

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Csontanyagcsere vizsgálata szisztémás sclerosisban  
és gyulladásos reumatológiai kórképekben**

Dr. Horváth Ágnes

Témavezető: Dr. Szamosi Szilvia



**DEBRECENI EGYETEM**  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

## **Csontanyagcsere vizsgálata szisztémás sclerosisban és gyulladásos reumatológiai kórképekben**

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

Írta Dr. Horváth Ágnes, okleveles általános orvos

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

Témavezető: Dr. Szamosi Szilvia, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Bodolay Edit, az MTA doktora  
Dr. Kumánovics Gábor, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet "B"  
épület  
2023. április 19., 9 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Brúgós Boglárka, PhD  
Dr. Minier Tünde, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora  
tagok: Dr. Brúgós Boglárka, PhD  
Dr. Minier Tünde, PhD  
Prof. Dr. Bodolay Edit, az MTA doktora  
Dr. Kumánovics Gábor, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”  
épület tanterem  
2023. április 19., 10 óra 30 perc

## 1 Bevezetés, irodalmi áttekintés

A gyulladásszerű reumatológiai betegségek és a szisztémás autoimmun kórképek osteoporotikus rizikófaktornak számítanak, így e betegcsoportban emelkedett csonttörési kockázattal kell számolnunk. A csonttritkulás prevalenciája ezekben a kórképekben folyamatosan növekszik a reumatológiai betegek öregedésével, jobb életkilátásaival. A csontvesztésben a gyulladás és az aktív betegség következtében kialakult immobilitás mellett más metabolikus mechanizmusok is érintettek, a kezelés során gyakran alkalmazott kortikoszteroid (KS) terápia szintén hozzájárulhat a csonttritkulás kialakulásához.

### 1.1 Osteoporosis

Az osteoporosis (OP) szisztémás metabolikus csontbetegség, melyet csökkent csonttömeg és a csontállomány mikroszerkezetének károsodása jellemez, a csontok fokozott törékenységét okozva. A csontvesztés a csontbontó osteoclastok és a csontképző osteoblastok közötti finom egyensúly felborulásának az eredménye. A csontot folyamatos átépülés (remodelling) jellemzi, melynek célja a szerkezet változó mechanikai igényekhez való alkalmazkodása, a mikrosérülések kijavítása, illetve az előregedett csontállomány felhalmozódásának megelőzése. A remodelling folyamatát, a hormonális változásokon túl számos egyéb faktor befolyásolja, a legfőbb szabályozói a RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa  $\beta$  ligand) / OPG (osteoprotegerin) és a Wnt (Wingless) útvonalak. A RANKL egy tumor nekrosis faktor (TNF) családba tartozó citokin, mely a természetes „csapdareceptorával”, az OPG-nel, az osteoclastok aktivitását szabályozzák. A RANKL nélkülözhetetlen az osteoclastok éréséhez és kifejlődéséhez. Ezzel szemben, a Wnt/ $\beta$ -catenin rendszer az osteoblastok differenciációját szabályozza az osteoblast specifikus gének transzkripciójának aktiválása által. A Wnt/ $\beta$ -catenin jelátviteli útvonal nemcsak fokozza a csontképződést, hanem az osteoblastok apoptózisának blokkolásával és az OPG expressziójának növelésével gátolja a csontreszorpciót. A Dickkopf-

related protein 1 (DKK1) és a sclerostin (SOST) a Wnt jelátviteli útvonal természetes inhibitorai, melyek az osteoblastok differenciálódását és működését gátolják. A DKK1 növeli a makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) és a RANKL expresszióját, fokozza a RANKL-RANK kölcsönhatást és csökkenti az OPG expresszióját. Ráadásul a DKK1 és sclerostin emelkedett szintje az osteoclastok aktivitásával is korrelál, illetve van egy direkt interakció a DKK1 és sclerostin között, állat modellekben a DKK1 gátlása a sclerostin termelést is lecsökkenti.

## **1.2 Gyulladás és osteoporosis**

A synoviális gyulladás során számos proinflammatorikus citokin szabadul fel, úgymint a TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17, melyek egyrészt közvetlenül szabályozzák az osteoclastok differenciálódását és a csontreszorpciót, másrészt közvetett módon, emelve a RANKL expresszióját a mesenchymalis sejteken. Kimutatták, hogy az alacsony OPG/RANKL arány összefüggést mutat az ízületi destrukció radiológiai progressziójával RA-ben. Az is ismert tény, hogy a TNF- $\alpha$  a DKK1 és a sclerostin termelődés indukálása révén csökkenti a csontképződést. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján a TNF- $\alpha$  gátlók gátolják a csontdestrukciót és csökkentik a radiológiai progressziót RA-ben, és a lokális csonthatásai mellett a kezelés szintén hatással van a generalizált csontvesztésre RA és SPA miatt gondozott betegekben. SPA esetén viszont sok az ellentmondás a TNF- $\alpha$  gátlók csontképződést gátló hatásáról, valószínűleg annak köszönhetően, hogy a SOST különböző hatást fejt ki gyulladásos illetve nem gyulladásos környezetben.

## **1.3 D-vitamin szerepe**

A D-vitamin szerepe a csonthomeosztázisban régóta ismert tény, de az utóbbi években immunmoduláns szerepére is fény derült az autoimmun és gyulladásos reumatológiai betegségekben. Tekintettel arra, hogy a D-vitamin receptora megtalálható az immunsejteken

(T- és B-lymphocytákon, antigén prezentáló sejteken), valamint ezek az immunsejtek is képesek aktív D-vitamin szintézisére, a D-vitamin ebben a sajátos immunológiai környezetben autokrin módon képes kifejteni a hatását, szabályozva mind a természetes, mind az adaptív immunválaszt. Gátolja a B-sejt proliferációt, differenciációt és immunglobulin szekréciót. Szintén gátolja a T-sejt proliferációt, Th2 fenotípus irányba tolja el az egyensúlyt. A T-sejtek érését befolyásolva csökkenti a Th17 sejtek képződését, indukálja a regulatorikus T (Treg) sejtek kialakulását, ezzel csökkentve a proinflammatorikus citokinek (IL-17, 21) és növelve az antiinflammatorikus citokinek szintjét (pl. IL-10). Gátolja a dendritikus sejtek (DC) differenciációját és érését, az éretlen DC-ek megőrzésével fontos szereppel bír az immuntolerancia fenntartásában. Emellett antifibrotikus hatását állatkísérletekben bizonyították.

Számos klinikai vizsgálat mutatott alacsony D-vitamin koncentrációt RA-ben, szisztémás lupus erythematosusban (SLE), kevert kötőszöveti betegségben (MCTD), nem differenciált kollagenózisban (NDC) szenvedő betegeknél. Sclerodermás kohorsz vizsgálatok szintén alacsony D-vitamin szintekről számoltak be a betegek körében.

#### **1.4 Szisztémás sclerosis**

A SSc ritka, klinikailag heterogén kötőszöveti betegség, mely a bőr és a belső szervek fibrosisával jellemezhető.

Pathogenezisében három fő tényező játszik szerepet: a microvascularis károsodás, a bőr és a belső szervek fokozott kollagén lerakódásával járó fibrosisa és az immunrendszer pathológiás működése, mely T-sejt aktivációval és autoantitest termeléssel jellemezhető.

A betegség manifesztációi igen változatosak és heterogének. A betegség általában Raynaud-szindrómával kezdődik. Klinikailag – a bőrtünetek kiterjedése, a belsőszervi érintettség, illetve a megjelenő autoantitestek alapján - két fő csoportot különíthetünk el. A limitált cutan (lcSSc) csoportba tartozó betegeknél a Raynaud-szindróma típusosan évekkel

megelőzi az egyéb bőr és belsőszervi tünetek megjelenését és az anticentromer (ACA) antitestek megjelenése gyakoribb. A diffúz formában (dcSSc) szenvedő betegek többségében már az első epizód után rövid idővel kifejlődnek a betegségre jellemző tünetek, melyek súlyosabbak és progresszívebbek, mint az előző csoportban, az autoantitestek tekintetében az anti-topoizomeráz I antitest (anti-Scl-70) és az anti-RNS polimeráz III megjelenésével számolhatunk.

A legfőbb belszervi tünetek a gasztrointesztinális (GI), kardiális, pulmonális és a renális manifesztációk, melyek közül az interstitialis tüdőbetegség (ILD) és a pulmonalis artériás hipertonia (PAH) tehetők felelőssé leginkább a betegség mortalitásaért. Ugyanakkor a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló mozgásszervi tünetekkel és az OP-sal is számolnunk kell a betegség lefolyása során. Irodalmi adatok alapján az OP prevalenciája 3 és 51% közé tehető sclerodermás betegek körében. A klasszikus OP rizikófaktorok mellett SSc-specifikus faktorok is szerepet játszanak a csonttritkulás kialakulásában, úgymint a krónikus gyulladás, az elmúlt évtizedekben széles körben használatos cyclophosphamid terápia szövődményeként jelentkező korai menopausa, a flexiós kontraktúrák következtében kialakuló immobilizáció, a lágyszövet meszesedés, a D-vitamin metabolizmus zavara a bőrben, a veseelégtelenség, a gasztrointesztinális malabszorpció. Emellett a betegséghez gyakran társuló hypothyreosis is befolyásolhatja a csonttömeget.

## **1.5 Rheumatoid arthritis (RA)**

A RA krónikus, autoimmun megbetegedés, melyre a kisízületek szimmetrikus synoviális gyulladása jellemző. Az RA prevalenciája a populáció 0,5-1 %-ra tehető, a betegséget női túlsúly jellemzi. A betegség gyulladással természetűnek köszönhetően kezelés nélkül - az ízületek károsodásán keresztül - funkcionális károsodáshoz, csökkent életminőséghez és rosszabb életkilátáshoz vezet. A betegség nem korlátozódik az ízületekre, a betegek közel 40%-ban extraartikuláris tünetekkel is számolnunk kell, pl. rheumatoid csomók, vasculitis, scleritis,

pulmonális fibrosis, pericarditis megjelenésével, illetve komorbiditások kísérik, cardiovascularis eltérések, leggyakrabban korai atherosclerosis, malignus tumorok, infekciók, és gyakran OP társulását figyelhetjük meg az ízületek gyulladása mellett.

A RA pontos etiológiája nem ismert, de mind környezeti, mind genetikai faktorok szerepet játszanak a kialakulásában. A betegség synoviális gyulladással, hyperplasiával, autoantitestek termelésével (rheumatoid faktor [RF] és anti-citrullinált protein antitest [ACPA]), porc- és csontdestrukcióval és szisztémás tünetekkel jár együtt. A betegség pathogenezisében a TNF- $\alpha$ , az IL-1 és IL-6 citokinek szerepe emelhető ki, melyek hatásukat a gyulladós sejteken és osteoclastokon kifejtve synovitist és erozív eltéréseket idéznek elő.

A csonttrabekulák csökkenésével és csontvelő oedemával járó lokális csontvesztés (periartikuláris osteopenia) karakterisztikus tünete a korai RA-nek. Az eltérés a gyulladós citokinek (IL-6, TNF- $\alpha$ ) hatásának következményeként alakul ki az ízületek területén és ACPA-pozitív betegekben gyakrabban észlelhetjük. A lokalizált csontvesztés mellett a generalizált OP gyakori extraartikuláris manifesztációja a betegségnek, főleg a hosszan fennálló és nem megfelelően kontrollált betegség esetén. Az OP prevalenciája RA-ben 30%-ra tehető, előfordulása kétszer magasabb lehet az átlag populációhoz képest. Ráadásul RA-s betegekben magasabb csont ásványianyag tartalom (BMD) értékek mellett is kialakulhat OP törés a nem-RA-es populációhoz képest.

Az OP és a RA egyes rizikófaktorai átfedést mutatnak, mint például a női nem és dohányzás, emellett RA-ben további rizikófaktorok tekinthetők az aktivitással járó szisztémás gyulladás, a gyulladós sejtek lokális csontbontó hatása, a KS terápia és a csökkent fizikai aktivitás. Molekuláris szinten, a gyulladós citokinek között ismert, hogy a TNF- $\alpha$  csontvesztést indukál a RANKL stimulációján keresztül és közvetlenül is befolyásolja az osteoclastok funkcióját. A betegség pathogenezisében szintén szerepet játszó IL-1, IL-6 és IL-17 citokinek hasonló csonthatásokkal bírnak.

Az utóbbi évek/évtizedek jelentős fejlődést hoztak a betegség kezelésében, számos új célpont jelent meg a terápiás lehetőségek között, drámai javulást okozva a betegség kimenetelében. A biológiai betegség módosító szerek (bDMARD) közül a jelenleg elérhető legfontosabb támadáspontok a TNF- $\alpha$ -t, az IL-6-ot, az IL-1 receptort célozzák meg, a T-sejt kostimuláció gátlása, és a B-sejtek CD20 felszíni antigénje is fontos terápiás célpontként szerepelnek. Az elmúlt évtizedben kerültek be a terápiás palettába a célzott kis molekulású szintetikus betegségmódosító terápiák, melyek a Janus kináz (JAK) gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. Ezekkel a célzott betegségmódosító gyógyszerekkel, a treat to target (T2T) elvnek megfelelően, hatékonyan csökkenthetjük a betegség aktivitását, mely a csontvesztés megállításával járhat együtt. Irodalmi adatok alapján a TNF- $\alpha$  gátlók megállítják a csont destrukciót és csökkentik a radiológiai progressziót RA-ben.

## **1.6 Spondylitis ankylopoetica**

A spondylitis ankylopoetica (SPA) (újabb nevezéktan alapján axiális spondyloarthritis) a szeronegatív spondyloarthritisek csoportjába tartozó entitás, a csoport tagjaira jellemző közös eltérések: a HLA-B27 pozitivitás, a perifériás, asszimmetrikus oligoarthritis, a sacroileitis, az enthesitis, a dactylitis és az uveitis jelenléte. A SPA krónikus gyulladással járó kórkép, mely elsősorban az axiális vázrendszert érinti és hosszútávon a csigolyák fúzióját, a gerinc elmerevedését okozhatja. A betegségben két egymással ellentétes csont remodelling folyamat játszódik le egymás mellett a gerinc területén: egyrészt egy patológiás új csontképződés a csigolyák corticalis zónájában és a szalagok mentén, illetve egy csontitkuláshoz vezető, fokozott trabecularis csontvesztés a csigolyák centrumában. Az alacsony BMD gyakori és jelentősen alábecsült komorbiditás a betegek körében, a prevalenciája 50% felett lehet irodalmi adatok alapján. Klinikai vizsgálatok alapján a betegekben magasabb a vertebralis törések kockázata, a nem-vertebralis törések esetén azonban az eredmények elletmondásosak. A törési rizikó csúcsa a diagnózist követő két és fél évnél észlelhető. A vertebralis törések prevalenciája

széles határok között mozog a különböző vizsgálatokban, egyes vizsgálatokban akár 30%-os prevalenciát is elérve.

A betegségre jellegzetes OP rizikófaktorok a gyulladás és a csökkent mobilitás mellett a gerinc deformálódása és látáscsökkenés miatt kialakuló egyensúlyzavar és koordinációs probléma, az esések magasabb kockázata, a betegségfennállás hosszabb időtartama és a fal-occiput távolság értéke.

A csontsűrűség mérésénél használt standard vizsgálóeljárás ebben a csoportban a lumbalis gerincen megjelenő syndesmophyta képződés miatt tévesen magas értékeket mutathat, így alternatív mérési eszközként a laterális lumbalis kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometria (DEXA) és peripheriás quantitív computer tomographia (pQCT) jelenthet alternatívát a betegek vizsgálata során.

A kezelést tekintve a betegségben szerepet játszó két legfontosabb citokin útvonalat, a TNF- $\alpha$  és az IL23/17 tengelyt gátló szereket és a szélesebb citokin gátlást biztosító, JAK gátlókat alkalmazhatjuk eredményesen a betegek terápiaja során.

## 2 Célkitűzések

Az eddigi irodalmi adatok ismeretében célkitűzésünk volt a gyulladássos reumatológiai betegségek és autoimmun kórképek, illetve a TNF- $\alpha$  gátlók hatásának a vizsgálata a csontrendszerre.

Az első vizsgálatban a szisztémás sclerosisos betegek csont metabolizmusát, D-vitamin státuszát, törési rizikóját tanulmányoztuk. A második vizsgálatban az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés csontrendszerre kifejtett hatását kutattuk RA-es és SPA-s betegeink körében.

### 2.1 A BMD, törési rizikó, D-vitamin státusz és csont metabolizmus komplex vizsgálata szisztémás sclerosisos betegeknél

Célkitűzéseink a következők voltak:

- Felmérni a gondozott SSc-os betegeinkben a betegek D-vitamin ellátottságát, a csontanyagcsere markereit és az osteoporosis előfordulását.
- Megvizsgálni a SSc-os betegek csontminőségét pQCT segítségével.
- A területi és volumetriás BMD értékek, a FRAX alapján számolt törési kockázat, a D-vitamin és csontanyagcsere markerek szintjei között fellelhető összefüggések vizsgálata.

### 2.2 Egy éves TNF- $\alpha$ gátló kezelés hatásainak felmérése a BMD-re és csont biomarkerekre RA-es és SPA-s betegeink körében

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- A TNF- $\alpha$  gátló kezelés rövid és hosszútávú hatásainak meghatározása a csontsűrűsége és a csont biomarkerekre.

- A TNF- $\alpha$  gátló kezelés hatásának meghatározása a szérumban OPG, RANKL, DKK1 és sclerostin szintekre.
- A csontátépülés biomarkereinek, valamint a betegségaktivitás és a BMD értékek összefüggéseinek vizsgálata TNF- $\alpha$  gátló kezelés előtt és azt követően RA-es és SPA-s betegeknél.

### **3 Betegek és módszerek**

#### **3.1 Betegek és kontrollok**

##### *3.1.1 Szisztémás sclerosis*

###### *3.1.1.1 Betegek*

Vizsgálatunkba 44 SSc-ban (36 nő, 8 férfi) szenvedő, rendszeresen a Debreceni Egyetem Reumatológiai Tanszékén gondozott beteget vontunk be 2016 márciusa és 2017 decembere között. Az átlag életkoruk  $64,1 \pm 9$  év (41-82 év), az átlagos betegségfennállás  $18,0 \pm 5,9$  év volt. Az adatgyűjtéshez az írásos és számítógépes dokumentációkat és a Medsolution egészségügyi informatikai programrendszert használtuk. A SSc diagnózisát a 2013-as ACR/EULAR klasszifikációs kritériumok alapján állítottuk fel. A vizsgálatból kizárásra kerültek azok a betegek, akiknek a csont metabolizmust befolyásoló egyéb betegsége is fennállt, mint az endokrin betegségek, krónikus veseelégtelenség, májbetegség, malignus haematológiai betegségek, csonttumороk. A betegek gondozása és kezelése során az aktuális szakmai irányelveket követtük. Minden beteg esetében a vizsgálatok betegfelvilágosítás, majd beleegyező nyilatkozat aláírását követően történtek.

###### *3.1.1.2 Kontroll csoport*

A vizsgálat során egy 33 főből álló korban illesztett egészséges önkéntesekből álló kontroll csoportot használtuk, akik a klinikai dolgozók közül kerültek ki.

### 3.1.2 *Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica*

#### 3.1.2.1 *Betegek*

Ötvenhárom gyulladássos mozgásszervi betegséggel rendelkező személyt (36 RA, 17 SPA miatt gondozott beteg) vontunk be a vizsgálatba. A nemi megoszlást tekintve a vizsgálatunkban 34 nő és 19 férfi vett részt, az átlagéletkor  $52,0 \pm 12,1$  (24-83) év, az átlagos betegségfennállás  $8,5 \pm 7,9$  (1-44) év volt. A bevonási kritériumok a következőképp alakultak: RA vagy SPA definitív diagnózisa, magas betegség aktivitás (DAS28 (disease activity score)  $> 5,1$ , BASDAI (Bath Ankylosing, Spondylitis Disease Activity Index)  $> 4$  legalább 3 hónapos kombinált betegségmódosító szer (DMARD) terápiát követően), biológiai terápia klinikai indikációja. Kizárási kritériumnak számítottak az alábbiak: akut infekció, TNF- $\alpha$  gátló terápia kontraindikációja, krónikus vese- vagy májelégtelenség. Betegeink körében a RA illetve SPA diagnózisának felállítása előtt nem volt ismert osteoporosis fennállása. A beválasztás pillanatában betegeink nem részesültek D-vitamin pótlásban. Kiinduláskor a RA-es betegek átlagos DAS28 értéke  $5,00 \pm 0,86$ , az SPA-s betegek átlagos BASDAI értéke  $5,79 \pm 1,19$  volt. Terápiás szempontból az összes beteg biológiai terápia naív volt, a TNF- $\alpha$  gátló kezelést a vizsgálat kezdetekor indítottuk el, melyen utána nem változtattunk. A klinikai méréseket kiinduláskor, majd a 3., 6. és 12. hónapban végeztük. A 36 RA-es beteg közül 20 etanercept (ETN – 50 mg/hét subcutan), míg 16 certolizumab pegol (CZP – 400 mg a 0., 2. és 4. héten, majd 200 mg kéthetente) terápiában részesült, 28-an a biológiai terápia mellett methotrexatot (MTX) is kaptak. Ezekben az esetekben a betegek már MTX kezelésen voltak a TNF- $\alpha$  gátló indításakor és a gyógyszer adagján nem módosítottuk. Az SPA-s betegeket tekintve, mind a 17 beteg ETN (50 mg/hét subcutan) monoterápiában részesült. A beválasztás pillanatában, illetve az azt megelőző 3 hónapban a betegeink nem részesültek szteroid kezelésben. Minden beteg esetében a vizsgálatok beteg felvilágosítás, majd beleegyező nyilatkozat aláírását követően történtek.

## 3.2 Módszerek

### 3.2.1 Klinikai paraméterek vizsgálata SSc-os betegeknél

A vizsgálat során a következő klinikai paramétereket rögzítettük: életkor, betegségfennállás, szervi érintettség, menopauzális státusz, FRAX (fracture risk assessment tool) és az osteoporosis szempontjából releváns egyéb klinikai rizikófaktorok (korábbi osteoporotikus törés, szülők csípőtáji törése, body mass index (BMI), alkoholfogyasztás, dohányzás, szteroid terápia). A SSc alcsoportok besorolása az ACR klasszifikáció alapján történt. Raynaud-szindróma fennállását és/vagy az ujjfekélyek jelenlétét vettük alapul a vascularis eltérések során, a 3 mm-nél nagyobb hámphányt mutató léziókat számítottuk digitális fekélynek. A pulmonális érintettséget mellkas röntgen és/vagy tüdő magas felbontású computer tomográfia (HRCT) vizsgálattal és funkcionális tesztekkel, spirometria és szénmonoxid diffúziós kapacitás (DLCO) vizsgálattal azonosítottuk. A kardiális eltéréseket echocardiographiával vagy PAH erős gyanúja esetén jobb szívfél katéterezéssel vizsgáltuk. Gasztrointesztinális manifesztációként a dysphagiát, gastrooesophageális reflux betegséget (GERD) és a malabszorpciós szindrómát vettük figyelembe. Ez utóbbi diagnózisát a tünetek (fogyás, alacsony BMI, krónikus hasmenés, anaemia, alacsonyabb vas szint), a nyeletéses rgt és a glükóz hidrogén kilégzési teszt alapján állítottuk fel. A betegek törési rizikójának meghatározásához a FRAX online kalkulátor magyar populációra vonatkoztatott verzióját használtuk (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>).

### 3.2.2 Klinikai paraméterek vizsgálata RA-es és SPA-s betegeknél

A RA és SPA aktivitását 3 változós DAS28 kalkulátorral illetve BASDAI index segítségével követtük.

### *3.2.3 Immunlaboratóriumi vizsgálatok és a csontanyagcsere laboratóriumi markerei*

Az antinukleáris antitestek (ANA) meghatározása indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal történt Hep2 sejteken (Viro-Immun Labor-Diagnostika GmbH, Oberursel, Germany). Az anti-centromer (ACA; Viro-Immun Labor-Diagnostika GmbH) és az anti-Scl70 antitesteket (HYCOR Biomedical, Garden Grove, CA, USA), enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálattal (ELISA) mutattuk ki. A 25-OH-D vitamin szintet – tekintettel a vizsgálat ideje alatt bekövetkező módszerváltásra - nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerrel, Jasco HPLC rendszer (Jasco, Tokyo, Japan) és Bio-Rad reagens kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA), illetve automatizált Liaison DiaSorin total 25OHD kemilumineszcens immunoassay (CLIA) (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) segítségével határoztuk meg. D-hypovitaminosist 75 ng/ml alatti 25-OH-D3 vitamin szint esetén diagnosztizáltunk. A szérum parathormon (PTH), szérum calcium (Ca), foszfát (P), osteokalcin (OC), I-es típusú kollagén C-terminális telopeptid (CTX) és a prokollagén 1-es típusú N-terminális propeptid (PINP) mérések kemilumineszcens enzim-jelölt immunoassay segítségével történtek (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Az osteoprotegerin (OPG), sclerostin (SOST), DKK1, szolubilis RANKL, és katepszin-K szintjét ELISA-val határoztuk meg (Biomedicina).

A szérum ultraszenzitív CRP-t (hsCRP) és IgM RF-t kvantitatív nephelometria (Cobas Mira Plus-Roche) segítségével határoztuk meg CRP és RF reagenst használva (Dialab). Az ACPA (anti-CCP) antitestek kimutatására második generációs Immunoscan-RA CCP2 ELISA teszt szolgált (Euro Diagnostica).

A csont biomarkerek (elsősorban a CTX) termelődésének cirkadián ritmusa miatt a vérvételek a reggeli órákban (2 órás időintervallumban) történtek a betegeknél.

### 3.2.4 A BMD mérési módszerei

A BMD mérése két módon történt: egyrészt kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometriát használtunk (DEXA, dual energy X-ray absorptiometry) (Prodigy GE Lunar, GE-Lunar Corp., Madison, Wisc., USA) a lumbalis gerincen (L1-L4 BMD) konvencionális antero-posterior sugáriránnyal és a combnyakon (FN BMD). A BMD értékeket ebben az esetben  $\text{g}/\text{cm}^2$ -ben kaptuk meg és az egészséges fiatal felnőtt populáció értékeitől való eltérést standard deviációban, a T-score értékkel jellemeztük. A másik módszer a BMD mérésére a kvantitatív CT vizsgálat (pQCT) volt (Stratec XCT-2000, Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Germany), melynek során meghatároztuk a betegek domináns alkarján a totalis, trabecularis és corticalis BMD-t. Az adatok analízisére a XCT6.00B szoftver (Stratec) volt a segítségünkre. A BMD értékeket  $\text{mg}/\text{cm}^3$ -ben kaptuk meg. Az osteoporosis definiálására a WHO féle kritériumot használtuk (T-score  $\leq -2,5$  SD). A DEXA méréseket minden esetben ugyanaz, a vizsgálóeljárásban jártas két szakember végezte.

### 3.2.5 Statisztikai elemzés

A statisztika elkészítése SPSS szoftver 22.0 verziójának segítségével történt (IBM Corps, Armonk, NY, USA). Deskriptív statisztikai elemzést alkalmaztunk a vizsgált betegcsoportok jellemzésére. Az adatok jellemzésére a gyakoriság, értéktartomány, medián, átlag  $\pm$  standard deviáció (SD) értékeket használtuk. Két csoport összehasonlításakor a paraméterek normális eloszlása esetén F-próbát követően t-tesztet végeztünk. Nem normális eloszlás esetén a nem parametrikus Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. A különbségeket akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha azokat a véletlen 5%-nál kisebb valószínűséggel okozhatta ( $p < 0,05$ ). A korrelációt a Pearson féle korrelációs koefficienssel határoztuk meg. A korreláció analíziséhez univariáns és multivariáns regressziós analízist használtunk.

A B (95% CI) regressziós koefficiens segítségével jellemeztük a függő és független változók közötti összefüggést. A DEXA és pQCT értékeket függő, a többi paramétert független változónak tekintettük. Két paraméter lineáris korrelációja esetén a  $\beta$  standardizált lineáris koefficiens határoztuk meg.

## 4 Eredmények

### 4.1 Szisztémás sclerosis

#### 4.1.1 A szisztémás sclerosisos betegek klinikai jellegzetességei

Összesen 44 SSc-os beteget vizsgáltunk (36 nő, 8 férfi), akiknek az átlagéletkora  $64,1 \pm 9,0$  év, az átlagos betegségfennállási ideje  $18,0 \pm 5,9$  év volt. Postmenopausában 31 beteg volt (70,4%), a menopausa kezdetekor az átlagéletkor  $46,1 \pm 3,2$  évnél adódott. A menopausában eltöltött évek száma  $21,5 \pm 7,8$  év volt a vizsgálat indulásakor. Egyetlen egy beteg (2,2%) dohányzott a betegek közül és 5 beteg (11,3%) vallotta magát alkalmasszerűen alkoholt fogyasztónak. A SSc-os betegek átlagos BMI értéke  $25,4 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup> volt. Az alcsoportok közötti megoszlás a következőképpen alakult: 33 (75%) beteg tartozott a lcSSc és 11 (25%) beteg a dcSSc alcsoportba. A klinikai tünetek közül az interstitialis tüdőbetegség (n=35; 79,5%) fordult elő leggyakrabban, gyakoriságban ezt követte a kardiális manifesztációk megjelenése (n=29; 65,9%), nyelési zavar és GERD 25 betegben (56,8%), malabszorpciós szindróma 13 betegben (29,5%), digitalis fekélyek 13 beteg esetén (29,5%) voltak jelen, beteganyagunkban 3 betegnél jelentkezett PAH (n=3; 6,8%). Sclerodermás veseérintettséget nem regisztráltunk betegeink között. ANA pozitívitas 75%-ban (n=33), ACA 7 beteg esetében (15,9%), anti Scl-70 antitest 11 betegnél (25%) volt kimutatható. A 44 betegből összesen 17 beteg részesült (38,6%) valamikor a betegsége során KS kezelésben, de a kumulatív dóziszról pontos információ nem áll rendelkezésünkre. A 17 betegből 13 (76,4%) beteg 6 hónapnál rövidebb ideig kapott KS-ot. Vizsgálatunkba nem kerültek bevonásra azok a betegek, akik 1 évnél hosszabb ideig részesültek szteroid terápiaiban. 8 SSc-os beteg részesült ILD vagy rapid progressziójú bőrtünetek miatt havonta adott intravénás pulzus cyclophosphamid kezelésben (750 mg/m<sup>2</sup>) 6-12 hónapon keresztül. Egyéb immunosuppresszív terápia 13 beteg (29,5%) esetén volt szükség, ők orális methotrexátot (MTX, 10-20 mg/hét, 6-36 hónap időtartam) vagy azathioprint

(AZA, naponta 2 mg/tskg) kaptak. Egy beteg (2,2%) részesült rituximab (RTX) terápiában rapidan progrediáló bőrtünetek és súlyos polyarthritise miatt. Megvizsgálva a törési anamnézist, 19 betegnek (43,2%) volt összesen 23 vertebrealis és non-vertebrealis (csípő, boka, csukló) osteoporotikus törése. A 19 betegből 17 beteg (89%) a limitált, míg 2 (11%) a diffúz cutan csoportba tartozott. Az osteoporotikus törést szenvedett betegek közül 11 betegnek (57%) volt gasztrointesztinális érintettsége, 4 betegnél csak osteopenia volt észlelhető a DEXA vizsgálattal meghatározott T-score alapján és 4 beteg (9%) családjában fordult elő csípőtáji törés.

#### *4.1.2 A betegek D-vitamin ellátottsága, csontanyagcsere markerei és törési rizikója*

Betegeink eredményeit 33 korban illesztett egészséges kontroll egyén eredményeivel vetettük össze. A szérum Ca ( $2,41 \pm 0,14$  vs.  $2,32 \pm 0,11$  mmol/L;  $p=0,001$ ) és PTH ( $5,47 \pm 2,84$  vs.  $4,14 \pm 1,38$  pmol/L;  $p=0,008$ ) értékek szignifikánsan magasabbak voltak az SSc-os betegekben, mint a kontroll csoportban. Az osteokalcin, CTX, P1NP értékeiben nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportokban, viszont szignifikáns kapcsolatot észleltünk a gasztrointesztinális érintettség és az OC, P1NP és CTX szintek között. Mindhárom marker szignifikánsan magasabbnak bizonyult tápcsatornai érintettség esetén (P1NP:  $58,62 \pm 27,34$  vs.  $37,56 \pm 13,36$ ,  $p=0,014$ ; OC:  $25,21 \pm 10,08$  vs.  $18,39 \pm 7,42$ ,  $p=0,02$ ; CTX:  $0,425 \pm 0,196$  vs.  $0,274 \pm 0,156$ ,  $p=0,007$ ). A csontanyagcsere markerek közül egyedül az OC szintjében észleltünk szignifikáns különbséget a lcSSc és dcSSc alcsoportok között, melynek szintje a diffúz cutan csoportban szignifikánsan magasabb volt ( $20,45 \pm 8,41$  vs.  $27,69 \pm 11,16$ ,  $p=0,035$ ). A D-vitamin szupplementációban részesülő és nem részesülő, illetve antiporotikus gyógyszert szedő és nem szedő csoportok között sem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a csontanyagcsere markerek tekintetében.

Annak ellenére, hogy az átlagos 25-OH-D vitamin szintek nem különböztek szignifikánsan a SSc-os és a kontroll csoportban ( $53,96 \pm 36,80$  vs.  $53,46 \pm 16,35$  nmol/L;  $p=NS$ ), a D-vitamin

deficiencia (25-OH-D szint < 50 nmol/L) előfordulása SSc-os betegekben szignifikánsan magasabb arányúnak mutatkozott (60%), mint a kontrolloknál (39,3%;  $p=0,003$ ). Mindkét csoportban magas arányú (73% vs. 91%;  $p=0,06$ ) D-vitamin inszufficienciával (25-OH-D szint < 75 nmol/L) számolhattunk. A 44 betegünk közül 32 beteg részesült D-vitamin pótlásban, 23 betegnél (71%) ennek ellenére is hypovitaminosis állt fent az eredmények alapján. Az átlagos FRAX érték a csípőtáji ( $4,00 \pm 4,36$  vs.  $2,31 \pm 2,49$ ;  $p=0,049$ ) és a major osteoporotikus törésekre vonatkoztatva is szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhöz képest ( $13,48 \pm 8,03$  vs.  $9,28 \pm 5,13$ ;  $p=0,009$ ).

A munkánk alapján ugyan nem találtunk összefüggést a D-vitamin szintek és a betegség specifikus jellemzők között, de a sclerodermás betegek körében magasabb volt a D-vitamin deficiencia előfordulása. A csípőtáji törésekre vonatkozó FRAX értékek is magasabbnak bizonyultak SSc-ban, mint a kontroll csoport esetében. Mindezek alapján kiemelhetjük ezen betegcsoport D-vitamin pótlásának és a törési rizikó meghatározásának fontosságát alcsoporttól és specifikus szervi tünetektől függetlenül.

#### *4.1.3 A SSc-os betegek denzitometriás méréseinek eredményei DEXA és pQCT vizsgálatokkal*

DEXA vizsgálattal szignifikánsan alacsonyabb L2-4 BMD ( $0,880 \pm 0,108$  vs.  $0,996 \pm 0,181$  g/cm<sup>2</sup>;  $p=0,019$ ), és FN BMD ( $0,786 \pm 0,134$  vs.  $0,910 \pm 0,090$  g/cm<sup>2</sup>;  $p=0,007$ ) értékeket mértünk a sclerodermás csoportban és az L2-4 ( $-1,64 \pm 1,48$  vs.  $-0,50 \pm 0,92$ ;  $p=0,005$ ), valamint FN T-score értékek ( $-1,78 \pm 1,01$  vs.  $-0,44 \pm 0,84$ ;  $p < 0,001$ ) is szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a kontroll csoportban. Míg a kontroll csoportban senkinek sem volt a T-score értéke -2,5 alatt, addig a sclerodermás csoportban 22,7% volt az OP prevalenciája. A pQCT méréseket tekintve, a radiuson mért átlagos corticalis csontdenzitás alacsonyabb volt a SSc-os csoportban ( $328,03 \pm 103,32$  mg/cm<sup>3</sup>) a kontrollokhöz képest ( $487,06 \pm 42,45$  mg/cm<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ) és ugyanezt tapasztaltuk a trabecularis denzitás ( $150,93 \pm 61,91$  mg/cm<sup>3</sup> vs.  $184,76 \pm 33,03$  mg/cm<sup>3</sup>;  $p=0,037$ )

és a teljes volumetriás BMD (D100) értékek esetében is ( $248,42 \pm 70,94$  vs.  $347,94 \pm 40,16$  mg/cm<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ).

A pulmonális érintettséggel rendelkező betegeknél szignifikánsan alacsonyabb totalis, trabecularis és corticalis denzitás értékeket mértünk a pQCT-vel a nem ILD-s csoporthoz képest ( $p < 0,01$ ). Azoknál a betegeknél, akiknek ujjfekélye, illetve anti-Scl70 pozitivitása volt, alacsonyabb totalis és corticalis denzitással számolhattunk ( $p < 0,05$ ). Lineáris regressziós analízist használtunk, hogy meghatározzuk az alacsony BMD-t befolyásoló faktorokat. A DEXA-val mért L2-4 FN BMD inverz korrelációt mutatott az életkorral ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,027$ ) és pozitív korrelációt a BMI-vel ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,015$ ). A pulmonális eltérések inverz korrelációt mutattak a pQCT-vel meghatározott totalis ( $p = 0,024$ ), trabecularis ( $p = 0,035$ ) és a corticalis denzitással ( $p = 0,015$ ). Az anti-Scl70 pozitívítás inverz korrelációt mutatott a pQCT total denzitással ( $p = 0,015$ ), a digitális fekélyek pedig a corticalis denzitással ( $p = 0,001$ ). A DEXA vizsgálattal mért BMD értékek tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést sem a gasztrointesztinális érintettséggel, sem a szteroid szedéssel.

A vizsgálati populációból (44 SSc-os beteg) 19 betegnek volt osteoporosisa. Az osteoporosissal rendelkező és nem rendelkező csoportot összehasonlítva az OP-os betegek szignifikánsan idősebbek voltak ( $69,4 \pm 10,4$  vs.  $61,6 \pm 10,1$  év;  $p = 0,016$ ), és alacsonyabb BMI-vel ( $23,0 \pm 3,5$  vs.  $27,1 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,007$ ) és magasabb FN FRAX értékekkel rendelkeztek ( $6,07 \pm 3,80$  vs.  $2,54 \pm 4,20$ ;  $p < 0,001$ ). Összevetve a DEXA-val meghatározott denzitometriás adatokat a pCT-vel mért paraméterekkel, a vertebrealis és a FN BMD értékek szignifikáns közepesen erős, illetve erős korrelációt mutattak a pQCT-vel meghatározott totalis, trabecularis és corticalis denzitás értékekkel ( $p < 0,05$ ).

Sclerodermás betegek körében Magyarországon ez volt az első vizsgálat, ahol pQCT méréseket is alkalmaztunk a csontminőség felmérésére. Vizsgálatunkban a DEXA-val meghatározott BMD értékek és az osteoporosis előfordulása az életkorral és a BMI-vel mutatott szoros asszociációt, a pQCT-vel mért volumetriás BMD értékek és a csontbiomarkerek értékei a betegség altípusokkal, a szervi tünetek jelenlétével (pulmonális és GI eltérések, ujjfekélyek) és az anti Scl-70 pozitivitással is korreláltak. Így azoknál a betegeknél, akiknél diffúz cutan forma és kiterjedt szervi eltérések vannak jelen, érdemes lehet pQCT-vel meghatározni a csontszerkezet minőségét is.

## **4.2 Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica**

### *4.2.1 A betegek klinikai jellegzetességei*

Összesen 53 beteget vizsgáltunk (34 nő, 19 férfi), akiknek az átlagéletkora  $52,0 \pm 12,1$  év, az átlagos betegségfennállási ideje  $8,5 \pm 7,9$  év volt. Huszonhét beteg volt postmenopausában. A RA-es betegek közül 26 betegnél (72%) találtunk RF pozitivitást, míg 21 betegnél (58%) ACPA pozitivitást.

### *4.2.2 A TNF- $\alpha$ gátló terápiára adott klinikai válasz RA-ban és SPA-ban*

A TNF- $\alpha$  gátló kezelés mind az RA-es, mind az SPA-s betegeknél hatékonynak bizonyult. A RA-es csoportban ( $n=36$ ), az etanercept (ETN) és certolizumab pegol (CZP) kezelés szignifikánsan csökkentette a DAS28 értékét 3 hónapos ( $3,52 \pm 0,79$ ;  $p < 0,001$ ), 6 hónapos ( $3,13 \pm 0,84$ ;  $p < 0,001$ ) és 12 hónapos kezelés után ( $3,02 \pm 0,96$ ;  $p < 0,001$ ) a kiinduláshoz képest ( $5,00 \pm 0,86$ ). RA-ben a kiindulási CRP ( $16,0 \pm 19,1$  mg/L) szignifikánsan magasabb volt, mint a 3. havi ( $8,5 \pm 11,3$  mg/L;  $p < 0,001$ ), 6. havi ( $7,0 \pm 7,1$  mg/L;  $p < 0,005$ ) és a 12. havi érték ( $7,5 \pm 7,9$  mg/L;  $p < 0,011$ ).

SPA-ban (n=17) a BASDAI szignifikánsan csökkent a kiindulási  $5,79 \pm 1,19$  értékről 3, 6 és 12 hónappal a kezelés megkezdése után (sorrendben  $2,04 \pm 0,89$ ;  $p < 0,001$ ,  $2,00 \pm 1,03$ ;  $p < 0,001$ , és  $1,86 \pm 1,04$ ;  $p < 0,001$ ). Ráadásul a CRP szintén magasabb volt a kiindulási mérésnél ( $12,5 \pm 12,0$  mg/L), mint 3 hónappal ( $5,7 \pm 13,6$  mg/l;  $p = 0,026$ ), 6 hónappal ( $6,3 \pm 13,5$  mg/L;  $p = 0,041$ ) és 12 hónappal ( $4,4 \pm 6,6$  mg/l;  $p = 0,003$ ) a kezelés megkezdése után.

Szerencsére az összes betegünk jó válaszkészséget mutatott a TNF- $\alpha$  gátló terápiára, így nem volt szükség terápiaváltásra az egy éves vizsgálat alatt.

#### 4.2.3 TNF- $\alpha$ gátló kezelés hatása a csontsűrűségre

Annak ellenére, hogy a biológiai terápia megállította a további generalizált csontvesztést az egész vizsgálati populációban, nem volt szignifikáns javulás az L2-L4 vertebralis és FN BMD értékek vagy a T-score értékében tekintetében a 12. hónapra (L2-L4 BMD  $0,89 \pm 0,027$  vs.  $0,889 \pm 0,025$  g/cm<sup>2</sup> és T-score  $-0,51 \pm 0,17$  vs.  $-0,46 \pm 0,21$ ; FN BMD  $0,842 \pm 0,02$  vs.  $0,838 \pm 0,02$  g/cm<sup>2</sup> és T-score  $-0,84 \pm 0,17$  vs.  $-0,89 \pm 0,17$ ).

#### 4.2.4 A biológiai terápia hatása a csontmarkerekre

A csontanyagcsere markerei közül, a teljes betegpopulációt vizsgálva, a biológiai terápia szignifikánsan emelte a P1NP szintjét 3 hónappal ( $51,8 \pm 22,5$   $\mu$ g/L;  $p = 0,042$ ) és 6 hónappal ( $53,5 \pm 27,1$   $\mu$ g/L;  $p = 0,040$ ) a kezelés elindítása után a kiinduláshoz viszonyítva ( $46,7 \pm 19,3$   $\mu$ g/L). A P1NP szint hasonló változásait figyeltük meg a RA-es csoportban a kiindulási értékhez ( $45,6 \pm 19,9$   $\mu$ g/L) képest a 3. havi ( $52,2 \pm 24,0$   $\mu$ g/L;  $p = 0,041$ ) és a 6. havi ( $56,4 \pm 29,0$   $\mu$ g/L;  $p = 0,026$ ) viziteken. SPA-ban a P1NP szintek szignifikáns emelkedését tapasztaltuk a 12. hónapban ( $56,9 \pm 28,8$   $\mu$ g/L;  $p = 0,035$ ) a kiindulási eredménnyel összevetve ( $49,2 \pm 18,4$   $\mu$ g/L). A vizsgálat teljes időtartama alatt normál OC és  $\beta$ CTX szinteket találtunk a betegeink körében, sem az OC (kiindulási:  $20,3 \pm 8,8$   $\mu$ g/L; 12. hónap:  $20,5 \pm 9,8$   $\mu$ g/L), sem a  $\beta$ CTX (kiindulási:

0,34±0,18 µg/L; 12. hónap: 0,35±0,18 µg/L) szintje nem változott szignifikánsan a teljes vizsgálati populációban.

A Wnt/β-cathenin útvonal vonatkozásában, a teljes beteganyagot tekintve, a kiindulási DKK1 szintek (59,7±28,6 pmol/L) magasabbak voltak a referencia tartománynál és 6 hónappal a kezelés megkezdése után szignifikáns csökkenést mutattak (51,6±25,5 pmol/L; p=0,045).

A SOST szintek szintén magasabbnak bizonyultak kiinduláskor (94,6±45,3 pmol/L) a referencia értékhez viszonyítva, de a DKK1-től eltérően, 12 hónappal a kezelés megkezdése után a SOST szintje (112,4±76,1 pmol/L; p=0,035) szignifikáns emelkedést mutatott. RA-ben a DKK1 szintén szignifikánsan csökkent a 6. hónapra (52,1±26,1 pmol/L; p=0,042) a kiinduláshoz képest (60,6±28,9 pmol/L). Ezzel ellentétben, a SOST tekintetében szignifikáns emelkedést tapasztaltunk a 12 hónapos viziten (81,3±46,9 pmol/L; p=0,034) a kiindulási értékhez viszonyítva (70,6±29,0 pmol/L).

Az egész kohorsz eredményeit tekintve, a katepszin-K kiindulási koncentrációi (27,4±6,8 pmol/L) meghaladták a referencia tartomány felső határát. 12 hónap kezelés után szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a katepszin-K szintekben (25,8±5,5 pmol/L; p=0,006) a baseline szintekhez képest. Szintén szignifikáns csökkenés volt észlelhető RA-es betegek esetén 12 hónappal a kezelés megkezdése után (26,9±5,6 pmol/L; p=0,012 vs. 28,7±6,2 pmol/L) (3. ábra).

A RANKL útvonalat tekintve, a sRANKL és OPG szintek nem változtak szignifikánsan a kezelés alatt és szintén nem találtunk számottevő változást a Ca, P, D-vitamin és PTH szintek vonatkozásában.

Megvizsgálva a csontturnover aktivitását jól tükröző csontépítés és csontbontás arányát (P1NP/βCTX, OC/βCTX és OPG/RANKL), a P1NP/βCTX ráció szignifikánsan emelkedett a 6. hónapra (187,5±85,5; p=0,032) a kiindulási értékhez képest (160,8±56,5) a teljes vizsgálati beteganyagban és hasonló eredmények születtek a RA-es betegek körében a 6. hónapban (190,2±87,2; p=0,035).

#### *4.2.5 BMD értékek és csontmarkerek közötti korrelációk*

Egyváltozós és multiplex regressziós analízist használva, a teljes kohorsz és a RA-es betegek esetén inverz korrelációt találtunk a kezdeti és/vagy 12. havi BMD és a CRP,  $\beta$ CTX értékek között, illetve pozitív korreláció mutatkozott a SOST szinttel. Az SPA-s csoportban az egy éves kezelés után mért L2-L4 BMD fordítottan korrelált a kiindulási  $\beta$ CTX értékkel. A FN BMD inverz korrelációt mutatott a CRP-vel.

## 5 Megbeszélés

### 5.1 Szisztémás sclerosis

Számos gyulladásszerű reumatológiai betegség esetén az OP megemelkedett előfordulásával kell számolnunk. Ismereteink szerint ez az egyik legrészletesebb tanulmány, ahol DEXA, pQCT, FRAX, illetve csont biomarkerek meghatározásának segítségével vizsgáltuk a sclerodermás betegeink csont denzitását és csontturnoverét egészséges kontroll egyénekhez viszonyítva. Mint tudjuk, a menopausa és az ezzel együtt járó hormonális változás fontos szerepet játszik a csontvesztés felgyorsulásában. Vizsgálatunkban a SSc-os betegeink 70%-a volt postmenopausában és a betegek 40%-ának volt az anamnézisében valamilyen osteoporotikus törés. A menopausa előfordulásának tekintetében nem volt szignifikáns különbség a beteg és a kontroll csoport között. Más szerzők a betegek nagyobb hányadát találták postmenopausában az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva és a menopausa szignifikánsan korábban jelentkezett a SSc-os csoportban.

A két csoport csont státuszát összevetve, a sclerodermás csoportunkban magasabb volt a D-vitamin deficiencia előfordulása. Korábban saját munkacsoportunk és más munkacsoportok is D-hypovitaminosist találtak SSc-os betegek körében. Ráadásul egyes szerzők kapcsolatot észleltek a D-vitamin deficiencia és a SSc súlyossága (tüdőérintettség, alacsony DLCO, emelkedett pulmonális artériás nyomás, emelkedett gyulladásszerű értékek) illetve a szervi érintettség, a bőrtünetek kiterjedése, a scleroderma fenotípusok között. Mi, a jelen munkánk során nem tudtunk szignifikáns kapcsolatot igazolni az alacsony D-vitamin szint és a betegség specifikus tényezők, úgymint betegség alcsoport, autoantitest pozitivitás illetve szervi érintettség között. Jól ismert, hogy a D-vitamin nem csak a csontháztartásban játszik fontos szerepet, hanem fontos immunológiai funkciókkal is bír, így a D-hypovitaminosis számos betegség, köztük a scleroderma pathogenezisében is szerepet játszhat. A SSc-ban észlelt károsodott VDR szignalizáció a csökkent D-vitamin szinttel együtt - a SSc fibroblastok TGF- $\beta$

szignalizációjára mutatott hiperszenzitivitása révén - a fibroblasztok kontrollálatlan aktivációjához vezet.

A törési rizikót megvizsgálva, a csípő FRAX értékek szintén magasabbnak bizonyultak a SSc-os csoportban. A betegek fokozott törési rizikóját és az ehhez vezető különböző rizikófaktorokat már korábban leírták, habár csak egy olyan vizsgálatot találtunk az irodalomban, ahol a FRAX értékeket is kiszámították SSc-os betegek esetén. Abban a vizsgálatban a 10 éves törési rizikó magasabbnak bizonyult azoknál a SSc betegekénél, akiknek alacsony volt a BMD értékük.

A DEXA-t tekintve, a betegek alacsonyabb L2-L4 és FN BMD-vel és T-score-ral rendelkeztek, mint a kontroll csoport. Továbbá, a WHO által definiált osteoporosis is gyakoribb volt a SSc-os csoportban. Ezek az eredmények összhangban vannak az irodalomban található korábbi vizsgálatokkal, melyek a SSc-t osteoporotikus rizikófaktoroként értékelték, habár az osteoporosis prevalenciája igen széles határok között változott ezekben a vizsgálatokban (3% és 51% közé volt tehető) valószínűleg a vizsgált betegcsoportok heterogenitásának köszönhetően (például életkor, nem, posztmenopausális status, betegség altípus, szervi érintettség, KS használat).

Vizsgálatunkban a pQCT segítségével meghatározott volumetriás totalis, trabecularis és corticalis BMD alacsonyabbnak bizonyult a SSc-os csoport körében, a két csoport közötti különbség a corticalis BMD tekintetében bizonyult a legkifejezettebbnek.

A DEXA és a pQCT eredményeit összevetve, a pQCT-vel meghatározott totalis, trabecularis és corticalis denzitás értékek szignifikáns korrelációt mutattak a DEXA segítségével mért L2-L4 és FN BMD értékekkel.

A csontmarkereket vizsgálva, a SSc-os betegeink körében emelkedettebb PTH szinteket észleltünk más vizsgálatok eredményeihez hasonlóan. Az OC, P1NP és CTX szintek nem

különböztek szignifikánsan a két csoportunkban. Szignifikáns kapcsolatot találtunk a gasztrointesztinális érintettség és az OC, P1NP és CTX szintek között.

Megvizsgálva a különböző SSc alcsoportokat, a nők alacsonyabb FN BMD-vel bírtak, mint a férfiak, ráadásul azoknál a SSc-os betegeknél, akik tüdőérintettséggel, ujjfekélyekkel vagy anti-Scl70 pozitivitással rendelkeztek, nagyobb arányú csontveszteség volt kimutatható a pQCT segítségével. A diffúz cutan alcsoportban és a gasztrointesztinális érintettséggel rendelkező betegeknél magasabb csontturnover volt észlelhető a limitált cutan csoporthoz, illetve a gasztrointesztinális érintettséggel nem rendelkező populációhoz viszonyítva. Az osteoporosissal bíró SSc-os betegek általánosságban idősebbek voltak, alacsonyabb BMI-vel és magasabb csípő FRAX értékkel rendelkeztek. Vizsgálatunkban szignifikáns, szoros korrelációt sikerült kimutatni a DEXA-val mért BMD és a pQCT-vel meghatározott volumetriás csontdenzitás között. Multiplex regressziós analízist végezve, független kapcsolatot találtunk a magasabb életkor és az alacsonyabb BMI, illetve az alacsonyabb L2-L4 és FN BMD értékek között. Másrészt, a betegség specifikus eltérések, úgymint tüdőérintettség, ujjfekélyek és az anti-Scl-70 pozitivitás szintén korrelációt mutattak a pQCT-vel mért volumetriás denzitás értékekkel. Az eredményeink arra engednek következtetni, hogy a BMI egy független rizikófaktorként értékelhető a FN és lumbális BMD szempontjából. Más vizsgálatok a sclerodermas betegek körében – a csökkent fizikai aktivitásnak, malnutríciónak és szteroid kezelésnek köszönhetően - csökkent sovány testtömeg értéket találtak, mely hozzájárulhat az alacsony BMI kialakulásához. Ezekben a vizsgálatokban is az alacsonyabb BMI egy független rizikófaktornak bizonyult az alacsonyabb FN és csípő BMD-t illetően. A csont biomarkerek tekintetében Allanore és munkatársai korrelációt találtak a CTX szintek és a diffúz cutan forma, magasabb Rodnan bőrpontszám, a pulmonális érintettség és az anti-Scl-70 pozitivitás között. A fentebb említett, Marot és munkatársai által végzett francia vizsgálatban az anticentromer antitest pozitivitás és az ujjfekélyek jelenléte mutatott összefüggést a DEXA-

val mért alacsony BMD és a pQCT-vel a tibián meghatározott trabeculáris denzitás értékével, rávilágítva az ismétlődő vazospasmus és szisztémás microangiopathia feltételezett szerepére a csontszövet reszorpciójában.

## **5.2 Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica**

Mindkét betegség az OP fokozott előfordulásával és a törési rizikó emelkedésével jár együtt. SPA-ban emellett lokális gyulladással is számolnunk kell. Irodalmi adatok alapján a TNF- $\alpha$  gátló kezelés gátolhatja a csontvesztést, de csak korlátozott hatással rendelkezik a gyulladással csontújdonképződés tekintetében. A biológiai terápia emellett a csontmarkerek szintjét is befolyásolhatja RA-es és SPA-s betegekben, a TNF- $\alpha$  gátlók csökkentik a RANKL és emelik az OPG expresszióját gyulladással betegségekben. A TNF- $\alpha$  gátlás a DKK1 gátlásához és a Wnt-függő csontépítés stimulációjához vezet.

A vizsgálatunkban az ETN és CZP terápia hatását vizsgáltuk a betegség aktivitására, a csontvesztésre és a csont biomarkerekre RA-es és SPA-s betegek körében. A vártnak megfelelően, az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés mindkét csoportban effektívnek bizonyult, ugyanis szignifikánsan csökkentette a betegség aktivitását jelző DAS28 és BASDAI értékeket. A kedvező hatást már 3 hónappal a kezelés elindítása után észleltük. A terápia gyulladásgátló hatását a csontvesztés gátlása kísérte mindkét csoportban. Nem tapasztaltunk csökkenést sem a lumbalis, sem a femurnyak területén mért BMD-t tekintve az egy éves ETN és CZP kezelést követően az egész vizsgálati beteganyagot, illetve a RA-es és SPA-s csoportot illetően. Hasonló eredményekről számolt be számos más vizsgálat is. A kiindulási CRP fordított korrelációt mutatott mind a kiindulási, mind az egy éves kezelést követően meghatározott L2-L4 és FN BMD-vel. Ráadásul azt találtuk, hogy a kiindulási CRP érték előre jelezheti a csontvesztést az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelést követően. A TNF- $\alpha$  gátlók csont- és osteoporosisra kifejtett hatásairól szóló első publikációk még a 2000-es években születtek. A legtöbb vizsgálat a terápia kedvező klinikai hatásáról számolt be a csontot illetően. Sok információ áll rendelkezésünkre

az infliximab, az ETN, az adalimumab eredményességéről, illetve néhány adat elérhető a golimumab esetén is, de nem találtunk információt a CZP csont homeosztázisra kifejtett hatásairól.

A csont biomarkereket tekintve, az egy éves anti-TNF- $\alpha$  terápia szignifikánsan növelte a P1NP szintjét mind a teljes csoportot, mind a RA-es és SPA-s alcsoportot nézve. A csont turnover egyéb markerei (OC,  $\beta$ CTX) nem változtak szignifikánsan a kezelés alatt. A P1NP/ $\beta$ CTX arány növekedést mutatott a teljes kohorsz és a RA-es csoport esetén. A kiindulási,  $\beta$ CTX által jelzett csontreszorpciós aktivitás összefüggést mutatott a kiindulási alacsony BMD értékkel és azt találtuk, hogy a kiindulási  $\beta$ CTX előre jelezheti a további csontvesztést az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelést követően. Összhangban az eredményeinkkel, korábbi vizsgálatok is emelkedett P1NP szinteket találtak TNF- $\alpha$  gátló kezelés után és néhány vizsgálatban emellett csökkent  $\beta$ CTX értékeket észleltek RA és SPA miatt gondozott betegekben. Az eredmények ebben a témában viszont nem egységesek, mert más vizsgálatok nem találtak kapcsolatot a TNF- $\alpha$  gátló kezelés és az OC, P1NP és  $\beta$ CTX szintek között. Ezen felül a TNF- $\alpha$  gátló kezelés növelte az OPG/RANKL, OC/ $\beta$ CTX és P1NP/ $\beta$ CTX hányadosokat. A legtöbb vizsgálatban, a TNF- $\alpha$  gátló kezelés által kiváltott csont biomarker változások összefüggést mutattak az alapbetegség aktivitásának csökkenésével.

Egy éves ETN és CZP kezelés mellett a DKK1 szintek átmeneti csökkenést mutattak az egész vizsgálati populáció és a RA-es alcsoport szintjén, míg a SOST szintek szignifikáns növekedését tapasztaltuk az összes csoportban. A RA-es és SPA-s csoportot összehasonlítva, a SOST szint bármely időpontban alacsonyabbnak bizonyult az SPA-sok körében a RA miatt gondozott betegekhez képest. A kiindulási SOST szint a L2-L4 és FN BMD-vel mutatott korrelációt kiinduláskor és a 12. hónapban az egész kohorsz és a RA-es csoport betegeiben. Érdekes módon a magasabb kiindulási SOST szint, magasabb BMD-vel társult, ráadásul a magas kiindulási SOST érték magasabb BMD-t jelzett előre az egy éves TNF $\alpha$ -gátló kezelést

követően. Az eredményeinkhez hasonlóan, más vizsgálatok is azt találták, hogy a TNF- $\alpha$  gátló kezelés a DKK1 csökkentése révén megnövekedett csontépüléshez vezet. Egy vizsgálatban szintén emelkedett SOST szinteket mértek a TNF- $\alpha$  gátló kezelés mellett RA-es betegeknél. A TNF- $\alpha$  gátló kezelés által, a DKK1 és SOST szintekre kiváltott látszólag ellentétes hatás több vizsgálat tárgyát képezi. A DKK1 és SOST közötti kapcsolat egy nagyon érdekes terület. A hagyományos elképzelés az volt, hogy mindkét molekula a Wnt-mediált osteoblast aktivációt gátolja. Általában a TNF- $\alpha$  és az IL-6 mind a DKK1, mind a SOST termelését stimulálja, a DKK1 neutralizációja pedig a SOST termelésének a csökkenését vonja maga után. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a DKK1 és a SOST párhuzamosan hat a csontépítés folyamán. A DKK1 közvetlenül irányíthatja a SOST osteocyták általi expresszióját és a DKK1 gátlása a SOST produkciójának gátlásához vezethet. Ezzel ellentétben, számos vizsgálat azt találta, hogy a TNF- $\alpha$  gátlása stimulálja a SOST termelést a legtöbb arthritis esetén. Továbbá, az alacsony SOST és DKK1 termelés összefügghet a syndesmophyta képződéssel SPA-ban. A SOST szint alacsony marad TNF- $\alpha$  gátlás után is, ami részben magyarázhatja a TNF- $\alpha$  inhibitorok csont újonképződésben mutatott hatástalanságát SPA-ban. Érdekes módon, az alacsony SOST és DKK1 szintek magasabb CRP termeléshez vezetnek SPA-ban. A vizsgálatunkban ugyan mind RA-ban, mind SPA-ban a SOST szint növekedését tapasztaltuk, de a SOST abszolút szérumszintje alacsonyabb volt az SPA-s csoportban, mint a RA-ek között. Az eredményeink arra vonatkozóan, hogy a TNF- $\alpha$  gátló kezelés különbözőképpen szabályozhatja a DKK1 és SOST szinteket, azt sugallják, hogy a DKK1 SOST-on kifejtett direkt stimuláló hatásán kívül, más, indirekt szabályozó mechanizmusok is szerepet játszhatnak a két molekula között.

Vizsgálatunkban a magas SOST szint korrelált a BMD értékekkel minden mérési területen. Ez az eredmény támogatja azokat a korábbi megfigyeléseket, hogy nem-gyulladásos környezetben, mint az osteoporosis, a SOST gátolja a Wnt-mediált csontépítést és elősegíti a csontvesztést és csontdestrukciót, TNF- $\alpha$  vezérelt gyulladásos viszonyok között viszont a

SOST csillapíthatja a csontkárosodást, csontmegtartó funkcióval bírhat. A TNF- $\alpha$  gátló kezelés növelheti a SOST szintet és ahogy ezt a vizsgálatunkban demonstráltuk, a magas SOST szint korrelálhat a magas BMD-vel.

A csontreszorpció és a csontképződés markerei közül csak a  $\beta$ CTX és a SOST korrelált a BMD-vel, az OC és a DKK1 nem. Ezeket az adatokat figyelembe véve, az eredményeink arra utalnak, hogy a CRP mellett a  $\beta$ CTX és a SOST lehetnek a legfontosabb biomarkerek a csonthomeosztázis szempontjából és ők lehetnek a BMD független prediktorai. Érdekes módon RA-ban csak a  $\beta$ CTX és SOST mutatott korrelációt a BMD-vel, a CRP nem. Ezzel szemben, a relatíve kis esetszámú SPA-s csoportunkban csak a CRP (a  $\beta$ CTX és SOST nem) korrelált a FN BMD-vel. Összefoglalva, RA-ben a SOST és a  $\beta$ CTX független prediktorai a BMD-nek (kiinduláskor és 12 hónap kezelés után), míg SPA-ban a CRP tekinthető a gyulladós csontmetabolizmus legjobb biomarkerének. SPA-ban az alacsony SOST és DKK1 szintek a CRP termelést stimulálhatják, ez tovább magyarázhatja a CRP kiemelkedő szerepét az SPA specifikus csonteltéréseket illetően.

A katepszin-K egy mátrix bontó enzim, mely hatékonyan képes bontani a kollagént. A katepszin-K szerepet játszik az osteoporosisban és az inhibítorát, az odanacatibot vizsgálják posztmenopausalis osteoporosisban. RA-ben a megemelkedett katepszin-K szint korrelál az ízületi károsodással. Az egész kohorszban és a RA-es alcsoportban az egy éves TNF- $\alpha$  gátlás szignifikánsan csökkent katepszin-K szinteket eredményezett. Ezzel szemben, egy másik vizsgálatban, infliximab, ETN vagy adalimumab kezelés nem eredményezett szignifikáns változást a katepszin-K szintjében.

Összegezve, a TNF- $\alpha$  gátló kezelés (ETN, CZP) lelassította a csontvesztést mindkét betegcsoportban, a csontformációra kifejtett diverz hatásaik ellenére. A BMD független prediktorának RA-ben a SOST és a  $\beta$ CTX, míg SPA-ban a CRP tekinthető.

## 6 Új megállapítások

1. Az általunk gondozott szisztémás sclerosisos magyar betegpopulációban a D-hypovitaminosis és az osteoporosis előfordulása gyakoribb, mint a kontroll csoportban.
2. A pQCT-t először alkalmazva Magyarországon ebben a betegcsoportban, megállapítottuk, hogy a volumetriás BMD értékek összefüggésbe hozhatóak egyes betegség specifikus paraméterekkel (diffúz cutan forma, anti-Scl-70 pozitivitás, ujjfekélyek illetve pulmonális érintettség jelenléte).
3. A CZP kezelés (a többi TNF- $\alpha$  gátló kezeléshez hasonlóan) a gyulladás csökkentése révén a csontvesztés megállításához vezet RA-ben.
4. A vizsgálatunk mind RA-ben, mind SPA-ban a sclerostin szint növekedését mutatta, de a sclerostin abszolút szérum koncentrációja alacsonyabb volt az SPA-s csoportban, mint a RA-sek között, mely részben magyarázatul szolgálhat a TNF- $\alpha$  gátlók hatástalanságára a syndesmophyta képződés kivédését illetően.
5. RA-ben a sclerostin és  $\beta$ CTX független prediktorai a BMD-nek, míg SPA-ban a CRP tekinthető a gyulladásos csontmetabolizmus legjobb biomarkerének.

## 7 Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm a rengeteg segítséget, támogatást, amit az évek alatt a Tanszék és Klinika dolgozóitól kaptam, akik mindvégig, szinte családként mellettem álltak. Közülük is kiemelném témavezetőm, **Szamosi Szilvia**, a Klinikát vezető **Szűcs Gabriella** és a Tanszék vezető **Szekanecz Zoltán** professzorok személyét, akik személyében példaképre leltem és büszke vagyok, hogy a csapatuk része lehetek.

Köszönetemet szeretném kifejezni a **Reumatológiai Tanszék minden dolgozójának**, akik segítettek a munkám elkészülésében.

Köszönetem fejezem ki **Kappelmayer János Professor Úrnak**, az In Vitro Diagnosztikai Laboratórium Igazgatójának, hogy megadta számomra a lehetőséget a munkám elkészítéséhez.

Köszönöm az In Vitro Diagnosztikai Laboratórium munkatársainak, a Nőgyógyászati Klinika Denzitometriás Laboratóriumának a vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítséget.

Köszönettel tartozom **Hodosi Katalinnak** a statisztikai elemzésekért.

Köszönöm férjemnek, gyerekeimnek, családomnak és barátaimnak a szeretetteljes háttérrel, amit számomra biztosítottak.

## 8 Publikációs lista



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/469/2022.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Horváth Ágnes

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Vánca, A., Bodnár, N., Csomor, P., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Juhász, B., Nagy, Z., Hódosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szántó, S.: Effects of 1-year anti-TNF-[alfa] therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.  
*Clin. Rheumatol.* 39 (1), 167-175, 2020.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3>  
IF: 2.98
2. **Horváth, Á.**, Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Pethő, Z., Hamar, A. B., Czókolyová, M., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Juhász, B., Hódosi, K., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.: Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients.  
*Arthritis Res. Ther.* 21 (1), 1-10, 2019.  
IF: 4.103

### További közlemények

3. Soós, B., Fagyas, M., **Horváth, Á.**, Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., Csongrádi, A., Hamar, A. B., Pethő, Z., Bodnár, N., Kerekes, G., Hódosi, K., Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szántó, S., Szűcs, G., Papp, Z., Szekanecz, Z.: Angiotensin Converting Enzyme Activity in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients.  
*Front. Med.* 8, 1-11, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.785744>  
IF: 5.058 (2021)
4. Szamosi, S., Végh, E., Bodoki, L., **Horváth, Á.**, Pethő, Z., Tari, D., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Az ANCA-asszociált vasculitisek új klasszifikációja és terápiás ajánlása.  
*Immunol. Szle.* 14 (1), 43-58, 2022.





5. Czókolyová, M., Hamar, A. B., Pusztai, A., Tajti, G., Végh, E., Pethő, Z., Bodnár, N., **Horváth, Á.**, Soós, B., Szamosi, S., Szentpéteri, A., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Kerekes, G., Bodoki, L., Domján, A., Hódosi, K., Seres, T., Panyi, G., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Effects of One-Year Tofacitinib Therapy on Lipids and Adipokines in Association with Vascular Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis.  
*Biomolecules*. 12, 1-22, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12101483>  
IF: 6.064 (2021)
6. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Czókolyová, M., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Végh, E., Pethő, Z., Szamosi, S., Balogh, E., Bodnár, N., Bodoki, L., Szentpétery, Á., Bhattoa, H. P., Kerekes, G., Juhász, B., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Raterman, H. G., Lems, W. F., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Associations of vascular and bone status in arthritis patients.  
*Sci. Rep.* 11, 1-10, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99071-9>  
IF: 4.996
7. Szűcs, G., **Horváth, Á.**, Bodoki, L., Falcsik, R., Gyetkó, Z., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: A szisztémás szklerózis terápiája.  
*Immunol. Szle.* 13 (4), 4-13, 2021.
8. Czókolyová, M., Karancsiné Pusztai, A., Végh, E., **Horváth, Á.**, Szentpéteri, A., Hamar, A. B., Szamosi, S., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Kerekes, G., Seres, I., Harangi, M., Paragh, G., Szekanecz, É., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: associations with Vascular Pathophysiology.  
*Biomolecules*. 11 (10), 1-15, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11101535>  
IF: 6.064
9. Hamar, A. B., Szekanecz, Z., Karancsiné Pusztai, A., Czókolyová, M., Végh, E., Pethő, Z., Bodnár, N., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Soós, B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Tajti, G., Panyi, G., Szekanecz, É., Domján, A., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szamosi, S.: Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis.  
*Osteoporosis Int.* 32 (8), 1621-1629, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05871-0>  
IF: 5.071





10. Juhász, B., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Bodnár, N., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Szekanecz, É., Hódosi, K., Domján, A., Szamosi, S., Horváth, C., Szántó, S., Szűcs, G., Raterman, H. G., Lems, W. F., FitzGerald, O., Szekanecz, Z.: Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *BMC Musculoskelet. Disord.* 22 (1), 1-9, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04708-5>  
IF: 2.562
11. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., **Horváth, Á.**, Gulyás, K., Végh, E., Bodnár, N., Kerekes, G., Czókolyová, M., Bodoki, L., Hódosi, K., Domján, A., Nagy, G., Szöllősi, I., Lopez, L. R., Matsuura, E., Prohászka, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Shoenfeld, Y., Szekanecz, Z., Szamosi, S.: Soluble vascular biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy. *J. Rheumatol.* 48 (6), 821-828, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200916>  
IF: 5.346
12. Andrassy, L., Gomez, I., **Horváth, Á.**, Gulyás, K., Pethő, Z., Juhász, B., Bhattoa, H. P., Szekanecz, Z.: Laser-induced plasma spectroscopy (LIPS): use of a geological tool in assessing bone mineral content. *Lasers Med. Sci.* 33 (6), 1225-1236, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-018-2462-4>  
IF: 2.076
13. Juhász, B., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Pethő, Z., Bhattoa, H. P., Vánca, A., Szekanecz, É., Horváth, C., Kocsis, J., Horváth, Z., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Comparison of peripheral quantitative computed tomography forearm bone density versus DXA in rheumatoid arthritis patients and controls. *Osteoporosis Int.* 28 (4), 1271-1277, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3850-x>  
IF: 3.856
14. Szamosi, S., **Horváth, Á.**, Szekanecz, Z., Szűcs, G.: D-vitamin-anyagcsere és osteoporosis szisztémás sclerosisban. *Orv. Hetil.* 158 (32), 1252-1258, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30816>  
IF: 0.322
15. Szentpétery, Á., **Horváth, Á.**, Gulyás, K., Pethő, Z., Bhattoa, H. P., Szántó, S., Szűcs, G., FitzGerald, O., Schett, G., Szekanecz, Z.: Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun. Rev.* 16 (3), 313-320, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.014>  
IF: 8.745





16. Szamosi, S., Bodnár, N., Brúgós, B., Hortobágyi, T., Méhes, G., Szabó, Z., Végh, E., **Horváth, Á.**, Szekanecz, Z., Szűcs, A., Szűcs, G.: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Associated with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Systemic Lupus Erythematosus Patient.  
*IMAJ*. 19 (11), 700-702, 2017.  
IF: 0.817
17. Pethő, Z., Jakab, É., Kalina, E., Balogh, Á., Karancsiné Pusztai, A., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Szekanecz, Z., Bhattoa, H. P.: Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study.  
*Osteoporosis Int*. 26 (7), 1965-1970, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3069-2>  
IF: 3.445
18. Szamosi, S., Bodnár, N., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Soós, B., Szabó, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Váncsa, A., Végh, E., Szekanecz, Z.: A golimumabterápia hatékonyságának felmérése gondozott betegeink körében.  
*Immunol. Szle*. 6 (1-2.), 4-9, 2014.
19. Andrassy, L., Maros, G., Kovács, I. J., **Horváth, Á.**, Gulyás, K., Bertalan, É., Besnyai, A., Fűri, J., Fancsik, T., Szekanecz, Z., Bhattoa, H. P.: Lézeralapú geológiai technikák felhasználhatósága a csontkutatásban: kalcium-oxid-eloszlás vizsgálata állati csont vékonycsiszolatain.  
*Orvosi Hetilap*. 155 (45), 1783-1793, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.30010>
20. Gulyás, K., Bodnár, N., Nagy, Z., Szamosi, S., **Horváth, Á.**, Váncsa, A., Végh, E., Szabó, Z., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szántó, S.: Real-life experience with switching TNF- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis.  
*Eur. J. Health Econ*. 15 (S1), 93-100, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-014-0598-0>  
IF: 1.774
21. Németh, Á., Szamosi, S., **Horváth, Á.**, Schönherr, J., Nicksch, E., Szekanecz, Z., Szűcs, G.: Systemische Sklerose und Schwangerschaft: Eine aktuelle Literaturübersicht.  
*Zeitsch. Rheumatol*. 73 (2), 175-179, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-013-1267-x>  
IF: 0.613
22. Jenei, Z., Bárdi, E., Magyar, M. T., **Horváth, Á.**, Paragh, G., Kiss, C.: Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer.  
*Pathol. Oncol. Res*. 19 (3), 375-383, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-012-9589-6>  
IF: 1.806





23. Szekanecz, Z., Vánicsa, A., Soós, B., Szabó, Z., Szamosi, S., Bodnár, N., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Németh, Á., Gaál, V., Pethő, Z., Szűcs, G., Szántó, S.: Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritisben: a személyre szabott orvoslás útján.  
*Immunol. Szle.* 4 (4), 29-39, 2012.
24. Szekanecz, É., Szamosi, S., **Horváth, Á.**, Németh, Á., Juhász, B., Szántó, J., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Malignancies associated with systemic sclerosis.  
*Autoimmun. Rev.* 11 (12), 852-855, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.021>  
IF: 7.975
25. Németh, Á., **Horváth, Á.**, Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.: Terhesség szisztémás sclerosisban.  
*Immunol. Szle.* 4 (1), 12-15, 2012.
26. Bárdi, E., Jenei, Z., **Horváth, Á.**, Bodó, T., Bende, M., Sándor, L., Riz, Á., Kappelmayer, J., Kiss, C.: Életminőséget befolyásoló késői mellékhatások komplex felmérése: a debreceni modell.  
*Magyar Onkol.* 55 (2), 110-116, 2011.
27. Szentpétery, Á., Balogh, E., Gulyás, K., **Horváth, Á.**, Juhász, B., Szekanecz, Z.: Az anti-RANK ligand antitest denosumab törésmegelőző hatása postmenopausalis osteoporosisban a FREEDOM vizsgálat alapján.  
*Immunol. Szle.* 2 (4), 67-70, 2010.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 73,673**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,083**

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

Debrecen, 2022.11.17.

