SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2483.

KŐVÁRI ESZTER

A támasztó és mozgató szervrendszer működésének fiziológiája

című program

Programvezető: Dr. Szendrői Miklós, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Bálint Péter Vince, c. egyetemi tanár

Komorbiditások vizsgálata generalizált osteoarthrosisban

Doktori értekezés

Dr. Kővári Eszter

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Bálint Péter Vince, Ph.D., címzetes egyetemi tanár
Hivatalos bírálók:
Dr. Bejek Zoltán Ph.D., egyetemi docens
Dr. Polgár Anna Ph.D., főiskolai tanár, osztályvezető főorvos
Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Horváth Csaba, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Péntek Márta Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Mészáros Szilvia Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 4
1. Bevezetés 5
1.1. Az osteoarthrosis jelentősége, népegészségügyi adatok 5
1.2. A komorbiditások jelentősége 6
1.3. Nem generalizált osteoarthrosisban előforduló komorbiditások 7
1.4. Generalizált osteoarthrosisban előforduló komorbiditások 12
2. Célkitűzések 13
2.1. Hipotézisek 13
3. Módszerek 14
3.1. A vizsgálati alanyok bevonása 14
3.2. Vizsgált komorbiditások 17
3.3. Szociodemográfiai adatok 20
3.4. Betegségspecifikus funkcionális tesztek a generalizált osteoarthrosis csoportban . 21
3.5. Életminőség felmérése mindkét vizsgálati csoportban 22
3.6. Statisztikai analízis 22
4. Eredmények 27
4.1. Vizsgálati csoportok kialakítása 27
4.1.1. A generalizált osteoarthrosis csoport kialakítása 27
4.1.2. A kontrollcsoport kialakítása 29
4.2. A vizsgálati csoportok általános és szociodemográfiai adatai 30
4.3. Komorbiditások előfordulási gyakorisága 32
4.3.1. Összegzett komorbiditásszám és komorbiditás prevalencia 32
4.3.2. Cardiovascularis és cerebrovascularis komorbiditások 33
4.3.3. Endokrin komorbiditások 35
4.3.4. Krónikus obstruktív légzőszervi megbetegedések 36
4.3.5. Nőgyógyászati komorbiditások 36
4.3.6. Gyomor-bélrendszeri megbetegedések 37

4.4. Nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények (NSAID) hatása a cardiovascularis, cerebrovascularis és gastrointestinalis komorbiditásokra 41

4.5. A komorbiditások életkorral és testtömeg index (BMI) értékkel való összefüggése 44

4.5.1. A komorbiditások életkorral való összefüggése 44

4.5.2. A komorbiditások testtömeg index (BMI) értékkel elemzett összefüggése 48

4.6. Komorbiditás klaszterek 53

4.7. Faktoranalízis eredménye 57

4.8. Hálózatalapú ábrázolás 58

4.9.1. Életminőség eredmények, összefüggés az összegzett komorbiditásszámmal 60

4.9.2. Funkcionális eredmények generalizált osteoarthrosis csoportban, összefüggés az összegzett komorbiditásszámmal 65

5. Megbeszélés 67

6. Következtetések 77

7. Összefoglalás 79

8. Summary 80

9. Irodalomjegyzék 81

10. Saját publikációk jegyzéke 88

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények 88

10.2. A disszertációtól független közlemények 88

11. Köszönetnyilvánítás 90

12. Statisztikai fogalomtár 92

Rövidítések jegyzéke

ACR	American College of Rheumatology
BMI	body mass index
BPPV	benign paroxysmal positional vertigo
CD44	CD44 cell-interface glycoprotein
CI	confidence interval
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COX2	cyclooxygenase-2
CRP	C-reactive protein
DM	diabetes mellitus
EQ-5D TTO-UK	EuroQol 5 Dimensions questionnaire, time-trade-off-based British value
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions questionnaire
ETT-TUKEB	Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
FTO	fat mass and obesity associated protein
G1, G2, G3, G4, G4 G5	klaszterek megjelölése sorrendben klaszter 1., klaszter 2., klaszter 3., klaszter 4., klaszter 5.
GDP	gross domestic product
GERD	gastroesophageal reflux disease
GOA	generalized osteoarthritis
HAQ	Health Assessment Questionnaire
hsCRP	high-sensitivity C-reactive protein
IGF	insulin-like growth factor
IL	interleukin
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
LDL	low-density lipoprotein
MMP	matrix metalloproteinase
n	fő, létszám
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug
OA	osteoarthritis
OR	odds ratio
PGE2	prostaglandin E2
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
SD	standard deviation
TGF-β	transforming growth factor beta
TIA	transient ischemic attack
TNFα	tumor necrosis factor alpha
VAS	visual analog scale
VBI	vertebrobasilar insufficiency
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1. Bevezetés

1.1. Az osteoarthrosis jelentősége, népegészségügyi adatok

Az osteoarthrosis (OA, angol elnevezéssel osteoarthritis) világszerte a leggyakoribb ízületi megbetegedés, amely a porcszövet mellett az ízület összes alkotóelemét károsíthatja. A klinikai képet az indítási, valamint terhelésre és mozgásra jelentkező fájdalom, kialakuló deformitások, mozgáskorlátozottság és funkcionális károsodás jellemezheti. Az ízületi érintettség nagyon különböző lehet: egy ízületet érintő monarticularis, az azonos ízületet érintő kétoldali (bilaterális osteoarthrosis) és a több ízületet érintő generalizált formát (generalizált osteoarthrosis: GOA, magyar orvosi nyelvben gyakran használt megnevezése: arthrosis polyarticularis) is megkülönböztetünk. Elkülönítünk a konkrét kiváltó okhoz nem köthető elsődleges (primer) és az igazolt ok miatt kialakuló másodlagos (szekunder) formát.

A társadalom elöregedésével és az elhízás egyre gyakoribbá válásával az OA népegészségügyi jelentősége folyamatosan növekszik. Becslések szerint a 60 év feletti férfiak 10%-a, a nők 18%-a tüneteket okozó OA-ban szenved (1). 2005-ben közölt becslések szerint az Amerikai Egyesült Államokban OA-ban szenvedő betegek száma 26 millióra tehető (2). Közel 300, a legkülönbözőbb betegségeket magában foglaló nemzetközi felmérésben (The Global Burden of Disease 2010) a csípő- és térdízületi OA a 11. helyen állt a leggyakrabban fogyatékosságot okozó megbetegedések sorában. Az OA okozta fogyatékosságban leélt életévek száma az utóbbi 20 évben 10.5 millióról 17.1 millióra emelkedett (3). A framinghami kohorton (az egyik leghíresebb és 1948 óta legjobban követett klinikai kohort, leginkább szív-érrendszeri megbetegedések tanulmányozására) végzett felmérésben a tünetes és erozív kézkisízületi OA prevalanciája nőknél 44,2%, férfiaknál 37,7% volt. (4). Az Amerikai Egyesült Államokban végzett felmérésben 2007-2008-as adatok szerint hozzávetőleg 14 millióan szenvedtek tünetes térdízületi OA-ban. A 65 év alattiaknál is egyre magasabb az előfordulás: 45 év alattiaknál közel 2 millió beteget, 45-65 év közöttieknél valamivel több, mint 6 millió beteget (3,6 millió nőbeteg, 2,5 millió férfibeteg) közöltek a felmérésben (5). A GOA prevalenciájáról nincsen adat.

Az OA egészséggazdasági jelentősége szintén kiemelkedő: felmérések szerint a fejlett országokban a bruttó hazai termékből (GDP) 1.0 - 2,5%-os költséget jelent (6, 7). A betegség direkt költsége mellett az okozott indirekt költségek (pl. a munkából való kiesés, a szociális hálók sérülése) is jelentős terhet okoznak (8).

A népesség várható életkorának növekedésével a multimorbiditás (két vagy több krónikus betegség együttes fennállása) előfordulása egyre inkább növekszik és ez jelentősen magasabb egészségügyi kiadásokkal jár (9).

1.2. A komorbiditások jelentősége

A társuló betegségek hatással vannak a mortalitási adatok alakulására, befolyásolják a beteg kezelésének stratégiáját (10).

A mortalitással kapcsolatos kutatások kiemelik az OA-ban szenvedők rosszabb túlélési adatait: egyes eredmények szerint az átlagpopulációhoz mérten az összegzett mortalitási szorzó 1,55-szörös, a cardiovascularis mortalitási mutató 1,71-szeres, míg a demenciával kapcsolatos mortalitás közel kétszeres. Fokozott halálozási rizikófaktor a fennálló cukorbetegség, cardiovascularis vagy daganatos megbetegedés, de ugyancsak fontos kockázati tényező a mozgáskorlátozottság is (11).

A komorbiditások ismerete alapvető a terápiás stratégia megállapításához és ezért folyamatosan vizsgálandó a kezelés során. A legfrissebb szakmai ajánlások térdízületi OA konzervatív kezelésére már komorbiditások, valamint a mozgásszervi alapbetegség klinikai manifesztációjának (izolált térdízületi érintettség vagy több ízületet érintő forma) figyelembevételével határozzák meg a kezelési stratégiát (12). OA-ban szenvedőknél a iatrogén ártalmakra is figyelemmel kell lenni: a klinikai gyakorlatban sokszor alkalmazott NSAID készítmények társult betegségek nélkül is mellékhatásokat okozhatnak. A komorbiditások a NSAID-ok mellékhatásait fokozzák, ezért a gyógyszereket csak az anamnézis pontos ismerete mellett szabad rendelni. A készítményeket hatásos dózisban és a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk, hogy a potenciálisan előforduló cardialis, nephrológiai, hepatológiai és gyomor-bélrendszert érintő mellékhatásokat minimalizáljuk (13). A kezelési opciókat figyelembe véve, az OA heterogén klinikai lefolyása és a

betegek multimorbiditása miatt a kezelésben és a beteggondozásban a legkülönbözőbb orvosi szakterületeknek és egészségügyi szakembereknek kell integrált ellátást biztosítva részt venniük.

A krónikus reumatológiai betegségekben újabb kutatásokkal komorbiditás alcsoportokat is sikerült kimutatni (14, 15). A komorbiditás mintázat kutatása értékes információt szolgáltathat az OA-val foglalkozó vizsgálatokban is. A társuló betegséghálózatok jellegzetességeivel, az azonosítható társulások körvonalazásával különböző alcsoportok ismerhetők fel, amelyek indirekten akár potenciális etiopatológiai jellegzetességre is felhívhatják a figyelmet (16). Mindezekkel közös terápiás lehetőségek deríthetők fel, amely idővel az OA újfajta kezelési stratégiáját szorgalmazó, így a biológiai terápia kutatásokban is hasznosulhatnak.

A komorbiditással kapcsolatos vizsgálatok és eredményeik összehasonlítását megnehezíti, hogy az OA alcsoportjainak nincs az ízületi érintettséget figyelembevevő definíciós kritériumrendszere (17).

További nehézséget jelent, hogy a komorbiditások fogalma a mai napig nem tisztázott, egyértelmű definíciók nincsenek. Kutatócsoportunk korábbi publikációjában közöltünk egy lehetséges fogalmi meghatározást (18). Jelen munkában és OA-val kapcsolatos kutatásainkban általánosan használjuk a komorbiditás elnevezést a mozgásszervi alapbetegség mellett dokumentáltan diagnosztizált betegségekre. Az etiopatológiai kapcsolatok feltárásának hiányában nem foglalunk állást az ok-okozati összefüggéseket minősítő definíciók mellett.

1.3. Nem generalizált osteoarthrosisban előforduló komorbiditások

Háziorvosi praxisokban végzett felmérés alapján a cukorbetegség mellett az OA esetében mutatható ki a legtöbb komorbiditás (19). Korábbi klinikai kutatásokban beszámoltak arról, hogy OA-ban szenvedő betegeknél kiugró számmal szerepelnek nem mozgásszervi társuló betegségek (13).

Anglia és Wales területén családorvosi praxisokban végzett felmérés alapján az 50 évnél idősebb OA-s betegek 31%-ánál legkevesebb öt vagy ennél több komorbiditás szerepelt. A társbetegség arány a kontrollcsoport esetében csak 21% volt. A kiugró

komorbiditásszám összefüggést mutatott a női nemmel, az idősebb életkorral és a rosszabb szociokulturális helyzettel. A nem mozgásszervi betegségek közül kiemelt szignifikanciával szerepelt OA betegeknél az elhízás, különféle cardiovascularis (ischaemiás szívbetegségek, vénás rendszer megbetegedései) és a gyomor-bélrendszert érintő (diverticulosis, gastritis) betegségek. Az ischaemiás szívbetegségre 73%-kal, ezen belül anginás mellkasi panaszokra pedig 36%-kal magasabb kockázatot mértek a kontrollcsoporthoz viszonyítva (20).

Hasonló témával foglalkozó másik munkacsoport előrehaladott csípőízületi OA-ban szenvedők 55%-ánál legkevesebb egy nem mozgásszervi betegséget talált: leggyakrabban hypertonia, perifériás érbetegség, pangásos szívbetegség, nephrológiai, légzőszervi komorbiditások és cukorbetegség szerepelt a kórtörténetben. Az alacsonyabb funkcionális eredmény mind az esetleges protézis beültetés előtt, mind a műtét után korrelációt mutatott a két vagy több komorbiditás fennállásával (21).

Kézkisízületi OA-s betegeknél a szív-érrendszeri betegségek -különösképpen ischaemiás betegségek és hypertonia- mellett a felső traktust érintő fekélybetegség dominált (22). A framinghami kohorton végzett vizsgálatban panaszt okozó kézkisízületi OA-ban szenvedőket vizsgáltak. A coronariabetegség szignifikánsan magasabb rizikóval alakult ki az előbb említett vizsgálati csoportban. Ez az eredmény az esetlegesen fennálló metabolikus betegség, valamint az alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények hatásának kizárása után is szignifikáns maradt (23). További prospektív vizsgálatban az OA-t független cardiovascularis rizikófaktornak találták. A korcsoportonkénti elemzésben a 65 év alatti életkorú nőbetegeknél mérték a legnagyobb kockázatot ischaemiás szívbetegségek kialakulására. Ezen korcsoportnál mindkét nem esetében kimutatták a pangásos szívbetegség kockázatát is (24). Hasonló korcsoport kiemelt kockázatát más vizsgálatban is igazolták: a kontrollokhoz viszonyítva enyhe-közepes fokú OA fennállásakor 1,96-szoros, súlyosabb OA esetében 3,51-szoros rizikót mértek (25).

OA-ban szenvedő betegek ugyancsak gyakori megbetegedései közé tartoznak az endokrin betegségek: cukorbetegséget a betegek 9,7%-ában, különféle pajzsmirigybetegségeket 8,7%-ánál találtak (26).

Viszonylag kevesebb cikk foglalkozik légzőszervi és neurológiai komorbiditásokkal: Légzőszervi betegségek közül az obstruktív megbetegedéseket (COPD, asthma bronchiale), míg a neurológiai betegségek közül a primer (önálló) fejfájástípusokat (27) és szédüléssel járó megbetegedéseket (26) emelik ki gyakori komorbiditásként.

OA-ban az egyensúlyozás és az érzékszervek érintettségéről is beszámoltak: nagyothallást, korrigált látási problémákat és szédüléssel járó betegségeket is nagy számban találtak (26).

A pszichés terheltség és alvásproblémák kimutatottan nagy számmal szerepelnek OA-ban szenvedőknél. A társuló depresszió, krónikus fáradtság szindróma és alvásproblémák kiemelt klinikai jelentőséggel bírnak (28). A társuló egyéb komorbiditások már korai OA esetén is negatív hatással vannak a betegek pszichés állapotára, a mozgásszervrendszer funkcionális állapotára és a fájdalom mértékére. Jelentős pszichés terhet jelent az OA-val társuló obezitás, a gyomorfekély, pajzsmirigybetegségek és a primer fejfájástípusok (27).

Limitáltak az ismereteink a daganatos betegségek előfordulási gyakoriságáról OA-ban. Csípő- és térdízületi OA-ban a vizsgált populáció 2,4%-ban szerepelt rosszindulatú daganatos megbetegedés (26). Rosszindulatú petefészek tumorban szenvedők harmadik legmagasabb prevalenciájú kísérő betegsége az OA (29). A menopauza után jelentkező emlőtumorok kóroki tényezője lehet az OA-ban magas prevalanciájú túlsúlyosság, az obezitás (30), valamint a fizikai inaktivitás (31).

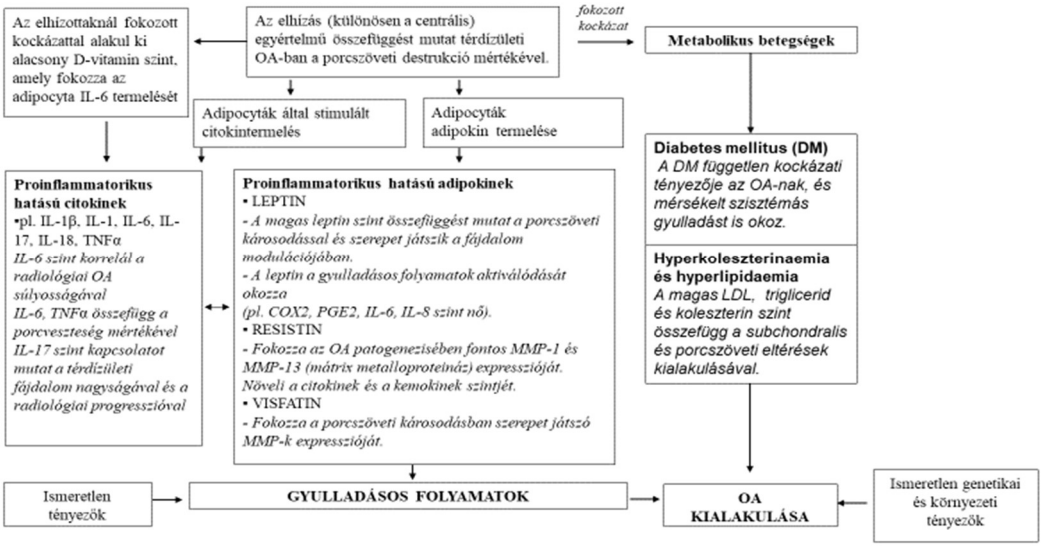
A komorbiditások egymással és a mozgásszervi alapbetegéggel sokféle kapcsolatban állhatnak. A közöttük fennálló ok-okozati viszonyok feltárása komoly tudományos kihívást jelent. A komorbiditások kapcsolata mellett az OA patogenezise is komplex, teljesen a mai napig sem ismert. Míg korábban patogenetikai ismereteink középpontjában kifejezetten a porcszövet destrukciója állt, addig a legfrissebb eredmények kiemelten felhívják a figyelmet a gyulladásos, valamint a subchondralis csontszövetben és a synoviumban lejátszódó folyamatokra (7). Ezek a folyamatok kapcsolatban állhatnak a nem mozgásszervi kísérőbetegségekkel, és egyúttal a betegségtársulás közös patológiai alapját is képezhetik.

A legtöbb vizsgálat az OA és a metabolikus betegségek, az elhízás összefüggését állapítja meg (32). Az obezitással való kapcsolat leginkább térd- és kézkisízületi OA esetén igazolt

(33-36). A túlsúly vagy az elhízás okozta fokozott mechanikai terhelés a porcsejtek mechanoreceptorait (nyújtás aktivált receptor, α5β1 integrin, CD44) aktiválja. A mechanoreceptorok aktiválódása többek között növekedési faktorok, citokinek, metalloproteinek, prosztaglandinok termelését okozza, ami porcdegenerációhoz vezet és gátolja a porc mátrix szintézisét (37). Az obezitás így nem csupán mechanikai hatású, de genetikai, illetve humorális tényezőkkel is hozzájárul az OA patológiai folyamataihoz (38).

A subchondralis csontszövet vérellátása bőséges. Az esetleges érrendszeri károsodások a mikrocirkuláció megváltozását okozzák. A vénás elfolyás károsodása intraossealis nyomásfokozódáshoz vezethet, amely végül a porcszövet tápanyag ellátásának deficitjét és a csontszövet ischaemiás károsodását idézi elő. Ebben a patológiai körben a beteg cardiovascularis betegségei, illetve az atherosclerosishoz vezető állapotok az OA kialakulásában és a progressziójában is kóroki tényezőnek tekinthetők (39).

OA-ban szenvedőknél érzékenyebb laboratóriumi eszközökkel fokozott gyulladásos aktivitás mérhető, amely szintén összefüggésben lehet a magasabb cardiovascularis kockázattal. Kapcsolatot mutattak ki a magas szenzitivitású CRP érték, a mesenterialis zsírszövet valamint a radiológiai térd- és csípő OA között. A résztvevők csaknem kétharmada közepes vagy magas cardiovascularis rizikócsoportba tartozott a hsCRP értékek alapján. Ezen eredmények értelmezését nehezíti, hogy a CRP szint más komorbiditásokkal (például hypertonia, obezitás, krónikus légzőszervi megbetegedések) is korrelációt mutatott, emiatt az OA gyulladásos komponenseinek felmérése nehéz és bonyolult feladat (40). Hasonló kutatás alapján az atherosclerosist és endothel diszfunkciót okozó proinflammatorikus mediátorok értéke korrelál a betegek mozgásszervi fájdalmával (41). Az is ismert, hogy a porcszövet károsodása fokozottan alakul ki metabolikus betegségekben (42). A metabolikus és gyulladásos mechanizmusok összefoglalását az 1. ábra tartalmazza.



1. Ábra: Osteoarthrosishoz vezető metabolikus és gyulladásos mechanizmusok

Az ábra munkacsoportunk publikációjából származik: Dr. Kővári Eszter, Dr. Bálint Péter Vince. (2017) A primer arthrosisok komorbiditásai. Figyelő, 2: 28-32.

A kísérő, nem mozgásszervi betegségekkel való összefüggést radiológiai módszerekkel is igazolták: térdízületi OA-ban korrelációt találtak a mozgásszervi betegség radiológiai súlyossága -a Kellgren-Lawrence skálán súlyozva, a porcszövet vastagságát ultrahang vizsgálattal mérve-, az atherosclerosisra utaló artéria carotis intima-media vastagsága, valamint a szérumlipidszintek között (43). Egy másik vizsgálatban a mediális tibiális porcfelszínről vett biopsziás anyag mikro CT vizsgálatával szignifikánsan alacsonyabb csontsűrűséget, kifejezetten porotikus csontszövetet találtak 2-es típusú cukorbetegségben és magasvérnyomásban szenvedő OA-s betegeknél. Valószínűsíthető, hogy a cukorbetegség és a hypertonia által okozott éreltérések súlyosbítják a subchondralis csontszövet sérülékenységét, gyorsítják az OA progresszióját (44). A diabetes mellitus független rizikótényezője a térdízületi OA-nak, amelyet sem az életkor, sem a BMI érték nem módosít. A klasszifikált cukorbetegségen kívül kiemelendő, hogy annak klinikai fennállásának ideje erős korrelációt mutat a protézisbeültetésre kerülők számával (45).

1.4. Generalizált osteoarthrosisban előforduló komorbiditások

Az OA heterogén klinikai manifesztációval és ízületi érintettséggel kialakuló betegség, a komorbiditás kutatáshoz precízen megszabott alcsoportok kialakítása szükséges (46). Mindezek ellenére a komorbiditás vizsgálatok nem határoznak meg a pontos ízületi érintettségre vonatkozó klinikai alcsoportokat. A vizsgálatok egy része általánosan az OA fennállását fogalmazza bevonási kritériumnak (20,47). Más kutatások különböző nagyízületekre vonatkozó bevonási feltételeket adnak meg, de az ízületi érintettséget pontosan nem kategorizálják. Nem részletezik, hogy egy ízületet vagy több ízületet érint-e az OA és ha többet, milyen kombinációban? Ezen csoportokra számolt komorbiditás eredményeket sem adják meg (26, 27, 28, 48). Relatíve nagyobb számban találhatók egy adott ízület OA-jára vonatkozó vizsgálatok, például csípőízületre (21, 49), kézkisízületre (22,23) vagy éppen térdízületre (49). Ugyanakkor ezen vizsgálatok legnagyobb részt a bevonási kritériumok teljesítésének feltételeit hangsúlyozzák, az esetlegesen más ízületet is érintő OA-t nem fogalmazzák meg egyértelmű kizárási kritériumnak. További hiányosság, hogy habár az OA szisztémás betegségkoncepciójára leginkább kéz- vagy térdízületi érintettség esetén végzett radiológiai vagy egyéb diagnosztikai eszközöket felhasználó cikkek utalnak (41, 43, 44, 45), térd- és kézkisízületi érintettségű generalizált osteoarthrosisos betegcsoportra nem ismertek komorbiditási adatok.

Valószínűnek tűnik, hogy a GOA szisztémás betegség, mely jelentősebb funkció csökkenéssel jár, mint az izolált térd- vagy kézkisízületi (OA) és a komorbiditások is gyakoribbak, esetleg eltérő mintázatúak ebben a kórképben.

Előzőeket figyelembe véve munkacsoportunk olyan komorbiditás kutatást tervezett, mely precízen definiált alcsoportot, a GOA-t (primer térd és kézkisízületi Heberden és/vagy Bouchard OA-t) korban és nemben illesztett kontrollcsoporttal hasonlította össze és a komorbiditásokat objektív adatok és szigorú kritériumok alapján állapította meg.

2. Célkitűzések

Vizsgálatunk célja a GOA-ban szenvedő betegek nem mozgásszervi betegségeinek vizsgálata korban és nemben illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva. Elemezzük az összegzett komorbiditásszám hatását a funkcionális és életminőségi paraméterekkel. Felmérjük a multimorbiditás életkorral és testtömeg index (BMI) értékkel való összefüggését összegzett komorbiditásszámmal jellemezve.

2.1. Hipotézisek

a. A GOA csoportban valószínűleg magasabb a komorbiditások előfordulási gyakorisága a kontrollcsoporthoz képest.

b. A GOA csoportban az életkor és a BMI összefüggése az egyes komorbiditásokkal valószínűleg szorosabban érvényesül a kontrollcsoporthoz képest.

c. Lehetséges, hogy megállapítható jellemző komorbiditás mintázat GOA-ban. Az igazolt klaszterek valószínűleg különbözőek a GOA és kontrollcsoportban.

d. A kontrollcsoport általános egészségi állapota valószínűleg szignifikánsan kedvezőbb, mint a GOA csoport értéke.

e. Az összegzett komorbiditásszám emelkedésével az életminőség romlik. Ez a kapcsolat valószínűleg mindkét vizsgálati csoportban kimutatható.

f. Az idősebb életkor és a magasabb BMI érték valószínűleg magasabb összegzett komorbiditásszámmal jár mindkét vizsgálati csoportban.

g. Az OA-ra specifikus funkcionális tesztek az összegzett komorbiditásszám emelkedésével feltehetően nagyobb fokú funkcionális károsodást mutatnak.

3. Módszerek

A vizsgálat keresztmetszeti jellegű és megfigyelésen alapul. A kutatást az ETT TUKEB (regisztrációs szám: 4/2015/EKU) engedélyével végeztük el, amely biztosította a hatályos etikai elvárások és kutatásra vonatkozó szabályok betartását.

3.1. A vizsgálati alanyok bevonása

Betegbevonás (generalizált osteoarthrosis vizsgálati csoport)

A konszekutív mindennapi betegellátás során érkező betegek vizsgálatba történő beválogatását két reumatológiai centrumban szerveztük meg. Az eltérő súlyosságú betegbevonás biztosítása miatt különböző súlypontú intézményeket választottunk. Tercier (legmagasabb szintű és feltételezhetően legsúlyosabb betegek ellátását végző országos) központként az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetet (Budapest), szekunder, regionális ellátási központként a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház (Győr) Reumatológiai Osztályát választottuk.

A betegek bevonási kritériumai a következők voltak:

- Megfelelő ízületi érintettség megléte: primer kézkisízületi (1. táblázat) és térdízületi OA (2.táblázat) együttes fennállása az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) által elfogadott klinikai kritériumrendszer alapján (50, 51).
- 18 éves vagy annál magasabb életkor.
- A tájékoztató és beleegyező nyilatkozat aláírása.

1. Táblázat: Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) kézkisízületi osteoarthrosis klasszifikációs kritériumrendszere (50)

Kézkisízületi fájdalom vagy merevségérzet, mely az utóbbi hónapokban naponta jelentkezik és 3 pont teljesülése az alábbi 4 pontból
▪ Csontos megvastagodás 2 vagy több, a klasszifikációs rendszerben szereplő ízületben *
▪ Csontos megvastagodás 2 vagy több interphalangealis ízületben
▪ Duzzanat 3-nál kevesebb metacarpophalangealis ízületben
▪ Legalább egy ízület deformitása a következő 10 közül*
* II, III. distalis interphalangealis ízület, II, III. proximális interphalangealis ízület és az I. carpometacarpalis ízület

2. Táblázat: Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) térdízületi osteoarthrosis klinikai klasszifikációs kritériumrendszere (51)

Térdízületi fájdalom és az alábbi pontokból minimum 5 teljesülése
▪ 50 év feletti életkor
▪ Reggeli ízületi merevségérzet, mely 30 percnél rövidebb ideig tart
▪ Crepitatio aktív mozgás során
▪ Ízületet alkotó csontvégek deformitása
▪ Az ízületi csontvég nyomásérzékenysége
▪ Az ízület tapintással nem melegebb

Kizárási kritériumok a következők voltak:

- A magyar nyelv nem anyanyelvi szintű értése.
- A bevonási kritériumoknak nem megfelelő OA (eltérő ízületi érintettség, illetve szekunder OA). OA-n kívül klasszifikálható egyéb reumatológiai betegség vagy előbbiek gyanúja az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján.

A betegek vizsgálata a részletes anamnézisből, általános és mozgásszervi fizikális vizsgálatból, aktuális testtömeg index kalkulációból (BMI) állt. Előbbieket minimum két, a reumatológiai ellátásban dolgozó orvos végezte, egymást követő vizsgálati napokon. A betegek bevonása csak a vizsgálatban résztvevő orvosok megegyező klinikai véleménye esetén történt meg.

Kontrollok bevonása

A kontrollok bevonása a primer ellátási rendszerben, háziorvosok segítségével történt. A kontrollcsoport tagjai rendszeres háziorvosi gondozás alatt álltak, az orvosi dokumentáció naprakészen megtekinthető volt. Szükség esetén szakorvosi vélemény kérése ill. egyéb vizsgálatok elvégzése is megtörténhetett. A kontrollcsoport önkénteseinél az anamnézis felvételét, a fizikális vizsgálatot és az aktuális BMI kalkulációt reumatológiai ellátásban dolgozó orvos végezte el és állapította meg a bevonási kritériumok meglétét.

A kontrollok bevonási kritériumai között a következők szerepeltek:

- A vizsgálat során mozgásszervi panasza nem volt.
- 18 éves vagy annál magasabb életkor.
- A tájékoztató és beleegyező nyilatkozat aláírása.

A kizárási kritériumok a következőek voltak:

- A magyar nyelv nem anyanyelvi szintű értése.
- OA vagy egyéb reumatológiai betegség, illetve előzőek gyanúja az anamnézis és a fizikális vizsgálat során.

A generalizált osteoarthrosis és a kontrollcsoport illesztése

A GOA- és a kontrollcsoportba bevont önkénteseket életkorban és nemben illesztettük. Azon vizsgálati alanyokat, akiket nem tudtunk a GOA illetve a kontrollcsoport tagokhoz illeszteni, nem vontuk be a végső vizsgálati csoportba.

3.2. Vizsgált komorbiditások

A vizsgálati alanyok anamnézisének áttekintése után csak a szakorvosi vizsgálattal megállapított komorbiditásokat fogadtuk el. A vizsgált komorbiditások listájának kialakításakor figyelembe vettük az irodalomkutatás során megismert komorbiditás betegséglistákat (23, 25, 52, 53). A vizsgálatunkban elemzett 37 komorbiditást a 3. táblázatban tüntettük fel. Alsóvégtagi varicositas valamint otosclerosis esetén csak az operált, akut coronaria szindróma esetén csak az intravascularis interventioval járó eseteket vettük figyelembe. A vizsgálatban résztvevő egyének egyes betegségeinek összeadásával ún. összegzett komorbiditásszámot kalkuláltunk, mely minimálisan 0 maximálisan 37 lehetett. A klaszteranalízishez a 37 vizsgált betegségből 14 komorbiditás csoportot alakítottunk ki, amelynek listáját az 3. táblázat jobb oldali oszlopa mutatja.

3. Táblázat: Vizsgált komorbiditások (a táblázat bal oldali oszlopa) és a klaszter analízishez származtatott csoportok listája (a táblázat jobb oldali oszlopa)

Komorbiditások listája összegzett komorbiditás szám kialakításához	**Klaszter analízishez kialakított komorbiditás csoportok**
Cardiovascularis betegségek	
1. Hypertonia	**1. Cardiovascularis betegségek**
2. Ischaemiás szívbetegség	
3. Akut coronaria szindróma (coronaria intervencióval történt ellátás	
4. Hyperlipidaemia	**2. Hyperlipidaemia**
5. Tüdőembólia	**3. Vénás betegségek**
6. Mélyvénás thrombosis	
7. Alsóvégtagi varicositas (sebészeti beavatkozással kezelve)	

3. Táblázat (folytatás): Vizsgált komorbiditások (a táblázat bal oldali oszlopa) és a klaszter analízishez származtatott csoportok listája (a táblázat jobb oldali oszlopa)

Komorbiditások listája összegzett komorbiditás szám kialakításához	**Klaszter analízishez kialakított komorbiditás csoportok**
Cerebrovascularis betegségek	
8. Transiens ischaemiás attack (TIA)	**4. Cerebrovascularis betegségek**
9. Stroke	
Endokrin betegségek	
10. I. típusú cukorbetegség	**5. Cukorbetegség**
11. II. típusú cukorbetegség	
12. Euthyreoid struma	**6. Pajzsmirigybetegségek**
13. Hyperthyreosis	
14. Hypothyreosis	
Krónikus obstruktív tüdőbetegségek	
15.Asthma bronchiale	**7. Obstruktív tüdőbetegségek**
16. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)	
Daganatos megbetegedések (nőgyógyászati tumorok és melanoma malignum)	
17. Melanoma malignum	
18. Méhnyakrák	**8. Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések**
19. Rosszindulatú emlődaganat	
20. Myoma uteri	**9. Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések**
21. Jóindulatú emlődaganat	
Gyomor-bélrendszeri megbetegedések	
22. Colorectalis carcinoma	**10. Gyomor-bélrendszeri megbetegedések**
23. Gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD)	
24. Diverticulosis	
25. Gyomorfekély	
26. Nyombélfekély	

3. Táblázat (folytatás): Vizsgált komorbiditások (a táblázat bal oldali oszlopa) és a klaszter analízishez származtatott csoportok listája (a táblázat jobb oldali oszlopa)

Komorbiditások listája összegzett komorbiditás szám kialakításához	**Klaszter analízishez kialakított komorbiditás csoportok**
Depresszió	
27. Pszichiáter szakorvos által kezelve	**11. Depresszió**
28. Rendszeres szorongásoldó készítmény szedése (háziorvos által felírva, pszichiátriai gondozás nincs)	
Neurológiai betegségek	
29. Elsődleges fejfájás	**12. Neurológiai betegségek**
30. Polyneuropathia	
31. Vertebrobasilaris szindróma (VBI)	
32. Benignus paroxysmalis positionalis vertigo (BPPV)	
33. Esszenciális tremor	
34. Parkinson-betegség	
Egyéb betegségek	
35. Vesekövesség	
36. Otosclerosis műtét	**13. Otosclerosis**
37. Alvási apnoe szindróma	
Az összegzett komorbiditás számba az obezitást nem számoltuk bele, mert a komorbiditásszám kapcsolatát a BMI-vel külön is elemezzük.	**14. Obezitás**

A fizikális vizsgálat keretében megmértük az aktuális testmagasság és testtömeg értéket, amelyből BMI értéket számoltunk. Obezitásnak tekintettük, ha a BMI ≥ 30 kg/m^2 volt (54). A kórelőzmény kikérdezése során feljegyeztük az aktuálisan szedett gyógyszerek listáját, különös tekintettel a fájdalom- és gyulladáscsökkentőkre.

3.3. Szociodemográfiai adatok

Szociodemográfiai adatok közül a családi és foglalkoztatottsági állapotot, valamint a legmagasabb iskolai végzettséget jegyeztük fel. Felmértük előbbiek mellett a rendszeres fizikai aktivitást és a nehéz fizikai munka végzését, egészségre káros szokások közül az alkoholfogyasztást és a dohányzási szokásokat kérdeztük ki. A szociodemográfiai adatok kategóriáit a 4. táblázat tartalmazza.

4. Táblázat: Szociodemográfiai változók

Családi állapot	Egyedülálló, nem házas
	Házas
	Özvegy
Foglalkoztatottsági állapot	Aktív dolgozó
	Nyugdíjas
	Rokkantsági ellátásban részesülő
Legmagasabb iskolai végzettség	Alapfokú végzettség
	Középfokú végzettség
	Felsőfokú végzettség

4. Táblázat (folytatás): Szociodemográfiai változók

Rendszeres fizikai aktivitást végez-e? (minimum 30 perces fizikai aktivitás, heti három vagy több alkalommal)	Végez
	Nem végez
Nehéz fizikai munkavégzés	Soha nem végzett
	Korábban végzett vagy jelenleg végez
Alkoholfogyasztás	Soha nem fogyaszt
	Alkalomszerűen fogyaszt (alkoholfogyasztás heti egy, vagy két alkalommal; egyik alkalommal sem többet, mint 3 nemzetközi egység)
	Rendszeresen fogyaszt (alkoholfogyasztás ≥ heti három alkalommal vagy 14 nemzetközi egységnél több)
Dohányzás	Soha sem dohányzott
	Korábban dohányzott
	Jelenleg is dohányzik

3.4. Betegségspecifikus funkcionális tesztek a generalizált osteoarthrosis csoportban

GOA csoportban a funkcionális állapot jellemzésére a Health Assessment Questionaire-t (HAQ) (55, 56), a fájdalom felmérésére vizuális analóg skálát (VAS) alkalmaztunk. A térdízület funkciójának mérésére Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) és Knee Injury and Ostearthritis Outcome Score (KOOS) kérdőívet használtunk (57). A kézízületi funkció megítélésére a Cochin funkcionális tesztet alkalmaztuk (58). A tesztek közül WOMAC, Cochin és HAQ esetében a magasabb

érték a korlátozottabb funkcionális állapotot, míg a KOOS esetében a magasabb érték jobb funkciót jelzett.

3.5. Életminőség felmérése mindkét vizsgálati csoportban

Az életminőség felmérésére mindkét csoportban EuroQol-5D (EQ-5D-3L) (59) tesztet alkalmaztuk, amely az alábbi öt dimenzióban vizsgálja az életminőséget: mobilitás, önellátás, hétköznapi tevékenységek, fájdalom/diszkomfort és szorongás/depresszió. A szubjektív globális életminőséget vizuális analóg skálával jellemeztük (0-100 érték), a magasabb érték a jobb életminőséget jelenti. Vizsgálatunk idejében és az eredmények kiértékelésekor a magyar populációra jellemző referencia érték hiányában az EQ-5D indexet a brit mintapopulációhoz (EQ-5D TTO-UK: értékkészlete (-0.5694)-1, a magasabb érték a jobb életminőségre utal), a teszt VAS score értékét az európai referencia értékhez (EQ-5D VAS score Europe) viszonyítottuk (60).

3.6. Statisztikai analízis

Komorbiditás prevalencia értékek elemzése

A vizsgálati csoportok komorbiditás adatainak összehasonlítására deskriptív statisztikai módszereket alkalmaztuk. A folytonos változóknál átlagot és standard deviációt (SD) számoltunk, a diszkrét adatoknál az előfordulási gyakoriságot és a relatív gyakoriságot határoztuk meg. Az életkor és a BMI normális eloszlását mindkét vizsgálati csoportban Q-Q plot (normal quantile-quantile plot) ábrázolással ellenőriztük. A két csoport életkori és BMI megoszlását kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze.

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk az egyes komorbiditások GOA és kontrollcsoportban mért különbségét. Minden komorbiditásra egyenként is elvégeztük a fenti számításokat. Az elemzéshez különféle modelleket építettünk: az első modellben független változóként felhasználtuk a BMI értéket, az életkort és a BMI és életkor közötti interakciót, míg függő változóként az adott komorbiditás szerepelt. A második modellben független változóként az előbbiek mellett szerepelt a vizsgálati csoportba tartozás is. A fenti modelleket khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze, a különbségeket pedig

esélyhányados értékekkel és ezek 95%-os konfidencia intervallumával jellemeztük. Az analízist megismételtük úgy is, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) szedését, mint független változót is hozzávettük a modellhez.

Az eredmények elemzésénél a klasszikus p=0,05 szignifikancia szint mellett a Bonferroni-korrekció után kapott p értéket is figyelembe vettük: a p=0,05 értéket elosztottuk a vizsgált komorbiditások darabszámával (37), így a korrigált szignifikancia szint 0,05 / 37 = 0,0014 lett.

Életkor, BMI és különböző komorbiditások közötti összefüggés elemzése

Az összefüggés elemzéséhez két különböző többváltozós logisztikus regressziós modellt alkalmaztunk. Az esélyhányados az életkor ill. BMI emelkedése okozta kockázatot prezentálta, amelyet minden komorbiditásra egyenként meghatároztunk. Analízisünk fő kérdése az volt, hogy az életkor ill. a BMI egy egységnyi emelkedése ugyanakkora esélyhányadossal jár-e a GOA, illetve a kontrollcsoportban. Az egységnyi változás életkor esetében az egy életévvel idősebb életkort, BMI esetében az egy egységgel nagyobb BMI értéket jelentette.

Az életkorral való összefüggés vizsgálatához két modellt alkalmaztunk: az első modellben a független változóként a következők szerepeltek: életkor, BMI és a vizsgálati csoportba való tartozás. A második modell tartalmazta ez első modellben vizsgáltak interakcióját is (életkor, BMI, vizsgálati csoportba tartozás). Hasonlóképpen az egyes vizsgálati csoportokban megfigyelhető BMI-vel történő összefüggés elemzésekor is két modellt állítottunk fel: az első modellben független változóként szerepelt az életkor, a BMI és a vizsgálati csoportba való tartozás, míg a második modellben az előbbiekhez még hozzávettük a BMI és a vizsgálati csoport egymásra hatását (interakcióját). Az egyes modelleket khi-négyzet teszttel hasonlítottuk össze és 95 %-os konfidencia intervallummal esélyhányados értékeket számoltunk.

Az így kapott esélyhányadosokat végül összehasonlítottuk a két vizsgálati csoportban. Az eredményeket két szignifikancia szinttel is értékeltük (p=0,05, ill. Bonferroni-korrekcióval kapott p=0,0014 érték).

A komorbiditás prevalenciára, valamint az életkor, BMI és komorbiditások összefüggésének elemzésére R statisztikai szoftvert használtunk (3.3.3-as verzió).

Komorbiditás klaszter analízis

A komorbiditás klaszter analízishez a 37 vizsgált komorbiditásból 14 összegzett komorbiditás csoportot alakítottunk ki (3. táblázat). A klaszter analízis dimenziócsökkentő statisztikai eljárás, amellyel az adatokból a vizsgált dimenzió szerint (vizsgálatunkban komorbiditás mintázatok) homogén tulajdonságú csoportokat tudunk kialakítani. Hierarchikusan csoportosított agglomeratív klaszter analízist alkalmaztunk Ward-féle minimum variance linkage metódussal és Gower-féle különbözőségi eljárással. A hierarchikus klaszter analízis mellett szólt, hogy előre nem ismertük az analízis végén létrejövő klaszterek számát. Emiatt egy megállási (stop) algoritmussal határoztuk meg a klaszterek számát. A Ward-féle minimum variancia linkage módszer az egyik legtöbbször alkalmazott módszer (15, 61). Legfőbb előnye, hogy minimalizálja a klaszterek közötti varianciát. A Gower-féle különbözőségi eljárás pedig különösen bináris magyarázó változók vizsgálatakor előnyös. A klaszter analízis során a változókat hierarchikus rendszerbe rendeztük. A Duda-Hart eljárással (62) 5 komorbiditási klasztert kaptunk (a megállási pontot a magas Je(2)/Je(1) érték és alacsony pszeudo T^2 érték beazonosítása segítette). A vizuális megjelenítés dendogramon történt, amellyel az egyes klaszterek megjelenítése mellett a klaszterek közötti távolság is értelmet nyert. A dendogram vertikális terjedelme a klaszterek kombinációját, míg horizontális irányban a klaszterek egymáshoz viszonyított különbözőségét mutatta. A nagy horizontális távolság a klaszterek közötti jelentős különbséget jelentette. A klaszteranalízis során még pontosabb elemzés érdekében faktor analízist végeztünk ortogonális varimax rotációs módszerrel. A faktoranalízissal a változók között a nem megfigyelhető ún. latens változók azonosítása érhető el. A klaszter analízishez STATA (verzió 15) szoftvert használtunk.

Komorbiditás hálózat ábrázolása a klaszteranalízishez felhasznált változókkal

Mindkét vizsgálati csoportnak megjelenítettük a klaszteranalízishez felhasznált betegségcsoportokból kapott betegséghálózatát. Az alkalmazott ábrázolással megjelenítettük az előforduló betegségpárokat. Az egyes komorbiditásokat a hálózat csomópontjainak tekintettük, adott betegségpár előfordulásakor a két csomópontot éllel kötöttük össze. Az él vastagsága az adott betegségpár előfordulási gyakoriságával arányos. Hasonlóképpen a csomópontokat jelző kör átmérője arányos az adott komorbiditás százalékos gyakoriságával. Az egyes csomópontok helyzete a betegségtársulást mutatja. Az egymáshoz való, minél közelebbi pozíció a gyakoribb betegségtársulást jelenti.

Az összegzett komorbiditásszám, a funkcionális eredmények és az életminőség közötti összefüggés

Az összegzett komorbiditásszámot a 37 vizsgált komorbiditásból határoztuk meg: fennálló betegségek szummációja, minimális érték: 0 maximális érték: 37 minden vizsgálatban résztvevőnél. A folytonos adatok jellemzését az életminőség és funkcionális adatok esetén az átlaggal és standard deviációval, a diszkrét változóknál az előfordulási gyakorisággal (abszolút és relatív frekvencia) adtuk meg. A normál eloszlást Q-Q plot (normal quantile-quantile plot) ábrázolással ellenőriztük. Az obezitás előfordulási gyakoriságát kategorikus változóként kezeltük, amelynek értékeit Fisher-féle egzakt teszttel elemeztük.

Az összegzett komorbiditásszám, a szubjektív életminőségre vonatkozó VAS eredmények, az EQ-5D TTO-UK és az EQ-5D teszt VAS score Europe értékek vizsgálati csoportok közötti különbségét Wilcoxon-féle rang-teszttel hasonlítottuk össze.

Az összegzett komorbiditásszám és a függő változók elemzését Pearson-féle korrelációs teszttel végeztük el a vizsgálati csoportokban. Függő változóknak az alábbiakat jelöltük ki: életkor, BMI, szubjektív életminőség és a fájdalom jellemzésére felvett VAS score értékek, EQ-5D indexek, HAQ, WOMAC, KOOS és Cochin féle funkcionális teszt. Az

életminőség és a funkcionális tesztek értékelésénél a szignifikancia szintet $p<0,05$-nél állapítottuk meg, a statisztikai elemzéshez R programot (3.3.3-as verzió) használtunk.

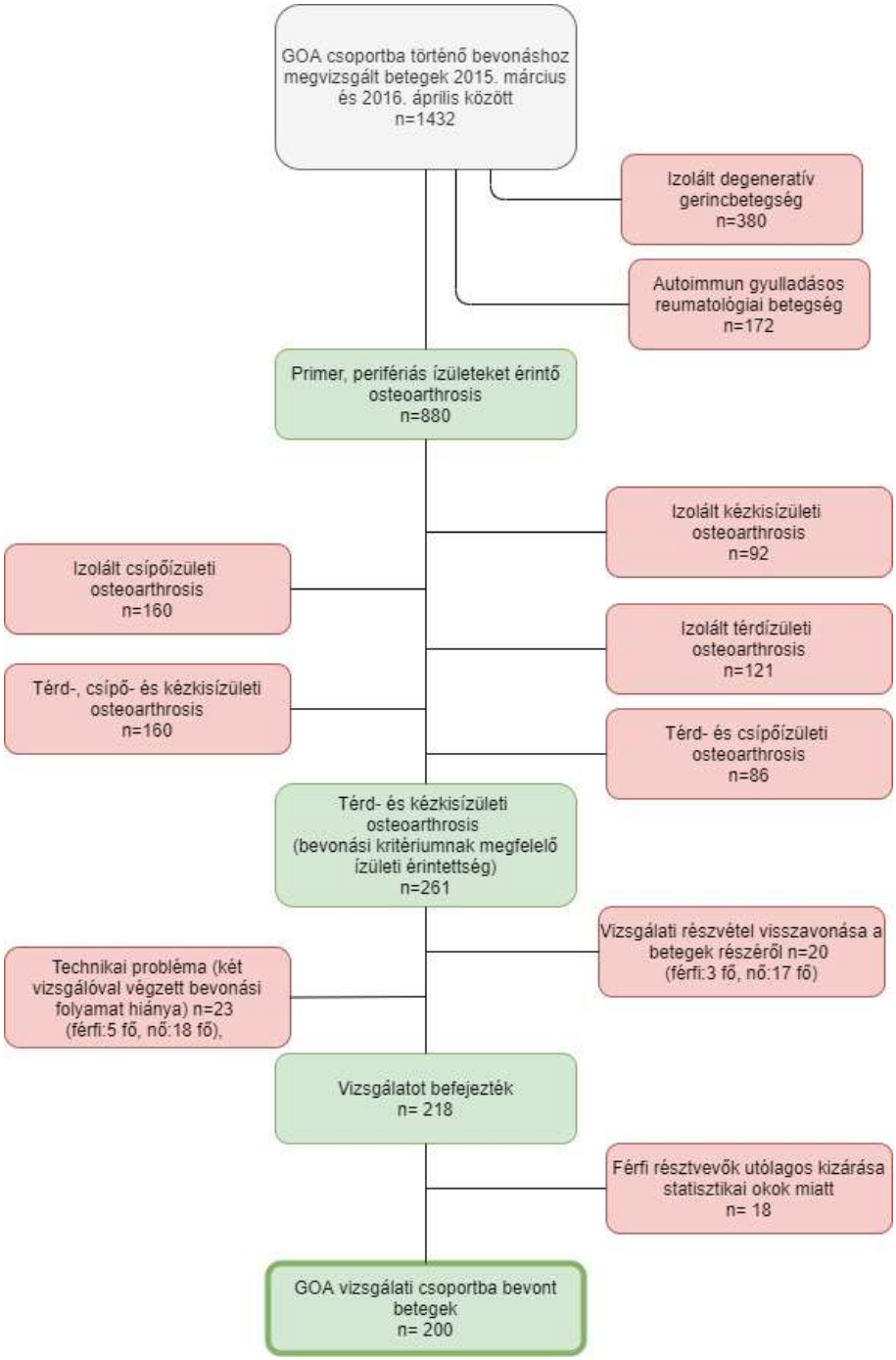
A statisztikai számítások komplexitása miatt a függelékben Statisztikai fogalomtár részben összegezzük a tézisben használt statisztikai fogalmakat.

4. Eredmények

4.1. Vizsgálati csoportok kialakítása

4.1.1. A generalizált osteoarthrosis csoport kialakítása

A betegcsoportba történő bevonást 2015. március és 2016. április között végeztük. A GOA csoport kialakításához 1432 potenciális személyt vizsgáltunk meg. A GOA csoportba történő bevonási procedúra során a legtöbb potenciális vizsgálati résztvevőt az alábbiak miatt zártuk ki: gyulladásos reumatológiai betegség diagnózisa vagy a fizikális vizsgálat és az anamnézis alapján erre vonatkozó gyanú (n=172), izolált degeneratív gerincbetegség (n=380) vagy a bevonási kritériumoknak nem megfelelő perifériás ízületi érintettség (izolált kézkisízületi OA n=92, izolált csípőízületi OA n=160, izolált térdízületi OA n=121, térd- és csípőízületi OA n= 86, térd, csípő és kézkisízületi OA n=160). Előbbiek miatt az 1432 potenciális személyből 261 fő felelt meg a bevonási kritériumoknak (10% férfi, 90% nő). A vizsgálatot végül 218 fő fejezte be (2. ábra).

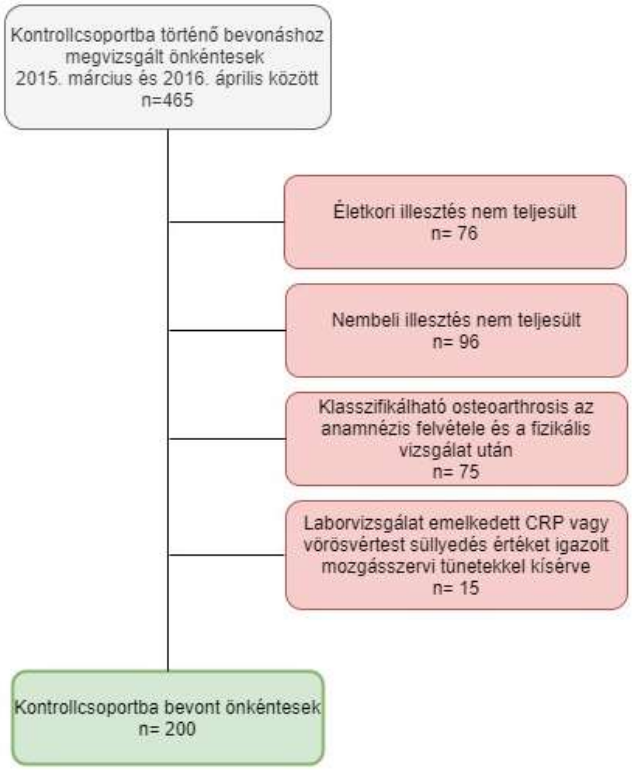


2. Ábra: GOA vizsgálati csoportba történő bevonási folyamata

Az ábra munkacsoportunk publikációjában szereplő ábra átdolgozása: Kővári E, Kaposi A, Kiss Zs, Kurucz R, Mandl P, Bálint GP, Poór Gy, Szendrői M, Bálint PV. (2020) The effect of multimorbidity on functional and quality of life outcomes in women with generalized osteoarthritis. [A multimorbiditás hatása a funkcionális és életminőség eredményekre generalizált osteoarthrosisban.] Orv Hetil,161: 1373-1381. [Hungarian]

4.1.2. A kontrollcsoport kialakítása

A kontrollcsoport résztvevőit korban és nemben illesztettük a GOA csoport résztvevőihez. A 200 fős kontrollcsoport kialakításához 465 főt vizsgáltunk meg 2015. március és 2016. április között. A vizsgálatra jelentkező önkéntesek 61,5%-a felelt meg a bevonási kritériumoknak. A kontrollcsoport bevonási folyamatát a 3. ábra mutatja.



3. Ábra: A kontrollcsoportba történő bevonási folyamat

Az ábra munkacsoportunk publikációjában szereplő ábra átdolgozása: Kővári E, Kaposi A, Kiss Zs, Kurucz R, Mandl P, Bálint GP, Poór Gy, Szendrői M, Bálint PV. (2020) The effect of multimorbidity on functional and quality of life outcomes in women with generalized osteoarthritis. [A multimorbiditás hatása a funkcionális és életminőség eredményekre generalizált osteoarthrosisban.] Orv Hetil,161: 1373-1381. [Hungarian]

Mivel a bevonási kritériumoknak megfelelő férfi vizsgálati résztvevők száma nagyon alacsony volt, a pontosabb statisztikai elemzés érdekében végül csak a női vizsgálati részvevők eredményét elemeztük, így kialakítva a 200-200 fős GOA- és korban illesztett kontrollcsoportot.

4.2. A vizsgálati csoportok általános és szociodemográfiai adatai

A vizsgálati alanyok átlagéletkora mindkét csoportban megegyezett (65,47 ± 9,85 év). Az átlagos BMI index értéke (29,13 ± 5,41 ill. 26,80 ± 4,73 p=6,457 * 10^{-6}) és az obezitás előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt (42% ill. 29,5% p=0,012) a GOA csoportban (5. táblázat).

5. Táblázat: A vizsgálati csoportok alapadatai
(GOA: generalizált osteoarthrosis, n: létszám, SD: standard deviáció)

	GOA csoport	**Kontrollcsoport**	**p érték**
n	200	200	
Életkor átlag ± SD (év)	65,47 ± 9,85	65,47 ± 9,85	1,000
BMI index átlag ± SD (kg/m2)	29,13 ± 5,41	26,80 ± 4,73	6,457 * 10^{-06}
Obezitás gyakorisága n (%)	n = 84 (42 %)	n = 59 (29,5%)	0,012

A szociodemográfiai jellegzetességeket, általános rizikófaktorokat és a fizikai aktivitásra vonatkozó eredményeket a 6. táblázat tartalmazza. A családi állapotban a két csoport között szignifikáns eltérést nem találtunk. A foglalkoztatottsági állapotot tekintve a GOA csoportban szignifikánsan többen részesültek rokkantsági ellátásban (kontrollcsoport: 3%, GOA: 8,5%, p: 0,002011), korábbi munkavégzéssel kapcsolatban a betegcsoport tagjai nagyobb számban végeztek vagy végeznek nehéz fizikai munkát. Legmagasabb iskolai végzettség tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést. Az alkalomszerű alkoholfogyasztás a kontrollcsoportban (kontrollcsoport: 70%, GOA csoportban: 57%, p: 0,009301) szignifikánsan magasabb volt. A kontrollcsoportban szignifikánsan kevesebben dohányoztak (kontrollcsoport: 67,5%, GOA: 57%, p: 0,03891). Rendszeres fizikai aktivitást a GOA csoportban szignifikánsan kevesebben végeztek (kontrollcsoport: 23%, GOA: 10%, p: 0,0006733) a fizikai inaktivitás hátterében dominálóan az ízületi funkciókárosodás és a fájdalom állt.

6. Táblázat: Szociodemográfiai adatok a két vizsgálati csoportban

(GOA: generalizált osteoarthrosis, n: fő)

Szociokulturális változók	**Előfordulási gyakoriság GOA csoport n (%)**	**Előfordulási gyakoriság kontrollcsoport n (%)**	**p érték**
Családi állapot			
Egyedülálló, nem-házas	26 (13%)	18 (9%)	0,2631
Házas	136 (68%)	138 (68,5%)	1
Özvegy	38 (19%)	45 (22,5%)	0,4591
Foglalkoztatottsági állapot			
Aktív dolgozó	78 (39%)	89 (44,5%)	0,3101
Nyugdíjas	105 (52,5%)	108 (54%)	0,8411
Rokkantsági ellátásban részesülő	17 (8,5%)	3 (1,5%)	**0,002011**
Legmagasabb iskolai végzettség			
Alapfokú végzettség	73 (36,5%)	79 (39,5%)	0,6061
Középfokú végzettség	106 (53%)	94 (47%)	0,2711
Felsőfokú végzettség	21 (10,5%)	27 (13,5%)	0,4411
Alkoholfogyasztás			
Soha nem fogyaszt	71 (35,5%)	54 (27%)	0,08411
Alkalomszerűen fogyaszt	114 (57%)	140 (70%)	**0,009301**
Rendszeresen fogyaszt	15 (7,5%)	6 (3%)	0,07061

6. Táblázat (folytatás): Szociodemográfiai adatok a két vizsgálati csoportban

Szociokulturális változók	**Előfordulási gyakoriság GOA csoport n (%)**	**Előfordulási gyakoriság kontrollcsoport n (%)**	**p érték**
Dohányzás			
Soha sem dohányzott	114 (57%)	135 (67,5%)	**0,03891**
Korábban dohányzott	61 (30,5%)	45 (22,5%)	0,08891
Jelenleg is dohányzik	25(12,5%)	20 (10%)	0,5271
Rendszeres fizikai aktivitást			
végez	20 (10%)	46 (23%)	**0,0006733**
nem végez	180 (90%)	154 (77%)	**0,0006733**
Nehéz fizikai munkavégzés			
Soha nem végzett	40 (20%)	68 (34%)	**0,002271**
Korábban/jelenleg végez	160 (80%)	132 (66%)	**0,002271**

4.3. Komorbiditások előfordulási gyakorisága

4.3.1. Összegzett komorbiditásszám és komorbiditás prevalencia

A vizsgált 37 komorbiditásból mindkét vizsgálati csoport résztvevőinél az előforduló betegségek elemenkénti összegzésével összegzett komorbiditásszámot határoztunk meg. A GOA csoportban az összegzett komorbiditásszám szignifikánsan magasabbnak bizonyult (GOA: 5,52 ± 2,55 ill. kontrollcsoport: 2,80 ± 2,51; $p= 8,886 * 10^{-25}$). A kontrollcsoportban minden komorbiditás kisebb százalékban fordult elő, mint a GOA csoportban.

4.3.2. Cardiovascularis és cerebrovascularis komorbiditások

A cardiovascularis komorbiditások többsége a GOA csoportban szignifikánsan magasabb számban fordult elő, mint a kontrollcsoportban (7. táblázat). Kiemelendő az eredmények közül a hypertonia (Bonferroni-korrekcióval meghatározott p értéknél is szignifikáns), cerebrovascularis események, hyperlipidaemia, ischaemiás szívbetegség és érsebészeti beavatkozással kezelt alsóvégtagi varicositas magas gyakorisági száma. A thromboemboliás események (összegezve a tüdőembólia és mélyvénás thrombosis eseteit) szintén szignifikánsan gyakoribbak voltak a GOA csoportban. Magasvérnyomás esetén GOA csoportban a betegek 88%-a (n=176), a kontrollcsoportban az érintettek 90 %-a (n=180) gyógyszeres kezelésben részesült. Magas lipidértékek miatt mindkét csoportban hasonlóan magas számban alkalmaztak vérzsírszintet csökkentő gyógyszeres kezelést (GOA csoportban n= 166, kontrollcsoportban n= 186).

7. Táblázat: Cardiovascularis és cerebrovascularis komorbiditások (n: fő, OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0,0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0,0014 < p < 0,05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikancia kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
Hypertonia	169 (84,5%)	113 (56,5%)	0,000000324 **	3,998 (2,325, 7,031)
TIA	22 (11%)	8 (4%)	0,0141 *	2,760 (1,220, 6,849)
Hyperlipidaemia	114 (57%)	82 (41%)	0,0164 *	1,679 (1,100, 2,570)
Ischaemiás szívbetegség	43 (21,5%)	21 (10,5%)	0,0171 *	2,035 (1,134, 3,740)
Stroke	12 (6%)	4 (2%)	0,0266 *	3,470 (1,148, 12,883)
Alsóvégtagi varicositas (érsebészeti beavatkozással kezelve)	83 (41,5%)	47 (23,5%)	0,0306 *	1,688 (1,050, 2,722)
Mélyvénás thrombosis	12 (6%)	6 (3%)	0,121 nem szignifikáns	2,207 (0,814, 6,616)
Tüdőembólia	6 (3%)	3 (1.5%)	0,188 nem szignifikáns	2,617 (0,629, 13,323)
Akut coronaria szindróma (coronaria intervencióval történt ellátás)	26 (13%)	18 (9%)	0,385 nem szignifikáns	1,336 (0,696, 2,606)
Összegzett komorbiditások				
Cerebrovascularis esemény (TIA és stroke)	31 (15,5%)	11 (5,5%)	0,00162 *	3,064 (1,510, 6,645)
Thromboembólia (tüdőembólia és mélyvénás thrombosis)	15 (7,5%)	7 (3,5%)	0,046 *	2,543 (1,016, 6,974)

4.3.3. Endokrin komorbiditások

Az endokrin komorbiditások közül egyedül a pajzsmirigybetegségek összegzett számában találtunk szignifikanciát a GOA csoport javára. A többi betegség minden esetben a GOA betegcsoportban szerepelt nagyobb százalékos gyakorisággal, a különbség azonban nem volt szignifikáns (8. táblázat).

8. Táblázat: Endokrin komorbiditások

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikancia kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
Hyperthyreosis	10 (5%)	3 (1,5%)	0,0693 nem szignifikáns	3,151 (0,918, 14,47)
II.típusú cukorbetegség	34 (17%)	22 (11%)	0,199 nem szignifikáns	1,486 (0,812, 2,759)
Euthyreoid struma	24 (12%)	12 (6%)	0,246 nem szignifikáns	1,557 (0,740, 3,406)
Hypothyreosis	14 (7%)	10 (5%)	0,29 nem szignifikáns	1,584 (0,676, 3,841)
I.típusú cukorbetegség	4 (2%)	3 (1,5%)	0,381 nem szignifikáns	1,997 (0,417, 10,71)
Összegzett komorbiditások				
Pajzsmirigy betegségek (Euthyreoid struma, hyperthyreosis, hypothyreosis)	44 (22%)	23 (11,5%)	0,0223 *	1,912 (1,096, 3,401)
Cukorbetegség (I. és II típus)	38 (19%)	25 (12,5%)	0,125 nem szignifikáns	1,560 (0,884, 2,789)

4.3.4. Krónikus obstruktív légzőszervi megbetegedések

A krónikus obstruktív légzőszervi megbetegedések közül az asthma bronchiale és a COPD a GOA csoportban közel kétszer gyakoribb megbetegedés volt, azonban a csoportok közötti különbség nem volt szignifikáns (9. táblázat).

9. Táblázat: Krónikus obstruktív légzőszervi megbetegedések

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikancia kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
Asthma bronchiale	14 (7%)	7 (3,5%)	0,124 nem szignifikáns	2,071 (0,822, 5,676)
COPD	8 (4%)	5 (2,5%)	0,738 nem szignifikáns	1,221 (0,382, 4,235)

4.3.5. Nőgyógyászati komorbiditások

A nőgyógyászati megbetegedések a betegcsoport gyakori megbetegedései közé tartoztak (10. táblázat). Kiemelendő, hogy szignifikáns gyakorisággal szerepelt a GOA csoportban a jóindulatú myoma uteri és rosszindulatú tumoros megbetegedésként az emlőtumor (GOA: 11% n=22 ill. kontrollcsoport: 3,5% n=7, p= 0,0132). A GOA betegeknél az emlőtumoros esetek 77%-a (kontrolloknál 42%; p=0,1581) a menopauza utáni időszakban jelentkezett és szövettani vizsgálattal 82%-ban illetve a kontrolloknál 57%-ban (p= 0,3110) invazív ductalis carcinomának bizonyult. További fontos adat, hogy a GOA betegcsoportban csupán a résztvevők 53%-a (n= 106) vett részt rendszeresen emlőszűrésen; amely szignifikánsan alacsonyabb részvételi arány a kontrollcsoport tagjaihoz képest (67%, n= 134, p= 0,0058).

10. Táblázat: Nőgyógyászati komorbiditások

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikancia kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
Myoma uteri	58 (29%)	23 (11,5%)	0,0000668 **	2,900 (1,705, 5,065)
Rosszindulatú emlődaganat	22 (11%)	7 (3,5%)	0,0132 *	2,911 (1,241, 7,643)
Méhnyakrák	14 (7%)	9 (4,5%)	0,313 nem szignifikáns	1,575 (0,653, 3,966)
Jóindulatú emlődaganat	21 (10,5%)	10 (5%)	0,129 nem szignifikáns	1,844 (0,839, 4,285)

4.3.6. Gyomor-bélrendszeri megbetegedések

A gyomor-bélrendszert érintő komorbiditások közül a GERD, a diverticulosis és a felső gyomor-bél traktust érintő fekélybetegség kiugró százalékos gyakorisággal szerepeltek a GOA csoportban (11. táblázat). Kiemelendő, hogy GOA csoportban a betegek fájdalomcsillapító igénye jelentős volt: a betegek 21%-a (n= 42) fájdalomcsillapító készítményt szedett. A betegek 67%-a NSAID, 7%-a opioid, 14%-a paracetamol és 12%-a metamizol készítményt szedett saját bevallása alapján. Az anamnézis kikérdezésekor a GOA csoportban a betegek 12%-a (n= 24) jelezte, hogy egyszerre több NSAID készítményt is szed, legtöbbször a kezelőorvos által felírt készítményt egészíti ki vény nélkül kapható gyógyszerekkel. A kontroll csoportban csupán a résztevők 2,5%-a (n= 5) igényelt rendszeresen fájdalomcsillapítót primer fejfájásra vagy menstruációt kísérő hasi görcsökre.

11. Táblázat: Gyomor-bélrendszeri komorbiditások

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikancia kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
GERD	68 (34%)	25 (12,5%)	0,000000194 **	3,836 (2,280, 6,637)
Diverticulosis	31 (15,5%)	6 (3%)	0,0000175 **	5,812 (2,477, 16,02)
Nyombélfekély	28 (14%)	13 (6,5%)	0,0155 *	2,340 (1,173, 4,888)
Gyomorfekély	19 (9,5%)	10 (5%)	0,0314 *	2,398 (1,080, 5,634)
Colorectalis carcinoma	5 (2,5%)	3 (1,5%)	0,769 nem szignifikáns	1,252 (0,282, 6,487)
Összegzett komorbiditások				
Felső gyomor-béltraktust érintő fekélybetegség (gyomor- és nyombélfekély)	46 (23%)	20 (10%)	0,000172 **	2,967 (1,669, 5,437)

4.3.7. Neurológiai komorbiditások és depresszió

A neurológiai megbetegedések közül szignifikánsan magasabb gyakorisággal szerepeltek GOA csoportban a szédüléssel járó megbetegedések (vertebrobasilaris szindróma és BPPV) és a Parkinson-betegség.

Pszichiátriai gondozást igénylő depresszió szintén gyakori betegségnek bizonyult GOA-ban és a kontrollcsoporthoz képest szignifikáns eltérést mutatott (12. táblázat).

12. Táblázat: Neurológiai komorbiditások és depresszió

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikanci a kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
VBI	34 (17%)	9 (4,5%)	0,00006 **	4,390 (2,076, 10,19)
BPPV	22 (11%)	3 (1,5%)	0,000334 **	6,676 (2,207, 28,93)
Parkinson-betegség	11 (5,5%)	3 (1,5%)	0,00305 *	6,341 (1,811, 30,03)
Elsődleges fejfájás	12 (6%)	5 (2,5%)	0,084 nem szignifikáns	2,582 (0.883, 8.643)
Polyneuropathia	25 (12,5%)	13 (6,5%)	0,106 nem szignifikáns	1,812 (0,883, 3,863)
Esszenciális tremor	6 (3%)	3 (1,5%)	0,128 nem szignifikáns	3,075 (0,726, 16,04)
Pszichiáter által kezelt depresszió	54 (27%)	19 (9,5%)	0,000113 **	3,062 (1,718, 5,651)
Rendszeres szorongásoldó készítmény szedése, melyet háziorvos ír fel, pszichiáter nem gondozza)	32 (16%)	24 (12%)	0,444 nem szignifikáns	1,258 (0,699, 2,284)
Összegzett komorbiditások				
Szédülékenységgel járó megbetegedések (VBI és BPPV)	55 (27,5%)	12 (6%)	$4{,}97*10^{-08}$ **	5,428 (2,852, 11,10)

4.3.8. Egyéb megbetegedések

Az egyéb megbetegedések közül az OA-s betegek szignifikánsan gyakrabban vesekövesek. A gyakori halláskárosodás hátterében GOA csoportnál kiemelendő, hogy 6%-ban (n= 12) szerepelt a kórtörténetben otosclerosis műtét, míg hasonló beavatkozást a kontrollcsoportban csupán egy főnél (0,5%) végeztek. Melanoma malignumot a GOA csoportban 4 főnél találtunk, míg hasonló megbetegedés a kontrollcsoportban nem volt. Az alvási apnoe szindrómában nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (13. táblázat).

13. táblázat: Egyéb megbetegedések

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**Prevalencia GOA csoport n (%)**	**Prevalencia kontrollcsoport n (%)**	**p érték szignifikancia kategória**	**OR (CI) GOA csoportra számolva**
Otosclerosis műtét	12 (6%)	1 (0,5%)	0,000334 **	15,44 (2,919, 285,3)
Vesekövesség	25 (12,5%)	9 (4,5%)	0,00193 *	3,343 (1,539, 7,899)
Melanoma malignum	4 (2%)	0 (0%)	0,0234 *	41612009,349 ($7{,}9*10^{-98}$, NA)
Alvási apnoe szindróma	7 (3,5%)	2 (1%)	0,215 nem szignifikáns	2,622 (0,592, 18,22)

4.4. Nem szteroid gyulladáscsökkentő készítmények (NSAID) hatása a cardiovascularis, cerebrovascularis és gastrointestinalis komorbiditásokra

A GOA csoportban a kiemelkedően gyakori NSAID szedés miatt vizsgáltuk az OA-ban szenvedő betegcsoportban e készítmények alkalmazása mellett a cardiovascularis, cerebrovascularis és gastrointestinalis betegségek rizikóit.

Az NSAID szedésre kiterjedő elemzéssel nem mértünk szignifikánsan magasabb rizikót a vizsgált komorbiditásokra (14. táblázat). Nem meglepő módon az ischaemiás szívbetegségre megállapított szignifikancia eltűnt az NSAID szedést tartalmazó logisztikus regressziós modellben a GOA csoportra tekintve. Ennek magyarázata lehet, hogy a kezelőorvosok a már ismert cardiovascularis, cerebrovascularis ill. gastrointestinalis komorbiditások esetén e készítmények adását kifejezetten kerülték. Előbbiek ill. a vizsgálat keresztmetszeti jellege miatt az NSAID okozta fokozott rizikóhányados ily módon nem állapítható meg biztonsággal.

14. táblázat: NSAID készítmények hatása a cardiovascularis, cerebrovascularis és gastrointestinalis komorbiditásokra

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**OR (CI) GOA csoportra**	**p érték GOA csoportra**	**p érték GOA csoport és NSAID szedés**	**OR (CI) GOA csoport és NSAID szedés**
Cardiovascularis betegségek				
Hypertonia	3,998 (2,325, 7,031)	0,000000324 **	0,00000166 **	3,817 (2,186, 6,825)
Ischaemiás szívbetegség	2,035 (1,134, 3,740)	0,0171 *	0,0877 nem szignifikáns	1,711 (0,924, 3,224)
Akut coronaria szindróma (coronaria intervencióval történt ellátás)	1,336 (0,696, 2,606)	0,385 nem szignifikáns	0,768 nem szignifikáns	1,109 (0,556, 2,224)
Hyperlipidaemia	1,679 (1,100, 2,570)	0,0164 *	0,00635 *	1,841 (1,187, 2,866)
Tüdőembólia	2,617 (0,629, 13,32)	0,188 nem szignifikáns	0,322 nem szignifikáns	2,156 (0,471, 11,57)
Mélyvénás thrombosis	2,207 (0,814, 6,616)	0,121 nem szignifikáns	0,113 nem szignifikáns	2,307 (0,824, 7,164)
Alsóvégtagi varicositas (sebészeti beavatkozással kezelve)	1,688 (1,050, 2,722)	0,0306 *	0,0601 nem szignifikáns	1,597 (0,980, 2,607)
Cerebrovascularis betegségek				
TIA	2,760 (1,220, 6,849)	0,014 *	0,0479 *	2,353 (1,008, 5,958)
Stroke	3,470 (1,148, 12,88)	0,0266 *	0,0847 nem szignifikáns	2,807 (0,872, 10,78)

14. táblázat (folytatás): NSAID készítmények hatása a cardiovascularis, cerebrovascularis és gastrointestinalis komorbiditásokra

Gyomor- bélrendszeri betegségek				
Colorectalis carcinoma	1,252 (0,282, 6,487)	0,769 nem szignifikáns	0,652 nem szignifikáns	1,412 (NA, NA)
GERD	3,836 (2,280, 6,637)	0,000000194 **	0,000000309 **	3,892 (2,282, 6,828)
Diverticulosis	5,812 (2,477, 16,02)	0,0000175 **	0,00000999 **	6,196 (2,622, 17,17)
Gyomorfekély	2,398 (1,080, 5,634)	0,0314 *	0,0431 *	2,317 (1,026, 5,514)
Nyombélfekély	2,340 (1,173, 4,888)	0,0155 *	0,0209 *	2,291 (1,132, 4,837)
Összegzett komorbiditások	**OR (CI) GOA csoportra**	**p érték GOA csoportra**	**p érték GOA csoport és NSAID szedés**	**OR (CI) GOA csoport és NSAID szedés**
Felső gyomor-béltraktust érintő fekélybetegség (gyomor- és nyombélfekély)	2,967 (1,669, 5,437)	0,000172 **	0,000284 **	2,915 (1,625, 5,380)
Cerebrovascularis esemény (TIA és stroke)	3,064 (1,510, 6,645)	0,00162 *	0,00955 *	2,632 (1,260, 5,826)
Thromboembólia (tüdőembólia és mélyvénás thrombosis)	2,543 (1,016, 6,974)	0,046 *	0,0512 nem szignifikáns	2,545 (0,995, 7,118)

4.5. A komorbiditások életkorral és testtömeg index (BMI) értékkel való összefüggése

4.5.1. A komorbiditások életkorral való összefüggése

Az életkorral kapcsolatos elemzésekben hypertonia, asthma bronchiale és GERD esetében szignifikánsan nagyobb rizikót mértünk a GOA csoportban a kontrollcsoport értékeinél. A többi komorbiditásnál nem mutatkozott szignifikáns különbség (15. táblázat).

15. táblázat: Komorbiditások és életkor közötti összefüggés

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**p érték (interakció életkor és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy életévvel idősebb életkorra GOA csoport (CI)**	**OR egy életévvel idősebb életkorra kontrollcsoport (CI)**
Hypertonia	0,0129 *	1,078 (1,016, 1,151)	1,038 (1,006, 1,072)
Asthma bronchiale	0,0212 *	1,126 (1,017, 1,258)	0,917 (0,833, 0,998)
GERD	0,0287 *	1,061 (1,006, 1,120)	0,997 (0,955, 1,040)
Jóindulatú emlődaganat	0,0567 nem szignifikáns	0,920 (0,842, 1,002)	1,020 (0,953, 1,092)
Rosszindulatú emlődaganat	0,0624 nem szignifikáns	0,913 (0,821, 1,005)	1,112 (1,023, 1,223)
Rendszeresen szorongásoldó készítmény szedése, melyet háziorvos ír fel pszichiátriai gondozás nélkül	0,0654 nem szignifikáns	0,946 (0,890, 1,004)	1,028 (0,983, 1,074)

15. táblázat (folytatás): Komorbiditások és életkor közötti összefüggés

Komorbiditás	**p érték (interakció életkor és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy életévvel idősebb életkorra GOA csoport (CI)**	**OR egy életévvel idősebb életkorra kontrollcsoport (CI)**
Vesekövesség	0,0728 nem szignifikáns	1,081 (0,993, 1,185)	0,928 (0,855, 0,999)
Gyomorfekély	0,0732 nem szignifikáns	1,075 (0,993, 1,168)	1,000 (0,936, 1,064)
TIA	0,136 nem szignifikáns	0,936 (0,856, 1,021)	1,060 (0,986, 1,145)
Euthyreoid struma	0,151 nem szignifikáns	1,061 (0,979, 1,154)	0,976 (0,912, 1,042)
Parkinson-betegség	0,17 nem szignifikáns	0,900 (0,734, 1,042)	1,185 (1,040, 1,441)
COPD	0,184 nem szignifikáns	0,917 (0,801, 1,041)	1,098 (0,994, 1,228)
Hypothyreosis	0,202 nem szignifikáns	1,057 (0,971, 1,156)	0,959 (0,892, 1,024)
Polyneuropathia	0,243 nem szignifikáns	0,954 (0,879, 1,032)	1,107 (1,040, 1,188)
BPPV	0,269 nem szignifikáns	0,928 (0,810, 1,061)	1,023 (0,902, 1,158)
Esszenciális tremor	0,294 nem szignifikáns	0,908 (0,714, 1,080)	1,218 (1,058, 1,529)
VBI	0,469 nem szignifikáns	1,030 (0,950, 1,116)	1,049 (0,979, 1,126)

15. táblázat (folytatás): Komorbiditások és életkor közötti összefüggés

Komorbiditás	**p érték (interakció életkor és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy életévvel idősebb életkorra GOA csoport (CI)**	**OR egy életévvel idősebb életkorra kontrollcsoport (CI)**
I. típusú cukorbetegség	0,48 nem szignifikáns	1,062 (0,901, 1,273)	0,906 (0,775, 1,027)
Diverticulosis	0,508 nem szignifikáns	0,969 (0,879, 1,063)	1,072 (0,987, 1,173)
Tüdőembólia	0,511 nem szignifikáns	0,957 (0,832, 1,093)	1,061 (0,950, 1,195)
Nyombélfekély	0,521 nem szignifikáns	1,023 (0,954, 1,099)	1,011 (0,954, 1,071)
Pszichiáter által kezelt depresszió	0,558 nem szignifikáns	1,019 (0,958, 1,083)	1,040 (0,989, 1,095)
Alsóvégtagi varicositas (sebészeti beavatkozással kezelve)	0,565 nem szignifikáns	1,015 (0,966, 1,067)	0,987 (0,950, 1,025)
Hyperlipidaemia	0,568 nem szignifikáns	0,987 (0,945, 1,031)	1,055 (1,023, 1,090)
Mélyvénás thrombosis	0,596 nem szignifikáns	0,973 (0,873, 1,077)	1,088 (1,002, 1,194)
II. típusú cukorbetegség	0,601 nem szignifikáns	0,983 (0,921, 1,048)	1,086 (1,034, 1,144)
Stroke	0,608 nem szignifikáns	0,971 (0,861, 1,087)	1,066 (0,966, 1,186)
Myoma uteri	0,676 nem szignifikáns	1,012 (0,958, 1,070)	0,993 (0,948, 1,038)
Colorectalis carcinoma	0,706 nem szignifikáns	0,965 (0,791, 1,158)	1,178 (1,022, 1,412)

15. táblázat (folytatás): Komorbiditások és életkor közötti összefüggés

Komorbiditás	**p érték (interakció életkor és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy életévvel idősebb életkorra GOA csoport (CI)**	**OR egy életévvel idősebb életkorra kontrollcsoport (CI)**
Akut coronaria szindróma (coronaria intervencióval történt ellátás)	0,749 nem szignifikáns	0,989 (0,925, 1,057)	1,033 (0,982, 1,088)
Ischaemiás szívbetegség	0,8 nem szignifikáns	0,992 (0,931, 1,056)	1,074 (1,022, 1,131)
Méhnyakrák	0,858 nem szignifikáns	1,008 (0,921, 1,107)	0,964 (0,894, 1,033)
Elsődleges fejfájás	0,949 nem szignifikáns	0,996 (0,874, 1,143)	0,894 (0,794, 0,991)
Otosclerosis műtét	0,951 nem szignifikáns	1,007 (0,819, 1,291)	0,957 (0,750, 1,165)
Alvási apnoe szindróma	0,98 nem szignifikáns	0,998 (0,821, 1,201)	1,092 (0,929, 1,309)
Hyperthyreosis	0,998 nem szignifikáns	1,000 (0,872, 1,153)	0,993 (0,876, 1,118)
Melanoma malignum	1 nem szignifikáns	1,106 ($1,93*10^{-06}$, 634686,397)	0,999 ($7,91*10^{-10}$, NA)

15. táblázat (folytatás): Komorbiditások és életkor közötti összefüggés

Összegzett komorbiditások	**p érték (interakció életkor és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy életévvel idősebb életkorra GOA csoport (CI)**	**OR egy életévvel idősebb életkorra kontrollcsoport (CI)**
Pajzsmirigy betegségek (euthyreoid struma, hyperthyreosis, hypothyreosis)	0,0584 nem szignifikáns	1,058 (0,998, 1,124)	0,969 (0,923, 1,015)
Felső gyomor-béltraktust érintő fekélybetegség (gyomor- és nyombélfekély)	0,118 nem szignifikáns	1,047 (0,988, 1,111)	1,015 (0,969, 1,063)
Cerebrovascularis esemény (TIA és stroke)	0,154 nem szignifikáns	0,948 (0,878, 1,020)	1,069 (1,004, 1,142)
Thromboembólia (tüdőembólia és mélyvénás thrombosis)	0,429 nem szignifikáns	0,963 (0,873, 1,057)	1,087 (1,008, 1,183)
Szédülékenységgel járó megbetegedések (VBI és BPPV)	0,774 nem szignifikáns	0,990 (0,923, 1,061)	1,044 (0,982, 1,111)
Cukorbetegség (I. és II. típus)	0,827 nem szignifikáns	0,994 (0,937, 1,053)	1,059 (1,014, 1,109)

4.5.2. A komorbiditások testtömeg index (BMI) értékkel elemzett összefüggése

A BMI értékkel kapcsolatos rizikóelemzésben az egy BMI egységgel nagyobb érték szignifikánsan magasabb rizikóval járt a kontrollcsoportban hypertoniára, ischaemiás szívbetegségre, gyomorfekélyre, hyperlipidaemiára, hyperthyreosisra és jóindulatú emlőtumorra vonatkozóan (16. táblázat). A legnagyobb rizikóbeli különbséget hypertonia esetében mértük; a kontrollcsoport OR értéke 1,560 volt a GOA csoport OR: 0,722 értékéhez képest. A felső gastrointestinalis traktust érintő fekélybetegség (gyomor- és nyombélfekély összegezve) szintén a Bonferroni-korrekcióval számolt szignifikanciát is elérte a kontrollcsoportra vonatkoztatva (kontrollcsoport OR: 1,114, GOA OR: 0,820).

16. táblázat: Komorbiditások és BMI érték közötti összefüggés

(n: fő , OR: esélyhányados, CI: 95% konfidencia intervallum, **: szignifikáns eredmény a Bonferroni korrekciónak megfelelően: $p \leq 0{,}0014$, *: az eredmény az alábbi szigifikancia szintet érte el: $0{,}0014 < p < 0{,}05$)

Komorbiditás	**p érték (interakció BMI és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre GOA csoport (CI)**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre kontrollcsoport (CI)**
Hypertonia	0,0000183 **	0,722 (0,612, 1,151)	1,560 (1,382, 1,802)
Ischaemiás szívbetegség	0,00272 *	0,840 (0,743, 1,056)	1,229 (1,117, 1,365)
Gyomorfekély	0,00496 *	0,778 (0,650, 1,168)	1,071 (0,939, 1,214)
Hyperlipidaemia	0,0075 *	0,889 (0,814, 1,031)	1,165 (1,090, 1,252)
Hyperthyreosis	0,0164 *	0,737 (0,548, 1,153)	1,320 (1,060, 1,736)
Jóindulatú emlőtumor	0,0362 *	0,854 (0,732, 1,002)	1,208 (1,067, 1,379)
Nyombélfekély	0,0394 *	0,868 (0,758, 1,099)	1,117 (0,999, 1,248)
Akut coronaria szindróma (coronaria intervencióval történt ellátás)	0,058 nem szignifikáns	0,888 (0,784, 1,057)	1,135 (1,031, 1,253)
Alsóvégtagi varicositas (sebészeti beavatkozással kezelve)	0,107 nem szignifikáns	0,919 (0,826, 1,067)	1,274 (1,176, 1,392)

16. táblázat (folytatás): Komorbiditások és BMI érték közötti összefüggés

Komorbiditás	**p érték (interakció BMI és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre GOA csoport (CI)**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre kontrollcsoport (CI)**
BPPV	0,137 nem szignifikáns	0,841 (0,650, 1,061)	1,267 (1,022, 1,623)
Elsődleges fejfájás	0,165 nem szignifikáns	1,213 (0,931, 1,143)	0,854 (0,620, 1,085)
Hypothyreosis	0,19 nem szignifikáns	1,137 (0,941, 1,156)	0,870 (0,719, 1,017)
Mélyvénás thrombosis	0,256 nem szignifikáns	0,886 (0,722, 1,077)	1,057 (0,885, 1,240)
II. típusú cukorbetegség	0,259 nem szignifikáns	0,936 (0,834, 1,048)	1,118 (1,020, 1,225)
Rendszeresen szorongásoldó készítmény szedése, melyet háziorvos ír fel pszichiátriai gondozás nélkül	0,261 nem szignifikáns	0,939 (0,840, 1,004)	1,075 (0,986, 1,171)
Alvási apnoe szindróma	0,328 nem szignifikáns	0,859 (0,603, 1,201)	1,318 (1,003, 1,840)
Pszichiáter által kezelt depresszió	0,339 nem szignifikáns	1,057 (0,944, 1,083)	1,049 (0,949, 1,154)
Myoma uteri	0,361 nem szignifikáns	0,953 (0,859, 1,070)	1,076 (0,985, 1,174)
Polyneuropathia	0,423 nem szignifikáns	0,946 (0,824, 1,032)	1,124 (1,003, 1,259)

16. táblázat (folytatás): Komorbiditások és BMI érték közötti összefüggés

Komorbiditás	**p érték (interakció BMI és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre GOA csoport (CI)**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre kontrollcsoport (CI)**
Diverticulosis	0,49 nem szignifikáns	1,070 (0,889, 1,063)	0,962 (0,783, 1,141)
Esszenciális tremor	0,493 nem szignifikáns	0,853 (0,543, 1,080)	0,858 (0,584, 1,149)
I. típusú cukorbetegség	0,499 nem szignifikáns	1,178 (0,742, 1,273)	0,723 (0,461, 1,027)
Rosszindulatú emlőtumor	0,521 nem szignifikáns	0,947 (0,801, 1,005)	1,133 (0,977, 1,313)
TIA	0,563 nem szignifikáns	0,954 (0,814, 1,021)	1,074 (0,928, 1,230)
Méhnyakrák	0,572 nem szignifikáns	1,053 (0,884, 1,107)	0,964 (0,814, 1,110)
Stroke	0,589 nem szignifikáns	0,934 (0,738, 1,087)	0,999 (0,787, 1,217)
COPD	0,633 nem szignifikáns	0,950 (0,767, 1,041)	1,167 (0,983, 1,393)
VBI	0,666 nem szignifikáns	1,036 (0,886, 1,116)	1,000 (0,854, 1,148)
Colorectalis carcinoma	0,745 nem szignifikáns	1,048 (0,792, 1,158)	1,138 (0,881, 1,448)
GERD	0,787 nem szignifikáns	1,015 (0,913, 1,120)	0,974 (0,884, 1,065)
Tüdőembólia	0,788 nem szignifikáns	1,056 (0,723, 1,093)	0,795 (0,544, 1,069)
Euthyreoid struma	0,797 nem szignifikáns	0,982 (0,854, 1,154)	1,142 (1,019, 1,282)

16. táblázat (folytatás): Komorbiditások és BMI érték közötti összefüggés

Komorbiditás	**p érték (interakció BMI és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre GOA csoport (CI)**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre kontrollcsoport (CI)**
Parkinson-betegség	0,819 nem szignifikáns	0,955 (0,659, 1,042)	0,807 (0,552, 1,088)
Vesekövesség	0,884 nem szignifikáns	0,987 (0,840, 1,185)	0,975 (0,829, 1,120)
Otosclerosis műtét	0,886 nem szignifikáns	1,039 (0,671, 1,291)	0,888 (0,468, 1,348)
Asthma bronchiale	0,957 nem szignifikáns	0,995 (0,828, 1,258)	1,004 (0,843, 1,167)
Melanoma malignum	1 nem szignifikáns	1,036 ($2{,}17 * 10^{-12}$, 634686,397)	1,005 ($2{,}1 * 10^{-12}$, $4{,}81 * 10^{11}$)
Összegzett komorbiditások	**p érték (interakció BMI és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre GOA csoport (CI)**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre kontrollcsoport (CI)**
Felső gyomor-béltraktust érintő fekélybetegség (gyomor- és nyombélfekély)	0,00077 **	0,820 (0,728, 1,111)	1,114 (1,015, 1,224)
Cerebrovascularis esemény (TIA és stroke)	0,261 nem szignifikáns	0,922 (0,803, 1,020)	1,079 (0,953, 1,215)
Cukorbetegség (I. és II típus)	0,346 nem szignifikáns	0,949 (0,851, 1,053)	1,075 (0,985, 1,171)

16. táblázat (folytatás): Komorbiditások és BMI érték közötti összefüggés

Összegzett komorbiditások	**p érték (interakció BMI és vizsgálati csoport között) szignifikancia**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre GOA csoport (CI)**	**OR egy egységgel nagyobb BMI értékre kontrollcsoport (CI)**
Thromboembólia (tüdőembólia és mélyvénás thrombosis)	0,521 nem szignifikáns	0,936 (0,769, 1,057)	0,989 (0,824, 1,155)
Pajzsmirigy betegségek (Euthyreoid struma, hyperthyreosis, hypothyreosis)	0,751 nem szignifikáns	0,983 (0,884, 1,124)	1,063 (0,972, 1,159)
Szédülékenységgel járó megbetegedések (VBI és BPPV)	0,914 nem szignifikáns	0,993 (0,873, 1,061)	1,067 (0,946, 1,197)

4.6. Komorbiditás klaszterek

A vizsgálati csoportokban elkülönülő karakterisztikájú komorbiditás klasztereket azonosítottunk.

A GOA csoportban 5 klasztert azonosítottunk. A cardiovascularis megbetegedések minden csoportban viszonylagosan magas gyakorisággal szerepeltek. A klaszter 1-ben (G1 n=35) a jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések (40%), a vénás rendszert érintő betegségek (29%) és a cardiovascularis kórképek (66%) voltak gyakori komorbiditások. A klaszter 2-ben (G2 n=24) a cardiovascularis (100%) és cerebrovascularis (29%) betegségek, valamint a vénás rendszer megbetegedései (58%), neurológiai kórképek (83%), hyperlipidaemia (92%) és a cukorbetegség szerepelt kiemelt gyakorisággal. A klaszter 3-ban (G3 n=28) obezitás (86%), cardiovascularis (79%), vénás rendszert érintő (64%) és rosszindulatú nőgyógyászati megbetegedések (25%) számítottak gyakori megbetegedésnek. A klaszter 4-ben (G4 n=43) a jóindulatú nőgyógyászati daganatos (72%) és rosszindulatú nőgyógyászati daganatos betegségek (23%), pajzsmirigybetegségek (49%), gyomor-bélrendszeri betegségek (72%) és a hyperlipidaemia (95%) emelendők ki. A klaszter 5-ben (G5 n=70) a gyomor-bélrendszeri eltérések (94%), neurológiai (79%) és cardiovascularis komorbiditások domináltak (17. táblázat).

17. Táblázat: Komorbiditás klaszterek a GOA csoportban

(G1: klaszter 1., G2: klaszter 2., G3: klaszter 3., G4: klaszter 4., G5: klaszter 5. n: az adott klaszterbe tartozó vizsgálati alanyok száma
Az értékek az adott komorbiditás klaszterenkénti előfordulását mutatja; komorbiditásban érintett vizsgálati alanyok száma elosztva a klaszterbe tartozók számával.)

Komorbiditások	G1 (n=35)	G2 (n=24)	G3 (n=28)	G4 (n=43)	G5 (n=70)
Cardiovascularis	0,66	1,00	0,79	0,88	0,94
Hyperlipidaemia	0,09	0,92	0,46	0,95	0,50
Vénás betegségek	0,29	0,58	0,64	0,16	0,61
Cerebrovascularis	0,14	0,29	-	0,16	0,17
Cukorbetegség	0,03	0,46	0,04	0,14	0,27
Pajzsmirigybetegségek	0,17	0,08	0,07	0,49	0,19
Obstruktív tüdőbetegségek	0,09	0,08	0,04	0,12	0,14
Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,11	-	0,25	0,23	0,19
Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,40	0,29	0,07	0,72	0,23
Gyomor-bélrendszeri megbetegedések	0,17	-	0,04	0,72	0,94
Depresszió	-	0,58	0,61	0,56	0,39
Egyéb neurológiai betegségek	0,31	0,83	-	0,23	0,79
Otosclerosis	0,11	0,04	-	0,14	0,01
Obezitás	0,11	0,33	0,86	0,28	0,51

A kontrollcsoportban a kialakult öt klaszterben a cardiovascularis komorbiditások három klaszterben (G2, G3, G5) szerepeltek relatíve magas előfordulási gyakorisággal. A klaszter 3-ban (G3 n=38) a cardiovascularis betegségek minden résztvevőt érintettek, különösen a hyperlipidaemia (89%) és az obezitás (68%) számított még gyakori betegségnek. A klaszter 4-ben (G4 n=29) gyomor-bélrendszeri komorbiditásokat (90%) és a depressziót (52%) találtuk gyakorinak. A klaszter 5-ben (G5 n=27) a cardiovascularis komorbiditások (96%), a vénás betegségek (85%), az elhízás (67%) a

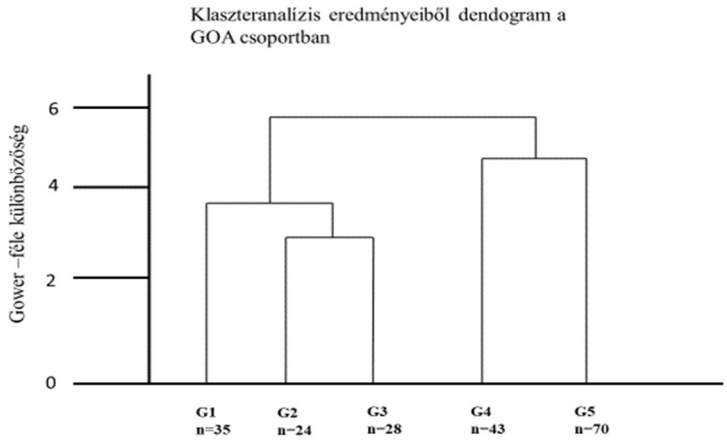
pajzsmirigybetegségek (52%) és a cukorbetegség (44%) is kiugró gyakorisággal szerepeltek (18.táblázat).

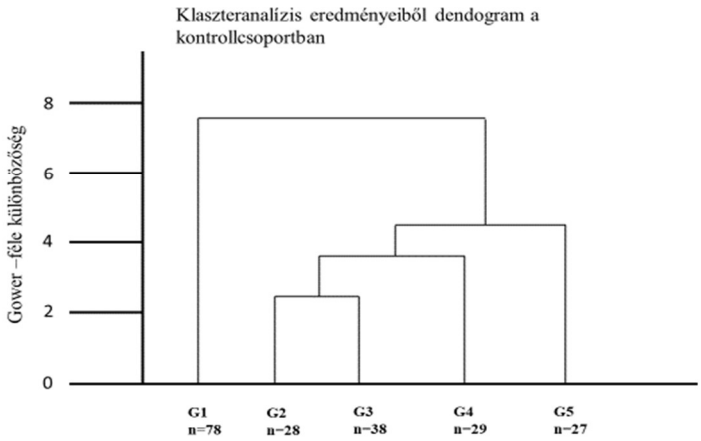
18. Táblázat: Komorbiditás klaszterek a kontrollcsoportban

(G1: klaszter 1., G2: klaszter 2., G3: klaszter 3., G4: klaszter 4., G5: klaszter 5. n: az adott klaszterbe tartozó vizsgálati alanyok száma
Az értékek az adott komorbiditás klaszterenkénti előfordulását mutatja; komorbiditásban érintett vizsgálati alanyok száma elosztva a klaszterbe tartozók számával.)

Komorbiditások	G1 (n=78)	G2 (n=28)	G3 (n=38)	G4 (n=29)	G5 (n=27)
Cardiovascularis	0,13	0,96	1,00	0,55	0,96
Hyperlipidaemia	0,28	-	0,89	0,45	0,48
Vénás betegségek	0,05	0,32	0,34	0,03	0,85
Cerebrovascularis	0,03	-	0,11	0,10	0,07
Cukorbetegség	0,14	-	0,05	-	0,44
Pajzsmirigybetegségek	0,05	0,04	-	0,14	0,52
Obstruktív tüdőbetegségek	0,04	-	0,18	-	0,07
Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,08	-	-	-	0,37
Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,06	0,04	0,05	0,10	0,67
Gyomor-bélrendszeri megbetegedések	0,08	-	0,03	0,90	0,52
Depresszió	0,04	0,21	0,21	0,52	0,37
Egyéb neurológiai betegségek	0,21	0,04	0,08	-	0,52
Otosclerosis	0,01	-	-	-	-
Obezitás	-	0,32	0,68	0,21	0,67

A GOA és kontrollcsoportban azonosított komorbiditás klasztereket dendogramon is ábrázoljuk (4. ábra).





4. ábra: Klaszteranalízis eredményei dendogrammal ábrázolva a GOA- (az ábra felső része) és kontrollcsoportban (az ábra alsó része)

A függőleges vonalak a klasztereket ábrázolják, a vonal hossza arányos a különbözőség fokával. Az ábrán alulról felfelé haladva a klaszterek egyetlen közös gyökérben végződnek. Az elágazódási pontok közötti kis függőleges távolság azt jelzi, hogy az adott klaszterek eltérése meglehetősen kicsi. A horizontális vonalszakaszok összeköttetést jelentenek a nagyobb klaszterekkel.

GOA: generalizált osteoarthrosis; n: az adott klaszterbe esők létszáma.

4.7. Faktoranalízis eredménye

A GOA csoportban 4 faktorral kapcsolatos rejtett összefüggés igazolódott (faktor 1, faktor 2, faktor 3, faktor 4) amelyek közül két faktor (faktor 1 és faktor 2) a komorbiditásokkal kapcsolatos variancia 70%-áért felelőssé tehető. Az ortogonális varimax módszerrel történt rotációs eljárás után a faktor 1 erős összefüggést mutatott az alábbiakkal: jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések, vénás rendszert érintő eltérések, otosclerosis, pajzsmirigybetegségek és elhízás. A faktor 2 olyan betegségekkel korrelált, mint a cardio- és cerebrovascularis eltérések, cukorbetegség, hyperlipidaemia, nőgyógyászati rosszindulatú tumoros betegségek és egyéb neurológiai komorbiditások. A krónikus obstruktív légzőszervi és gyomor-bélrendszeri betegségekkel, valamint a depresszióval a faktor 1 és faktor 2 kiegyensúlyozott összefüggést mutatott (19. táblázat).

19. táblázat: Faktoranalízis eredményei a GOA csoportban

(A magasabb értékek erősebb korrelációt mutatnak faktor 1-el vagy faktor 2-el. Egyediség (uniqueness): a változóhoz kapcsolódó közös variancia értéke, amely a faktorral nincs kapcsolatban.)

Komorbiditáscsoportok - GOA csoport	**Faktor 1**	**Faktor 2**	**Egyediség (uniqueness)**
Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,9561	0,1000	0,0759
Vénás betegségek	0,9426	0,2481	0,0499
Otosclerosis	0,9418	0,1453	0,0918
Pajzsmirigybetegségek	0,8700	0,0112	0,2429
Obezitás	0,7933	0,2254	0,3199
Obstruktív tüdőbetegségek	0,5760	0,5141	0,4040
Gyomor-bélrendszeri megbetegedések	0,4803	0,2090	0,7256
Depresszió	0,3719	0,3584	0,7333
Cerebrovaszkuláris	0,3051	0,8821	0,1287
Cukorbetegség	0,1667	0,9813	0,0094
Cardiovascularis	0,1561	0,9034	0,1596
Hyperlipidaemia	0,1356	0,6613	0,5443
Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,0712	0,6259	0,6032
Egyéb neurológiai betegségek	0,0465	0,8987	0,1902

A kontrollcsoportban a faktor 1 szoros kapcsolatban állt a rosszindulatú nőgyógyászati tumoros betegségekkel, diabetes mellitusszal, jóindulatú nőgyógyászati daganatos eltérésekkel, neurológiai komorbiditásokkal, a pajzsmirigyet és a vénás rendszert érintő betegségekkel. A faktor 2 otosclerosissal, cerebrovascularis betegséggel, hiperlipidémiával, cardiovascularis, obstruktív tüdőbetegséggel és depresszióval mutatott kiemelt kapcsolódást (20. táblázat).

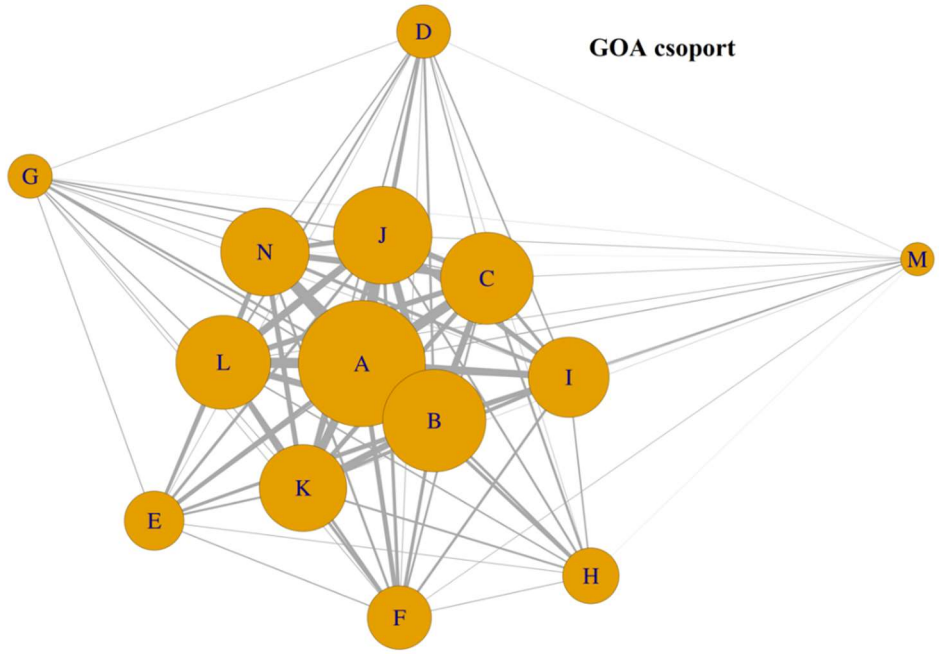
20. Táblázat: Faktoranalíziseredmények a kontrollcsoportban

(A magasabb értékek erősebb korrelációt mutatnak faktor 1-el vagy faktor 2-el. Egyediség (uniqueness): a változóhoz kapcsolódó közös variancia értéke, amely a faktorral nincs kapcsolatban.)

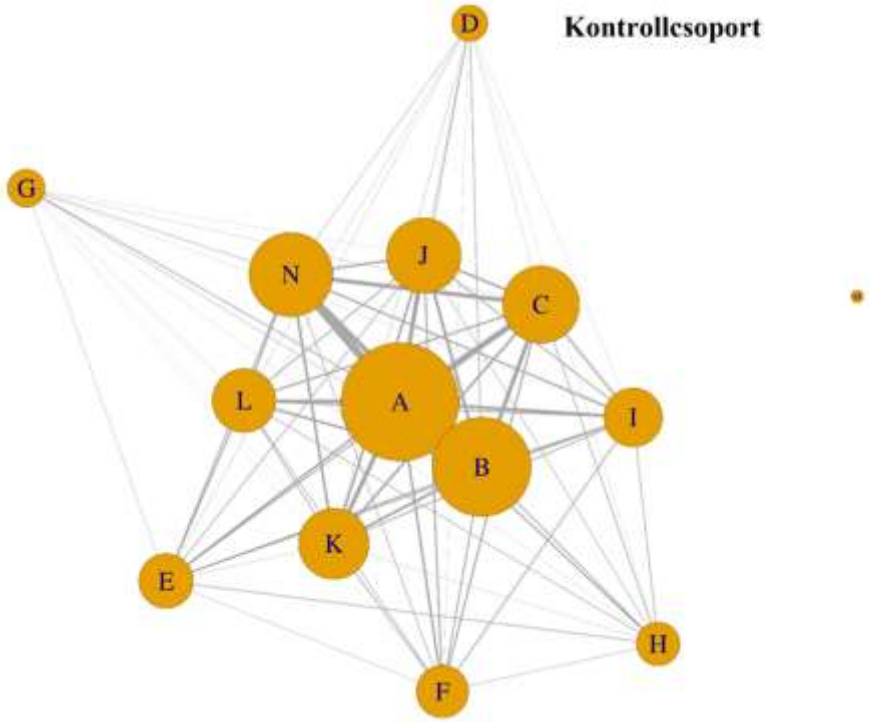
Komorbiditáscsoportok – Kontrollcsoport	**Faktor 1**	**Faktor 2**	**Egyediség (uniqueness)**
Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,9962	0,0228	0,0070
Cukorbetegség	0,9758	0,0158	0,0475
Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések	0,9743	0,1992	0,0110
Egyéb neurológiai betegségek	0,9678	0,0466	0,0612
Pajzsmirigybetegségek	0,9534	0,1535	0,0676
Vénás betegségek	0,8410	0,3795	0,1487
Obezitás	0,4014	0,8321	0,1466
Gyomor-bélrendszeri megbetegedések	0,2458	0,2467	0,8787
Cardiovascularis	0,2069	0,7352	0,4167
Depresszió	0,1822	0,5520	0,6621
Otosclerosis	0,0743	0,8064	0,3441
Obstruktív tüdőbetegségek	0,0176	0,6397	0,5905
Hyperlipidaemia	0,0161	0,7648	0,4148
Cerebrovascularis	0,0056	0,7982	0,3628

4.8. Hálózatalapú ábrázolás

Hálózatalapú ábrázolással lényegesen komplexebb kapcsolódási rendszert prezentáltunk GOA csoportban a kontrollcsoport eredményeihez képest (5.a. és 5.b. ábra).



5.a. Ábra: Komorbiditás hálózat a GOA csoportban



5.b. Ábra: Komorbiditás hálózat a kontrollcsoportban

A megjelenítésben a klaszteranalízisben szereplő betegségeket ábrázoltuk. Az egyes komorbiditásokat a csomópontok jelzik. Abban az esetben, ha a két szomszédos komorbiditás társulása előfordult, akkor a csomópontokat egyenes vonallal (melyet itt éleknek neveznek) kötöttük össze. A csomópontok átmérője arányos a komorbiditások prevalenciájával: nagyobb gyakorisággal szereplő betegségeket ábrázoló csomópontok átmérője nagyobb. Az élek vastagsága arányos az adott komorbiditás pár előfordulási gyakoriságával. A gyakoribb betegségtársulást mutató csomópontok közelebb helyezkednek el egymáshoz. A csomópontok elnevezése:

A Cardiovascularis betegségek

B: Hyperlipidaemia

C: Vénás betegségek

D: Cerebrovascularis betegségek

E: Cukorbetegség

F: Pajzsmirigybetegség

G: Obstruktív tüdőbetegségek

H: Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések

I: Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések

J: Gyomor-bélrendszeri megbetegedések

K: Depresszió

L: Egyéb neurológiai betegségek

M: Otosclerosis

N: Obezitás

4.9.1. Életminőség eredmények, összefüggés az összegzett komorbiditásszámmal

Az életminőség tesztek eredményei szignifikánsan alacsonyabb eredményeket mutattak a GOA csoportban: az EQ-5D index átlagos értéke (0,42 ± 0,35) szignifikánsan rosszabb életminőséget igazolt a kontrollcsoportban mért eredményekhez képest (0,80 ± 0,22). Az általános egészségi állapotra vonatkozó szubjektív egészségi állapotot jelző VAS score szintén szignifikánsan rosszabb eredményt mutatott GOA csoportban ($p= 8,623 * 10^{-11}$, 21. táblázat). Míg a kontrollcsoportban mért átlagos érték elérte a felső harmadba tartozó

értéket (73,78 ± 17,10), addig a GOA csoport átlagos értéke alig haladta meg a skálán elérhető közepes (59,85 ± 20,97) értéket (21. táblázat).

21. Táblázat: Mindkét vizsgálati csoportban mért életminőség értékek

(SD: standard deviáció, VAS: vizuális analóg skála)

	GOA	**Kontrollcsoport**	**p érték**
Összegzett komorbiditásszám átlag ± SD	5,52 ± 2,55	2,80 ± 2,51	$8,886 * 10^{-25}$
Szubjektív életminőség megítélés: VAS skálán mért érték átlaga ± SD	59,85 ± 20,97	73,78 ± 17,10	$8,623 * 10^{-11}$
EQ-5D-3L TTO-UK átlag ± SD	0,42 ± 0,35	0,80 ± 0,22	$9,221 * 10^{-33}$

Az összegzett komorbiditásszám tekintetében szignifikáns eltérést találtunk a két vizsgálati csoport között. A GOA betegek majdnem kétszer annyi komorbiditásban szenvedtek, mint a kontrollcsoport tagjai (átlagos komorbiditásszám GOA: 5,52 ± 2,55, kontrollcsoport: 2,80 ± 2,51, p= $8,886 * 10^{-25}$).

Mindkét csoportban a magasabb összegzett komorbiditásszám szignifikánsan rosszabb szubjektív megítélésű életminőség értékkel járt. GOA csoportban a korrelációs koefficiens (r) értéke előbbiekre r= -0,535, p= $3,034 * 10^{-16}$ volt. A kontrollcsoportban résztvevőknél hasonló irányban szintén kifejezetten szignifikáns kapcsolatot igazoltunk (r = -0,324, p érték= $2,721 * 10^{-06}$), ez az összefüggés azonban nem érte el a GOA csoportban mért értéket.

Az EQ-5D TTO-UK és EQ-5D VAS Európai mintapopulációhoz hasonlított értékek esetében mindkét csoportban szignifikáns összefüggést találtunk a multimorbiditás és rosszabb életminőség érték között. A multimorbiditás a GOA csoportban gyengébb korrelációt mutatott az EQ-5D TTO UK (GOA r: -0,179, p= 0,011, kontrollcsoport r: -0,374, p= $4,91 * 10^{-08}$) és az EQ-5D VAS értékekkel (GOA r: -0,217, p= 0,002, r: -0,325, p= $2,496 * 10^{-06}$).

Mindkét vizsgálati csoportban mért életminőség tesztek és az összegzett komorbiditásszám összefüggését a 22. táblázatban ismertetjük.

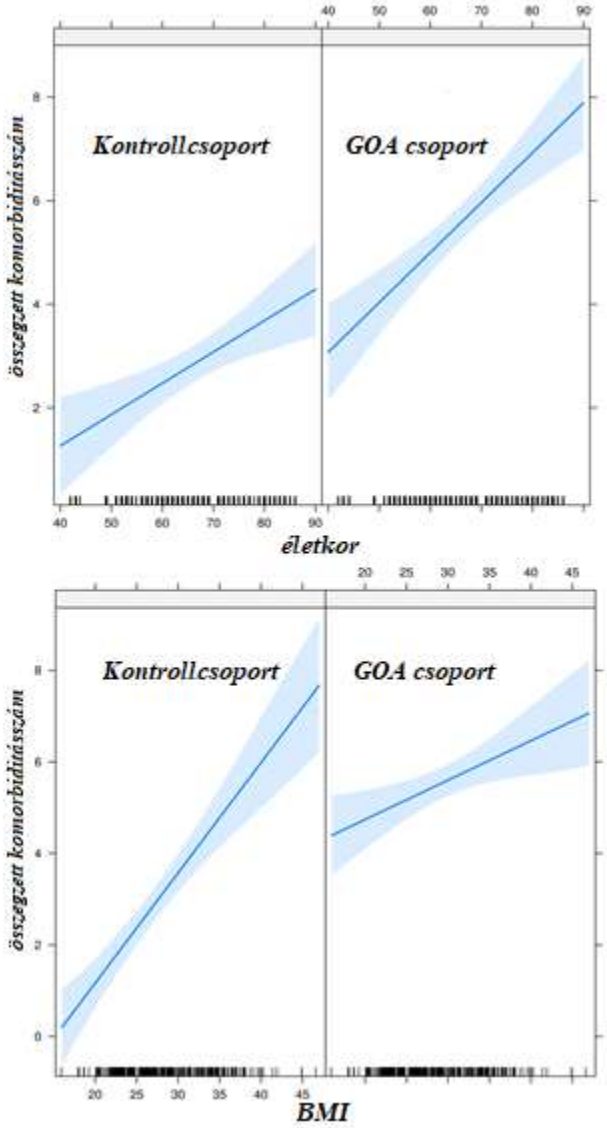
22. Táblázat: összefüggés az összegzett komorbiditásszám és életminőség eredmények között

		R2	**Illesztett R2**	**Korreláció**	**p érték**
Szubjektív életminőség megítélés VAS skálán mért értéke	GOA	0,286	0,283	-0,535	$3,034 * 10^{-16}$
	Kontroll	0,105	0,100	-0,324	$2,721 * 10^{-06}$
EQ-5D-3L TTO-UK	GOA	0,0322	0,027	-0,179	0,011
	Kontroll	0,139	0,135	-0,374	$4,91 * 10^{-08}$
EQ-5D-3L Szubjektív Életminőség megítélés „Europe" mintapopulációhoz viszonyítva	GOA	0,047	0,042	-0,217	0,002
	Kontroll	0,106	0,101	-0,325	$2,496 * 10^{-06}$

Mindkét csoportban igazoltuk, hogy az idősebb életkor és magasabb BMI index szignifikáns összefüggést mutat a magasabb összegzett komorbiditásszámmal. Az életkorral szorosabb összefüggés mutatkozott a GOA csoportnál (GOA csoportban r= 0,371, p= 5,959 $*10^{-08}$, kontrollcsoportban r= 0,237, p= 7,241* 10^{-04}). A BMI értékkel kapcsolatban éppen fordított tendenciát láttunk, a kontrollcsoport szorosabb összefüggést mutatott az összegzett komorbiditásszámmal (GOA csoportban r= 0,182, 9,676* 10^{-03}, kontrollcsoportban r= 0,453, p= 1,551 * 10^{-11}, 23.táblázat, 6. ábra.)

23. Táblázat: összegzett komorbiditásszám, életkor és BMI közötti összefüggés

		R2	**Illesztett R2**	**Korreláció**	**p érték**
Életkor	GOA	0,138	0,133	0,371	5,959 * 10^{-08}
	Kontroll-csoport	0,0562	0,0514	0,237	7,241* 10^{-04}
BMI index	GOA	0,0333	0,0284	0,182	9,676* 10^{-03}
	Kontroll-csoport	0,205	0,201	0,453	1,551 * 10^{-11}



6. Ábra: Az összegzett komorbiditásszám, életkor (az ábra felső része) és BMI közötti (az ábra alsó része) összefüggés

A függőleges tengelyen az összegzett komorbiditásszám, a vízszintes tengelyen az életkor (az ábra felső részén), illetve a BMI (az ábra alsó része) szerepel. A mérési párokhoz tartozó értékekre egyenest illesztettünk: a két változó közötti szorosabb összefüggést a meredekebb egyenes prezentálja.

4.9.2. Funkcionális eredmények generalizált osteoarthrosis csoportban, összefüggés az összegzett komorbiditásszámmal

A GOA csoportban vizsgált funkcionális tesztek eredményét a 24. táblázat tartalmazza.

24. Táblázat: GOA csoportban vizsgált tesztek eredményei

(SD: standard deviáció)

GOA csoportban mért teszt	**átlag ± SD**
HAQ teszt	1,15 ± 0,61
WOMAC teszt	941,75 ± 401,43
KOOS teszt	50,77 ± 12,53
Cochin teszt	8,89 ± 9,26

Szoros összefüggést igazoltunk a növekvő összegzett komorbiditásszám és a rosszabb funkcionális eredmények között, különösképpen térdízületre vonatkoztatva. A multimorbiditással kapcsolatban a KOOS teszt kissé szorosabb összefüggést mutatott (r: -0,488) a WOMAC teszttel (r: 0,336) mért értékekhez képest, de mindegyik eredmény szignifikáns volt. A magasabb komorbiditásszám gyengébb kapcsolatot tükrözött a Cochin skálán mért kézfunkcióval (r: 0,287, p= $3,346 * 10^{-05}$) a térdízületi funkcionális tesztekhez képest.

A HAQ értékek kifejezetten erős korrelációt mutattak a növekvő komorbiditásszámmal (r: 0,470, p= $2,176 * 10^{-12}$) GOA csoportban. Valamivel gyengébb kapcsolatot (r: 0,203, p:0,003846) mértünk az önbevallásos fájdalom intenzitás és magasabb komorbiditásszám között (25. táblázat).

25. Táblázat: Korrelációs eredmények az összegzett komorbiditásszám és a GOA csoportban mért életminőség és funkcionális tesztek eredményei között

GOA csoportban mért teszt	R2	Illesztett R2	Korreláció	p érték
HAQ teszt	0,221	0,217	0,470	$2,176 * 10^{-12}$
Fájdalom VAS skálán mérve	0,0414	0,0365	0,203	$3,846 * 10^{-03}$
WOMAC teszt	0,113	0,108	0,336	$1,142 * 10^{-06}$
KOOS teszt	0,238	0,235	-0,488	$2,095 * 10^{-13}$
Cochin teszt	0,0826	0,0780	0,287	$3,346 * 10^{-05}$

5. Megbeszélés

A vizsgálatunkban GOA-ban szenvedő betegek nem mozgásszervi komorbiditásait és a multimorbiditás hatását elemeztük.

Eredményeink alapján a GOA csoportban a betegek kimagasló százaléka szenved nem mozgásszervi betegségekben, a multimorbiditás általánosnak mondható a betegcsoportunkban. A vizsgált komorbiditások közül a GOA csoportban egy főnél, míg a kontrollcsoportban 15 főnél nem szerepelt egyetlen egy sem. A leggyakoribb komorbiditásnak a depresszió, a cardiovascularis, a gyomor-bélrendszeri és a neurológiai megbetegedések bizonyultak. Gyakori nőgyógyászati komorbiditásként a myoma uteri és a rosszindulatú emlődaganat érdemel említést. Az eredményeink hasonlóak azon OA komorbiditás vizsgálatokhoz, amelyek a cardiovascularis, metabolikus, gyomor-bélrendszeri betegségek és a depresszió magas százalékos gyakoriságát emelik ki OA-ban szenvedőknél (20, 21, 27, 28, 47, 48, 63). Eredményeinkben lényeges gyakorisággal szereplő rosszindulatú daganatos megbetegedésekről, a krónikus fejfájás, a vesekövesség és a halláskárosodás előfordulásáról limitáltan, nem GOA csoportra vonatkozóan szintén találhatók eredményeinkkel összhangban lévő publikált felmérések (26, 27).

Eredményeink más munkacsoportok OA komorbiditás vizsgálataival való összevetését korlátozza, hogy tudomásunk szerint egyetlen vizsgálat sem egyezik meg teljes mértékben az általunk kialakított GOA csoporttal, az esetünkben alkalmazott bevonási és kizárási kritériumrendszerrel.

Mivel az OA heterogén betegség, jól specializált vizsgálati csoportokkal végzett felmérésekkel juthatunk közelebb a pontos megértéséhez. Ennek kapcsán a komorbiditás vizsgálatok akkor adják a legtöbb információt, ha szigorú kritériumrendszerrel kialakított betegcsoportok szerepelnek a vizsgálatban. Eredményeink egyéb komorbiditás vizsgálatokkal történő összehasonlításában kiemelendő, hogy a felmérések kifejezetten ritkán közölnek a vizsgálatunkban közölthez hasonló precíz OA klinikai alcsoportok szerint elemzett komorbiditás eredményeket: bevonási kritériumként inkább nem klasszifikált OA meglétét (20, 47), nagyízületekre vonatkozó bővebb, megengedő kritériumokat (26) vagy adott ízületre vonatkozó OA-t (22) fogalmaznak meg. A vizsgálatok legnagyobb részt a bevonási kritérium teljesítésének feltételeit adják meg; az

esetlegesen más ízületet is érintő degeneratív folyamatokat nem fogalmazzák meg egyértelmű kizárási kritériumnak. Kutatásunk egyik újdonságát abban látjuk, hogy a vizsgálati metodikánkban a térd- és kézkisízületi OA szigorú, a bevonási kritériumban teljesítendő fennállása mellett az ettől eltérő ízületi érintettség kizárási kritériumként szerepelt. Emiatt a klinikai vizsgálatokban elvárható homogén betegcsoportokhoz képest az általunk vizsgált populáció megközelíti a kizárólagos értelemben vett térd- és kézkisízületi érintettségű kohortot. A vizsgálati módszertanunk fontos része a kontrollcsoport szigorú illesztése is.

Az irodalomban egyre több vizsgálat veti fel, hogy a generalizált OA szisztémás betegségnek tekintendő (39, 64). A szisztémás betegségmodellt erősítheti az OA-val kapcsolatos egyre inkább bővülő és porcszöveten kívüli struktúrára is vonatkozó molekuláris biológiai ismeretek köre, amely szisztémás hatású, gyulladásban szerepet játszó mediátorok szerepét hangsúlyozza (65). A generalizált OA-val kapcsolatos kutatások kiemelkedő szereppel bírnak a szisztémás betegségmodellel kapcsolatos elképzelésekben. Archeológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy az ostearthrosis jelei az egész támasztórendszert érinthetik. A térd-, csípő- és kéz- és lábkisízületekben igazolt osteophyta képződés mellett több más perifériás ízület hasonló eltérését igazolták. Mindezek alátámaszthatják, hogy a generalizált ostearthrosis az egész támasztórendszert érintő jelenségnek tekinthető (66).

Vizsgálatunkban korábban nem közölt eredményként a GOA csoportban kiugró szignifikanciával mértünk otosclerosisos eseteket. Az otosclerosis abnormális csont remodellinggel, csontszöveti felszívódással, új csontszövet képződésével és vascularis proliferációval jár (67). Hasonló eltérések OA-ban is igazoltak (68), amelynek alapján eredményünk további vizsgálatát tervezzük képalkotó módszerekkel.

Kifejezetten érdekes kérdés, hogy generalizált ostearthrosisban milyen ízületi érintettség mutathatja leginkább az OA egész szervezetet érintő megnyilvánulását, amelynek kapcsán a szisztémás betegségmodellt feltételezve a társuló nem mozgásszervi betegségek magasabb számát is feltételezhetjük. Előbbiek kapcsán a komorbiditásokkal kapcsolatos kutatások eredményei indirekt módon összefüggésekre utalhatnak. Különösen térd- illetve kézkisízületi érintettség esetén találhatók olyan eredmények, amelyek a társuló nem mozgásszervi komorbiditásokkal, szisztémás hatású

mediátorokkal vagy a mozgásszervrendszer generalizált érintettségével igazolnak összefüggést (23, 45). Ezért az általunk vizsgált térd- és kézkisízületi érintettségű betegcsoport kiemelt jelentőséggel bírhat a szisztémás betegségmodellel kapcsolatos felvetésekben is. Longitudinális vizsgálatban nőbetegekben az atherosclerosis fokozott jeleit (artéria carotison mért intima-media vastagság) igazolták térdízületi OA (OR: 1,7) mellett. A carotis plakkok száma a distalis interphalangealis ízületek OA-val (OR: 1,4) és a metacarpophalangealis ízületeket érintő OA-val (OR: 1,5) mutatott összefüggést. Független kapcsolatot igazoltak az érelmeszesedés jelei és a térdízületi, valamint kézkisízületi OA között (63). Előrehaladott, egyoldali térd vagy csípőízületi protézis műtétre került betegeknél vizsgálták az ellenkező oldali azonos ízület OA érintettségét. Térdízületi OA-ban gyakrabban mutatták ki az ellenoldali ízület arthrosisos eltéréseit, az életkor emelkedése és női nem további kockázatot jelent az ellenoldali ízület degeneratív eltérésére (69). Familiáris OA halmozódást vizsgáló kutatásban az ízületek arthrosisos eltéréseit az alábbi gyakorisági sorrendben véleményezték: gerincet érintő (80 %), kézkisízületi (72%), térd- (34%) és csípőízületi (24%) OA (70).

Térd- illetve csípőízületi protézis beültetésre kerülő betegek komorbiditásainak befolyását vizsgálták a műtét sikerességére. Mind csípő- mind térdízületi műtétek esetén a fennálló társbetegségek a protézisbeültetés kevésbé sikeres eredményeivel jártak. A társuló cardiovascularis (OR térdízületre: 1,29, csípőízületre: 1,19) és pszichés betegségek jobban emelték a térdízületi revízió esélyét, mint a csípőízületi revizióét. Az anamnézisben szereplő hypertonia, illetve diabetes mellitus különösen a korai térdízületi revízióval mutatott összefüggést (49).

A kísérőbetegségek térdízületi OA-ban az ízületi státuszt kiemelten befolyásolják. Korábbi vizsgálatban a diabetes mellitust a térdízületi OA független rizikótényezőjének tartották (45). II. típusú cukorbetegségben abnormális subchondralis csontszöveti átépülést, mikrostruktúrális eltéréseket és jelentős porcszöveti degradációt igazoltak. A diabeteses betegekből kivett műtéti preparátumban az intakt porcszövet alatti csontszövet is jelentős degradációs jeleket mutatott (68). Ugyancsak kimutatták, hogy a zsírszövet mennyisége negatív korrelációt mutat az izomerővel és összefüggésben van a térdízületi OA panaszossá válásával és progressziójával. A visceralis zsírszövet mennyisége kapcsolatot mutat a porcszövet vesztéssel és a proinflammatorikus citokinek termelődésével (71). A metabolikus folyamatokkal való kapcsolatot igazolták más

térdízületi OA kutatásban is: a metabolikus szindrómába tartozó komponensek számának emelkedése, a centrális elhízás és a hypertonia a súlyos fokú térdízületi OA-val mutatott összefüggést, függetlenül a betegek BMI értékétől. Hasonló összefüggést súlyos fokú csípőízületi OA-val nem igazoltak (72). Előzőekkel megegyező eredményeket közöltek képalkotó vizsgálattal is kiegészített kutatásban: a metabolikus szindróma kritériumrendszerében szereplő feltételek számának növekedésével pozitív korreláció mutatkozott a térdízületi OA radiológiai jeleinek súlyosságával (osteophyta képződés, ízületi résszűkület) (73).

A szisztémás kapcsolatot hangsúlyozó kutatások között találunk olyan publikációkat is, amelyek továbbra is a térdízületi OA mechanikai komponenseit hangsúlyozzák; térd- és kézkisízületi OA együttes előfordulásakor pedig nagyrészt metabolikus alapokon nyugvó kézkisízületi OA és mechanikai magyarázattal bíró térdízületi OA együttes, kevert patofiziológiát valószínűsítenek (74). A szisztémás metabolikus és a mechanikai hatások megnyilvánulása a betegség adott klinikai szakaszában (preklinikai időszak, manifesztáció, progresszió) is különböző lehet (75).

A kézkisízületi OA és a társuló komorbiditásokra vonatkozó kutatás egészen Sir William Heberdenig (1710-1801) nyúlik vissza, aki a distalis interphalangealis ízületet érintő OA (Heberden-OA) mellett az angina pectoris tünettanát is leírta (76). A kézkisízületi OA, az OA-t kísérő szisztémás patológiai folyamatok és komorbiditás vizsgálatok kapcsán is a tudományos érdeklődés középpontjában állnak. Munkacsoportok igazolták, hogy a metabolikus eltérések szerephez jutnak a kézkisízületi OA-ban (74, 77). Irodalmi áttekintésben a legtöbb kutatás az elhízást vagy túlsúlyt a kisízületi OA független rizikójának mérte (átlagosan 1,9-szeres rizikóval) (32). Komorbiditás vizsgálatokban a kézkisízületi OA-ban szenvedő betegek fokozott cardiovascularis érintettségét mutatták ki. Longitudinális vizsgálatban a tüneteket okozó kézkisízületi OA kapcsolatát igazolták coronaria betegségekkel. A framinghami kohorton végzett kutatásban az előzőekhez hasonlóan a radiológiai kézkisízületi OA nem, de a tüneteket okozó OA magasabb rizikóval járt coronaria betegségekre. Magyarázatul a szerzők felvetik az OA-ban és az érelmeszesedésben is szerepet játszó közös gyulladásos folyamatok szerepét (23).

Előző eredményekkel szemben találhatók olyan publikációk is, amelyek nem mértek kézkisízületi OA betegeknél szignifikánsan fokozott rizikót cardialis történésekre (78).

Az ellentmondásos eredmények mind kéz, mind térdízületi OA vonatkozásában magyarázható lehet a különböző vizsgálati felépítéssel (eltérő OA klasszifikációs rendszer, különböző ízületi manifesztáció, komorbiditások különféle definíciója). Mindezek alapján ismételten fontos kiemelni, hogy az OA heterogén természete miatt szigorú vizsgálati metodikával végzett klinikai vizsgálatok szükségesek.

A GOA csoportunkban az átlagos összegzett komorbiditásszám majdnem kétszerese volt a kontrollcsoportban mértnek, amely a GOA-ban szenvedők magasabb komorbiditás prevalenciáját mutatja. Eredményünk összemérhető korábbi OA-val kapcsolatos vizsgálatok eredményeivel (19, 20, 26, 28, 79). A nemzetközi eredményekhez viszonyítva munkacsoportunk mérsékelten magasabb összegzett komorbiditásszámot mért (28). Ugyancsak magasabb prevalenciát találtunk a cardiovascularis és a tumoros megbetegedések tekintetében a nemzetközi irodalomban közölt adatokhoz képest. Mindez magyarázható lehet azzal, hogy a betegcsoportunkban kéz- és térdízületi érintettség együttesen szerepelt, amely súlyosabb mozgásszervi érintettséghez és magasabb komorbiditásszámhoz vezethetett. További magyarázat lehet, hogy kevés a precíz bevonási kritériummal kialakított klinikai vizsgálat és az OA klinikai alcsoportjainak megfogalmazása is hiányos (17).

A BMI összefüggéssel kapcsolatos elemzésünkben az elhízással kapcsolatba hozható betegségek (pl. hypertonia, hyperlipidaemia, ischaemiás szívbetegség) szignifikánsan magasabb esélyhányadost mutattak a kontrollcsoportban. Előzőekhez hasonlóan szignifikánsan erősebben érvényesült a BMI növekedés hatása a kontrollcsoportban jóindulatú emlőtumor és felső gyomor-béltraktust érintő fekélybetegség esetén. Az életkorral való elemzés kapcsán a GERD, a hypertonia és az asthma bronchiale a GOA csoportban szignifikánsan nagyobb rizikóval fordult elő. Ezek a megfigyelések felvetik a GOA csoportban a BMI, az életkor és az egyes komorbiditások összetett, kontrollcsoporttól eltérő hatását.

A klaszter analízissel a GOA csoportban öt különböző csoportot találtunk eltérő betegségmintázattal. Általánosságban elmondható, hogy a cardiovascularis komorbiditások minden klaszterben nagy számban fordultak elő. Előbbiekben a G2 csoport még erőteljesebb, a többi csoporthoz képest is kiugró gyakorisági adatot mutatott cerebrovascularis és cardiovascularis betegségekre. Ezen klaszterben minden beteg

átesett coronaria interventios beavatkozáson, valamint a cukorbetegség és a hyperlipidaemia prevalenciája is magas volt. A cardiovascularis betegségek magas prevalenciáját kiemelték korábbi OA komorbiditás vizsgálatokban (24, 26). Az OA-s betegeknél mért gyakori cardiovascularis komorbiditások a fokozott mortalitási adataik miatt is fontosak (80). Az OA és a cardiovascularis betegségek kialakulásában sok közös rizikófaktor szerepel; pl. a mozgásszegény életmód, gyulladásos folyamatok, metabolikus eltérések, iatrogén ártalmak, obezitás vagy fájdalom kiváltotta patofiziológiai jelenségek. Mindezek magyarázatként szolgálhatnak az OA-ban igen gyakori cardiovascularis betegségekre (23, 39, 63).

Az OA-ban szenvedők rosszindulatú tumoros megbetegedéseiről viszonylag keveset tudunk. A G3 és G4 klaszterben a nőgyógyászati tumoros megbetegedések magas előfordulását találtuk. A G3 klaszterben a nőgyógyászati tumoros megbetegedések kiugró száma mellett az obezitás is kiemelkedő számban fordult elő, amely az elhízás fokozott tumorrizikójára hívhatja fel a figyelmet. A Rákkutatási Világalap (World Cancer Research Fund) számos publikációban felhívja a figyelmet az elhízás és a nőgyógyászati rosszindulatú tumoros megbetegedések (pl. menopauza után jelentkező emlőtumor ill. endometriális carcinoma) kapcsolatára (81). Más munkacsoportok beszámoltak a fizikai inaktivitás és az emlőtumorra vonatkozó fokozott kockázatról (82). A vizsgálatunkban szereplő GOA betegek saját bevallásuk alapján nagyrészt elhízottak vagy túlsúlyosak voltak az emlőtumor diagnózisának megállapításakor és fizikai inaktivitásuk tovább fokozhatta a tumor rizikójukat.

A G5 klaszterben a gyomor-bélrendszeri és neurológiai komorbiditások domináltak. A gyomor-bélrendszeri betegségek magas előfordulási gyakorisága a fájdalomcsillapítási stratégia megválasztásakor kiemelt jelentőségű. A panaszokat okozó OA fájdalomcsillapításában az NSAID-k széleskörben alkalmazott készítmények; iatrogén mellékhatásként gyomor-bélrendszeri, nephrológiai és hepatológiai eltérések jelentkezhetnek (83). Mindezek ellenére a GOA betegcsoportunkban nem találtunk NSAID szedés melletti magasabb rizikót cardiovascularis, cerebrovascularis vagy gyomor-bélrendszeri komorbiditásra. Ez az eredmény magyarázható lehet azzal, hogy a kezelőorvosok a gyógyszerrendelési stratégia során a cardiovascularis vagy gyomor-bélrendszeri betegségek fennállásakor kerülték az NSAID készítmények alkalmazását.

Másrészről a vizsgálat keresztmetszeti jellege miatt nem tudtuk analizálni a gyógyszerszedés és a mellékhatásként értelmezhető betegségek időbeliségét.

A faktor analízis eredménye szerint GOA csoportban a faktor 1 erős összefüggést mutatott a jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedésekkel, vénás betegségekkel, otosclerosissal, pajzsmirigybetegségekkel és obezitással. A faktor 2 erős összefüggésben állt a cerebrovaszkuláris és cardiovascularis betegségekkel, diabetes mellitusszal, neurológiai betegségekkel, hyperlipidaemiával és rosszindulatú nőgyógyászati daganatos betegségekkel. A gastrointestinalis betegségek, COPD és depresszió mind a faktor 1 mind a faktor 2-vel kapcsolatot mutattak.

A kutatásunk második fontos célkitűzéseként a multimorbiditás hatását elemeztük a funkcionális és életminőség eredményekre. A multimorbiditás jellemzésére összegzett komorbiditásszámot számoltunk minden vizsgálati alanynál. A GOA csoportban az általános tesztek (EQ-5D és a szubjektív egészségmegítélés) szignifikánsan rosszabb életminőséget igazoltak. Előbbi eredmények összevethetők korábbi vizsgálatok megállapításaival (84, 85) amelyek kiemelik OA-ban szenvedők szerényebb életminőség értékeit.

Az eredményeink összefüggést igazoltak a növekvő komorbiditásszám különböző funkcionális és életminőség tesztekkel mért rosszabb eredmények között mind kontroll- mind GOA csoportban. Előzőek megerősítik azon publikációk eredményeit, amelyek a multimorbiditást fontos életminőséget meghatározó tényezőnek mérték (86, 87).

A multimorbiditás értelmezése előzőekkel kapcsolatosan is kifejezetten komplex (88), számos tényező befolyásoló hatása ismert. Komorbiditás témában végzett kutatások kiemelik azt is, hogy az egyes betegségek fennállása eltérően hat a funkcionális vagy életminőség mutatókra. A cukorbetegség elsődlegesen a fizikai funkcióval, míg a nyombélfekély, pajzsmirigybetegségek és különböző típusú krónikus fejfájások a rosszabb mentális állapottal mutattak kapcsolatot (27). További vizsgálatban alsó végtagot érintő OA esetében a depresszió volt a mozgásszervrendszert érintő károsodott funkció mellett a második legfontosabb tényező, amely a betegek korlátozott életvezetését okozta (89). A fennálló komorbiditások súlyossági szintje szintén speciális módosító hatást mutatott csípő- és térdízületi OA-ban szenvedő idősebb betegekben. A

komorbiditások súlyossága mellett az obezitás kapcsolatát igazolták a csökkent fizikai aktivitással és az intenzív fájdalommal (48).

A GOA csoportban erős összefüggést mértünk a növekvő komorbiditásszám és rosszabb funkcionális eredmények között, különösképpen térdízületre vonatkozóan. A térdízületi funkcióval mért szorosabb összefüggést magyarázhatja az előbbi ízületek eltérő mértékű károsodása (90). További magyarázat lehet, hogy a betegek nehezebben élik meg a teherviselő ízület funkció károsodását.

Térdízületi OA-ban szenvedőknél kimutatták, hogy az életminőség függ a nemtől, testtömegtől, fizikai aktivitástól, mentális egészségtől, a szociális-gazdasági helyzettől és az iskolázottságtól (91). A nőbetegek rosszabb életminőségről számoltak be a férfiakhoz képest a WOMAC értékekben. A különbség az életkorral, testtömeggel és az OA súlyossági fokával történő súlyozás után is megmaradt (92).

A fent említett faktorok közül a multimorbiditással kapcsolatban az obezitás és az idősebb életkor a legtöbbször kiemelt befolyásoló tényező. Az elhízás jelentősége kiemelt: jól ismert, hogy az obezitás szignifikánsan alacsonyabb életminőséggel jár. Igazolták azt is, hogy a testtömeg csökkenése az életminőséget jellemző értékek javulását eredményezi (93). Hosszmetszeti vizsgálatban a testtömeg növekedése a multimorbiditás kialakulását 25%-kal fokozta a stabil testtömeggel rendelkező vizsgálati résztvevőkhöz képest (94). Az idősebb életkor a gyakrabban előforduló komorbiditások mellett alacsonyabb EQ-5D-3L értékkel jár (95). Kiemelendő azonban, hogy a korábbi publikációkkal szemben, amelyek a multimorbiditást egyértelműen az idősebb életkorhoz kötötték, az újabb tanulmányok felhívják a figyelmet arra, hogy a mulitimorbiditás növekvő előfordulása már középkorúaknál is megfigyelhető (96). Vizsgálatunk igazolta, hogy mind GOA mind kontrollcsoportban a magasabb BMI érték és az idősebb életkor magasabb komorbiditásszámmal járt. Előző eredményeink más munkacsoportok eredményeivel összhangban vannak (97, 98). Korábbiakban még nem publikált eredményként a BMI értékkel kapcsolatban szorosabb összefüggést mértünk a kontrollcsoportban. GOA-ban komplex kapcsolat tételezhető fel az OA, a társuló komorbiditások és a testtömeg alakulása között potenciálisan közös patofiziológiai folyamatok révén. Mivel az idősebb életkor, magasabb BMI érték és a multimorbiditás is összefüggésben van az OA-val, kérdéses, hogy a komorbiditásszám (és a multimorbiditás) milyen összefüggésben van az

életkorral és a BMI értékkel. Ezen komplex kapcsolat feltárásához további vizsgálatok szükségesek.

Vizsgálatunk erősségeit a következőkben látjuk:

▪ A vizsgálatunk fő erőssége a precízen definiált és szigorú bevonási kritériumrendszer volt, amely egy jól körülhatárolt generalizált OA csoport vizsgálatát teremtette meg. A szigorú bevonási- és kizárási kritériumrendszerünkkel olyan OA klinikai kohortot vizsgáltunk, amellyel megegyező az irodalomban tudomásunk szerint nincs.

▪ A komorbiditás klaszterek azonosítása az OA klinikai kutatásban kifejezetten új módszertannak számít.

▪ A korban és nemben illesztett GOA és kontrollcsoport kialakításával más vizsgálatokhoz képest az OA-ra levonható következtetéseink pontosabbak.

▪ A GOA és a kontrollcsoport adataival egyedülálló adatokhoz jutottunk, melyeket felhasználhatunk további kutatásainkhoz.

▪ Kutatásunk a komorbiditiások széles skáláját elemezte.

▪ Kifejezetten erős szignifikanciát mutató eredményeket közöltünk.

▪ Az adatgyűjtés személyes interjúkon több lépcsőben és több klinikus vizsgálata mellett valósult meg. A beteg- és kontrollcsoport tagjait csak a vizsgáló klinikusok egyező véleménye alapján választottuk be.

▪ Minden vizsgálati alanynál fizikális vizsgálatot végeztünk a rendelkezésre álló részletes kórtörténet kikérdezése és áttekintése mellett.

A vizsgálatunk korlátait a következőkben látjuk:

▪ A vizsgált populáció relatív kicsinek tekinthető a GOA-ra vonatkozó szigorú beválasztási kritériumok, a több lépcsőben kivitelezett bevonási folyamat miatt. A

kontrollokkal történt szigorú illesztés szintén nehezebbé tette a nagyobb számú vizsgálati résztvevő bevonását.

▪ A biztosabb statisztikai eredmények és a homogén vizsgálati minta kialakításához a kisszámú férfi vizsgálati résztvevőt kizártuk a vizsgálatból, így nem tudhatjuk, mely komorbiditások jellemzőek a férfi GOA-s betegekre.

▪ A kutatásunk nem tért ki ez egyes komorbiditások funkcionális és életminőség tesztek közötti viszony vizsgálatára. A komorbiditásokat nem elemeztük súlyossági fokok szerint és az egyes betegségek rizikófaktorait, kockázati tényezőket sem elemeztük.

6. Következtetések

▪ Vizsgálatunk alapján a GOA-ban szenvedőknél az összegzett komorbiditásszám majdnem kétszerese a korban illesztett kontrollcsoportban mértnek. A vizsgált komorbiditások mindegyike nagyobb prevalenciával szerepelt a GOA betegeknél. Bonferroni-korrekcióval szignifikánsan magasabb előfordulási gyakorisággal fordultak elő a következő komorbiditások a GOA csoportban: hypertonia, myoma uteri, GERD, diverticulosis, felső gastrointestinalis fekélybetegség, depresszió, szédüléssel járó neurológiai betegségek (BPPV és VBI) és az otosclerosis.

▪ Az életkorral kapcsolatban a hypertonia, az asthma bronchiale és a GERD esetében szignifikánsan magasabb rizikót mértünk a GOA csoportban a kontrollcsoport értékeihez képest. A BMI értékkel összefüggésben a kontrollcsoport magasabb rizikót mutatott hypertonia, ischaemiás szívbetegség, felső gastrointestinalis fekélybetegség, hyperlipidaemia, hyperthyreosis, jóindulat emlőtumor és nyombélfekély tekintetében.

▪ A GOA csoportban öt különböző klasztert azonosítottunk eltérő komorbiditás mintázattal. Kifejezett csoportosulást találtunk a GOA vizsgálati csoportban a vascularis, nőgyógyászati és gyomor-bélrendszeri betegségek tekintetében. A szív-érrendszeri komorbiditások mindegyik GOA komorbiditás klaszterben domináltak, míg egy csoportban a nőgyógyászati rosszindulatú daganatok szerepeltek kiemelkedő gyakorisággal. A kontrollcsoportban a szív-érrendszeri megbetegedések három klaszterben szintén magas gyakorisággal szerepeltek.

▪ A legfontosabb újdonság, hogy a GOA súlyos betegség és más súlyos betegségekre hívja fel a figyelmet.

▪ A kutatás másik újdonságának tekinthető a komorbiditás klaszterekbe rendeződő mintázatok vizsgálata, amely GOA-ban tudomásunk szerint korábbi vizsgálatokban nem alkalmazott módszer és kutatási irány. A komorbiditás klaszterek azonosítása alkalmas lehet különböző klinikai alcsoportok és OA fenotípusok azonosítására. Mindez a személyre/OA szubtípusra szabott klinikai kezelési stratégia lehetőségét teremtheti meg,

amely további kutatásokban az OA patofiziológiájára vonatkozóan is új információkat adhat.

▪ Az életminőség tesztek eredményei szignifikánsan rosszabbaknak bizonyultak a GOA csoportban (EQ-5D, szubjektív egészségmegítélés értéke). Az eredmények tükrözik az GOA okozta betegségterhet.

▪ A növekvő összegzett komorbiditásszám mindkét vizsgálati csoportban rosszabb életminőséggel társult. Az összefüggés mind az EQ-5D-3L mind a szubjektív egészségi állapot megítélésre vonatkozó VAS skálán mért értékekkel igazolódott.

▪ Az idősebb életkor és a magasabb BMI érték mindkét vizsgálati csoportban magasabb összegzett komorbiditásszámot jelentett. A kontrollcsoportban a BMI értékkel erősebb összefüggést mértünk a GOA csoporthoz képest. GOA esetén komplex összefüggés valószínűsíthető az OA, a komorbiditások és a testtömeg között valószínűleg részben közös patofiziológiai folyamatok révén.

▪ A GOA csoportban szoros összefüggést igazoltunk a növekvő komorbiditásszám és a rosszabb funkcionális eredmények között, különösen a térdízület esetében. A multimorbiditás a HAQ teszttel kifejezetten szoros, a fájdalomintenzitással (VAS) valamivel lazább összefüggést mutatott. A funkcionális és életminőség tesztek kiemelt fontosságúak GOA betegségterhének felmérésében és a betegek állapotának megítélésében. A teszteket javasolt a mindennapi gyakorlatban is alkalmazni.

7. Összefoglalás

A generalizált OA-ban (GOA) szenvedő betegek multimorbiditása kifejezett terápiás kihívást jelent. Célkitűzéseinkhez tartozott GOA-ban szenvedő betegek nem mozgásszervi komorbiditásainak vizsgálata korban és nemben illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva és a multimorbiditás hatásának vizsgálata az életminőségre és a funkcionális mutatókra. Keresztmetszeti vizsgálatba GOA-ban szenvedő betegeket vontunk be az American College of Rheumatology kéz és térdízületi klinikai klasszifikációja szerint. A kontrollok mozgásszervi szempontból panaszmentesek voltak, akiknél sem OA sem egyéb reumatológiai betegség gyanúja nem merült fel. A vizsgálati alanyoknál felvettük az anamnézist, fizikális vizsgálatot végeztünk. Cardiovascularis, obstruktív tüdő-, gastrointestinalis, endokrin, idegrendszeri, rosszindulatú tumoros megbetegedések és a depresszió gyakoriságát mértük fel. A GOA csoportban az általános funkció jellemzésére Health Assessment Questionnaire kérdőívet, térdízületi funkció felmérésére Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score és Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthrtis indexeket, míg a kéz funkció jellemzésére Cochin tesztet használtunk. Az életminőség felmérésére mindkét csoportban EuroQol-5D tesztet alkalmaztunk. A statisztikai elemzéshez leíró módszereket, két mintás t-próbát, Pearson-féle korrelációs tesztet, többváltozós logisztikus regressziót, klaszter-és faktoranalízist alkalmaztunk. A vizsgálatba 200 GOA beteg és 200 kontroll alany szerepelt. A GOA csoportban a testtömeg index (BMI) értéke és az obezitás gyakorisága szignifikánsan magasabb volt. A GOA csoportban minden komorbiditás nagyobb százalékos gyakorisággal szerepelt, az összegzett komorbiditásszám csaknem kétszerese volt a kontrollcsoport értékének. A Bonferroni korrekcióval meghatározott szignifikancia határnál is szignifikáns eredményt találtunk GOA-ban hypertonia, myoma uteri, gastrointestinalis reflux betegség, diverticulosis, felső gastrointestinalis fekélybetegség, depresszió, szédüléssel járó neurológiai betegségek és otosclerosis miatt végzett műtét gyakoriságában. A GOA csoportban öt komorbiditás klasztert azonosítottunk, melyek a vascularis, gastrointestinalis és rosszindulatú nőgyógyászati tumoros megbetegedések magasabb előfordulását mutatták. Szignifikáns összefüggést mértünk mindkét vizsgálati csoportban a magasabb összegzett komorbiditásszám és a károsodott életminőség értékek, a magasabb életkor és a nagyobb BMI érték között. A GOA csoportban a növekvő komorbiditásszám rosszabb funkcionális értékkel társult.

8. Summary

Multimorbidity in generalized osteoarthritis (GOA) patients represents a therapeutic challenge. The purpose of our study was to investigate non-musculoskeletal comorbidies of GOA patients compared to an age- and sex-matched control group and to measure the impact of comorbidity count on quality of life and functional outcomes. In this observational, cross-sectional study we enrolled patients with hand and knee osteoarthritis (OA) (according to American College of Rheumatology criteria). Participants without any musculoskeletal symptoms, history or evidence of OA or other rheumatic diseases were included in the control group. Medical history was recorded and a routine physical examination was performed. Cardiovascular, obstructive pulmonary, gastrointestinal, endocrine, neurological and malignant diseases as well as depression were recorded in both groups. In the GOA group, general functional status was measured using the Health Assessment Questionnaire. Functional outcome of the knee was measured with the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score and the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthrtis Index, while hand function was evaluated with the Cochin questionnaire. Quality of life was assessed using the EuroQol-5D test. For statistical analysis descriptive methods, two-sample t-test, Pearson's correlation test, multivariate logistic regression and hierarchical agglomerative cluster analysis were used. The study population included 200 GOA and 200 control participants. Mean body mass index (BMI) and prevalence of obesity were significantly higher in the GOA group. In the GOA group all examined comorbidities were more common, the summarized comorbidity count in the GOA group was almost twice that of the control group. Utilizing Bonferroni correction the following comorbidities were observed with a significantly higher prevalence among individuals with GOA: hypertension, uterine leiomyoma, gastroesophageal reflux disease, diverticulosis, upper gastrointestinal tract ulcers, depression, diseases with vertigo and surgery due to otosclerosis. With cluster analysis five comorbidity clusters could be identified in the GOA group, allowing us to identify different comorbidity subsets for vascular, gastrointestinal and malignant gynaecological disorders. Both in GOA and the control group, older age and higher BMI correlated with a higher comorbidity count, which was characterized in both groups by poorer quality of life. We could demonstrate a strong correlation between increasing comorbidity count and poorer functional outcomes in the GOA group.

9. Irodalomjegyzék

1. Woolf AD, Pfleger B. (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ, 81: 646-656.
2. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. Arthritis Rheum, 58: 15-25.
3. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, Bridgett L, Williams S, Guillemin F, Hill CL, Laslett LL, Jones G, Cicuttini F, Osborne R, Vos T, Buchbinder R, Woolf A, March L. (2014) The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis, 73: 1323-1330.
4. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, Felson DT. (2011) Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. Ann Rheum Dis, 70: 1581-1586.
5. Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, Yelin EH, Hunter DJ, Messier SP, Suter LG, Losina E. (2016) Number of Persons With Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity. Arthritis Care Res (Hoboken). 68: 1743-1750.
6. Bitton R. (2009) The economic burden of osteoarthritis. Am J Manag Care, 15 Suppl 8: S230-235.
7. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. (2015) Osteoarthritis. Lancet, 386: 376-387.
8. Hiligsmann M, Cooper C, Arden N, Boers M, Branco JC, Luisa Brandi M, Bruyere O, Guillemin F, Hochberg MC, Hunter DJ, Kanis JA, Kvien TK, Laslop A, Pelletier JP, Pinto D, Reiter-Niesert S, Rizzoli R, Rovati LC, Severens JL, Silverman S, Tsouderos Y, Tugwell P, Reginster JY. (2013) Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum, 43: 303-313.
9. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. (2011) Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. Ageing Res Rev, 10: 430-439.
10. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. (2009) Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. Ann Fam Med, 7: 357-363.
11. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Juni P. (2011) All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ, 342: d1165.
12. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 22: 363-388.

13. Breedveld FC. (2004) Osteoarthritis--the impact of a serious disease. Rheumatology (Oxford), 43 Suppl 1: i4-8.
14. Docampo E, Collado A, Escaramis G, Carbonell J, Rivera J, Vidal J, Alegre J, Rabionet R, Estivill X. (2013) Cluster analysis of clinical data identifies fibromyalgia subgroups. PLoS One, 8: e74873.
15. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T. (2015) Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. Ann Rheum Dis, 74: 142-147.
16. Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. (2011) Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet, 12: 56-68.
17. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, Jordan JM. (2014) "Generalized osteoarthritis": a systematic review. Semin Arthritis Rheum, 43: 713-720.
18. Kővári E, Kurucz R, Bálint PV. (2015) Kommentár: A reumatoid artritisz kísérő betegségei. Orvostovábbképző Szemle, 22: 11-20.
19. Schellevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E, van Eijk JT, van Weel C. (1993) Comorbidity of chronic diseases in general practice. J Clin Epidemiol, 46: 469-473.
20. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. (2004) Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Wales. Ann Rheum Dis, 63: 408-414.
21. Marks R, Allegrante JP. (2002) Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis. Med Sci Monit, 8: Cr305-309.
22. Kalichman L, Malkin I, Livshits G, Kobyliansky E. (2006) The association between morbidity and radiographic hand osteoarthritis: a population-based study. Joint Bone Spine, 73: 406-410.
23. Haugen IK, Ramachandran VS, Misra D, Neogi T, Niu J, Yang T, Zhang Y, Felson DT. (2015) Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study. Ann Rheum Dis, 74: 74-81.
24. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. (2013) Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study. Arthritis Care Res (Hoboken), 65: 1951-1958.
25. Chung WS, Lin HH, Ho FM, Lai CL, Chao CL. (2016) Risks of acute coronary syndrome in patients with osteoarthritis: a nationwide population-based cohort study. Clin Rheumatol, 35: 2807-2813.
26. Reeuwijk KG, de Rooij M, van Dijk GM, Veenhof C, Steultjens MP, Dekker J. (2010) Osteoarthritis of the hip or knee: which coexisting disorders are disabling? Clin Rheumatol, 29: 739-747.
27. Wesseling J, Welsing PM, Bierma-Zeinstra SM, Dekker J, Gorter KJ, Kloppenburg M, Roorda LD, Bijlsma JW. (2013) Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study. Rheumatology (Oxford), 52: 180-188.
28. Zullig LL, Bosworth HB, Jeffreys AS, Corsino L, Coffman CJ, Oddone EZ, Yancy WS, Jr., Allen KD. (2015) The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis. Clin Rheumatol, 34: 1435-1441.

29. Chia VM, O'Malley CD, Danese MD, Lindquist KJ, Gleeson ML, Kelsh MA, Griffiths RI. (2013) Prevalence and incidence of comorbidities in elderly women with ovarian cancer. Gynecol Oncol, 129: 346-352.
30. Arnold M, Jiang L, Stefanick ML, Johnson KC, Lane DS, LeBlanc ES, Prentice R, Rohan TE, Snively BM, Vitolins M, Zaslavsky O, Soerjomataram I, Anton-Culver H. (2016) Duration of Adulthood Overweight, Obesity, and Cancer Risk in the Women's Health Initiative: A Longitudinal Study from the United States. PLoS Med, 13: e1002081.
31. Coughlin SS, Besenyi GM, Bowen D, De Leo G. (2017) Development of the Physical activity and Your Nutrition for Cancer (PYNC) smartphone app for preventing breast cancer in women. Mhealth, 3: 5.
32. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, Middeldorp S, Huizinga TW, Kloppenburg M. (2010) Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis, 69: 761-765.
33. Bálint G, Kővári E, Bálint PV. Az obezitás szerepe a mozgásszervi betegségek etiológiájában, patogenezisében és kezelésében. In: Bedros JR (szerk.), Klinikai Obezitológia. Semmelweis Kiadó, 2017: 465-473.
34. Lee R, Kean WF. (2012) Obesity and knee osteoarthritis. Inflammopharmacol, 20: 53-58.
35. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. (2016) Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. Arthritis Rheumatol, 68: 1869-1875.
36. Visser AW, Ioan-Facsinay A, de Mutsert R, Widya RL, Loef M, de Roos A, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M, NEO Study Group. (2014) Adiposity and hand osteoarthritis: the Netherlands Epidemiology of Obesity study. Arthritis Res Ther, 16: R19.
37. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. (2010) The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol, 22: 533-537.
38. Velasquez MT, Katz JD. (2010) Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? Metab Syndr Relat Disord, 8: 295-305.
39. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. (2005) Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? Ann Rheum Dis, 64: 1539-1541.
40. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. (2007) Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 15: 966-971.
41. Laskarin G, Persic V, Kukic SR, Massari D, Legovic A, Boban M, Miskulin R, Rogoznica M, Kehler T. (2016) Can pain intensity in osteoarthritis joint be indicator of the impairment of endothelial function? Med Hypotheses, 94: 15-19.
42. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. (2015) Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 23: 22-30.
43. Ekim AA, İnal EE, Kaya DS, Yılmazer Ş, Kuzgun S, Mumcu G, Yurdasiper A, Musmul A. (2016) Relationship between atherosclerosis and knee osteoarthritis as graded by radiography and ultrasonography in females. J Phys Ther Sci, 28: 2991-2998.

44. Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. (2013) Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. Osteoarthritis Cartilage, 21: 1716-1723.
45. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D'Agostino MA, Willeit J, Kiechl S. (2013) Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. Diabetes Care, 36: 403-409.
46. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. (2019) Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. Clin Exp Rheumatol, 37 Suppl 120: 64-72.
47. Caporali R, Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, Parazzini F, Zaninelli A, Ciocci A, Montecucco C. (2005) Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists. Semin Arthritis Rheum, 35: 31-37.
48. van Dijk GM, Veenhof C, Schellevis F, Hulsmans H, Bakker JP, Arwert H, Dekker JH, Lankhorst GJ, Dekker J. (2008) Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. BMC Musculoskelet Disord, 9: 95.
49. Jamsen E, Peltola M, Eskelinen A, Lehto MU. (2013) Comorbid diseases as predictors of survival of primary total hip and knee replacements: a nationwide register-based study of 96 754 operations on patients with primary osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 72: 1975-1982.
50. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Gray R. (1990) The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum, 33: 1601-1610.
51. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum, 29: 1039-1049.
52. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Ramonda R, Fioravanti A, Brusi V, Pignotti E, Meliconi R. (2012) Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. Scand J Rheumatol, 41: 310-313.
53. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. (2014) Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis, 73: 62-68.
54. National Institutes of Health. (1998) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. Obes Res, 6 Suppl 2: S51-S209.
55. Bruce B, Fries JF. (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. Health Qual Life Outcomes, 1: 20-20.
56. Douglas-Withers J, McCulloch K, Waters D, Parker K, Hogg N, Mitsuhashi T, Treharne GJ, Abbott JH, Stebbings S. (2019) Associations between Health Assessment Questionnaire Disability Index and physical performance in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Int J Rheum Dis, 22: 417-424.

57. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. (1988) Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol, 15: 1833-1840.
58. Poiraudeau S, Chevalier X, Conrozier T, Flippo RM, Liote F, Noël E, Lefevre-Colau MM, Fermanian J, Revel M, Rhumato R. (2001) Reliability, validity, and sensitivity to change of the Cochin hand functional disability scale in hand osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 9: 570-577.
59. EuroQol Group. (1990) EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy, 16: 199-208.
60. Dolan P. (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care, 35: 1095-1108.
61. Ward JH J. (1963) Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. J Am Stat Assoc, 58:236-244.
62. Duda RO, Hart PE, Stork DG. Pattern Classification. Wiley, New York, 2000: 517-598.
63. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJ, van Meurs JB, Franco O, Hofman A, Bindels P, Witteman J, Bierma-Zeinstra S. (2013) Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. Ann Rheum Dis, 72: 646-651.
64. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. (2006) Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! Ann Rheum Dis, 65: 1403-1405.
65. Berenbaum F. (2013) Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage, 21: 16-21.
66. Rogers J, Shepstone L, Dieppe P. (2004) Is osteoarthritis a systemic disorder of bone? Arthritis Rheum, 50: 452-457.
67. Quesnel AM, Ishai R, McKenna MJ. (2018) Otosclerosis: Temporal Bone Pathology. Otolaryngol Clin North Am, 51: 291-303.
68. Chen Y, Huang Y-C, Yan CH, Chiu KY, Wei Q, Zhao J, Guo XE, Leung F, Lu WW. (2017) Abnormal subchondral bone remodeling and its association with articular cartilage degradation in knees of type 2 diabetes patients. Bone Res, 5: 17034.
69. Günther KP, Stürmer T, Sauerland S, Zeissig I, Sun Y, Kessler S, Scharf HP, Brenner H, Puhl W. (1998) Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. Ann Rheum Dis, 57: 717-723.
70. Riyazi N, Rosendaal FR, Slagboom E, Kroon HM, Breedveld FC, Kloppenburg M. (2008) Risk factors in familial osteoarthritis: the GARP sibling study. Osteoarthritis Cartilage, 16: 654-659.
71. Chang J, Liao Z, Lu M, Meng T, Han W, Ding C. (2018) Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 26: 864-871.
72. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, Wluka AE. (2014) Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. Semin Arthritis Rheum, 43: 429-436.
73. Xie D-X, Wei J, Zeng C, Yang T, Li H, Wang Y-L, Long H-Z, Wu Z-Y, Qian Y-X, Li K-H, Lei G-H. (2017) Association between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord, 18: 533.

74. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M.; NEO Study Group. (2015) The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. Ann Rheum Dis, 74: 1842-1847.
75. Cicuttini FM, Wluka AE. (2014) Osteoarthritis: Is OA a mechanical or systemic disease? Nat Rev Rheumatol, 10: 515-516.
76. Sternbach G. (1991) William Heberden and Myron Prinzmetal: angina pectoris. J Emerg Med, 9: 81-83.
77. Sanchez-Santos MT, Judge A, Gulati M, Spector TD, Hart DJ, Newton JL, Arden NK, Kluzek S. (2019) Association of metabolic syndrome with knee and hand osteoarthritis: A community-based study of women. Semin Arthritis Rheum, 48:791-798.
78. Kendzerska T, Jüni P, King LK, Croxford R, Stanaitis I, Hawker GA. (2017) The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. Osteoarthritis Cartilage, 25: 1771-1780.
79. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, Balint GP, Poor G, Szendroi M, Balint PV. (2020) Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. Semin Arthritis Rheum, 50: 183-191.
80. Veronese N, Cereda E, Maggi S, Luchini C, Solmi M, Smith T, Denkinger M, Hurley M, Thompson T, Manzato E, Sergi G, Stubbs B. (2016) Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. Semin Arthritis Rheum, 46: 160-167.
81. De Pergola G, Silvestris F. (2013) Obesity as a major risk factor for cancer. J Obes, 2013: 291546.
82. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. (2011) Physical activity and breast cancer prevention. Recent Results Cancer Res, 186: 13-42.
83. Marsico F, Paolillo S, Filardi PP. (2017) NSAIDs and cardiovascular risk. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 18 Suppl 1: e40-e43.
84. Wu M, Brazier JE, Kearns B, Relton C, Smith C, Cooper CL. (2015) Examining the impact of 11 long-standing health conditions on health-related quality of life using the EQ-5D in a general population sample. Eur J Health Econ, 16: 141-151.
85. Xie F, Kovic B, Jin X, He X, Wang M, Silvestre C. (2016) Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies. Pharmacoeconomics, 34: 1087-1100.
86. Teirlinck CH, Dorleijn DMJ, Bos PK, Rijkels-Otters JBM, Bierma-Zeinstra SMA, Luijsterburg PAJ. (2019) Prognostic factors for progression of osteoarthritis of the hip: a systematic review. Arthritis Res Ther, 21: 192.
87. Xuan J, Kirchdoerfer LJ, Boyer JG, Norwood GJ. (1999) Effects of comorbidity on health-related quality-of-life scores: an analysis of clinical trial data. Clin Ther, 21: 383-403.
88. Xu X, Mishra GD, Jones M. (2017) Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. Ageing Res Rev, 37: 53-68.
89. Wilkie R, Blagojevic-Bucknall M, Jordan KP, Lacey R, McBeth J. (2013) Reasons why multimorbidity increases the risk of participation restriction in older adults with lower extremity osteoarthritis: a prospective cohort study in primary care. Arthritis Care Res (Hoboken), 65: 910-919.

90. Long MJ, Papi E, Duffell LD, McGregor AH. (2017) Predicting knee osteoarthritis risk in injured populations. Clin Biomech (Bristol, Avon), 47: 87-95.
91. Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM, Scotton D, Bibas M, Quintero M, Monfort J, Carne X, de Abajo F, Oswald E, Cabot MR, Matucci M, du Souich P, Möller I, Eakin G, Verges J. (2019) Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord, 20: 493.
92. Kim I, Kim HA, Seo Y-I, Song YW, Hunter DJ, Jeong JY, Kim DH. (2010) Tibiofemoral osteoarthritis affects quality of life and function in elderly Koreans, with women more adversely affected than men. BMC Musculoskelet Disord, 11: 129.
93. Kolotkin RL, Andersen JR. (2017) A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. Clin Obes, 7: 273-289.
94. Xu X, Mishra GD, Dobson AJ, Jones M. (2019) Short-term weight gain is associated with accumulation of multimorbidity in mid-aged women: a 20-year cohort study. Int J Obes (Lond), 43: 1811-1821.
95. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Bayliss EA. (2012) The impact of co-morbidity burden on preference-based health-related quality of life in the United States. Pharmacoeconomics, 30: 431-442.
96. Sakib MN, Shooshtari S, St John P, Menec V. (2019) The prevalence of multimorbidity and associations with lifestyle factors among middle-aged Canadians: an analysis of Canadian Longitudinal Study on Aging data. BMC Public Health, 19: 243.
97. Agborsangaya CB, Majumdar SR, Sharma AM, Gregg EW, Padwal RS. (2015) Multimorbidity in a prospective cohort: prevalence and associations with weight loss and health status in severely obese patients. Obesity (Silver Spring), 23: 707-712.
98. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. (2014) Ageing and the epidemiology of multimorbidity. Eur Respir J, 44: 1055-1068.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, Balint GP, Poor G, Szendroi M, Balint PV. (2020) Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. Semin Arthritis Rheum, 50: 183-191. IF: 4,751

Kővári E, Kaposi A, Kiss Zs, Kurucz R, Mandl P, Bálint GP, Poór Gy, Szendrői M, Bálint PV. (2020) The effect of multimorbidity on functional and quality of life outcomes in women with generalized osteoarthritis. [A multimorbiditás hatása a funkcionális és életminőség eredményekre generalizált osteoarthrosisban] Orv Hetil, 161: 1373-1381. [Hungarian] IF:0.497

Kovari E, Kurucz R, Mandl P, Balint GP, Balint PV. Clinical Examination of the Hand and Wrist in Rheumatology. In: Balint, Peter Vince, Mandl, Peter (szerk.), Ultrasonography of the Hand in Rheumatology. Springer, 2018: 1-13.

Bálint G, Kővári E, Bálint PV. Az obesitas szerepe a mozgásszervi betegségek etiológiájában, patogenezisében és kezelésében. In: Bedros JR (szerk.), Klinikai Obezitológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017: 465-473.

Kővári E, Bálint P. (2017) A primer arthrosisok komorbiditásai. Figyelő, 2: 28-32.

Kővári E, Kurucz R, Bálint PV. (2015) Kommentár: A reumatoid artritisz kísérő betegségei. Orvostovábbképző Szemle. 22: 16-20.

10.2. A disszertációtól független közlemények

Mandl P, Studenic P, Filippucci E, Bachta A, Backhaus M, Bong D, Bruyn GAW, Collado P, Damjanov N, Dejaco C, Delle-Sedie A, De Miguel E, Duftner C, Gessl I, Gutierrez M, Hammer HB, Hernandez- Diaz C, Iagnocco A, Ikeda K, Kane D, Keen H, Kelly S, Kővári E, Möller I, Møller-Dohn U, Naredo E, Nieto JC, Pineda C, Platzer A, Rodriguez A, Schmidt WA, Supp G, Szkudlarek M, Terslev L, Thiele R, Wakefield RJ, Windschall D, D'Agostino MA, Balint PV; OMERACT Ultrasound Cartilage Task Force Group. (2019) Development of semiquantitative ultrasound scoring system to assess cartilage in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 58: 1802-1811. IF: 5.606

Király M, Kővári E, Hodosi K, Bálint PV, Bender T. (2020) The effects of Tiszasüly and Kolop mud pack therapy on knee osteoarthritis: a double-blind, randomised, non-inferiority controlled study. Int J Biometeorol, 64: 943-950. IF:2.680

Kővári E, Koteczki A, Kovács B, Magyar P, Antal I, Skaliczki G. (2012) Midterm outcome after rotator cuff reconstruction. [Rotátorköpeny-rekonstrukció utáni középtávú eredmények] Orv Hetil, 153: 655-661.[Hungarian]

Skaliczki G, Koteczki Á, Kővári E, Kovács B, Magyar P, Antal I. (2012) The effect of rerupture to functional outcome following rotator cuff repair. [Rotátorköpeny rekonstrukció utáni reruptura hatása a funkcionális eredményekre.] Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet. 55: 39–46. [Hungarian]

Sallai I, Kővári E, Koteczki Á, Kovács B, Magyar P, Futácsi B, Antal I, Skaliczki G. (2014) Functional outcome of arthroscopic rotator cuff repair. [Artroszkópos rotátorköpenyrekonstrukció prospektív vizsgálata] Orv. Hetil, 155: 620–626. [Hungarian]

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek, Dr. Bálint Péter címzetes egyetemi tanárnak, az ORFI osztályvezető főorvosának a szakmai iránymutatásért, a klinikai és kutatói munkára való tanításért és az elmúlt évek kifogyhatatlan bíztatásáért. Egész szakmai pályafutásom alapjait jelenti mindaz, amit tanulhattam a közös munka során.

Megtiszteltetés, hogy tanulhattam Dr. Bálint Géza tanár úrtól a mozgásszervi orvoslással kapcsolatos ismeretekről.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Kaposi Ambrusnak és Dr. Békés Gábornak, akik a statisztikai analízisben és módszertani kérdésekben nyújtottak felbecsülhetetlen segítséget. A publikációk elkészítésében hálásan köszönöm Dr. Mandl Péter iránymutatását és tanácsait.

Köszönöm Dr. Kiss Zsuzsannának, hogy tudományos diákköri hallgatóként közreműködött a vizsgálati résztvevők bevonásában, vizsgálatában és az adatok feldolgozásában. A vizsgálat tervezésében és a publikációk elkészítésében köszönöm Dr. Kurucz Réka segítségét.

Hálával tartozom az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet III. Reumatológiai Osztályán és a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Reumatológiai Osztályán dolgozó kollégák segítségéért. Hálával gondolok a kontroll- és betegcsoportba bevont önkéntesekre, akik idejüket és türelmüket áldozták, hogy az adatgyűjtésünk sikeres legyen.

Köszönöm Prof. Szendrői Miklósnak és Prof. Poór Gyulának, hogy a kutatói munkám elindításában segítségemre voltak, illetve az általuk vezetett Intézetekben helyet és lehetőséget kaphattam a vizsgálatok elvégzésére. Örömmel gondolok vissza Prof. Pavlik Gáborral majd Dr. Skaliczki Gáborral, Dr. Antal Imrével és Dr. Terebessy Tamással közösen végzett kutatómunkára, amely során érdeklődésem a klinikai kutatómunka felé fordult.

Hálásan köszönöm szüleimnek, Máriának és Tamásnak, nagyszüleimnek és egész családomnak, elhunyt szeretteim közül különösen Mátyásnak, hogy támogatásukkal, bíztatásukkal megteremtették a lehetőséget, hogy elinduljak a doktori képzés útján és még

inkább köszönöm azt, hogy a sikeres pillanatok mellett a nehezebb időszakokban is kitartottak mellettem.

12. Statisztikai fogalomtár

Módszer	**Fogalmi meghatározás**
Agglomeratív klaszter	A hierarchikus klaszteranalízisnek két fajtáját különböztetjük meg: az összevonó (agglomeratív) és a felosztó módszert. Az agglomeratív módszerrel az analízis elején minden egyes adatelemet külön csoportnak, klaszternek tekintünk majd egyre nagyobb klaszterbe kapcsoljuk össze az adatokat. Az eljárás végén egyetlen, az összes elemet tartalmazó klasztert kapunk.
Átlag (számtani)	n darab szám számtani átlagán értjük a számok összegének n-ed részét
Bonferroni-korrekció	Többszörös tesztelés korrekciójára alkalmazott módszer, amely az elsőfajú hiba elkövetési valószínűségét csökkenti. Használata a statisztikai próba szignifikanciaszintjének csökkentését eredményezi. Számolásainkban a szokásos p=0,05 határt osztjuk a vizsgált komorbiditások számával: 0,05/37=0,0014.
Dendogram	A klaszteranalízis eredményét ábrázoló „fa” struktúra, amelynek az egyik végén az elemzésben szereplő összes elem, a másik végén pedig az egyetlen, összes elemet tartalmazó klaszter található. A dendogram megjeleníti a klaszter-alklaszter kapcsolatot, ábrázolja az összevonások vagy felosztások sorrendjét. Az agglomeratív eljárás a fa tetején kezdi az elemzést.
Duda-Hart eljárás	Mutatószámok figyelembevételével segíti meghatározni a klaszterszámot, a klaszteranalízisre vonatkozó „megállási szabályok” egyik módszere, amely az euklideszi távolságokat használja. Az eredményt a Je(2)/Je(1) index és az esetek számát is figyelembe vevő pseudo T^2 érték mutatja. A Je(1) a felosztandó csoporton belüli négyzetes hibák összessége, míg a Je(2) a továbbiakban két kialakult alcsoport négyzetes hibáinak összege. Ezzel az egyesítés előtti és utáni négyzetes hibák értékét hasonlítja össze. A nagyobb Je(2)/Je(1) index érték kifejezettebb csoportosulást jelez. A Duda-Hart pseudo T^2 megállási index magasabb értékei a különállóbb klasztereket, míg a kisebb hasonló értékek a kevésbé egyértelműen definiált klaszter struktúrát jelölik. Általánosságban elmondható, hogy az alacsonyabb Duda-Hart pseudo T^2 érték és a nagyobb Je(2)/Je(1) érték jelzi a kijelölendő klaszterek számát.
Egyediség (uniqueness)	A változóhoz kapcsolódó közös variancia értéke, amely a faktorral kapcsolatot nem mutat. A változó magas egyedisége kifejezi, hogy az azonosított faktorral nem mutat erős illeszkedést.

Módszer	Fogalmi meghatározás
Előfordulási (abszolút) gyakoriság	Azt adja meg, hogy egy esemény hányszor fordul elő (darabszám).
Esélyhányados, esélyarány, OR (odds ratio)	Megadja, hogy egy adott esemény kialakulásának esélye a vizsgált rizikófaktor mellett mennyivel nagyobb, mint annak hiányakor. Az esély nem ugyanaz, mint a valószínűség (rizikó): míg utóbbi az érdekes esetek száma osztva az összes eset számával, előbbi az érdekes esetek száma a nem érdekes esetek számával. A logisztikus regresszió az esélyhányadost képes megbecsülni.
Faktoranalízis	Használatával a változók csoportosítása és számának csökkentése érhető el. A változók között számos összefüggés valószínűsíthető: a faktoranalízissel a nem megfigyelhető ún. latens változók azonosíthatók. A faktoranalízisben feltételezzük, hogy a megfigyelt és definiált változók nem megfigyelhető hipotetikus háttérváltozók, lényegében faktorok lineáris kombinációjaként leírhatók. A faktoranalízis lépései a standardizált változók korrelációs mátrixának elkészítése, a faktorextrakció és a faktorsúlyok (mérési mutató és a faktorok közti korreláció) becslése. A faktorok rotációjával (legtöbbször alkalmazott az ortogonális forgatás) a kapott faktorok értelmezése megkönnyíthető. A módszer hátránya, hogy nem kínál szigorú megoldási lehetőségeket (sokszor nehezen vagy nem értelmezhető változókat képez), nem standardizált eljárás, továbbá az előzetes változó kiemelésekkel a kutatási döntések nagyban befolyásolják a kinyerhető eredményeket.
Fisher-féle egzakt teszt	Két kategorikus változó közötti kapcsolat elemzésére használt nem paraméteres próba. Használata kis elemszámmal rendelkező 2x2-es kontingenciatábláknál szükséges, amikor a khi négyzet próba alkalmazásainak feltételei nem teljesülnek.
Folytonos változók	A változó értékkészlete folytonos, azaz (elvben) bármilyen valós számértéket tartalmazhat. Fontos kiemelni, hogy az orvostudományi kutatásokban sok esetben az elvben diszkrét változót is folytonos változóként kezelünk, megítélése mindig a vizsgálati felállás függvényében történik.
Független változók	Azon változók, melyek megjósolják a vizsgálat kimenetele szempontjából fontos, függő változó értékét.
Függő változó	A vizsgálat érdeklődésének középpontjában álló, kiválasztott változó. Azt vizsgáljuk, hogy a független változó értéke hogyan befolyásolja a függő változó értékét.
Gower-féle különbözőségi eljárás	Eltérő elemszámú klaszterek esetén alkalmazott módszer, amely definiál egy általános hasonlósági/különbözőségi koefficienst. Alkalmas különböző típusú (legyen az kvantitatív, kvalitatív vagy bináris) változók egyidejű figyelmebevételére.
Hierarchikus klaszteranalízis	A klaszterelemzés módszertana lehet hierarchikus vagy nem hierarchikus. A hierarchikus klaszteranalízis két fajtája az összevonó (agglomeratív) és felosztó módszer.

Módszer	Fogalmi meghatározás
Je(2)/Je(1)	A Duda-Hart megállási szabállyal kapott hányados. Az eredményt a Je(2)/Je(1) index és az esetek számát is figyelembe vevő pseudo T^2 érték mutatja. A Je(1) a felosztandó csoporton belüli négyzetes hibák összessége, míg a Je(2) a továbbiakban két kialakult alcsoport négyzetes hibáinak összege. Ezzel mindegy az egyesítés előtti és utáni négyzetes hibák értékét hasonlítja össze. A nagyobb Je(2)/Je(1) index érték kifejezettebb csoportosulást jelez. A Duda-Hart pseudo T^2 megállási index magasabb értékei a különállóbb klasztereket, míg a kisebb hasonló értékek a kevésbé egyértelműen definiált klaszter struktúrát jelölik. Általánosságban elmondható, hogy az alacsonyabb Duda-Hart pseudo T^2 érték és a nagyobb Je(2)/Je(1) érték jelzi a kijelölendő klaszterek számát.
Kétmintás t- próba	Megadja, hogy két külön mintában egy-egy valószínűségi változó átlagai szignifikánsan különböznek-e (másképpen fogalmazva feltételezhető-e, hogy azonos eloszlásból származnak). Nullhipotézis szerint a két vizsgált változó átlaga megegyezik. Használatának feltétele, hogy a valószínűségi változók normális eloszlásúak legyenek, intervallum vagy arányskálán egymástól függetlenül kerüljenek mérésre és a szórások megegyezzenek.
Khi-négyzet próba	Kategorikus változók összehasonlítására, a közöttük fennálló kapcsolat elemzésére alkalmas módszer. Nullhipotézis szerint a megfigyelt és a várt gyakoriságot tartalmazó kereszttáblák (kontingencia táblák) megfelelő celláiban lévő értékek egyformák. A megfigyeléseinknek standardizáltnak és függetlennek kell lenniük. A várt gyakoriságot tartalmazó kontingencia táblázatban minden cellában található értéknek 1-nél nagyobbnak kell lennie, valamint azoknak a celláknak a száma, amelyben a cella értéke 1 és 5 közötti csak a cellák 20 %- lehet.
Klaszter	Adott dimenzió, tulajdonság alapján rendezett homogén csoport
Klaszter analízis	Dimenziócsökkentő statisztikai eljárás, amellyel az adatokból a vizsgált dimenzió szerint homogén tulajdonságú csoportokat tudunk kialakítani.
Konfidencia intervallum	Valószínűségi intervallum, becslést ad egy mutató megadott korlátok közé tartozásáról. A pontbecslésekkel szemben (pl. szórás) pontosabb információt mutat. A konfidenciaszint értékének növelésével a konfidencia intervallum is szélesedik. Emiatt a becsülendő mutatóval kapcsolatban kevés információt kaphatunk. Túl alacsony konfidenciaszint esetén a mutató intervallumba beleesési valószínűsége kicsi, így az információ tartalma alacsony lehet. Általánosságban a 95 %-os konfidencia szint az elfogadott határ.

Módszer	Fogalmi meghatározás
Q-Q plot (normal quantile-quantile plot) ábrázolás	A normalitás vizsgálat leggyakrabban alkalmazott grafikus módszere, amelyben a minta tapasztalati kvantiliseit hasonlítjuk össze az illesztett, standard normális eloszlás kvantiliseivel. A Q-Q plot módszer alkalmazásához először a minta standardizálását majd sorba rendezését kell végrehajtani. Ezzel megkapjuk a tapasztalati kvantilis értékeket, amelyeket az elméleti, standard normális eloszlás kvantiliseihez viszonyítunk. Amennyiben a minta normális eloszlású, a pontpárok lineárisan helyezkednek el (klasszikusan a kvantilis-kvantilis ábrán 45 fokos szögben behúzott egyenesre való illeszkedést jelenti).
Logisztikus regresszió	Egy függő változó és kettő vagy több független (magyarázó) változó közötti kapcsolat elemzésére szolgálatos módszer, melyben a függő változó bináris (igaz/hamis értéket vehet fel). A független változók lehetnek kategorikusak vagy numerikusak is. Használata nem követeli meg a normális eloszlást. A regressziós együtthatóból esélyhányados (OR) számolható. Ez megadja folytonos magyarázó változó esetében, hogy az adott egységnyi emelkedés hányszorosára növeli a vizsgált esemény bekövetkezését. Abban az esetben, ha a magyarázó változó dichotom, akkor megadja, hogy a vizsgált csoportban az adott esemény bekövetkezése hányszorosa a referenciacsoport értékének.
Pearson-féle korrelációs teszt	Két vagy több numerikus változó közötti kapcsolat elemzésére alkalmas módszer. A lineáris kapcsolat nagysága mellett megadja annak irányát is. A korreláció -1 és 1 közötti értéket vehet fel, szórásfüggetlen és szimmetrikus. Amennyiben a korreláció $r = 0$ akkor a két változó között nincs lineáris kapcsolat, lineárisan függetlenek. Amennyiben $r = 1$ vagy $r = -1$: a vizsgált változók között pozitív ill. negatív lineáris kapcsolat áll fent.
Relatív gyakoriság	Kifejezi, hogy a minta elemei az összegzett elemszámhoz, mint egészhez képest miképpen oszlanak meg az egyes csoportok szerint. Megkapjuk, ha az abszolút gyakoriságot elosztjuk a minta elemszámával.
Standard deviáció (SD)	A minta szórása, az adatok szóródása az átlag körül. A variancia négyzetgyöke. Normális eloszlás esetén az átlag ± 2 SD értéken belül van az adatok 95%-a.
Szignifikancia szint	A szignifikancia szinten a H_0 nullhipotézis elutasítása során elkövetett elsőfajú hiba valószínűségét értjük, ha a nullhipotézis mégis igaznak bizonyul.

Módszer	Fogalmi meghatározás
Ward-féle eljárás	A klaszterek közötti távolság jellemzésére szolgálatos módszer. Feltételezi, hogy a klasztereket a középpontjaikkal jellemezük, azonban fontos kiemelni, hogy két klaszter közelségét az összevonásukból származó, teljes négyzetes hibában jelentkező növekménnyel jellemzi. Minimalizálja a klaszterek középpontjaiktól vett négyzetes távolságaik összegét. Ezzel azt a két klasztert egyesíti, amelyek a legkisebb négyzetes hibanövekedést okozzák.
Wilcoxon-féle rang teszt	Nem paraméteres eljárás, a kétmintás t-próba nem parametrikus megfelelője. A mérések különbségeit rendezi rangsorba. Ordinális változók esetén, illetve nem normális eloszlás esetén alkalmazzuk. Nullhipotézise szerint a két minta ugyanazon populációból származik.