Score	65,0 (53,0-72,0)	65,0 (54,0-73,0)	0,777

BMI=body mass index (testtömeg index); FFMI=fat-free mass index (zsírmentes testtömeg index); TBW= total body water (teljes test víz); BFMI=body fat mass index (test zsír tömeg index); SMMI=skeletal muscle mass index (vázizom tömeg index); ECW ratio= extracellular water ratio (extracelluláris víz hányados); ECW=extracellular

water (extracelluláris víz); ICW=intracellular water (intracelluláris víz); IQR=interquartile range (interquartilis tartomány)

A 35 főből mindössze 3 páciensnek volt a BMI értéke a normál tartományban. 32 páciens (91,42%) túlsúlyos volt ($BMI > 25,0 \text{ kg/m}^2$), és 21 páciens (60%) merítette ki az obezitás fogalmát ($BMI > 30,0 \text{ kg/m}^2$). A teljes populációra nézve a testsúly kiindulási median értéke 97,00 (75,70–111,00) kg volt, a kiindulási median BMI érték pedig 32,80 (27,14–37,97) kg/m^2 . Az ECW hányados 5 páciens (14,28%) esetében volt emelkedett ($> 0,39$), míg $< 7^\circ$ -nál kisebb fázisszög 32 páciensnél (91,42%) volt mérhető. Hat hónapos IL-17 gátló terápiát követően a vizsgált testösszetétel paramétereiben nem találtunk szignifikáns eltérést. A vizsgálat során az alábbi paraméterek medián értékében találtunk mérsékelt csökkenést: testsúly, testzsír százalék, zsigeri zsír terület, teljes test sejt tömeg, zsírmentes test tömeg, FFMI és SMMI. A TBW, ECW hányados, fázis szög és teljes body score paraméterek median értéke változatlan maradt.

4.5.1. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása secukinumab vagy ixekizumab terápiával kezelt súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban

Összehasonlítottuk a vizsgálatban használt két IL-17 gátló terápia (secukinumab és ixekizumab) hatását a testösszetételre valamint a laboratóriumi paraméterekre. Mind a kiindulási, mind a 6 hónapos testösszetétel paramétereiben nem találtunk szignifikáns eltérést a két IL-17 gátló biológikum között. Laboratóriumi értékek vonatkozásában a kiindulási GPT érték volt szignifikánsan emelkedettebb az ixekizumab alcsoportban, ezen kívül egyéb szignifikáns eltérés nem mutatkozott.

4.5.2. Testösszetétel és laboratóriumi paraméterek összehasonlítása megelőzően TNF- α gátló vagy IL-12/23 gátló kezelésben részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek alcsoportjaiban

A kutatásunkban résztvevő nem bionatív súlyos pikkelysömörös pácienseink körében TNF- α gátló vagy IL-12/23 gátló kezelés előzte meg az IL-17 gátló terápiát. Megvizsgáltuk ezen korábban alkalmazott terápiák hatását a vizsgált laboratóriumi, valamint testösszetétel paraméterekre. 8 páciens (22,86%) részesült korábban TNF- α gátló, 15 páciens (42,86%) ustekinumab kezelésekben. 6 páciens (17,14%) részesült megelőzően szisztémás hagyományos kezelésben, 6 páciens (17,14%) pedig bionatív volt.

A statisztikai számítások azt igazolták, hogy az IL-17 gátló biológiai terápiát megelőző szisztémás kezelések nem befolyásolták a testösszetétel és laboratóriumi paraméterek IL-17 gátlók melletti alakulását.

4.5.3. A klinikai, testösszetétel és laboratóriumi paraméterek korrelációs vizsgálata

A Spearman-féle rangkorrelációs próba gyenge kapcsolatot mutatott a PASI és CRP változások között (0,133). Gyenge, fordított irányú korreláció igazolódott a CRP és HDL-koleszterin szint változások között (-0,21). Ezen értékeket a 13. táblázat tartalmazza.

13. táblázat: A klinikai és laboratóriumi paraméterekben bekövetkezett változások Spearman-féle rangkorrelációs próbája

	PASI (0-72) változás (N=35)	CRP (mg/L) változás (N=35)	Süllyedés (mm/h) változás (N=35)	HDL- koleszterin (mmol/L) változás (N=35)	LDL- koleszterin (mmol/L) változás (N=33)
PASI (0-72) változás (N=35)	-	0,133	0,006	-0,031	0,046
CRP (mg/L) változás (N=35)	-	-	0,424*	-0,210	0,054
Süllyedés (mm/h) változás (N=35)	-	-	-	-0,001	-0,007
HDL- koleszterin (mmol/L) változás (N=35)	-	-	-	-	-0,180
LDL- koleszterin (mmol/L) változás (N=33)	.	-	-	-	-

PASI=psoriasis area severity index (pikkelysömörös kiterjedési és súlyossági index); CRP=C-reaktív protein; HDL-koleszterin= high-density lipoprotein-cholesterol (magas denzitású lipoprotein-koleszterin); LDL-koleszterin= low-density lipoprotein-cholesterol (alacsony denzitású lipoprotein-koleszterin); * p <0,05.

5. MEGBESZÉLÉS

A pikkelysömörös meneteles fogalma alatt azt értjük, hogy a fennálló gyulladással milieau nemcsak a bőr-, valamint ízületi tünetek kialakulásáért felelős, hanem a szisztémás involváltságért is, vagyis a pikkelysömörhöz számos egyéb komorbiditás társulhat, mint a magasvérnyomás betegség, diabetes mellitus, dyslipidaemia és obezitás. (135) A kutatásunkba kifejezett bőrtünetekkel rendelkező, súlyos, terápia-rezisztens pikkelysömörös pácienseket vontunk be, így a fentebb említett kísérőbetegségek mindegyike előfordult vizsgálati populációnkban. A kardiovaszkuláris megbetegedések, valamint a pikkelysömör együttes előfordulását a közös immunpatomechanikai útvonallal magyarázhatjuk. A Th1 sejtek által termelt citokinek felelnek többek között az atherosclerotikus plakkok növekedésért, míg a Th17 sejtek által termelt citokinek az intraplakk angiogeneziséért és haemorrhagiáért. (31) Ha az erek endothelje megsérül, akkor a véralvadási kaskád aktiválódása révén a vér alakos elemei thrombus formálnak, amely méretétől függően részleges vagy teljes érelzáródást okozhat. A súlyos pikkelysömör fennállása évente mintegy körülbelül 11500 (95% CI=1169-24407) MACE kialakulásáért felel az Egyesült Államokban. (136) Magasvérnyomás betegség incidenciája is emelkedettebb pikkelysömörben, mint egészséges nem pikkelysömörös páciensek körében. A pikkelysömörös és hypertoniás pácienseknél 5-ször valószínűbb a monoterápia, 9,5-szer a kettős antihipertenzív kezelés, 16,5-szer valószínűbb a hármas kombinációs terápia és 19,5-szer valószínűbb a négyszeres kombinációs kezelés beállításának szükségessége, mint a nem pikkelysömörös hypertoniás betegek esetében. (29, 137) Vizsgálatunk során hasonló eredményre jutottunk, mint *Armstrong és mtsai.*: 8 páciens állt kettős, 2 páciens állt hármas és 1 páciens állt négyes antihipertenzív kezelés alatt. Mindezekből következik, hogy a súlyos, kezeletlen pikkelysömör átlagosan mintegy 5 évvel lerövidítheti a várható élettartamot. (138) Korábbi tanulmányok igazolták, hogy az IL-17 gátlók kedvezően befolyásolják a korai atherosclerosis indikátorait, az FMD és FAI értékeket. (58, 88) Kutatásunk során megvizsgáltuk az IL-17 gátló (secukinumab és ixekizumab) arterialis intima-media vastagságra gyakorolt hatását súlyos pikkelysömörös páciensek körében. Pácienseink többsége másod-, illetve harmadvonalú biológiai terápiaként részesült az IL-17 gátló kezeléseken. A bionatív, azaz megelőző biológiai terápiában nem részesülő, páciensek kiugróan magas PASI és DLQI értékekkel rendelkeztek.

Megelőzően minden páciensünk részesült a hagyományos szisztémás antipsoriaticus terápiák valamelyikében, azonban kezdeti inefektivitás, vagy később kialakult terápiás hatásvesztés miatt gyógyszerváltás volt szükséges. A vizsgálatban résztvevő páciensek a vizsgálatot megelőző 3 hónapban nem részesültek szisztémás kezelésben, így biztosítva a vizsgálat elindulásakor a megelőző szisztémás terápia teljes kiürülését a szervezetből, így pácienseink kifejezett bőr, és/vagy ízületi tünetekkel rendelkeztek. Hat hónapig tartó IL-17 gátló terápia hatására a bőrtünetek, az életminőség, valamint az artériás rendszer intima-media vastagságának (cIMT, bIMT, fIMT) szignifikáns javulását tapasztaltuk. Pácienseink felénél nem-kalcifikált plakk teher is fennállt, amely szintűgy javulást mutatott. A kezelés nem befolyásolta a kalcifikált plakkok méretét. Pácienseink kardiovaszkuláris rizikó szempontjából terheltnek tekinthetők, ugyanis a páciensek kiindulási cIMT értékei emelkedettebbek voltak, mint a korra-illesztett nem pikkelysömörös, egészséges kontroll csoport normál tartományának felső határa. Továbbá pácienseink túlnyomó részénél nem-kalcifikált plakkteher vagy manifesztálódott atherosclerosis volt megfigyelhető. (133) A vizsgálat során nyert eredmények magyarázatául szolgálhat az IL-17 gátló terápia indirekt hatása az érrendszerre, vagyis a szisztémás gyulladás mérséklésével az érfalban zajló gyulladás is mérséklődött. Továbbá állatkísérletes kutatások igazolták a TGF- β által indukált Th17 sejtek termelte IL-17A citokin részt vesz az atherosclerotikus plakk képződésben, beleértve a kollagénben gazdag rostos sapka kialakulását. Laboratóriumi körülmények között az IL-17A citokin a simaizom sejtek tenyészetében közvetlenül elősegítette az I-es típusú prokollagén expresszióját, következményesen a kollagén lerakódást. (139)

Kutatásunk során az IL-17 gátló kezelés hatására a PASI, DLQI és intima-media értékek szignifikáns javulásán túl a gyulladásos CRP paraméter, valamint a kardiprotektív HDL-koleszterin és az atherogén profilú LDL-koleszterin szintek szignifikáns javulását tapasztaltuk. További laboratóriumi vizsgálataink során az éhomi vércukor, az össz koleszterin, a triglicerid és a GGT értékek javulását tapasztaltuk. Az IL-17 gátló kezelés következtében kialakuló kedvező laboratóriumi változások részben a terápia indirekt hatásából következnek, azaz a szisztémás gyulladás mérséklődéséből. Állatkísérletek kimutatták az IL-17 gátlók direkt hatását a vér metabolikus és

gyulladásos paramétereire nézve. Anti-IL-17A antitest szignifikánsan javította az imiquimod által indukált gyulladásos folyamatokat, protein/lipid metabolizmust, míg a direktén adott IL-17A citokin rontotta ezen folyamatokat az NF-kB útvonalon keresztül. Anti-IL-17A antitest hatására a HDL-koleszterin, valamint albumin szintek javultak. (140, 141) Vizsgált populációkban 27 páciensnek (77,14%) volt $>100\text{cm}^2$ a zsigeri zsír területe, a maximális érték $292,8\text{cm}^2$ volt. Pikkelysömörös páciensek esetében a metabolikus szindróma és a szindrómát alkotó patológiás állapotok előfordulása magasabb, mint a nem psoriasisos populációban, sőt szoros összefüggés mutatható ki a pikkelysömör aktivitásával. Egy meta-analízis eredményei szerint a pikkelysömörös páciensek körében a metabolikus szindróma prevalenciája 30,3%, míg az egészséges kontrollcsoport esetében ez 21,7%. (142) *Langan és mtsai.* által végzett kutatásban a metabolikus szindróma az enyhe pikkelysömörös ($\text{BSA} \leq 2\%$) páciensek 32%-ánál fordult elő, a közepes súlyos ($\text{BSA} 3-10\%$) pikkelysömörös páciensek 36%-ánál, és súlyos pikkelysömörös ($>10\%$) páciensek 40%-ánál fordult elő. Pikkelysömörös páciensek körében az obezitás kockázata szoros összefüggést mutat a bőrtünetek súlyosságával: enyhe pikkelysömör esetén 14%-al, közepes súlyos tünetek esetén 34%-al és súlyos tünetek esetén 66%-al nő az obezitás rizikója. (143) A metabolikus szindróma progressziója, az abdominalis obezitás növekedése magában hordozza a kardiovaszkuláris események (szívinfarktus, stroke) rizikóját. (144) A WHO által 1995-ben megfogalmazott definíció alapján a mi vizsgálati csoportunkban 13 női páciensnek (37,14%) volt $>35\%$ BFP és 18 férfi (51,42%) páciensnek volt $>25\%$ BFP. (145) Az egészséges kaukázusi populációban mérhető átlag fázisszög az 7° . (124) A vizsgált populációnk 91,42%-nak volt 7° -nál kisebb a fázisszöge. A fázisszög az anyagcsere funkcióról, a tápellátásról ad információt, valamint a kondicionális állapot is objektíven megállapítható. A fázisszög, mint vitalitási index és az anyagcsere funkcionális biomarkereként jellemezhető. A fázisszög jellemzi a sejtmembránfunkciók bioelektromos korrelációját. A fázisszög mindig korai indikátora annak, hogy mi történik a sejtek szintjén, még mielőtt más értékek azt tükröznék. A testösszetétel paraméterek vonatkozásában 6 hónapig tartó IL-17 gátló kezelés során nem mutatkozott szignifikáns eltérés. A testösszetétel és laboratóriumi paraméterek vonatkozásában a két IL-17 gátló terápia között sem mutatkozott szignifikáns eltérés. Alcsoport analízisek

során a megelőző szisztémás biológiai terápiák nem befolyásolták szignifikánsan sem a testösszetétel, sem a laboratóriumi paramétereket.

5.1. Limitációk

Vizsgálatunk limitációi között megemlíthető az alacsony elemszám (35 fő), továbbá az, hogy egészséges, nem pikkelysömörös kontroll csoportot nem alakítottunk ki; pácienseink saját maguk kontrolljai is voltak.

A fél éves követési idő alatt a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából nem alakítottunk ki alcsoportokat a páciensek között. Pácienseinknél számos egyéb társbetegség is fennállt (magasvérnyomás, diabetes mellitus, dyslipidaemia), amik mind befolyásolhatják az artériás rendszer IMT értékeit, valamint a testösszetétel és laboratóriumi paramétereket. A páciensek életmódja és nem pikkelysömörös medikációja a vizsgálat teljes ideje alatt változatlan maradt, terápia módosítás vagy új terápia bevezetése nem történt meg. A kutatásba olyan pácienseket vontunk be, akiknél az egyéb gyógyszeres kezelések beállítása a vizsgálatunkat megelőzően legalább 1 évvel korábban történt.

Megelőzően minden páciensünk részesült a szisztémás antipszoriaticus terápiák valamelyikében, amik befolyásolhatják az IMT értékeket, valamint a testösszetétel és laboratóriumi paramétereket. A vizsgálatban résztvevő páciensek a vizsgálatot megelőző 3 hónapban nem részesültek szisztémás kezelésben, így biztosítva a vizsgálat elindulásakor a megelőző szisztémás terápia teljes kiürülését a szervezetből. Alcsoport analízises vizsgálatok nem igazolták a megelőző szisztémás terápiák torzító hatását.

Az atherosclerosis progressziója pontosabban meghatározható az endothelialis diszfunkció mérésével laboratóriumi vizsgálattal és/ vagy az áramlás-mediálta vazodilatáció (FMD) mérésével. Kutatásunk során csak érfal vastagág meghatározása történt ultrahang vizsgálat segítségével, az endothelialis diszfunkció mérését célzó vizsgálatok nem.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

- a) A bőrtünetekre kifejtett hatásával igazoltan effektív gyulladásgátló IL-17 gátló (ixekizumab és secukinumab) terápia miképpen hat az artériák falában az intima-media vastagsággal jellemezhető gyulladós folyamatokra? Mutat-e az intima-media vastagság változást a hatásos gyulladásgátló kezelés mellett?

Kutatásunk során megfigyeltük az IL-17 gátló biológiai terápiáknak (secukinumab és ixekizumab) a pikkelysömörös bőr-, és ízületi tünetekre, valamint az életminőségre gyakorolt kedvező hatásán túl, az artériás rendszerre gyakorolt jótékony hatását. Fél éven át tartó kezelés során a PASI, DLQI, EQ VAS mutatók, valamint az ultrahang vizsgálat során mért cIMT, bIMT, fIMT értékek szignifikáns javulását tapasztaltuk. A szisztémás gyulladás mérséklésével az IMT által jellemzett érfalban zajló gyulladás is mérséklődött (IMT javulás).

- b) Az IL-17 gátló (ixekizumab vagy secukinumab) terápia mellett észlelhető-e változás a páciensek szérum metabolikus és gyulladós paramétereiben? Észlelhető-e a pácienseknél bioelektromos impedancia módszerrel mérhető testösszetétel változás az IL-17 gátló kezelés mellett?

Vizsgálatunk során az IL-17 gátló biológiai terápiák nem eredményeztek szignifikáns eltéréseket a testösszetétel paraméterekben. Fél éven át tartó kezelés során a HDL-koleszterin, az LDL-koleszterin, a süllyedés és a CRP szintek szignifikáns javulását tapasztaltuk. Ezen változások az IL-17 gátlóknak a vizsgált paraméterekre gyakorolt direkt és indirekt hatásával igazolhatók. Indirekt hatásként a szisztémás gyulladás mérséklésével a szérum gyulladást jelző markerei is javultak (CRP, süllyedés, HDL-koleszterin). Továbbá állatkísérletes vizsgálatok igazolták az IL-17 citokin ellenes antitestek kedvező hatását a protein/lipid metabolizmusra az NF-kB útvonalon keresztül. (140, 141)

Az eddigi irodalmi adatokat, miszerint a Th17 sejtnak, illetve az általa termelt IL-17 citokinnek mind a psoriasis, az atherosclerosis és mind a metabolikus szindróma

patomechanizmusában szerepe van, illetve a „pikkelysömörös menetelés” (psoriatic march) elméletét ezen kutatás eredményei is sugallják. Ahhoz, hogy bebizonyosodjon az IL-17 gátló biológiai terápiák atherosclerosis progressziójára, szív- és érrendszeri betegségek, valamint metabolikus szindróma kialakulására, súlyos kardiovaszkuláris események kockázatára kifejtett jótékony hatása, további, nagyszámú vizsgálatokra van szükség.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

7.1. Magyar nyelvű összefoglalás

A széleskörű kutatások egyre inkább rávilágítanak a pikkelysömör és a különböző kardiometabolikus kórállapotok közötti kapcsolatra. Ezen betegségek közös patomechanizmusának pontosabb megismerésével lehetőség nyílik a pikkelysömörös betegek célzott és komplex terápiájára. Jelenleg a pikkelysömör fő patomechanizmusának vélt IL-23/Th17 útvonal egyre mélyrehatóbb ismerete és a pikkelysömör társbetegségeiben betöltött szerepének további vizsgálatai nagy jelentőséggel bírnak a terápiák fejlődésében, és ezáltal e betegcsoport életminőségében. Kutatásunk során az IL-23/Th17 útvonal terápiás befolyásolásával vizsgáltuk súlyos pikkelysömörös páciensek körében a kardiometabolikus állapot változását.

Fél éves IL-17 gátló terápia a bőrtüneteken és életminőségen kívül szignifikánsan javította az artériás rendszer intima-media vastagságát. További nagy elemszámú és egyéb képző modalitást is felhasználó vizsgálatok szükségesek az IL-17 gátló kezelések kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatásának vizsgálatára súlyos pikkelysömörös páciensek körében, valamint a pikkelysömörös páciensek kardiovaszkuláris szűrésére irányuló szakmai irányelvek előkészítéséhez.

Vizsgálatunk során a fél éves IL-17 gátló terápia súlyos pikkelysömörös páciensek körében nem eredményezett szignifikáns változást a testösszetétel paramétereiben. Ugyanakkor a vér gyulladáshoz és metabolikus paramétereiben megfigyelhető javulások kedvező hatást gyakorolhatnak a pikkelysömörhöz társult egyéb kísérőbetegségekre, valamint a páciens kardiometabolikus státuszára. Ez a hatás kifejezettebb súlyos pikkelysömörös páciensek körében, ahol a metabolikus szindróma is nagyobb eséllyel jelen van. Ezeket a betegeket magasabb kardiovaszkuláris kockázatú csoportként lehet azonosítani.

Kutatásunk és a nemzetközi irodalom is rávilágít a pikkelysömörös betegek megfelelő edukációjának fontosságára, hiszen ezen összefüggések a betegek jelentős része előtt nem ismert. A megfelelő betegellátáshoz interdiszciplináris együttműködés szükséges a bőrgyógyász, belgyógyász és kardiológus szakorvosok között. Hangsúlyozni kell a prevenció, a már kialakult társbetegség esetében a terápia jelentőségét is.

7.2. Angol nyelvű összefoglalás, Summary

Latest research is increasingly highlighting the association between psoriasis and various cardiometabolic conditions. With a more accurate understanding of the common self-reinforcing pathomechanism of these diseases, it is possible to conduct a targeted and complex therapy of patients with psoriatic disease. Based on the recent literature the IL-23/Th17 axis is the main corner stone in the pathomechanism of psoriasis disease. Further studies, examining its role also in the development of comorbid disorders among psoriatic patients have a great importance in the development of therapies and thus in the quality of life of this patient group. In our research work, while targeting the IL-23/Th17 axis, the alterations of the cardiometabolic status of patients with severe psoriatic disease were investigated.

In our prospective, self-controlled study after a half year long anti-IL-17 treatment significant ameliorations of the patients' skin symptoms, quality of life and arterial intima-media thicknesses were observed. Further studies with a large number of patients and with the usage of other imaging modalities are needed to investigate the effect of IL-17 inhibitor treatments on cardiovascular morbidity and mortality among patients with severe psoriatic disease and to prepare guidelines for these patients' cardiologic screening, as they are at increased risk of MACEs.

IL-17 inhibitor therapy in patients with severe psoriatic disease does not lead to significant changes in weight or body-composition parameters. However, improvements that we have seen in lipid and inflammatory parameters during anti-IL-17 treatment might have a beneficial effect on comorbidities, especially on the patients' cardiometabolic status. This may be more meaningful in severe psoriatic patients who also have metabolic syndrome. These patients could be identified as a group with higher cardiovascular risk. Regarding the efficacy of IL-17 inhibitor biologicals, further investigations should be performed on high-risk obese patient groups with metabolic syndrome.

Our research work and the international literature also highlight the importance of adequate education for patients with psoriatic disease, as these associations are not known to a significant part of patients. Interdisciplinary collaborations with internists

and cardiologists are required for appropriate patient care. It is also necessary to emphasize the importance of prevention and therapy in the case of already established comorbidities.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis In Psoriasis - A Systemic Disease. Intech, Rijeka, 2012: 57-68.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. (2013) Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 133(2):377-385.
3. Poor AK, Sardy M, Cserni T, Brodszky V, Hollo P, Gulacsi L, Remenyik E, Szegedi A, Rencz F, Pentek M. (2018) [Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary]. *Orv Hetil*, 159(21):837-846.
4. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, Gottlieb AB, Gisondi P, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. (2019) Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*, 80(1):251-265.e219.
5. Boehncke W-H, Schön MP. (2015) Psoriasis. *Lancet*, 386(9997):983-994.
6. Kárpáti S GR, Kemény L, Remenyik É, Sárdy M. *Bőrgyógyászat és venerológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2020: 349-359.
7. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. (2016) Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis (Auckland, NZ)*, 6:7-32.
8. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. (2013) A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv Skin Wound Care*, 26(6):271-284; quiz 285-276.
9. Onsun N, Arda Ulusal H, Su O, Beycan I, Biyik Ozkaya D, Senocak M. (2012) Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment. *Eur J Dermatol*, 22(1):117-120.
10. Kim JE, Cho DH, Kim HS, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. (2007) Expression of the corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin axis in the various clinical types of psoriasis. *Exp Dermatol*, 16(2):104-109.
11. Farkas A, Kemény L. (2010) Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol*, 162(4):711-716.
12. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, Fan X, Zhang X. (2009) Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(2):132-137.

13. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. (2009) Psoriasis. *N Engl J Med*, 361(5):496-509.
14. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Dauden E, Gisondi P, Iversen L, Kemeny L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. (2011) Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 303(1):1-10.
15. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N. (2015) European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(12):2277-2294.
16. Maejima H, Taniguchi T, Watarai A, Katsuoka K. (2010) Evaluation of nail disease in psoriatic arthritis by using a modified nail psoriasis severity score index. *Int J Dermatol*, 49(8):901-906.
17. Puche-Larrubia M, Ladehesa-Pineda L, Gómez-García I, Font-Ugalde P, Escudero-Contreras A, Collantes-Estévez E, López-Medina C. (2021) Impact of the number of comorbidities on the outcome measures and on the retention rate of the first anti-TNF in patients with Ankylosing Spondylitis. Two-year follow-up in REGISPONSER-AS. *Semin Arthritis Rheum*:151938.
18. Sun C, Qi X, Yang Y, Lei L, Gao L, Guo H. (2022) Importance of baseline musculoskeletal ultrasound findings in the prognosis of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 41(3):847-857.
19. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. (2017) Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*, 76(3):377-390.
20. Morrow T, Felcone LH. (2004) Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnol Healthc*, 1(4):24-29.
21. Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, Borg E, Warren RB. (2019) Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-

- 23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*, 14(8):e0220868.
22. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. (2016) Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol*, 27(3):209-215.
23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins A patológia alapjai. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014: 383-426.
24. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. (2017) Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med*, 56(13):1613-1619.
25. Salahadeen E, Torp-Pedersen C, Gislasen G, Hansen PR, Ahlehoff O. (2015) Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(5):1002-1005.
26. Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, Ståhle M. (2015) Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol*, 95(7):809-815.
27. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. (2015) Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol*, 135(9):2189-2197.
28. Feldman SR, Hur P, Zhao Y, Tian H, Wei Z, Wang X, Herrera V. (2018) Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. *Dermatol Online J*, 24(10): 13030/qt2m18n6vj
29. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. (2011) Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One*, 6(3):e18227-e18227.
30. Boehncke W-H. (2018) Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*, 9:579-579.
31. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. (2020) The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(8):1695-1706.
32. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. (2011) The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*, 20(4):303-307.

33. Falk E. (2006) Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 47(8 Suppl):C7-12.
34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9):1135-1143.
35. Cattaruzza M, Guzik TJ, Słodowski W, Pelvan A, Becker J, Halle M, Buchwald AB, Channon KM, Hecker M. (2004) Shear Stress Insensitivity of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression as a Genetic Risk Factor for Coronary Heart Disease. *Circ Res*, 95(8):841-847.
36. Ross R. (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2):115-126.
37. Libby P. (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917):868-874.
38. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, Balato A. (2018) Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol*, 9:1668.
39. Zhang M, Cai ZR, Zhang B, Cai X, Li W, Guo Z, Ma L. (2014) Functional polymorphisms in interleukin-23 receptor and susceptibility to coronary artery disease. *DNA Cell Biol*, 33(12):891-897.
40. Choudhary S, Patel R, Pradhan D, Deval R, Singh H, Thomas G, Jain AK. (2020) Psoriasis and cardiovascular disorders: association or epiphenomenon? Meta-analysis of observational studies. *3 Biotech*, 10(3):104.
41. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, Sreenivas V. (2016) Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 82(5):510-518.
42. Mehta NN, Li K, Szapary P, Krueger J, Brodmerkel C. (2013) Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *J Transl Med*, 11:194.
43. Siddiqi HK, Ridker PM. (2018) Psoriasis and Atherosclerosis. *Circ Res*, 123(11):1183-1184.
44. Piros É A, Szilveszter B, Vattay B, Maurovich-Horvat P, Szalai K, Dósa E, Merkely B, Holló P. (2021) Novel anti-inflammatory therapies to reduce cardiovascular burden of psoriasis. *Dermatol Ther*, 34(1):e14721.

45. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. (2007) Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*, 115(4):459-467.
46. Jokai H, Szakonyi J, Kontar O, Marschalko M, Szalai K, Karpati S, Hollo P. (2013) Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 69(4):523-529.
47. Evensen K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad A-L, Russell D. (2014) Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis*, 237(2):499-503.
48. Sosnowski C, Pasiński T, Janeczko-Sosnowska E, Szulczyk A, Dabrowski R, Woźniak J, Sumiński A, Rużyło W. (2007) Femoral rather than carotid artery ultrasound imaging predicts extent and severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol*, 65(7):760-766; discussion 767-768.
49. Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Cimponeriu A, Protogerou AD, Kanakakis J, Stamatelopoulos SF. (2005) Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging*, 21(5):495-501.
50. Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, Perez-Hortet C, Arias-Santiago S, Martin-Rodriguez JL, Schoendorff-Ortega C, Gonzalez-Calvin JL. (2019) Femoral artery ultrasound for improving the detection of atherosclerosis in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 80(3):784-786.
51. Fang N, Jiang M, Fan Y. (2016) Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(20):e3576.
52. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, Ubilla B, Remuzgo-Martínez S, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Hernández JL, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. (2016) Anti-tumor necrosis factor- α therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol*, 43(11):1267-1272.
53. Groenendyk JW, Shukla P, Dey AK, Elnabawi YA, Aksentijevich M, Choi H, Genovese LD, Harrington CL, Natarajan B, Goyal A, Reddy AS, Rodante J, Kabbany MT, Sadek A, Al Najafi M, Playford MP, Joshi AA, Ahlman MA, Gelfand JM,

- Bluemke DA, Mehta NN. (2019) Association of aortic vascular uptake of (18)FDG by PET/CT and aortic wall thickness by MRI in psoriasis: a prospective observational study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46(12):2488-2495.
54. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. (2019) Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *Int J Mol Sci*, 20(23):5989.
55. Wong CX, Sun MT, Odutayo A, Emdin CA, Mahajan R, Lau DH, Pathak RK, Wong DT, Selvanayagam JB, Sanders P, Clarke R. (2016) Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 9(12):e004378.
56. Iacobellis G, Bianco AC. (2011) Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*, 22(11):450-457.
57. Bacaksiz A, Tasal A, Sevgili E, Erdogan E, Onsun N, Sonmez O, Topukcu B, Asoglu E, Goktekin O. (2014) Epicardial fat thickness in patients with psoriasis vulgaris. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 42(1):47-54.
58. Elnabawi YA, Oikonomou EK, Dey AK, Mancio J, Rodante JA, Aksentijevich M, Choi H, Keel A, Erb-Alvarez J, Teague HL, Joshi AA, Playford MP, Lockshin B, Choi AD, Gelfand JM, Chen MY, Bluemke DA, Shirodaria C, Antoniadis C, Mehta NN. (2019) Association of Biologic Therapy With Coronary Inflammation in Patients With Psoriasis as Assessed by Perivascular Fat Attenuation Index. *JAMA Cardiol*, 4(9):885-891.
59. Kivelevitch D, Schussler Jeffrey M, Menter A. (2017) Coronary Plaque Characterization in Psoriasis. *Circulation*, 136(3):277-280.
60. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. (2005) Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 52(2):262-267.
61. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, Lasthein S, Lindhardsen J, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen PR. (2015) Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(6):1128-1134.

62. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. (2018) Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32(9):1492-1498.
63. Prussick R, Prussick L, Nussbaum D. (2015) Nonalcoholic Fatty liver disease and psoriasis: what a dermatologist needs to know. *J Clin Aesthet Dermatol*, 8(3):43-45.
64. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, Girolomoni G, Naldi L. (2013) Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27(1):e30-41.
65. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorantes G, Atakan N, Reitamo S, Ohannesson A, Mork NJ, Clarke P, Pfister P, Paul C. (1999) Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol*, 141(2):283-291.
66. Crowley J, Thaci D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, Day RM, Chen R, Shah K, Ferrandiz C, Cather JC. (2017) Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*, 77(2):310-317.e311.
67. Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, Bilgili SG, Celik HT, Takci Z, Balahoroglu R, Calka O. (2013) The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology*, 227(2):103-108.
68. Lebwohl M. (2003) Psoriasis. *Lancet*, 361(9364):1197-1204.
69. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. (2017) Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 176(4):890-901.
70. Tan E, Baker C, Foley P. (2013) Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol*, 54(4):259-263.

71. Sigurdardottir G, Ekman AK, Stahle M, Bivik C, Enerback C. (2014) Systemic treatment and narrowband ultraviolet B differentially affect cardiovascular risk markers in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 70(6):1067-1075.
72. Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakioti P, Potockova J, Arenberger P, Kraml P. (2017) Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: Results of a pilot study. *J Dermatol*, 44(4):363-369.
73. Marra M, Campanati A, Testa R, Sirolla C, Bonfigli AR, Franceschi C, Marchegiani F, Offidani A. (2007) Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 20(4):731-736.
74. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Hardt K, Diehl S, Fichtlscherer S, Thaçi D, Boehncke WH. (2011) Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(10):1187-1193.
75. Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, Armesto S, Ubilla B, Mijares V, Dierssen-Sotos T, Corrales A, Gonzalez-Lopez MA, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. (2016) Anti-TNF-alpha therapy reduces retinol-binding protein 4 serum levels in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(1):92-95.
76. Wu JJ, Poon KY, Bebachuk JD. (2013) Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 12(8):899-903.
77. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, Damiani A, Sandroni L, Rosa L, Benedetti A, Offidani A. (2013) The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*, 48(7):839-846.
78. Nakao M, Nakamura K, Fukasawa T, Shida R, Ito A, Ichimura Y, Takahashi T, Mitsui A, Yoshizaki A, Shibata S, Kamata M, Araki M, Watanabe R, Sato S, Asano Y. (2019) Assessment of endothelial function during the loading phase of infliximab in psoriasis: a potential predictor of its drug survival. *Int J Dermatol*, 58(1):54-59.
79. Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin MC. (2013) Effects of the tumor necrosis factor- α antagonist adalimumab on arterial inflammation

assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6(1):83-90.

80. Eder L, Joshi AA, Dey AK, Cook R, Siegel EL, Gladman DD, Mehta NN. (2018) Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol*, 70(3):408-416.

81. Hjuler KF, Bottcher M, Vestergaard C, Botker HE, Iversen L, Kragballe K. (2016) Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 152(10):1114-1121.

82. Bissonnette R, Harel F, Krueger JG, Guertin MC, Chabot-Blanchet M, Gonzalez J, Maari C, Delorme I, Lynde CW, Tardif JC. (2017) TNF-alpha Antagonist and Vascular Inflammation in Patients with Psoriasis Vulgaris: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol*, 137(8):1638-1645.

83. Bergstrom U, Jovinge S, Persson J, Jacobsson LTH, Turesson C. (2018) Effects of Treatment with Adalimumab on Blood Lipid Levels and Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Ther Res Clin Exp*, 89:1-6.

84. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. (2021) Psoriasis. *Lancet*, 397(10281):1301-1315.

85. Ikonomidis I, Papadavid E, Makavos G, Andreadou I, Varoudi M, Gravanis K, Theodoropoulos K, Pavlidis G, Triantafyllidi H, Moutsatsou P, Panagiotou C, Parissis J, Iliodromitis E, Lekakis J, Rigopoulos D. (2017) Lowering Interleukin-12 Activity Improves Myocardial and Vascular Function Compared With Tumor Necrosis Factor- α Antagonism or Cyclosporine in Psoriasis. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10(9):e006283.

86. Kim BS, Lee WK, Pak K, Han J, Kim GW, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim SJ. (2019) Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: Feasibility study using (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *J Am Acad Dermatol*, 80(5):1322-1331.

87. Ng CY, Tzeng IS, Liu SH, Chang YC, Huang YH. (2018) Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol*, 45(3):309-313.

88. von Stebut E, Reich K, Thaci D, Koenig W, Pinter A, Korber A, Rassaf T, Waisman A, Mani V, Yates D, Frueh J, Sieder C, Melzer N, Mehta NN, Gori T. (2019) Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*, 139(5):1054-1062.
89. Makavos G, Ikonomidis I, Andreadou I, Varoudi M, Kapniari I, Loukeri E, Theodoropoulos K, Pavlidis G, Triantafyllidi H, Thymis J, Parissis J, Tsoumani M, Rafouli-Stergiou P, Katsimbri P, Papadavid E. (2020) Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis. *Can J Cardiol*, 36(1):100-111.
90. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, Rodante J, Harrington CL, Teague HL, Baumer Y, Keel A, Playford MP, Sandfort V, Chen MY, Lockshin B, Gelfand JM, Bluemke DA, Mehta NN. (2019) Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*, 115(4):721-728.
91. Yamazaki F, Takehana K, Tamashima M, Okamoto H. (2019) Improvement in abnormal coronary arteries estimated by coronary computed tomography angiography after secukinumab treatment in a Japanese psoriatic patient. *J Dermatol*, 46(2):e51-e52.
92. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi G, Ortolan A, Frallonardo P, Faggin E, Plebani M, Zaninotto M, Lorenzin M, Pauletto P, Doria A. (2014) Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine*, 81(5):421-425.
93. Mazzocchi G, Notarsanto I, de Pinto GD, Dagostino MP, De Cata A, D'Alessandro G, Tarquini R, Vendemiale G. (2010) Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med*, 5(6):495-500.
94. Toussirot E, Aubin F, Dumoulin G. (2014) Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol*, 5:368.
95. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM. (2011) Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*, 124(8):775.e771-776.

96. Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. (2018) Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 64(4):368-373.
97. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. (2017) Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*, 76(3):393-403.
98. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. (2018) Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*, 102(1):13-33.
99. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. (2018) Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 78(2):315-322.e311.
100. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. (2013) Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*, 68(4):654-662.
101. Jin Y, Zhang F, Yang S, Kong Y, Xiao F, Hou Y, Fan X, Zhang X. (2008) Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *J Dermatol Sci*, 52(2):123-129.
102. Tupikowska-Marzec M, Kolačkov K, Zdrojowy-Welna A, Słoka NK, Szepietowski JC, Maj J. (2019) The Influence of FTO Polymorphism rs9939609 on Obesity, Some Clinical Features, and Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Patients with Psoriasis. *BioMed Res Int*, 2019:7304345.
103. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, Schäffler A. (2019) IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*, 10:3096.
104. Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, Han X, Peng Y, Chen X, Shen L, Qiu D, Li Z, Ma X. (2011) Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol*, 166(2):281-290.
105. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. (2017) Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J Clin Med*, 6(7).
106. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. (2009) Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*, 51(4):758-764.

107. Shin JH, Shin DW, Noh M. (2009) Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol*, 77(12):1835-1844.
108. Gerdes S, Pinter A, Biermann M, Papavassilis C, Reinhardt M. (2019) Adiponectin levels in a large pooled plaque psoriasis study population. *J Dermatol Treat*, 31(5):1-4.
109. Baran A, Flisiak I, Jaroszewicz J, Świdorska M. (2015) Effect of psoriasis activity on serum adiponectin and leptin levels. *Postepy Dermatol Alergol*, 32(2):101-106.
110. Paiva-Lopes MJ, Batuca JR, Gouveia S, Alves M, Papoila AL, Alves JD. (2020) Antibodies towards high-density lipoprotein components in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 312(2):93-102.
111. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, De la Cueva Dobao P, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL, Alsina M, López-Estebanz JL, Ferrán M, Peral F, Torrado R, Rivera R, Jiménez-Puya R, Mendiola MV, Ferrándiz C. (2014) Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(7):907-914.
112. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP. (2011) Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25 Suppl 2:12-18.
113. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. (2017) Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci*, 354(2):172-181.
114. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, Chimenti S. (2008) Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res*, 57(4):290-295.
115. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. (2013) Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*, 168(5):1124-1127.

116. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, Solomon JA, Goldblum O, Zhao F, Mallbris L. (2018) Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol*, 79(1):104-109.e108.
117. Wang HN, Huang YH. (2020) Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. *Ther Adv Chronic Dis*, 11:2040622320944777.
118. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. (2019) Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(3):533-541.
119. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. (2004) Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 23(5):1226-1243.
120. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*, 36(1):49-64.
121. Buch E, Bradfield J, Larson T, Horwich T. (2012) Effect of bioimpedance body composition analysis on function of implanted cardiac devices. *Pacing Clin Electrophysiol*, 35(6):681-684.
122. Damjanovich S, Fidy J, Szöllösi J. *Orvosi Biofizika*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2007:148.
123. Kellermayer M. *Orvosi Fizikai és Statisztikai Gyakorlatok*. PrintPix Nyomda és Grafikai Stúdió, Budapest, 2012:21.1-21.8.
124. Kumar S, Dutt A, Hemraj S, Bhat S, Manipadybhima B. (2012) Phase Angle Measurement in Healthy Human Subjects through Bio-Impedance Analysis. *Iran J Basic Med Sci*, 15(6):1180-1184.
125. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior J-C, Pirlich M, Scharfetter H, M.W.J Schols A, Pichard C. (2004) Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*, 23(6):1430-1453.

126. Prasad A, Roy M. (2020) Bioimpedance analysis of vascular tissue and fluid flow in human and plant body: A review. *Biosystems Eng*, 197:170-187.
127. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. (2017) Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. *Actas Dermosifiliogr*, 108(10):911-917.
128. EuroQol Group. (1990) EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16(3):199-208.
129. Finlay AY, Khan GK. (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 19(3):210-216.
130. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS. (2012) Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 34(4):290-296.
131. Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH. (2006) Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med*, 11(2):123-130.
132. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. (2018) S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *JDDG: J Dtsch Dermatol Ges*, 16(5):645-669.
133. Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R. (2008) Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*, 21(2):112-116.
134. Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Szalai K, Galajda N, Szilveszter B, Dósa E, Merkely B, Holló P. (2021) Impact of Interleukin-17 Inhibitor Therapy on Arterial Intima-media Thickness among Severe Psoriatic Patients. *Life*, 11(9):919.

135. Hu SC, Lan CE. (2017) Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*, 18(10):2211.
136. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. (2013) Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*, 2(2):e000062.
137. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. (2013) The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*, 31(3):433-442; discussion 442-433.
138. Siegel D, Devaraj S, Mitra A, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Jialal I. (2013) Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 44(2):194-204.
139. Gisterå A, Robertson AK, Andersson J, Ketelhuth DF, Ovchinnikova O, Nilsson SK, Lundberg AM, Li MO, Flavell RA, Hansson GK. (2013) Transforming growth factor- β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway. *Sci Transl Med*, 5(196):196ra100.
140. Huang LH, Zinselmeyer BH, Chang CH, Saunders BT, Elvington A, Baba O, Broekelmann TJ, Qi L, Rueve JS, Swartz MA, Kim BS, Mecham RP, Wiig H, Thomas MJ, Sorci-Thomas MG, Randolph GJ. (2019) Interleukin-17 Drives Interstitial Entrapment of Tissue Lipoproteins in Experimental Psoriasis. *Cell Metab*, 29(2):475-487.e477.
141. Al-Harbi NO, Nadeem A, Al-Harbi MM, Zoheir KMA, Ansari MA, El-Sherbeeney AM, Alanazi KM, Alotaibi MR, Ahmad SF. (2017) Psoriatic inflammation causes hepatic inflammation with concomitant dysregulation in hepatic metabolism via IL-17A/IL-17 receptor signaling in a murine model. *Immunobiology*, 222(2):128-136.
142. Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, Khan MK, Lall R, Ramesh V, Puri P, Jain AK, Thomas G. (2020) The Association of Metabolic Syndrome and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 20(5):703-717.
143. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. (2012) Prevalence of metabolic syndrome in patients with

psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*, 132(3 Pt 1):556-562.

144. Choi D, Choi S, Son JS, Oh SW, Park SM. (2019) Impact of Discrepancies in General and Abdominal Obesity on Major Adverse Cardiac Events. *J Am Heart Assoc*, 8(18):e013471.

145. WHO Expert Committee. (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854:1-452.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓ JEGYZÉKE

9.1. Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

Szakmailag lektorált folyóiratban megjelent közlemények:

- Piros ÉA, Szilveszter B, Vattay B, Maurovich-Horvat P, Szalai K, Dósa E, Merkely B, Holló P. (2020) Novel anti-inflammatory therapies to reduce cardiovascular burden of psoriasis. *Dermatol Ther*, 34(1):e14721.
DOI: 10.1111/dth.14721 (IF:2,851)
- Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Wikonkál N, Miheller P, Horváth M, Holló P. (2021) Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. *Life*, 11(6):535.
<https://doi.org/10.3390/life11060535> (IF:3,817)
- Piros ÉA, Szabó Á, Rencz F, Brodszky V, Szalai K, Galajda N, Szilveszter B, Dósa E, Merkely B, Holló P. (2021) Impact of interleukin-17 inhibitor therapy on arterial intima-media thickness among severe psoriatic patients. *Life*, 11(9):919.
<https://doi.org/10.3390/life11090919> (IF:3,817)

9.2. Az értekezés témájához közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

Szakmailag lektorált folyóiratban megjelent közlemények:

- Piros ÉA, Kun E, Hersényi K, Jókai H, Holló P. Psoriasisban szenvedő páciensek betegségterhei (Burden of disease among psoriatic patients). (2020) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 96(1):27-34.
DOI: 10.7188/bvsz.2020.96.1.3

- Holló P, Piros ÉA, Gyulai R. A psoriasis új terápiás lehetőségei (New therapeutic options in psoriasis). (2021) *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*, 97(5):245-250.
DOI: 10.7188/bvsz.2021.97.5.2
- Piros ÉA, Cseprekál O, Görög A, Hidvégi B, Medvecz M, Szabó Zs, Olajos F, Barabás E, Galajda N, Miheller P, Holló P. Seroconversion after anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccinations among moderate-to-severe psoriatic patients receiving systemic biologicals—Prospective observational cohort study. (2022) *Dermatologic Therapy*, 35(5):e15408.
DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.15408> (IF:2,851)

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok témavezetőmnek és mentoromnak, Prof. Dr. Holló Péter Igazgató Úrnak. Hálás vagyok mindazért a figyelemért és energiáért, amit közös munkánk során rám fordított. Személye, látásmódja nem pusztán a kutatás és az orvostudomány terén, de emberileg is példaértékű számomra. Köszönöm, hogy segítségével számos konferencián mélyíthettem tudásomat és mutathattam be közös kutatásaink eredményeit. A tudományos fórumok pezsgő és innovatív légköre felbecsülhetetlen motivációt jelentett kutatásaink során.

Hálás köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika Psoriasis Munkacsoportjának, név szerint Prof. Dr. Wikonkál Norbertnek, Dr. Hidvégi Bernadett docens nőnek, Dr. Medvecz Márta docens nőnek, Dr. Görög Anna adjunktus nőnek, Dr. Szakonyi József főorvos úrnak, Dr. Lőrincz Kende adjunktus úrnak, Dr. Gergely Hunornak és Dr. Bognár Péternek a közös munka alatt nyújtott segítségükért és támogatásukért. Köszönettel tartozom Dr. Miheller Pál docens úrnak a testösszetétel vizsgálatban nyújtott segítségéért, hogy a testösszetétel felmérésekhez biztosította számunkra az InBody 770-es analizátorának használatát. Hálával tartozom Dr. Szalai Klárának az ultrahang vizsgálatokban nyújtott segítségéért.

Tudományos munkánk nem jöhetett volna létre Dr. Rencz Fanni és Prof. Dr. Brodszky Valentin biostatistikai elemzésben nyújtott segítsége nélkül. Köszönöm, hogy mindig készséggel és maximális odafigyeléssel válaszoltak egyre bővülő kérdéseinkre és segítettek eredményeink interpretálásában.

Köszönettel tartozom Klinikánk valamennyi szakdolgozójának, különösképpen Fejes Márta, Petkóczy Éva Anna, Csománé Kukta Mariann és Ress Helén asszisztenseknek, akik munkánk ideje alatt támogató légkört teremtettek és a beteggondozásban segítettek. Továbbá köszönettel tartozom Szvitek Ilonának a testösszetétel mérésekben nyújtott segítségért.

Nem utolsó sorban köszönettel tartozom a kutatásban részt vevő pácienseknek, hiszen nélkülük ez a munka nem valósult volna meg.