

# Hemoreológiai, természetes antikoaguláns és homocisztein profil vizsgálata coeliakiás betegekben eset-kontroll vizsgálat segítségével

PhD Disszertáció

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

Doktori Iskola vezetője: dr. Pintér Erika, PhD, DSc

Programvezető: dr. Hegyi Péter, PhD, DSc



**Dr. Szakács Zsolt**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Transzlációs Medicina Intézet

Témavezető:

**Dr. Bajor Judit, PhD**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,  
I. sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs, 2020

## 1. Szinopszis

A coeliakia immun-mediált betegség, mely gluténfogyasztás hatására alakul ki genetikailag hajlamos egyéneknél. A kórképben magasabb az akut artériás és vénás trombusképződéssel járó események kockázata. Tanulmányunkban potenciális protrombotikus eltéréseket kerestünk coeliakiás betegekben, különös figyelmet fordítva a megváltozott hemoreológiára, azaz a vér és alakos elemeinek áramlási eltéréseire.

A vizsgálat típusa eset-kontroll, regisztrációs azonosítója ISRCTN49677481. Eseteink felnőtt, szövettani vizsgálattal megerősített diagnózisú coeliakiás betegek voltak, míg a kontrollcsoportot nem coeliakiás személyek alkották. A vizsgálat résztvevőinél nem állt fent akut vagy előrehaladott krónikus betegség. A rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett hemoreológiai paramétereket, a természetes antikoaguláns fehérjék aktivitását (protein C, protein S és antitrombin aktivitást) és a homociszteinszintet is mértünk. A hemoreológiai profil részeként a hematokrit, a vér- és plazmaviszkozitás, a fibrinogénszint, a vörösvértest aggregáció és a vörösvértest deformabilitás került meghatározásra, utóbbi paramétert az elongációs indexszel jellemeztük magas és alacsony nyírófeszültségeken. A coeliakiás betegek mérési eredményeit egy- és többváltozós analízisben hasonlítottuk a kontrollcsoport eredményeihez; továbbá coeliakiás betegekben a diétahúség hatásait is vizsgáltuk.

Kor és nem szerinti párosítás után 50 coeliakiás beteg (közülük 47 fő több, mint 1 éve gluténmentes diétát tartott) és 50 kontroll résztvevő adatait elemeztük. A magas nyírófeszültségeken mért elongációs index szignifikánsan alacsonyabb volt coeliakiában a kontrollcsoportéhoz képest, mely a betegekben károsodott vörösvértest deformabilitásra utal.

A coeliakia többváltozós analízisben az elongációs index független prediktorának bizonyult, azonban a károsodott deformabilitás csak részben volt befolyásolható a gluténmentes diétával. Ezzel szemben rossz diétahúségű coeliakiás betegekben a vérviszkozitás és a vörösvértest aggregáció protrombotikus eltéréseket mutatott. Az éhgyomri homociszteinszint szignifikánsan magasabb volt coeliakiás betegekben a kontrollcsoportéhoz hasonlítva (medián 9,0 vs. 8,7  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,040$ ). Egyéb vizsgált paraméterekben nem találtunk lényeges különbséget a csoportok között.

Eredményeink alapján a vörösvértest deformabilitás coeliakiában károsodott, mely gluténmentes diétával csak részben befolyásolható. A károsodott vörösvértest aggregáció és a magasabb vérviszkozitás jó diétahúség mellett rendeződhet, azonban az emelkedett homociszteinszint a diétától függetlenül kimutatható. Ezen protrombotikus eltérések emelhetik a kardiovaszkuláris kockázatot és felvetik a prevenció szükségességét coeliakiában.

## 2. Bevezetés

A coeliakia immun-mediált betegség, mely gluténfogyasztás hatására alakul ki genetikailag hajlamos egyéneknél. A vékonybél-biopsziával igazolt coeliakia prevalenciája világszerte 0,7% (95% konfidencia intervallum [CI]: 0,5-0,9%), míg a szerológiai prevalencia 1,4% (CI: 1,1-1,7%).

### 2.1 A coeliakia patomechanizmusa

A betegség kialakulásához környezeti (a táplálék gluténtartalma) és genetikai tényezők (humán leukocita antigén [HLA]) egyaránt nélkülözhetetlenek.

A búzában található glutén (azaz sikér) növényi raktározó fehérjék keveréke, mely oldhatóság alapján alkoholban oldódó prolamin ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  és  $\omega$  gliadin) és vízben oldódó glutenin frakciókra osztható. Más gabonafélékben eltérő raktározó fehérjék találhatók (melyeket a hétköznapi szóhasználatban szintén gluténnek neveznek). Ezen fehérjék a humán emésztőenzimeknek ellenálló, prolinban és glutaminban gazdag aminosav szekvenciákat tartalmaznak. Az emésztés után megmaradó, tovább nem hasítható peptidek egy csoportját képezik az ún. glutén immunogén peptidek (GIP), melyek immunogén epitópjai immunválaszt váltanak ki a genetikai hajlamosító tényezőkkel rendelkező egyéneknél.

Egyiptéji ikrek között a coeliakia konkordanciája 75-86%, elsőfokú rokonokban 10-15%. A II. osztályú HLA heterodimerek patomechanizmusban betöltött szerepét számos kutatás igazolta. A betegek 90-95%-a HLA-DQ2, míg 5-10%-a HLA-DQ8 hordozó.

A glutén részleges emésztését követően keletkezett GIP-ek a vékonybél nyálkahártya hámrétegén keresztül átjutnak a lamina propria-ba. Itt a szöveti transzglutamináz enzim 2-es típusa deamidálja a GIP-eket, melyek így negatív töltésűvé válnak, HLA-affinitásuk megnő. A peptideket az aktivált dendritikus sejtek HLA-DQ2 vagy -DQ8 heterodimerek segítségével prezentálják a CD4+ T-sejteknek. Az így aktivált T-sejtek citokineket termelnek, melyek aktiválják az intraepiteliális limfocitákat. Ezen sejtek felelősek a helyi szövetkárosodásért: vékonybél-boholyatrófia alakul ki. Eközben aktiválódnak a plazmasejtek is, megkezdődik az antitestek termelése, melyek közül a szöveti transzglutamináz-elleni antitest (TGA) és az endomízium-elleni antitest (EMA) kiemelendő. Ezen antitestek keringésbe jutása hozzájárul a coeliakia szisztémás következményeinek kialakulásához.

### 2.2 A coeliakia klinikai jellemzői és diagnózisa

A coeliakia diagnózisa négy pillérrre támaszkodik, melyek (1) a tünettan, (2) a szerológia, (3) a hisztológia és (4) a genetikai vizsgálat.

(ad 1) A 2012-es Oszlói Konszenzus Konferencia klasszifikációja alapján megkülönböztetünk klasszikus (malabszorpcióval járó), nem klasszikus (malabszorpcióval nem járó, de tünetes) és aszimptomatikus coeliakiát. (ad 2) A coeliakia-specifikus szerológia bevezetése forradalmasította a diagnosztikát, mivel, a vékonybél-biopsziával ellentétben, sok ember gyors és non-invazív szűrésére alkalmas. Jelenleg a TGA és az EMA mérése az arany standard. (ad 3) A coeliakiában látható jellegzetes szövettani eltérés a boholyatrófia. A vékonybél-nyálkahártya károsodását az 1992-ben bemutatott Marsh szerinti hisztológiai klasszifikációval jellemezhetjük: Marsh 0 – normál, Marsh 1 – intraepiteliális limfocitózis, Marsh 2 – kripta hiperplázia és Marsh 3 – boholyatrófia. (ad 4) A HLA-DQ2 vagy -DQ8 minden coeliakiás betegnél kimutatható. Mivel ezen haplotípusok az átlagpopulációban gyakran kimutathatóak, de csak az esetek kevesebb, mint tizedében alakul ki coeliakia, a HLA-tipizálás elsődlegesen a coeliakia kizárására használható.

A coeliakia gyermek- és felnőttkori diagnózisának felállítására több, bizonyítékokon alapuló szakmai ajánlás is elérhető. Felnőttekben a betegség gyanúja általában klinikai tünetek alapján merül fel, a duodenum biopszia elengedhetetlen a diagnózis megerősítésében. Gyermekekben a szövettani vizsgálat bizonyos feltételek teljesülése esetén elhagyható.

### **2.3 A coeliakia kezelése: a gluténmentes diéta**

Ugyan a hatékony farmakoterápia kifejlesztésére számos kísérlet történt, ma az egyetlen bizonyítékokon alapuló kezelési lehetőség a gluténbevitel teljes elhagyása. Az élethosszig tartó gluténmentes diéta (GMD) megkezdése a diagnózis megerősítését követően azonnal javasolt, mely a betegek többségénél a tünetek gyors javulását eredményezi.

A GMD részeként kerülendő a búza, rozs és árpa tartalmú ételek fogyasztása, míg a zabtartalmú ételeket a betegek többsége biztonságosan fogyaszthatja (randomizált vizsgálatok metaanalízise alapján). Napi 50-100 mg glutén bevitele már káros lehet (összehasonlításképpen: ez kb. egy tucat kenyérmorzsza gluténtartalmának felel meg).

A diétahűség rendszeres értékelése és a dietetikai oktatás kiemelten fontos. A diétahűség értékelésére a jelenlegi arany standardok közé tartozik a hisztológia, a szerológia és a részletes dietetikai interjú. Ígéretes kiegészítő lehetőség a GIP-ek székletből vagy vizeletből történő kimutatása.

Ugyan a GMD az egyetlen hatékony terápiás lehetőség, a gluténmentes termékek összetétele sokszor nem ideális. A GMD rosttartalma alacsony, szénhidrát- és zsírtartalma magas a vegyes, gluténtartalmú étrendhez hasonlítva. A könnyen elérhető gluténmentes termékek és a felszívódás javulása a GMD alatt könnyedén súlygyarapodáshoz vezethet. Bár a

súlygyarapodás alultápláltság esetén előnyös, normál testtömeg esetén inkább előnytelen. Ha figyelembe vesszük, hogy a nem klasszikus (általában normál testtömeeggel járó) klinikai fenotípus egyre gyakrabban jelenik meg, a GMD alatt kialakuló elhízás és metabolikus szindróma a 21. században már most súlyos, a későbbiekben pedig valószínűleg még gyakoribb problémát fog okozni.

## 2.4 Mortalitás és kardiovaszkuláris betegségek coeliakiában

Coeliakiában az összhalálozás magasabb; a különbség főleg a limfoproliferatív neopláziáknak és valószínűleg a kardiovaszkuláris (CV) betegségeknek tudható be. Eddig 9 publikáció közölt coeliakiás betegekről CV halálozási adatokat, melyek közül a nagy populációt vizsgálók szignifikánsan magasabb CV halálozást találtak coeliakiában (1. táblázat). Coeliakiában gyakrabban fordul elő a stroke, magasabb a cerebrovaszkuláris halálozás és több súlyos CV esemény következik be és a vénás tromboembólia kockázata szintén emelkedett lehet (utóbbiról inkonzisztens adatok állnak rendelkezésre).

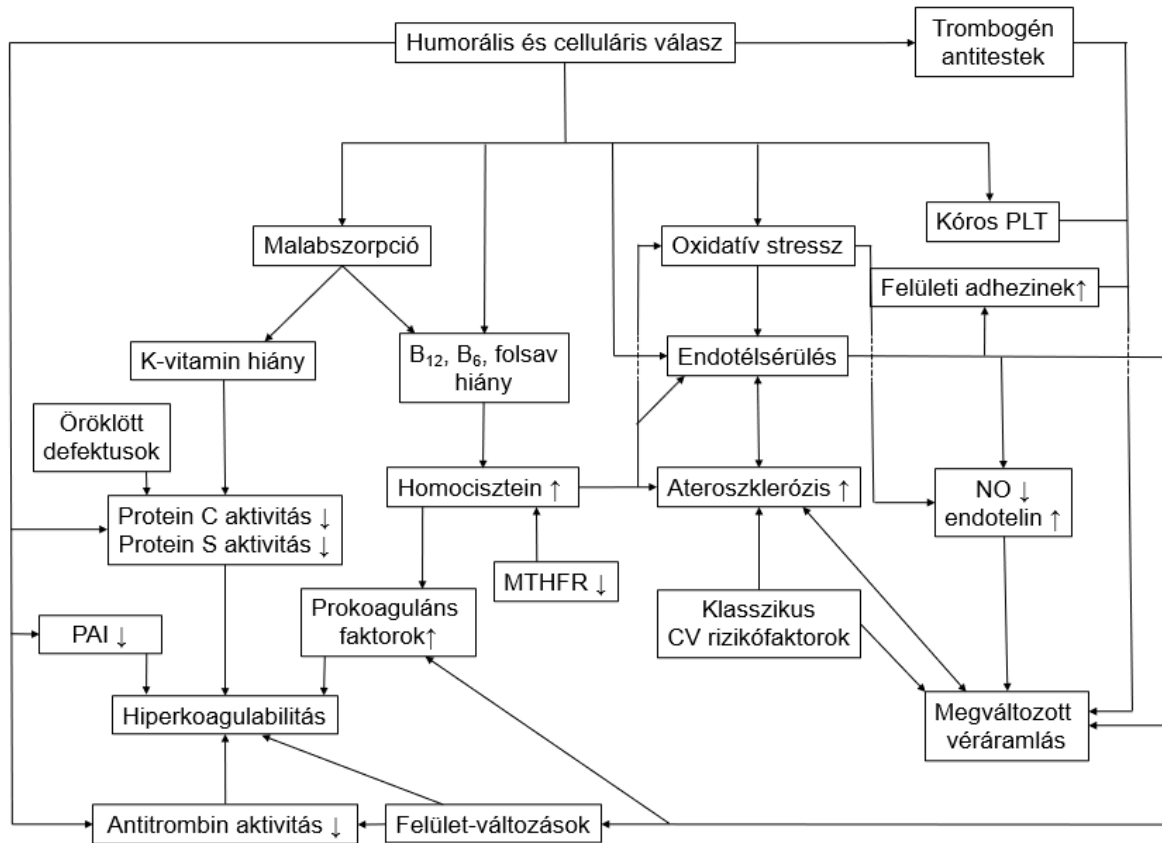
### 1. Táblázat. Igazított kardiovaszkuláris mortalitás coeliakiában

Közlemények (időrendben)	Ország	Kor-csoport	Coeliakiás betegek száma	Relatív kockázat (95% CI)
Corrao et al. 2001	Olaszország	Felnőtt	1.072	SMR: 0,7 (0,3-1,5)
Peters et al. 2003	Svédország	Vegyes	10.032	<b>SMR: 1,6 (1,4-1,8)</b>
Viljamaa et al. 2006	Finnország	Vegyes	781	SMR: 1,2 (0,83-1,68)
Ludvigsson et al. 2009	Svédország	Vegyes	29.096	<b>HR: 1,19 (1,11-1,28)</b>
Grainge et al. 2011	Egyesült Királyság	Vegyes	1.092	SMR: 1,12 (0,82-1,50)
Abdul Sultan et al. 2015	Egyesült Királyság	Vegyes	10.825	<b>CIF: -1,4% (-1,9 to -0,9%)</b>
Holmes és Muirhead 2018	Egyesült Királyság	Felnőtt	2.174	SMR: 1,23 (0,98-1,51)
Lebwohl et al. 2020	Svédország	Vegyes	49.829	<b>HR: 1,08 (1,02-1,13)</b>
Koskinen et al. 2020	Finnország	Felnőtt	12.803	HR: 0,91 (0,77-1,07)

A relatív kockázatnál alkalmazott kiemelés a statisztikailag szignifikáns különbséget jelzi (a referencia a nem coeliakiás kontroll csoport). Minden vizsgálat zavaró hatásokkal illesztett analízist végzett. CI: konfidencia intervallum; CIF: kumulatív incidenci arányszám; HR: veszélyhányados; SMR: standardizált halálozási ráta.

## 2.5 Protrombotikus eltérések coeliakiában

Virchow szerint a trombusképződéshez endotélisérülés, hiperkoagulabilitás és a véráramlás eltérései vezethetnek. Coeliakiában a pro- és antitrombotikus faktorok törékeny egyensúlya számos ponton sérülhet (1. ábra).



1. ábra. A protrombotikus eltérések rendszerének modellje coeliakiában. CV: kardiovaszkuláris; MTHFR: metilén-tetrahidrofolát-reduktáz; NO: nitrogén-monoxid; PAI: plazminogén aktivátor inhibitor; PLT: trombocita. Az ábra a szerző saját munkája.

## 2.6 Hemoreológia

A reológia definíciója Baskurt és Meiselman közleményében a következő: “*A reológia az anyagok áramlásával és deformációjával foglalkozó tudományág...*” (a szerző fordítása). A hemoreológia a vér és alakos elemeinek reológiai tulajdonságaival foglalkozik.

Reológiai szempontból a vér kétfázisú folyadék, vagy olyan szilárd-folyadék szuszpenzió, melyben az alakos elemek a szilárd komponensek. A reológia egyik központi fogalma a viszkozitás, mely a folyadékok mozgással szemben kifejtett belső ellenállását jelenti. A vérviszkozitás a legfontosabb *in vivo* reológiai paraméter, melynek legfontosabb meghatározó tényezője a hematokrit. A plazma viszkozitását főleg a plazma makromolekulatartalma (elsősorban a fibrinogén) határozza meg, normál értéke 37°C-on 1,10-1,35 mPa·sec.

A vörösvértetek a vér legnagyobb számban jelen lévő alakos elemei, melyek, mivel a hematokrit fő komponensét adják, a vérviszkozitás fő meghatározói. Reológiai szempontból a vörösvértetek mennyisége és minősége egyaránt fontos. A vörösvértetek hajlamosak a deformációra és az aggregációra.

A sejtek sajátos bikonkáv alakja egyedi mechanikai tulajdonságokat eredményez. A vörösvértetek a véráramban folyadékcsappoknak tekinthetők, rugalmas testként viselkednek és deformációval reagálnak a fellépő erőkre. A vörösvértest deformabilitást a sejtmembrán, az alatta elhelyezkedő citoskeleton és az intracitoplazmatikus viszkozitás határozza meg. A mechanikai tulajdonságok meghatározásában a strukturális tényezőkön kívül energiafüggő folyamatok is közrejátszanak, ilyen pl. az intracelluláris  $Ca^{2+}$  koncentráció. A deformabilitás az elongációs index segítségével számszerűsíthető.

Nyugalomban a vörösvértetek autológ plazmában hajlamosak a pénztekercképzésre, melyek erőhatásra könnyedén szétesnek. Az aggregáció folyamatában a plazma és a vörösvértest sejt felszíni makromolekulái is közrejátszanak. Mivel a plazma makromolekulái a plazmaviszkozitást is befolyásolják, a vörösvértest aggregáció és a plazmaviszkozitás meghatározó tényezői részben átfednek.

A vörösvértest deformabilitás a nagy erek szintjén fontos, ahol a sejtek az ellenállás csökkentése érdekében a főáramban ejtőernyő alakot vesznek fel. Hasonlóképpen, az itt mérhető magasabb hematokrit segíti az aggregátumok képződését, melyek szétesnek, amikor a sejtek kisebb erekbe lépnek be. A mikrocirkuláció szintjén deformáció szükséges a szűk kapillárisokon való gyors áthaladáshoz, míg a képződő aggregátumok eltömeszelhetik a kapillárisokat, így növelve az ellenállást.

A hemoreológiai eltérések számos immun-mediált kórképben jelen vannak, ilyen pl. a lupusz, a reumatoid arthritisz és a szisztémás szklerózis. A gasztroenterológia területén gyulladásos bélbetegségekben tanulmányozták részletesen a hemoreológiai eltéréseket, és jelentős – sokszor betegségaktivitás-függő – protrombotikus eltéréseket azonosítottak (pl. fibrinogén, plazmaviszkozitás, vörösvértest deformabilitás és aggregáció kapcsán). Tudomásunk szerint hemoreológiai paramétereket coeliakiában még nem vizsgáltak.

### 3. Célkitűzés és hipotézisek

Vizsgálatunk célja a trombusképződést meghatározó komplex rendszer (1. ábra) egyes elemeinek vizsgálata coeliakiában és nem coeliakiás kontrollcsoportban. Eredményeink hozzájárulhatnak a coeliakiában látható emelkedett CV kockázat, így az emelkedett összhalálozás megmagyarázásához, illetve potenciális farmakológiai célpontok azonosításával és kizárásával későbbi prevenciók célú vizsgálatok alapjául szolgálhatnak.

#### 3.1 Elsődleges célkitűzés és hipotézis

**Célunk coeliakiás betegek hemoreológiai profiljának felmérése, majd összevetése nem coeliakiás kontrollcsoport profiljával.** Irodalmi adatok alapján számos immun-mediált kórképben igazoltak hemoreológiai eltéréseket, így feltételezzük, hogy ezek coeliakiában is jelen vannak.

#### 3.2 Másodlagos célkitűzések és hipotézisek

- **Célunk coeliakiás betegek természetes antikoaguláns profiljának felmérése, majd összevetése nem coeliakiás kontrollcsoport profiljával.** Alacsonyabb természetes antikoaguláns aktivitást várunk coeliakiás betegekben a kontrollcsoportéhoz képest esetriportok alapján és a malabszorpció okozta K-vitamin hiány miatt.
- **Célunk a diétahúség hemoreológiai profilra és természetes antikoaguláns aktivitásra kifejtett hatásának vizsgálata coeliakiában.** Mivel a GMD csökkenti a krónikus gyulladást és javítja a felszívódást, kevésbé kifejezett protrombotikus eltéréseket (vagy akár normál állapotot) várunk szigorú GMD-t tartó coeliakiásokban a rosszul diétázó coeliakiás csoportéhoz képest, míg hasonló profilt várunk a nem coeliakiás kontrollcsoportéhoz képest. Feltételezzük, hogy a protrombotikus eltérések szigorú diéta mellett helyreállnak.
- **Célunk a coeliakiában és a nem coeliakiás kontrollcsoportban mérhető homociszteinszintek összevetése és a diétahúség homociszteinszintre gyakorolt hatásának vizsgálata.** Irodalmi adatok alapján magasabb homociszteinszintet várunk coeliakiában nem coeliakiás kontrollcsoportéhoz viszonyítva, míg szintén magasabb értékeket várunk a rossz diétahúséggel rendelkező betegekben a szigorú GMD-t tartó betegekhez képest.



## **4. Módszerek**

### **4.1 Etikai engedély, vizsgálati protokoll és a vizsgálat felépítése**

A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Regionális Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (iktatószám: 6917). A vizsgálati protokollt feltöltöttük az ISRCTN Regiszterbe (a protokoll szabadon elérhető a ISRCTN49677481 regisztrációs szám alatt) és a résztvevők toborzásának megkezdése előtt közzétettük a BMJ Open folyóiratban a közlési torzítás elkerülése végett.

A vizsgálat egy centrumos, obszervációs vizsgálat eset-kontroll felépítéssel, melybe prospektíven coeliakiás betegeket és nem coeliakiás kontroll résztvevőket toboroztunk. A vizsgálat résztvevőit 2018. június és 2019. május között válogattuk be a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika gasztroenterológiai járóbeteg ambulanciáján gasztroenterológiai szakellátásukat követően.

### **4.2 Beválogatási és kizárási kritériumok**

A vizsgálat résztvevőinek önkéntes részvételi szándékukról írásban nyilatkozniuk kellett. Minden résztvevő betöltötte a 18 éves kort és mindenkit vénás vérvételre utaltak be a tanulmánytól függetlenül. A coeliakia diagnózisát a tanulmány ideje alatt vagy azt megelőzően állították fel az aktuális bizonyítékokon alapuló szakmai javaslatok szerint, a diagnózist minden esetben szövettani vizsgálat is alátámasztotta. A kontrollcsoport tagjai olyan nem coeliakiás egyének lehettek, akik aktuálisan glutén tartalmú ételeket is fogyasztottak. Azon egyéneket kizártuk a vizsgálatból, akik akut vagy előrehaladott krónikus betegségben szenvedtek, vagy 2 héten belül invazív intervenciót estek át (az egyéb kizárási kritériumokat a vizsgálati protokollban részleteztük).

### **4.3 A vizsgálat menete, kérdőívek, mérések**

A betegtájékoztatót és a beleegyező nyilatkozat aláírását követően adatgyűjtést végeztünk. Az anamnesztikus adatok, jelen panaszok és státusz rögzítése mellett felmértük a szedett gyógyszereket és a beteggel kitöltöttünk egy trombofilia kérdőívet. Ezt követte a dietetikai interjú, majd a vizeletgyűjtés és a vénás vérvétel.

A trombofilia kérdőív elemeit két releváns összegző közlemény alapján állítottuk össze, a kérdőív az artériás és a vénás trombusképződés kockázati tényezőit is tartalmazta.

A laboratóriumi vizsgálatokat éhgyomri vénás vérből végeztük. A mérések között rutin vérkémiiai paraméterek (pl. lipidek), immunológiai indikátorok (coeliakia-specifikus antitestek [TGA-IgA, -IgG, EMA-IgA] és antifoszfolipid antitestek), hemosztázist jellemző paraméterek

(pl. fibrinogénszint, protein C, protein S és antitrombin aktivitás), homociszteinszint és hemoreológiai paraméterek (részleteket ld. a 2. táblázatban) szerepeltek.

A hemoreológiai méréseket standard körülmények között az aktuális módszertani ajánlásnak megfelelően végeztük.

A vizelet-GIP-et G12 monoklonális antitestten alapuló (33-mer peptidet célzó) immunkromatográfiás gyorseszteszt segítségével határoztuk meg (iVYCHECK GIP Urine, Biomedal, Spanyolország).

#### 4.4 Diétahűség

A GMD betartását többféle módszerrel mértük fel: (1) vizelet-GIP meghatározása, (2) dietetikai interjú (a diétahűséget gyakorlott dietetikus Likert skálán 1-10 között értékelte, melyen 10 pont az elméletileg tökéletesen gluténmentes, míg 1 pont a normál gluténtartalmú diétát jelentette) és (3) coeliakia-specifikus szerológia (TGA-IgA, -IgG, EMA-IgA). A vizelet-GIP vagy a szerológiai tesztek pozitivitása, illetve a dietetikai interjú során elért 8 vagy magasabb pontszám jelentős gluténbevitelt jelez.

#### 2. Táblázat. Hemoreológiával kapcsolatos fogalmak és mérések

Paraméter	Mérés (mértékegység)	Definíció	A kedvezőtlen változás iránya*
<b>Vörösvértest deformabilitás</b>	Elongációs index (nincs)	a vörösvértest alakjában bekövetkező változás magas (3-30 Pa) és alacsony nyírófeszültségen (0.3-1.69 Pa) (vizsgálatunkban 9 nyírófeszültségen mérve)	↓
	Aggregációs index (%)	a fényintenzitás változásának integrálja 10 másodperccel a dezaggregációt követően	↑
<b>Vörösvértest aggregáció</b>	Aggregációs féléletidő (sec, szimbólum: $t_{1/2}$ )	maximális aggregáció felének eléréséhez szükséges idő dezaggregációt követően	↓
	Nyírási sebesség-grádiens (1/sec, szimbólum: $\gamma$ )	a legalacsonyabb nyírófeszültség, mely még fenntartja a teljes dezaggregációt	↑
<b>Viszkozitás</b>	Vérviszkozitás (mPa·sec)	a folyadék belső tulajdonsága, mely a szomszédos folyadékrétegek elcsúszásakor	↑
	Plazma-viszkozitás (mPa·sec)	fellépő sűrűlódás miatt alakul ki (azaz a folyadék áramlással szembeni ellenállása) (vizsgálatunkban 90 1/sec-en mérve)	↑
<b>Plazma fibrinogén (g/L)</b>		I. faktor, a fibrin prekursor fehérjéje	↑
<b>Hematokrit (%)</b>		a vérben az alakos elemek aránya	↑

\*trombusképződésre nézve.

## 4.5 Végpontok

Elsődleges végpontként a hemoreológiai paramétereket (vörösvértest deformabilitás és aggregáció, vér- és plazmaviszkozitás, hematokrit és fibrinogén), másodlagos végpontként a természetes antikoaguláns rendszer tagjait (protein C, protein S és antitrombin aktivitás) és a homociszteinszintet jelöltük meg.

## 4.6 Adatkezelés, elemszámbeclés és statisztikai analízis

Az anonimizált adatokat papír alapú formanyomtatványokban rögzítettük, az adatminőséget 4 lépcsős minőségellenőrző rendszerrel biztosítottuk.

A vizsgálatot kétfázisúnak terveztük: az első fázis során 50 coeliakiás és 50 kor és nem szerint párosított kontroll résztvevő beválogatását terveztük, mely alapján megbecsültük volna a második fázisban szükséges résztvevők számát. Az első fázis lezárását követően azonban a megfigyelt különbségek alapján elvégzett elemszámbeclés ( $\alpha=0.05$  and  $\beta=0.80$ ) megvalósíthatatlanul nagy betegszámot jelzett, így a vizsgálatot leállítottuk.

Miután kor ( $\pm 5$  év tolerancia) és nem ( $\pm 10\%$  tolerancia) szerint párosítottuk a résztvevőket 1:1 arányban, a kategorikus változókat az egész százalékban megadott arányszámok formájában, a folytonos változókat középérték (átlag vagy medián) és szóródás (szórás, kvartilis vagy határértékek) segítségével jellemeztük.

Az egyváltozós analízis során Welch, Mann-Whitney,  $\chi^2$  és Fisher tesztek segítségével hasonlítottuk össze az eseteket és a kontrollokat ( $\alpha=0.05$ ), míg egyutas variancia analízis (*posthoc* Tukey teszttel) vagy Kruskal-Wallis teszt (*posthoc* Mann-Whitney teszttel) használatával (és a p értékek Bonferroni szerinti korrekciójával) vetettük össze 3 csoport adatait (szigorú GMD-t tartó coeliakiás betegek vs. rossz diétahűségű coeliakiás betegek vs. kontrollcsoport).

A többváltozós analízis során véletlen erdő (*random forest*) modell segítségével vizsgáltuk az egyes prediktorok fontosságát, az eredményeket grafikusán is ábrázoltuk.

Az analíziseket IBM SPSS for Windows (25.0 verziójú szoftvercsomag; Armonk, NY: IBM Corporation) és R statisztikai nyelv (3.6 verziójú *party* szoftvercsomag; R Core Team, Bécs, Ausztria) felhasználásával végeztük.

## 5. Eredmények

### 5.1 A vizsgált populáció jellemzői

Összesen 162 lehetséges résztvevőt mértünk fel, közülük 126 főt találtunk alkalmasnak vizsgálatunkra. Kor és nem szerinti párosítást követően 50 coeliakiás és 50 kontroll résztvevő adatait elemeztük.

A csoportokat összehasonlítva nem találtunk lényeges különbséget az életkor, a nemek aránya vagy más klinikai tulajdonság kapcsán (3. táblázat). A laborparamétereket vizsgálva coeliakiás betegekben szignifikánsan alacsonyabb össz-, non-HDL-, LDL- és HDL-koleszterinszinteket mértünk, illetve a betegeknél magasabb volt az eozinofil limfocitaszám és a vörösvértest méret változékonyság (RDW) is, míg egyéb laboratóriumi paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbséget (4. táblázat).

A coeliakiás betegek diagnóziskori átlagéletkora 31,9 év volt (tartomány: 0-73 év). A vizsgálat idején 3 beteg még nem kezdte el a GMD-t, míg a többiek legalább 1 évig GMD-t tartottak (medián 5,5 év, tartomány: 0-36 év). 6 beteg (12%) esetében pozitív volt a vizelet-GIP teszt, 10 beteg (20%) <8 pontot kapott a dietetikai értékeléskor (medián: 9 pont), míg 14 beteg (28%) esetében lett pozitív a TGA vagy az EMA.

A kontrollcsoport tagjai tervezett kontrollra (n=18), kivizsgálásra (n=16) vagy kötelező foglalkozás-egészségügyi vizsgálatra (n=16) érkeztek a szakrendelésre. Egy kontroll résztvevő sem tartott GMD-t, mindenkinél negatív lett a coeliakia-specifikus szerológiai vizsgálat.

### 3. Táblázat. A vizsgált populáció klinikai jellemzői

	Coeliakiás csoport (n=50)	Kontroll csoport (n=50)
Életkor a vizsgálat idején (átlag; medián [tartomány] években)	40,0; 40,0 [18,0-75,0]	40,4; 41,0 [19,0-74,0]
Női nem (n, %)	33 (66,0)	37 (74,0)
Vénás trombózis a kórelőzményben (n, %)	0 (0,0)	1 (2,0)
Artériás trombózis a kórelőzményben (n, %)	1 (2,0)	0 (0,0)
Trombotikus esemény elsőkörü rokonoknál (n, %)	14 (28,0)	12 (24,0)
Dohányzás (n, %)	9 (18,0)	6 (12,0)
Alkoholfogyasztás ( $\geq 7$ egység/hét) (n, %)	3 (6,0)	4 (8,0)
Testtömegindex (átlag; medián [tartomány] kg/m <sup>2</sup> -ben)	23,6; 23,0 [16,4-40,5]	24,1; 23,7 [18,0-39,2]
Hipertónia (n, %)	13 (26,0)	12 (24,0)
Perifériás verőérbetegség (n, %)	0 (0,0)	1 (2,0)
2-es típusú diabétesz mellitusz (n, %)	3 (6,0)	3 (6,0)
Műtét ( $\leq 1$ év) (n, %)	7 (14,0)	7 (14,0)
Immobilizáció ( $\leq 14$ nap) (n, %)	1 (2,0)	0 (0,0)
Legalább 6 óra utazás repülővel, busszal vagy autóval egyhuzamban ( $\leq 14$ nap) (n, %)	3 (6,0)	5 (10,0)
Orális fogamzásgátló (n, a nők %-ában)	8 (24,2)	10 (27,0)

Ha a számláló értéke 0 kategorikus változóknál, nem végeztünk statisztikai összehasonlítást. Minden elvégzett összehasonlítás esetén  $p \geq 0,05$ .

#### 4. Táblázat. A vizsgált populáció biokémiai jellemzői

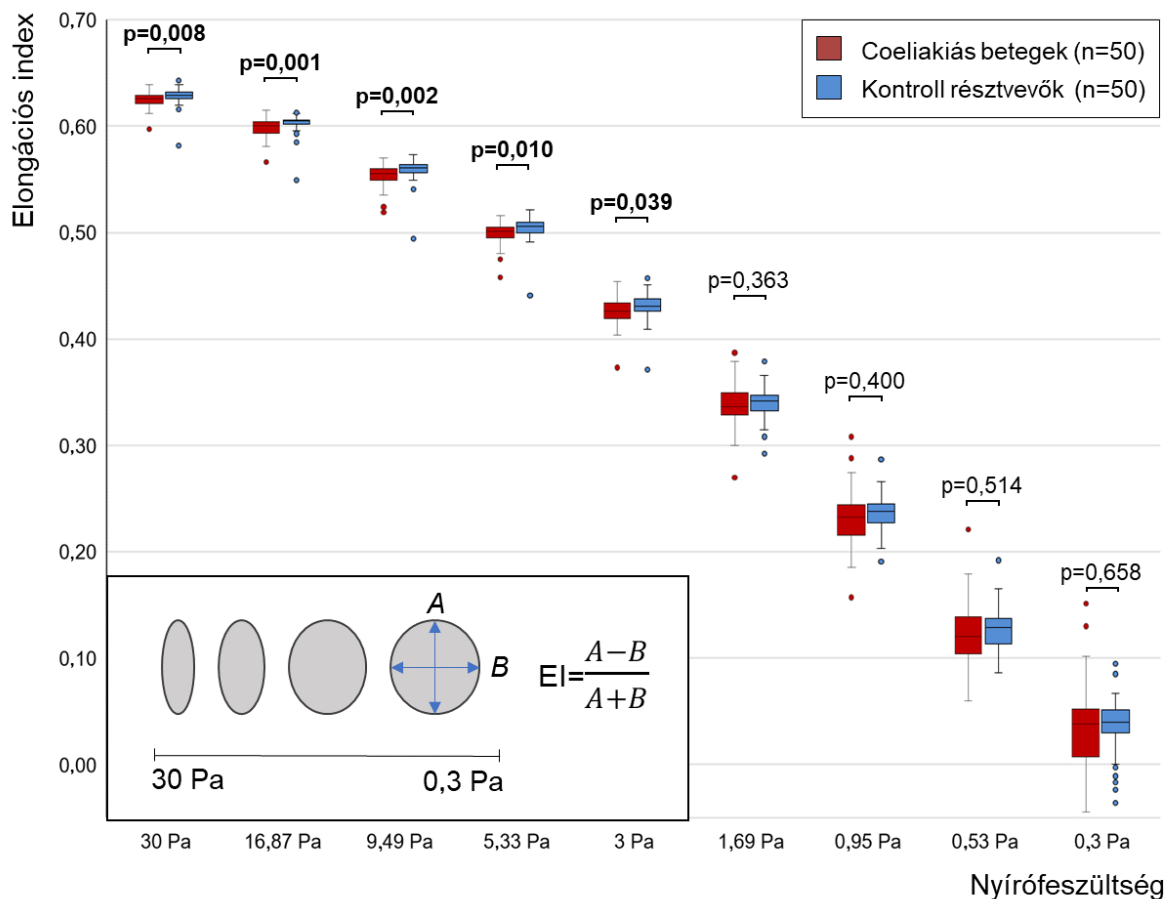
	Coeliakiás csoport (n=50)	Kontroll csoport (n=50)	P- érték
Összkoleszterin (mmol/L)	4,55; 4,45 [2,70-6,60]	5,32; 5,05 [3,20-9,30]	<b>0,001</b>
HDL-koleszterin (mmol/L)	1,43; 1,39 [0,65-2,97]	1,70; 1,63 [0,77-3,09]	<b>0,006</b>
LDL-koleszterin (mmol/L)	2,98; 3,02 [1,13-4,97]	3,50; 3,30 [0,45-7,85]	<b>0,015</b>
Non-HDL-koleszterin (mmol/L)	3,14; 3,14 [1,13-5,27]	3,61; 3,42 [1,98-7,67]	<b>0,032</b>
Triglicerid (mmol/L)	1,47; 1,31 [0,46-3,74]	1,69; 1,32 [0,60-7,18]	0,456*
Ultraszenzitiv CRP (mg/L)	3,4; 1,8 [0,0-23,5]	2,3; 1,4 [0,0-10,1]	0,342*
ESR (mm/h)	9,0; 4,0 [1,0-46,0]	6,1; 5,0 [1,0-27,0]	0,808*
Protrombin idő (sec)	11,4; 11,3 [9,6-14,0]	11,2; 11,2 [9,8-13,2]	0,252
Trombin idő (sec)	14,5; 14,6 [12,6-16,9]	14,3; 14,2 [12,0-17,4]	0,213
APTI (sec)	28,6; 28,3 [23,3-36,1]	30,1; 28,7 [19,0-72,9]	0,176
INR (nincs mértékegység)	0,99; 0,98 [0,84-1,23]	0,98; 0,97 [0,86-1,09]	0,460
Fehérvérsejt (G/L)	7,3; 6,8 [3,7-16,2]	6,7; 6,4 [4,1-12,4]	0,165
Neutrofil granulocita (G/L)	4,4; 4,2 [1,7-13,4]	3,9; 3,6 [1,8-9,2]	0,134
Limfocita (G/L)	2,1; 2,0 [1,2-4,2]	2,1; 2,1 [1,1-3,9]	0,947
Monocita (G/L)	0,52; 0,48 [0,15-1,14]	0,50; 0,47 [0,18-0,99]	0,469
Eozinofil granulocita (G/L)	0,18; 0,14 [0,01-0,60]	0,11; 0,10 [0,00-0,47]	<b>0,003</b>
Basofil granulocita (G/L)	0,05; 0,04 [0,02-0,15]	0,05; 0,04 [0,01-0,09]	0,659
Vörösvértest (T/L)	4,8; 4,8 [3,8-5,8]	4,9; 4,8 [3,9-5,8]	0,441
Hemoglobin (g/L)	140; 138 [99-169]	144; 142 [115-176]	0,149
MCV (fL)	84,8; 84,8 [65,6-97,6]	85,3; 85,3 [70,3-94,8]	0,603
MCH (pg)	29,0; 29,4 [20,3-32,8]	29,5; 29,7 [22,9-33,4]	0,252
MCHC (g/L)	343; 343 [309-361]	346; 346 [321-364]	0,118
RDW (%CV)	13,3; 12,6 [11,8-19,8]	12,6; 12,6 [11,0-14,5]	<b>0,022</b>
Vérlemezke (G/L)	297; 283 [179-601]	282; 277 [126-432]	0,309
B <sub>12</sub> -vitamin (ng/L)	450; 450 [156-785]	396; 424 [192-613]	0,076*

P-értékek esetén a félkövér kiemelés a csoportok közötti statisztikailag szignifikáns különbséget jelzi. A csillaggal jelölt összehasonlításoknál Mann-Whitney tesztet, minden más esetben Welch tesztet használtunk. A paramétereket a következő formátumban adtuk meg: átlag; medián [tartomány]. Sikertelen mérések miatt adathiány: 1 coeliakiás beteg esetében vércép; 2 coeliakiás beteg esetében vörösvértest-süllyedés; 1 coeliakiás és 1 kontroll résztvevő esetében koagulációs paraméterek, 3 coeliakiás és 7 kontroll résztvevő esetében B<sub>12</sub>-vitamin. APTI: aktivált parciális tromboplastin idő; CRP: C-reaktív protein; CW: variációs koefficiens; ESR: vörösvértest-süllyedés; HDL: magas sűrűségű lipoprotein; INR: nemzetközi normalizált arányszám; LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein; MCH: vörösvértest átlagos hemoglobin tartalom; MCHC: vörösvértest átlagos hemoglobin koncentráció; MCV: vörösvértest átlagos térfogat; RDW: vörösvértest méret változékonyság.

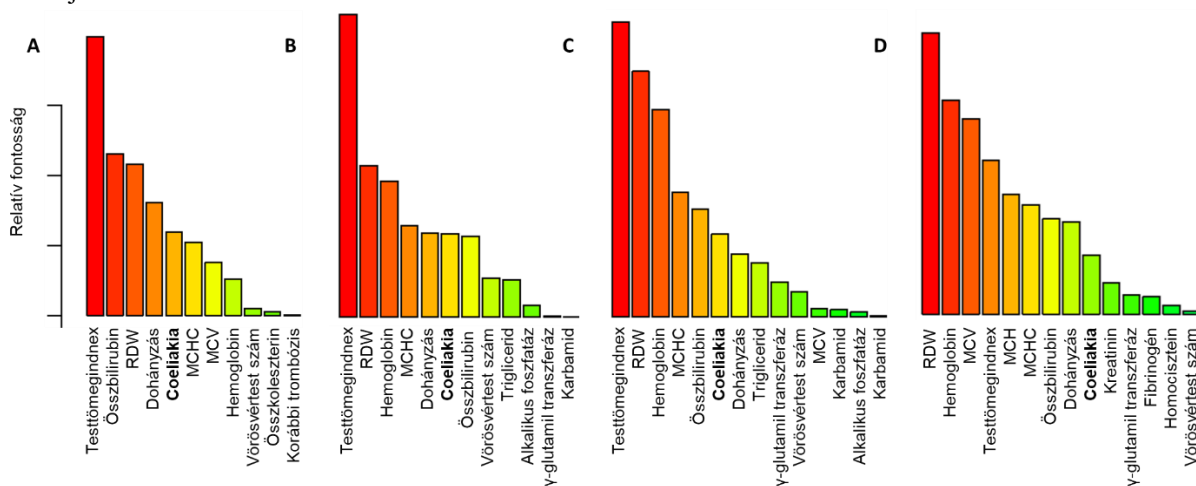
## 5.2 Coeliakiás betegek vs. kontrollcsoport

### 5.2.1 Hemoreológiai paraméterek

Az elongációs index minden nyírófeszültségen alacsonyabb volt coeliakiás betegekben, mint a kontrollcsoportban, azonban statisztikailag szignifikáns különbség csak magas (3-30 Pa) nyírófeszültségeken volt (az ektacitogramot a 2. ábra mutatja), mely eredmény károsodott vörösvértest deformabilitásra utal coeliakiában. Véletlen erdő modellt alkalmazva a coeliakia a magas nyírófeszültségen mért elongációs index fontos prediktora volt (3. ábra), ez azonban nem volt kimutatható az alacsony nyírófeszültségeken mért elongációs index esetében.



**2. ábra. Vörösvértest deformabilitás különböző nyírófeszültségeken (ektacitogram) coeliakiás betegeknél vs. kontroll résztvevőknél.** A vízszintes tengely a nyírófeszültségeket 0,3-30 Pa között, a függőleges tengely pedig az elongációs indexet mutatja. Az összehasonlításhoz Mann-Whitney tesztet használtunk, a p-értékek esetén a félkövér kiemelés statisztikailag szignifikáns különbséget jelez. Az analízisben 100 fő adatait használtuk fel. **Betétkép:** A vörösvértest deformabilitás modellje, mely a bikonkáv-ellipszoid átmenetet írja le. Az egyenletben EI az elongációs indexet, A és B (kék nyilak) pedig a sejtek hosszú és rövid átmérőjét jelöli. Az ábra a szerző saját munkája.



**3. ábra. A különböző nyírófeszültségeken mért elongációs index prediktorai.** Az A, B, C és D ábrák a 30, 16,87, 9,49 és az 5,33 Pa nyírófeszültségen mért elongációs index prediktorait mutatják. Az ábrákat véletlen erdő modellel generáltuk, melyben 34 változó hatását vizsgáltuk egyidejűleg. Az ábra csak a fontos prediktorokat mutatja, az oszlopok magassága a változó relatív fontosságával arányos. Az analízisben 97 fő adatait használtuk fel. MCH: vörösvértest átlagos hemogloblin tartalom; MCHC: vörösvértest átlagos hemogloblin koncentráció; MCV: vörösvértest átlagos térfogat; RDW: vörösvértest méret változékonyság. Az ábra a szerző saját munkája.

A csoportok között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget más vizsgált hemoreológiai paraméterben (hematokrit, fibrinogénszint, vörösvértest aggregációt és viszkozitást jellemző paraméterek) (5. táblázat). Ezzel összhangban a véletlen erdő modell sem jelölte ki a coeliakiát ezen végpontok fontos prediktoraként.

### 5.2.2 Természetes antikoaguláns fehérjék és homocisztein

Ugyan a protein C, protein S és antitrombin aktivitás alacsonyabb volt coeliakiás betegekben a kontrollcsoportéhoz képest, a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia határát (6. táblázat). Ezzel összhangban a véletlen erdő modell sem jelölte ki a coeliakiát ezen végpontok fontos prediktoraként.

Coeliakiás betegekben szignifikánsan magasabb homociszteinszintet mértünk a kontrollcsoportéhoz képest (medián 9,0  $\mu\text{mol/L}$ , határértékek 5,1-13,7  $\mu\text{mol/L}$  vs. medián 8,7  $\mu\text{mol/L}$ , határértékek 4,4-42,9  $\mu\text{mol/L}$ ;  $p=0,040$ ). A véletlen erdő modell alapján a coeliakia nem független prediktora a homociszteinszintnek.

### 5. Táblázat. Hemorheológiai paraméterek a coeliakiás vs. kontroll csoportokban

	Coeliakiás csoport (n=50)	Kontroll csoport (n=50)	P-érték
Hematokrit (%)	43,3 $\pm$ 3,6	44,4 $\pm$ 3,3	0,117
Vérviszkozitás (mPa·sec)	4,04 $\pm$ 0,43	4,14 $\pm$ 0,43	0,347
Plazmaviszkozitás (mPa·sec)	1,24 $\pm$ 0,16	1,27 $\pm$ 0,15	0,209
Fibrinogén (g/L)	2,90 [2,59-3,70]	3,16 [2,71.3,59]	0,948*
Vörösvértest aggregáció			
AI (%)	63,8 $\pm$ 10,0	64,6 $\pm$ 6,3	0,613
T <sub>1/2</sub> (sec)	2,31 $\pm$ 1,35	2,06 $\pm$ 0,71	0,677
$\gamma$ (1/sec)	106,9 $\pm$ 50,0	102,3 $\pm$ 29,6	0,951

A vörösvértest deformabilitást a 2. ábra mutatja. A csillaggal jelölt összehasonlításnál Mann-Whitney tesztet, minden más esetben Welch tesztet használtunk (a vér- és plazmaviszkozitás,  $t_{1/2}$ , és  $\gamma$  esetében logaritmikus transzformációt követően). Az értékek átlag  $\pm$  szórás formájában vannak megadva, kivéve a fibrinogén esetében, melynél medián  $\pm$  kvartilisek láthatók.  $\gamma$ : nyírási sebesség-grádiens;  $t_{1/2}$ : maximális aggregáció felének eléréséhez szükséges idő; AI: aggregációs index.

### 6. táblázat. Természetes antikoaguláns fehérjék a coeliakiás vs. kontroll csoportokban

	Coeliakiás csoport (n=50)	Kontroll csoport (n=50)	P-érték
Antitrombin aktivitás (%)	120,28 $\pm$ 14,39	121,84 $\pm$ 14,16	0,589
Protein C aktivitás (%)	124,60 $\pm$ 33,72	134,30 $\pm$ 32,47	0,146
Protein S aktivitás (%)	98,40 $\pm$ 29,44	104,02 $\pm$ 30,35	0,338

Az értékek átlag  $\pm$  szórás formátumban vannak megadva. Az összehasonlítást Welch teszttel végeztük (a protein S és antitrombin esetében logaritmikus transzformációt követően). Sikertelen mérések miatt hiányzó adat: 1 coeliakiás és 1 kontroll résztvevő esetében.

## 5.3 A diétahúség hatásai

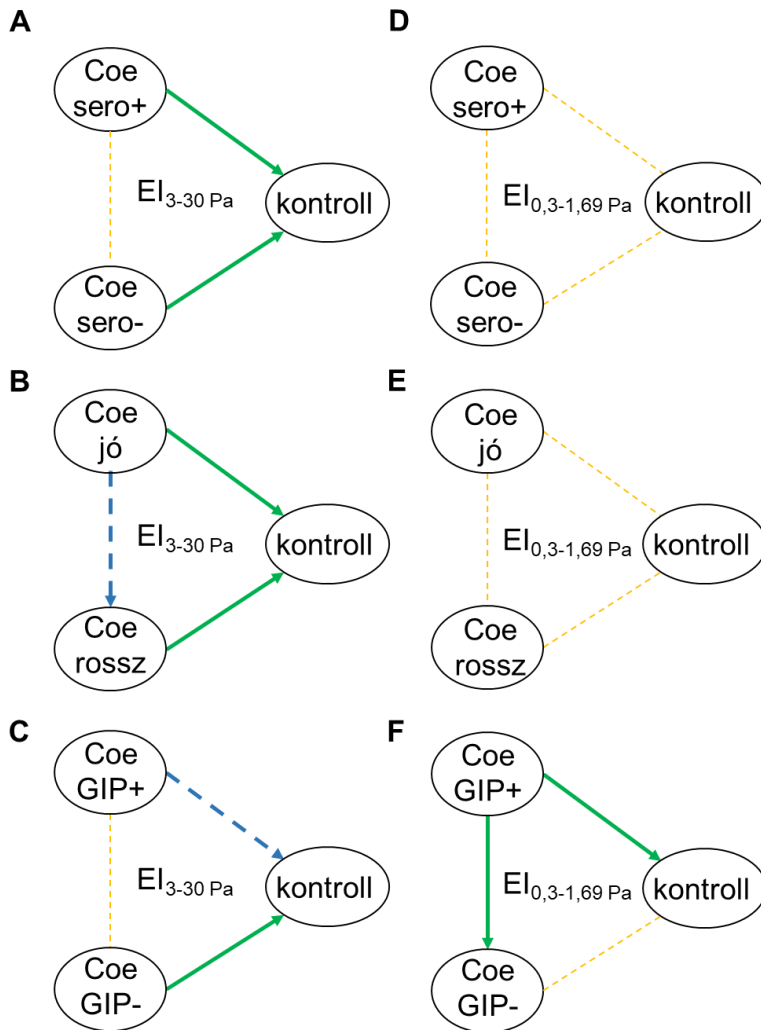
### 5.3.1 Hemoreológiai paraméterek

A magas nyírófeszültségen mért vörösvértest deformabilitás károsodottnak bizonyult mind szeropozitív és szeronegatív (4A ábra, zöld nyilak), mind jó és rossz dietetikai értékelést kapó coeliakiás betegekben (4B ábra, zöld nyilak) a kontroll résztvevőkhöz képest. Nem találtunk azonban különbséget sem a szeropozitív vs. szeronegatív (4A ábra, sárga szaggatott nyíl), sem a vizelet-GIP+ vs. vizelet-GIP- (4C ábra, sárga szaggatott nyíl) coeliakiás betegek eredményei között, míg a jó vs. rossz dietetikai értékelést kapó coeliakiás betegek összevetésénél csak a 30 Pa nyírófeszültségen mért deformabilitás volt kedvezőbb a jó dietetikai értékelést kapó betegeknél (4B ábra, kék szaggatott nyíl). Ezek alapján a magas nyírófeszültségen mért vörösvértest deformabilitás független az antitest-mediált immunválasztól és csak részben függ a diétahúségtől. Ezzel szemben az alacsony nyírófeszültségen mért vörösvértest deformabilitás szeropozitivitástól és dietetikai értékeléstől függetlenül hasonló volt a csoportokban (4D és 4E ábrák, sárga szaggatott nyilak). Míg a vizelet-GIP+ coeliakiás betegekben szignifikáns mértékben károsodott deformabilitást mértünk a vizelet-GIP- coeliakiás betegekhez és a kontroll résztvevőkhöz képest (4F ábra, zöld nyilak), a vizelet-GIP- coeliakiás betegek és a kontroll résztvevők között nem találtunk jelentős különbséget (4F ábra, sárga szaggatott nyíl). Ezek alapján az alacsony nyírófeszültségen mért vörösvértest deformabilitás független az antitest-mediált immunválasztól, azonban közvetlenül vagy közvetetten függhet a gluténbeviteltől.

A vörösvértest aggregáció a rossz dietetikai értékelést kapó coeliakiás betegekben protrombotikus irányba tolódott el a jó értékelést kapó betegekhez és a kontroll résztvevőkhöz képest. Az összefüggés egybehangzóan megfigyelhető volt az aggregációs index (5A ábra), az aggregációs féléletidő (5B ábra) és a nyírási sebesség-grádiens kapcsán is (korrigált  $p < 0,01$  minden összehasonlításra). Azonban a szeropozitív és szeronegatív coeliakiás betegek között nem találtunk különbséget, így az antitest-mediált immunválasz valószínűleg nem magyarázza a megfigyelt összefüggést.

A vérviszkozitás alacsonyabbnak bizonyult jó dietetikai értékelést kapó coeliakiás betegekben a rossz értékelést kapó betegekhez képest, azonban a betegcsoportok vérviszkozitása nem különbözött szignifikánsan a kontroll résztvevők vérviszkozitásától. Egyik csoport között sem találtunk szignifikáns különbséget hematokrit, plazmaviszkozitás vagy fibrinogénszint kapcsán.

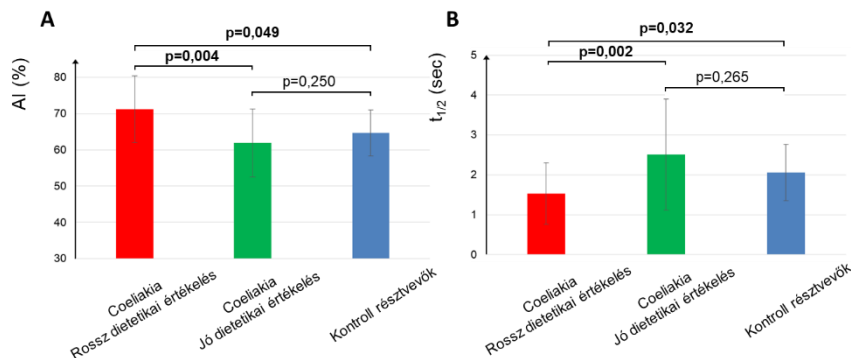




**4. ábra. A diétahúség és a vörösvértest deformabilitás kapcsolata.** A vörösvértest deformabilitást az elongációs index segítségével becsültük meg. Az A, B és C ábrák az alacsony, míg a D, E és F ábrák a magas nyírófeszültségeken mért elongációs indexet mutatják. A felső két panel (A és D) a coeliakia-specifikus szerológia, a középső két panel (B és E) a dietetikai értékelés, míg az alsó két panel (C és F) a vizelet-GIP alapján csoportosítja a betegeket. A P-értékeket a többszörös összehasonlításoknak megfelelően korrigáltuk. A zöld nyilak  $p < 0,05$  eredményt jeleznek 3-5 nyírófeszültségen, a nyíl hegye a trombusképződés szempontjából alacsonyabb kockázatú csoport felé mutat. A kék szaggatott nyilak  $p < 0,05$  eredményt jeleznek 1 nyírófeszültségen, a nyíl hegye a trombusképződés szempontjából alacsonyabb kockázatú csoport felé mutat. Sárga szaggatott nyíl esetén nincs statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között. Coe: coeliakia; EI: elongációs index; GIP: glutén immunogén peptid; sero: szerológia. Az ábra a szerző saját munkája.

### 5.3.2 Természetes antikoaguláns fehérjék és homocisztein

A betegeket coeliakia-specifikus szerológia, dietetikai értékelés vagy vizelet-GIP alapján csoportosítottuk, azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. A véletlen erdő modell sem jelölte meg a diétahúséget a végpontok fontos prediktoraként.



**5. ábra. Vörösvértest aggregáció és dietetikai értékelés.** **A:** Aggregációs index (a P-érték a csoportok közötti interakcióra 0,005). **B:** Aggregációs féléletidő (a P-érték a csoportok közötti interakcióra 0,003). A P-értékeket egyutas varianciaanalízis segítségével számoltuk (az aggregációs féléletidőre vonatkozó adatokat logaritmusos transzformáció után elemeztük) és a többszörös összehasonlításoknak megfelelően korrigáltuk. P-értékek esetén a félkövér kiemelés a csoportok közötti statisztikailag szignifikáns különbséget jelzi. Az analízisben 100 résztvevő adatait elemeztük.  $t_{1/2}$ : maximális aggregáció felének eléréséhez szükséges idő; AI: aggregációs index. Az ábra a szerző saját munkája.

## **6. Diskusszió**

### **6.1 Az eredmények összefoglalása**

Tanulmányunkban coeliakiás betegeknél és nem coeliakiás kontrollcsoportban vizsgáltuk a hemoreológiai, a természetes antikoaguláns fehérje és a homocisztein profilt. Eredményeink alapján coeliakiában a magas nyírófeszültségen mért vörösvértest deformabilitás (diétahústól inkább függetlenül) károsodott és a homociszteinszint (diétahústól függetlenül) szignifikánsan magasabb volt, azonban egyéb mért hemoreológiai paraméterben vagy a természetes antikoaguláns fehérjék aktivitásában nem találtunk szignifikáns különbséget a kontrollcsoportéhoz képest. A szigorú GMD-t nem tartó betegekben a vörösvértest aggregáció és a vérvizkozitás protrombotikus irányba tért el. Mivel irodalmi adatok alapján a talált eltérések összefüggésbe hozhatók CV események kialakulásával, eredményeink felhívják a figyelmet a CV prevenció és az élethosszig tartó, szigorú GMD fontosságára coeliakiában.

### **6.2 Az eredmények interpretálása**

#### **6.2.1 Hemoreológiai paraméterek és kardiovaszkuláris kórképek**

A deformálódás szükséges a vörösvértestek vékony kapillárisokon való áthaladáshoz és a nagy artériák főáramában áramlási ellenállást csökkentő, ejtőernyőszerű alak felvételéhez. Ha a deformabilitás károsodik, a sejtek merevvé válnak, emiatt a mikrocirkuláció romlik, a viszkozitás és a trombusképződésre való hajlam is növekszik. Magasabb elongációs index jelentősebb alakváltozással jár együtt, ilyenkor jobb a deformabilitás. Habár a deformabilitás károsodásának pontos oka ismeretlen, több, egymást nem kizáró elmélet is lehetséges. (1) Funkcionális hiposplenizmus látható a coeliakiás esetek 16-77%-ában, melynek következtében a lép nem távolítja el az előregedett, merev vörösvértesteket a keringésből. (2) A coeliakiában megfigyelt fokozott oxidatív stressz és a csökkent nitrogén-monoxid termelés károsíthatja a deformabilitást. (3) Irodalmi adatok alapján minél nagyobb a vörösvértest átmérő variabilitás, annál alacsonyabb az elongációs index. (4) Coeliakiában immun-mediált társbetegségek halmozódhatnak, melyek sokszor együtt járnak károsodott deformabilitással.

A károsodott vörösvértest deformabilitás kedvezőtlen hatásai a mikrocirkuláció romlásában, súlyosabb esetekben akár a vérvizkozitás emelkedésében jelentkezhetnek. Mivel coeliakiában a vörösvértest deformabilitás eltérései GMD-től függetlennek tűnnek, a normál deformabilitás helyreállítása (és a további károsodás megelőzése) miatt GMD-t kiegészítő más beavatkozás is szükséges lehet. A jelenlegi táplálkozási trendek alapján a GMD összetétele kedvezőtlen CV kockázati tényezők, különösen a deformabilitást károsító elhízás szempontjából. A rendszeres testmozgás mellett fontos a betegoktatás, mivel tudatos

táplálkozással a testtömeg optimalizálható. A sztatínok hatékonysága már bizonyított diabétesz mellitusz és diszlipidémia esetén, szintén jótékony hatású lehet a deformabilitást károsító hipertónia és a diabétesz farmakológiai kontrollja. Mindemellett egyes táplálékkiegészítők hatása is ígéretesnek tűnik, ilyen pl. a rezveratrol.

Amíg az aggregáció és a dezaggregáció dinamikus egyensúlya megtartott, a vörösvértest aggregáció fiziológias jelenség. A fokozott aggregáció gátolja az áramlást a mikrocirkulációban és növeli a vérviszkozitást. Ugyan a coeliakiás betegek és a kontroll résztvevők aggregációs paraméterei között statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtunk, a rossz dietetikai értékelést kapó coeliakiás betegeknél az aggregáció fokozott volt a jó dietetikai értékelést kapó betegekhez és a kontroll résztvevőkhöz képest, míg az utóbbi két csoport között nem találtunk különbséget. Ezen eredmények alapján a szigorú GMD helyreállítja a normál aggregációt. Amint azt eredményeink is mutatják, a fokozott aggregáció megnövekedett vérviszkozitás formájában jelenhet meg rossz diétahűség mellett. A vérviszkozitás a legfontosabb hemoreológiai paraméter, így megváltozásának messzemenő következményei lehetnek: a vérviszkozitás prediktív szerepét CV események kialakulásában már számos CV kórképben vizsgálták. Ezek alapján a fokozott aggregáció és megnövekedett vérviszkozitás csökkentésének kedvező hatásai lehetnek coeliakiában: eredményeink alapján szigorú GMD mellett kedvező változás várható.

### **6.2.2 Természetes antikoagulánsok, homocisztein és kardiovaszkuláris kórképek**

A természetes antikoaguláns fehérjék inkább a vénás, mint az artériás trombusképződés meghatározói. Öröklött protein C hiány esetén 7-szeres, protein S hiány esetén 5-11,5-szeres, míg antitrombin hiány esetén 2,2-8,1-szeres a vénás tromboembólia kockázata. Ugyan coeliakiában alacsonyabb protein C és protein S aktivitást mértünk a kontrollcsoporthoz képest, ezen különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak. Eredményeinket magyarázhatja, hogy megfigyeléses vizsgálatok szerint a normál K-vitamin státusz helyreáll 1 év GMD mellett, így a fehérjék szintézise is normalizálódhat. Antitrombin aktivitás kapcsán nem találtunk különbséget a csoportok között.

Az iszkémiás stroke és a miokardiális infarktus erős és független prediktora a homociszteinszint emelkedése, míg coeliakiás betegekben szignifikánsan magasabb homociszteinszintet mértünk a kontrollcsoporthoz képest. Az irodalmi adatok szórása nagy: GMD alatt egyes közlemények tartósan emelkedett, míg mások csökkenő homociszteinszintet írtak le. Tanulmányunkban a homociszteinszintet a diétahűség nem befolyásolta. B<sub>6</sub>-vitamin és folsav (esetleg B<sub>12</sub>-vitamin) adása mérsékelheti a hiperhomociszteinémiát.

### **6.3 Erősségek és korlátok**

Vizsgálatunk erősségei: (1) Legjobb tudomásunk szerint kontrollált vizsgálati elrendezésben még nem vizsgálták a hemoreológiai és természetes antikoaguláns fehérje profilt coeliakiában, mely eredményeink újdonságát adja. (2) Részletes vizsgálati protokollt készítettünk, melyet mindenki számára elérhető módon tettünk közzé. (3) Az adatminőség 100% az elsődleges, és közel 100% a másodlagos végpontokra nézve. (4) A kor és nem szerinti illesztés a fő zavaró hatások tekintetében tompította a csoportok közötti különbségeket. (5) A diétahűség értékelését multimodálisan közelítettük meg, beleértve a korszerű vizelet-GIP mérést. (6) A hemoreológiai méréseket szigorúan standardizáltuk. (7) A komplex analitikai stratégiát képzett statisztikus tervezte.

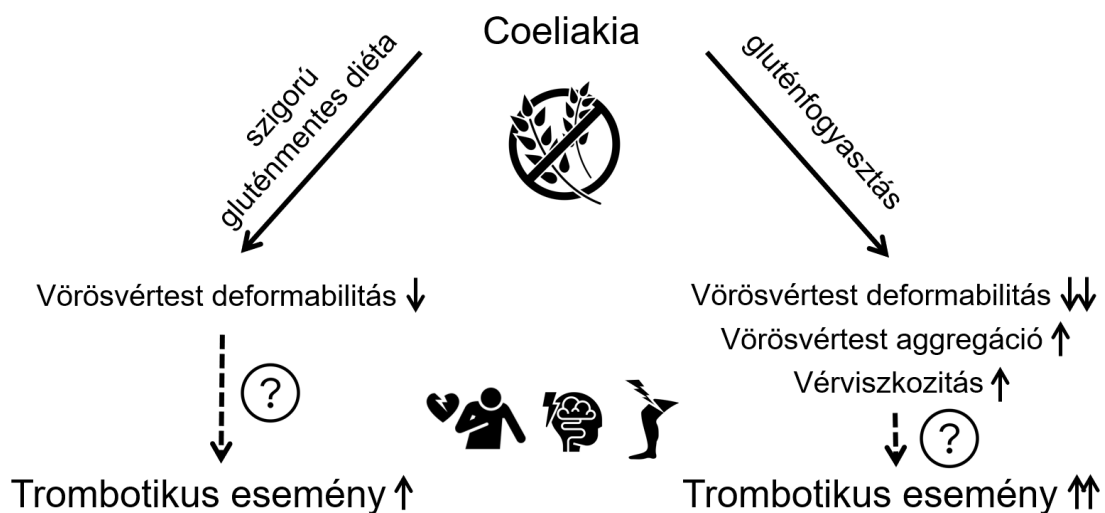
Vizsgálatunk korlátai: (1) Prospektív kohorsz vizsgálat segítségével erősebb bizonyíték nyerhető a GMD alatt bekövetkező változásokat illetően. (2) A vörösvértestben mérhető folsavszintet forráshiány miatt nem tudtuk mérni. (3) Minden beteg esetében biopsziával megerősített volt a coeliakia diagnózisa, azonban beválogattunk újonnan és korábban diagnosztizált eseteket is, mely növelte a populáció heterogenitását. (4) A kis mintaszám növeli a  $\beta$ -típusú hiba kockázatát. (5) Adathiány korlátozta a többváltozós modellek használatát. (6) Az eset-kontroll párosítás során nem értünk el tökéletes egyezést a korlátozott mintaméret miatt. (7) A véletlen erdő modell csak a változók relatív hatását vizsgálja (és nem az abszolút hatást).

### **6.4 Az eredmények generalizálhatósága**

A vizsgálati populációnk viszonylag fiatal (átlagéletkor 40 év). A szigorú beválogatási kritériumoknak miatt a coeliakiás és a kontroll résztvevők is kevés és viszonylag enyhe társbetegséggel rendelkeztek. A coeliakiás betegek közül 47 legalább 1 évig tartott GMD-t, mely lehetőséget biztosított a malabszorpció rendeződésére és a krónikus gyulladás mérséklődésére. Irodalmi adatok alapján okunk van feltételezni, hogy a megfigyelt hemoreológiai eltérések súlyosbodnak az életkor előrehaladtával, mely főleg a kor- és életmódfüggő társbetegségek kialakulásának tudható be. Ez tovább növelheti a CV kockázatot. Figyelembe véve, hogy a coeliakia diagnózisának felállítása időskorban egyre gyakoribb, az eltérések az életkor előrehaladtával egyre fontosabbá válhatnak.

## 7. Az eredmények összefoglalása, perspektívák

1. Vizsgálatunk megerősítette, hogy a **magas nyírófeszültségen mért vörösvértest deformabilitás károsodott** coeliakiában, míg más mért hemoreológiai paraméterben nem találtunk eltérést a kontrollcsoporthoz képest (6. ábra). A coeliakia véletlen erdő modell alapján a vörösvértest deformabilitás független prediktorának bizonyult.
2. Vizsgálatunk megerősítette, hogy a **hemoreológiai eltérések összefügghetnek a diétahúséggel** coeliakiában. Ugyan a károsodott vörösvértest deformabilitás inkább GMD-től független, a **rossz diétahúség** a vörösvértest aggregáció és a vérviszkozitás **protrombotikus eltéréseivel társul**.
3. Vizsgálatunk nem erősítette meg, hogy a természetes antikoaguláns fehérjék aktivitása csökkent coeliakiában a kontrollcsoporthoz képest. Ebben a tekintetben szintén nem találtunk különbséget a jó és a rossz diétahúségű coeliakiás betegek eredményei között.
4. Vizsgálatunk megerősítette, hogy a **homociszteinszint GMD-től függetlenül magasabb** coeliakiában a kontrollcsoporthoz képest.



6. ábra. A protrombotikus hemoreológiai eltérések összefoglalása coeliakiás betegekben nem coeliakiás kontrollcsoporthoz képest

Eredményeink megerősítésére olyan prospektív kohorsz vizsgálat szükséges, mely közvetlenül a diagnózist követően vizsgálja a coeliakiás betegeket, majd a méréseket a GMD alatt megismétli. További vizsgálatok szükségesek annak vizsgálatára, hogy farmakológiai és non-farmakológiai intervenciók (pl. antioxidánsok, sztatinok és életmódváltás) javítják vagy helyreállítják-e a károsodott vörösvértest deformabilitást.

## 8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm **dr. Bajor Judit**nak az utóbbi 3 évben nyújtott útmutatást és fáradhatatlan támogatást tudományos munkámban és a munkán kívül.

Köszönet illeti **dr. Hegyi Pétert**, aki lehetővé tette számomra a klinikai vizsgálat megkezdését, építő kritikái megjegyzéseivel segítette az eredmények értelmezését. Hálás vagyok neki tudományos karrierem irányításáért és a soha véget nem érő optimizmusért, mely a környezetében mindenkit (beleértve engem is) jobb teljesítményre inspirál.

Köszönöm mindenkinek, aki bármilyen módon hozzájárult a vizsgálat lefolytatásához. Kiemelném a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, **Transzlációs Medicina Intézet multidiszciplináris csapatának** a vizsgálat tervezésében, a protokoll megírásában és publikálásában, a résztvevők beválogatásában, az adatmenedzsmentben, a statisztikai analízisben és a közlemény publikálásában nyújtott segítségét. Köszönettel tartozom a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, **I. sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszékének és Nagy Mátyás TDK-hallgatónak** a betegbeválogatás segítéséért.

A vizsgálattal kapcsolatos mérések elvégzéséért külön köszönet illeti a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, **I. sz. Belgyógyászati Klinika, Hemoreológiai Laboratórium** és a **Laboratóriumi Medicina Intézet** munkatársait és a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, **Immunológiai és Biotechnológiai Intézet** munkatársait.

A kutatás megvalósíthatatlan pénzügyi és humán erőforrások nélkül. A vizsgálatot a **Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar** és a **Transzlációs Medicina Alapítvány** támogatta. További támogatóink voltak az Emberi Erőforrások Minisztériumának Új Nemzeti Kiválóság Programja (ÚNKP-17-3-II, ÚNKP-18-3-I és ÚNKP-19-3-I), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Programja (GINOP 2.3.2.-15-2016-00048) és Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Programja (EFOP-3.6.2-16-2017-00006). Ezúton kijelentem, hogy a szponzorok nem befolyásolták a kutatás tervezését, menetét, az eredmények interpretálását és publikálását.

Végül köszönettel tartozom **családomnak, barátaimnak és kollégáimnak** folyamatos támogatásukért, nélkülük a PhD dolgozat sosem készült volna el.

## 9. Tudománymetrika

Készült az MTMT2 alapján, az adatok lekérésének ideje 2020. augusztus 28.

### Tudományos közlemények:

- Összesen: 48

### Hatástényező:

- Elsőszerző vagy utolsó szerző: 33,797
- Kumulatív: 145,912

### Idézettség:

- Független: 152
- Kumulatív: 173
- Hirsh index: 7

### Publikációs lista

#### A tézis alapjául szolgáló közlemények (n=2, kumulatív hatástényező: 6,464):

1. **Szakács Z**, Csiszár B, Kenyeres P, et al. Haemorheological and haemostatic alterations in coeliac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-coeliac, non-IBD subjects (HERMES): a case-control study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(3):e026315 (**Q1, IF: 2,496**).
2. **Szakács Z**, Csiszár B, Nagy M, et al. Diet-dependent and diet-independent haemorheological alterations in celiac disease: A case-control study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 (**Q1, IF: 3,968**).

#### A tézis témájához lazán kapcsolódó közlemények (n=5):

1. Bajor J, **Szakács Z**, Farkas N, et al. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1\*02: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212329-e0212329 (**Q1, IF: 2,740**).
2. Bajor J, **Szakács Z**, Juhász M, et al. HLA-DQ2 homozygosis increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of coeliac disease: A multicentre study. *Int J Immunogenet*. 2019;46(2):74-81 (**Q3, IF: 1,130**).
3. Bajor J, **Szakács Z**, Vincze Á. Response to Letter to the Editor: Relevance of HLA-DQB1\*02 allele in predisposing to coeliac disease. *Int J Immunogenet*. 2019;46(4):276-277 (**Q3, IF: 1,130**).
4. **Szakács Z**, Gede N, Gyöngyi Z, et al. A Call for Research on the Prognostic Role of Follow-Up Histology in Celiac Disease: A Systematic Review. *Front Physiol*. 2019;10:1408-1408 (**Q2, IF: 3,367**).
5. **Szakács Z**, Mátrai P, Hegyi P, et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187526-e0187526 (**Q1, IF: 2,766**).

#### Egyéb közlemények (n=41):

1. Bocskai T, Kovács M, **Szakács Z**, et al. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229018 (**Q1, IF: 2,740**).
2. Bui TQ, Bui QVP, Németh D, ...**Szakács Z**, ...et al. Epidermal Growth Factor is Effective in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(14) (**Q2, IF: 2,849**).
3. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, ...**Szakács Z**,... et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:1550 (**Q2, IF: 3,201**).
4. Dunás-Varga V, Hegyi P, Izbéki F, **Szakács Z**, Varjú P, Gajdán L. Drug induced acute pancreatitis. *Cent Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;5(3):142-144 (**not listed, IF: 0,000**).

5. Eitmann S, Németh D, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Maternal overnutrition impairs offspring's insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2020:e13031 (**Q1, IF: 2,789**).
6. Erős A, Soós A, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today.* 2019 (**Q1, IF: 1,878**).
7. Erős A, Soós A, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Spotlight on Transition in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(3):331-346 (**Q1, IF: 4,261**).
8. Erős A, Veres G, Tárnok A, ...**Szakács Z**,... et al. A cross-sectional survey on the transitional care of adolescents with inflammatory bowel disease in Hungary. *J Ped Nurs.* 2020 (**not listed, IF: 1,495**).
9. Fábíán A, Bor R, Gede N, ...**Szakács Z**,... et al. Double Stenting for Malignant Biliary and Duodenal Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(4):e00161 (**Q1, IF: 3,968**).
10. Farkas N, Hanák L, Mikó A, ...**Szakács Z**,... et al. A Multicenter, International Cohort Analysis of 1435 Cases to Support Clinical Trial Design in Acute Pancreatitis. *Front Physiol.* 2019;10:1092 (**Q2, IF: 3,367**).
11. Földi M, Soós A, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Transversus abdominis plane block appears to be effective and safe as a part of multimodal analgesia in bariatric surgery: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Obes Surg.* 2020. (**Q1, IF: 3,412**) (article in press).
12. Földi M, Farkas N, Kiss S, ...**Szakács Z**,... et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2020 (**Q1, IF: 7,310**).
13. Garami A, Shimansky YP, Rumbus Z, ...**Szakács Z**,... et al. Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis. *Pharmacol Ther.* 2020;208:107474 (**Q1, IF: 10,557**).
14. Gombos K, Herczeg R, Eröss B, ...**Szakács Z**,... et al. Translating Scientific Knowledge to Government Decision Makers Has Crucial Importance in the Management of the COVID-19 Pandemic. *Popul Health Manag* (**Q1, IF: 2,138**).
15. Hágendorn R, Farkas N, Vincze Á, ...**Szakács Z**,... et al. Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8415-8425 (**Q1, IF: 3,300**).
16. Hegyi P, Petersen OH, Holgate S, ...**Szakács Z**,... et al. Academia Europaea Position Paper on Translational Medicine: The Cycle Model for Translating Scientific Results into Community Benefits. *J Clin Med.* 2020;9(5) (**not listed, IF: 3,303**).
17. Hegyi P\*, **Szakács Z\***, Sahin-Tóth M. Lipotoxicity and Cytokine Storm in Severe Acute Pancreatitis and COVID-19. *Gastroenterology.* 2020:S0016-5085(0020)34938-34936 (**Q1, IF: 17,373**).
18. Horváth T, Hanák L, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Hydroxyapatite-coated implants provide better fixation in total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232378 (**Q1, IF: 2,740**).
19. Kerémi B, Márta K, Farkas K, ...**Szakács Z**,... et al. Effects of Chlorine Dioxide on Oral Hygiene - A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):3015-3025 (**Q2, IF: 2,208**).
20. Kiss Z, Tél B, Farkas N, ...**Szakács Z**,... et al. Eosinophil Counts in the Small Intestine and Colon of Children Without Apparent Gastrointestinal Disease: A Meta-analysis. *J Ped Nurs.* 2018;67(1):6-12 (**not listed, IF: 1,563**).
21. Kocsis T, Molnár B, Németh D, ...**Szakács Z**,... et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2020;10(1):11787 (**Q1, IF: 3,998**).
22. Koukoulis A, Tóth I, Gede N, ...**Szakács Z**,... et al. Endoscopic versus microscopic stapes surgery outcomes: A meta-analysis and systematic review. *Laryngoscope.* 2020;130(8):2019-2027 (**Q1, IF: 2,465**).
23. Kupó P, **Szakács Z**, Solymár M, et al. Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis. *Angiology.* 2020;71(1):27-37 (**Q2, IF: 2,255**).
24. Merész G, Szabó S, Dóczy V, Hölgyesi Á, **Szakács Z**. Relative frequency of urinary tract infections in patients affected by diabetes mellitus type 2 treated with metformin and SGLT2 inhibitor. Network meta-analysis. *Orv Hetil.* 2020;161(13):491-501 (**Q3, IF: 0,497**).
25. Mosztbacher D, Hanák L, Farkas N, ...**Szakács Z**,... et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pancreatol.* 2020;20(4):608-616 (**Q1, IF: 3,629**).
26. Németh B, Murányi E, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Asymmetric dimethylarginine levels in preeclampsia - Systematic review and meta-analysis. *Placenta.* 2018;69:57-63 (**Q1, IF: 2,773**).
27. Otto C, Tárnok A, Erős A, ...**Szakács Z**,... et al. Planned Transition of Adolescent Patients with Inflammatory Bowel Disease Results in Higher Remission Rates. *J Ped Nurs.* 2019;45:62-66 (**not listed, IF: 1,495**).
28. Pap I, Tóth I, Gede N, ...**Szakács Z**,... et al. Endoscopic type I tympanoplasty is as effective as microscopic type I tympanoplasty but less invasive-A meta-analysis. *Clin otolaryngol.* 2019;44(6):942-953 (**Q1, IF: 2,197**).



29. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, ...**Szakács Z**,... et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology*. 2019;19(4):488-499 (**Q1, IF: 3,629**).
30. Pécsi D, Farkas N, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Transpancreatic Sphincterotomy Is Effective and Safe in Expert Hands on the Short Term. *Dig Dis Sci*. 2019;64(9):2429-2444 (**Q2, IF: 3,570**).
31. **Szakács Z**, Eröss B, Soós A, et al. Baveno Criteria Safely Identify Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease Who Can Avoid Variceal Screening Endoscopy: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019;10:1028 (**Q2, IF: 3,367**).
32. **Szakács Z**, Faluhelyi N, Fincsur A, Papp A, Vincze Á, Bajor J. Acute appendicitis in a patient with perianal Crohn's disease receiving infliximab. *Orv Hetil*. 2018;159(10):405-409 (**Q3, IF: 0,564**).
33. **Szakács Z**, Gede N, Pécsi D, et al. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Front Physiol*. 2018;9:1776 (**Q2, IF: 3,201**).
34. Szakó L, Mátrai P, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Endoscopic and surgical drainage for pancreatic fluid collections are better than percutaneous drainage: Meta-analysis. *Pancreatology*. 2020;20(1):132-141 (**Q1, IF: 3,629**).
35. Szemes K, Soós A, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Comparable Long-Term Outcomes of Cyclosporine and Infliximab in Patients With Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Front Med*. 2019;6:338 (**Q1, IF: 3,900**).
36. Tinusz B, Soós A, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Radiother Oncol*. 2020;147:169-177 (**Q1, IF: 4,856**).
37. Tinusz B, Szapáry L, Paládi B, ...**Szakács Z**,... et al. Short-Course Antibiotic Treatment Is Not Inferior to a Long-Course One in Acute Cholangitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):307-315 (**Q2, IF: 3,570**).
38. Tél B, Stubnya B, Gede N, ...**Szakács Z**,... et al. Inflammatory bowel diseases elevate the risk of developing acute pancreatitis. *Pancreas*. 2020 (**Q1, IF: 2,920**).
39. Tóth B, Hegyi P, Lantos T, ...**Szakács Z**,... et al. The Efficacy of Saffron in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Meta-analysis. *Plant Med*. 2019;85(1):24-31 (**Q1, IF: 2,687**).
40. Vánca S, Németh D, Hegyi P, ...**Szakács Z**,... et al. Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Worsen the Outcome in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(9):2698 (**not listed, IF: 3,303**).
41. Varjú P, Gede N, **Szakács Z**, et al. Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(5):e13527 (**Q1, IF: 2,946**).