EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Csontanyagcsere jellemzőinek elemzése arthritis psoriaticás betegekben

Dr. Pethő Zsófia

Témavezető: Dr. Bhattoa Harjit Pal

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2021

TARTALOMJEGYZÉK

I. Bevezetés 5
II. Irodalmi áttekintés 6
II.1. Arthritis psoriatica 6
II.1.1. Megjelenési formái 7
II.1.2. Klasszifikáció 9
II.2. Osteoporosis 9
II.2.1. Csont remodelling 10
II.2.2. Csontdenzitás mérése 11
II.2.3. Törési kockázat 12
II.2.4. A D-vitamin szerepe 13
III. Célkitűzések 14
IV. Betegek és módszerek 15
IV.1. Betegek és kontrollok 15
IV.1.1. Betegek 15
IV.1.2. Kontrollcsoport 16
IV.2. Betegségaktivitás 17
IV.2.1. Perifériás érintettség 17
IV.2.2 Axiális érintettség 19
IV.2.3. Psoriasis 19
IV.3. Csontanyagcsere vizsgálata 20
IV.3.1. Laborvizsgálatok 20
IV.3.2. Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) 21
IV.3.3. Peripherial quantitative Computer Tomography (pqCT) 21
IV.3.4. Fracture risk assessment tool (FRAX) 22
IV.4. Statisztikai analízis 22
V. Eredmények 24
V.1. PsA-s férfiak D-vitamin státusza 24
V.2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban 26
VI. Megbeszélés 33
VI.1. Arthritis psoriaticás férfiak D-vitamin státusza 33
VI.2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban 35
VII. Új megállapítások 40
VIII. Összefoglalás 41

IX. Summary 42
X. Irodalomjegyzék 43
X.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke 43
X.2. Saját közlemények jegyzéke 53
XI. Tárgyszavak, keywords 57
XII. Köszönetnyilvánítás 58
XIII. Függelék 59

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

25OHD	25-hidroxi-D-vitamin
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CRP	C-reaktív protein
CTx	I. típusú kollagén C-terminalis telopeptid
CV	variációs koefficiens
DAS28	Disease Activity Score (28 ízületen)
DKK-1	Dickkopf- related protein-1
DR	distalis radius
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
FN	combnyak (femoral neck)
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
IL-1	interleukin-1
IL-17	interleukin-17
Inter-assay CV	ugyanazon minta mérési sorozatai közötti szóródási együtthatója
Intra-assay CV	azonos összetételű, multiplex minta méréseinek CV-je ugyanazon mérési sorban
LS	ágyéki gerinc (lumbar spine)
MCP	metacarpo-phalangealis ízület
MTP	metatarso-phalangealis ízület
OC	osteocalcin
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OPG	osteoprotegerin
OR	Odds ratio (esélyhányados)
P1NP	I. típusú prokollagén N-terminalis propeptid
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PIP	proximalis interphalangealis ízület
pQCT	perifériás quantitativ Computer Tomographia
PsA	arthritis psoriatica
PTH	parathormon
RA	rheumatoid arthritis
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B
RANK-L	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
ROI	region of interest
SD	standard deviation
TNFα	tumor nekrózis faktor α
VAS	vizuális analóg skála
We	Westergren (vörösvértest-süllyedés)
WHO	World Health Organization
Wnt	Wingless jelátviteli útvonal

I. Bevezetés

Az arthritis psoriatica (PsA) egy jól meghatározott, psoriasishoz társuló krónikus ízületi gyulladással járó, önálló entitás, melyet immunmediált kórképként tartunk számon [1]. Klinikai megjelenése igen változatos, axiális és perifériás ízületi érintettséggel is járhat, emiatt heterogén betegségcsoportot takar. Az erosiv forma jellegzetes klinikai és radiológiai képet mutat, mely a csontremodelling megfelelő szabályozásának zavarára utal [2].

PsA-ban megfigyelhető a kóros csontújdonképződés mellett lokális és generalizált csontvesztés is [3]. A csontújdonképződés parasyndesmophyta képződésben, periostitis, juxtaarticularis és enthesealis csontújdonképződés, súlyosabb esetben ankylosisban mutatkozik meg, a lokális csontvesztés típusos morfológiai jele az erosio, de ritka és súlyosabb esetben az ízület teljes reszorpciójával járó mutiláció is előfordul [4]. Korábban már bizonyítást nyert a gyulladás által akcelerált osteoporosis, melyhez hozzájárul a fájdalom miatti mozgásszegény életmód, mozgáskorlátozottság, a sokszor szükséges tartós kortikoszteroidterápia, illetve egyéb rizikófaktorok. Tekintettel a betegcsoport sajátosságaira, érdemesnek láttuk külön betegcsoportként arthritis psoriaticában (PsA) szenvedőkben megvizsgálni az osteoporosist jellemző markereket.

I. Irodalmi áttekintés

II.1. Arthritis psoriatica

A psoriasis világszerte a lakosság 1-3%-át érinti számos komorbiditás társulhat hozzá, leggyakrabban ízületi manifesztáció, PsA kialakulása jellemzi átlagosan 19,7%-ban (6-39%) (*1. Kép*) [1, 5-7]. Psoriasisos körömérintettség megléte esetén az ízületi manifesztációval való asszociáció jóval magasabb. Az axiális érintettséggel járó forma a spondylitis ankylopoeticához, a polyarticularis forma pedig rheumatoid arthritishez hasonló destrukciókat okozhat [2]. A kóros csontújdonképződés (például csontos ankylosis és syndesmophyta-képződés) jellemzően a lágyrészek csontos tapadásánál, az enthesisek területén alakul ki [4].

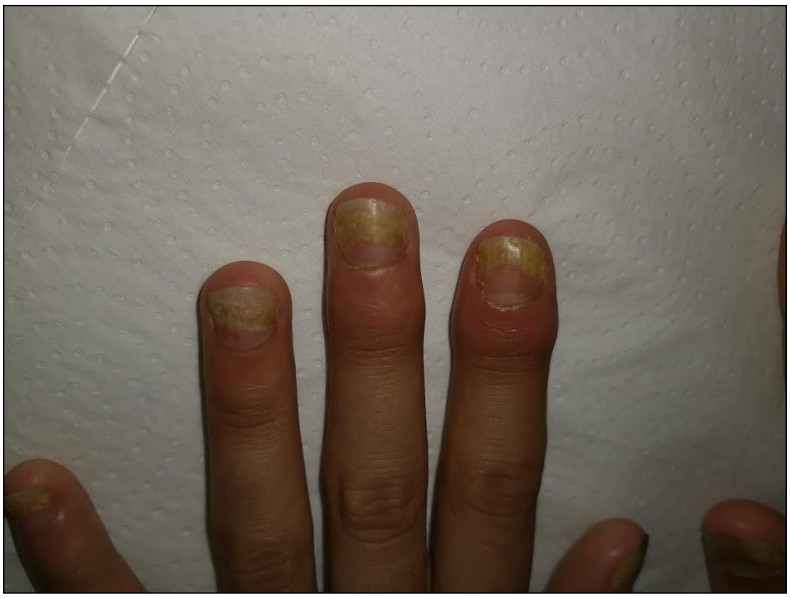
1. Kép: Jelentős ízületi destrukcióval járó PsA *(saját beteganyag)*

A PsA kezdődhet aszimmetrikusan is, a betegséglefolyás különböző lehet. A késői formában jellemző a jelentős ízületi károsodás és deformitás kialakulása. Az esetek

többségében a psoriasis megelőzi az arthritis kialakulását, néha egyszerre jelentkezik, illetve ritkán, kb. 10-15%-ban az arthritis megelőzi a bőrtünetet [8-14]. A nemek közti megoszlás többnyire egyenlő.

II.1.1. Megjelenési formái

A psoriasis érintheti a perifériás ízületeket, a gerincet, enthesiseket, illetve a bőrt és körmöket. PsA esetén leggyakrabban a psoriasis plakkos formája észlelhető, rendszerint a hajas fejbőrön, könyök, térd feszítő felszínén, keresztcsont felett, köldökben. Jellemző klinikai kép esetén rejtett területeken (fülben, fül mögött) is fellelhető psoriasiform bőrtünet.



2. Kép: Arthritis psoriatica körömérintettséggel, distalis típus *(saját beteganyag)*

A változatos klinikai megjelenés miatt a Moll és Wright klasszifikáció alapján 5 megjelenési formát különböztetünk meg: Leggyakoribb az aszimmetrikus oligoarticularis forma, mely az esetek kb. 70 %-ában fordul elő, elsősorban a csukló, MCP, MTP ízületek, alsó végtagi nagyízületek érintettek, illetve itt fordul elő a PsA-ra jellegzetes „kolbászujj”,

dactylitis is. A második leggyakoribb, mely kb. 15%-ban fordul elő, a szimmetrikus polyarticularis forma, mely az RA megjelenéséhez nagyon hasonló, emiatt RA-like formának is nevezzük. Ritkábban fordul elő a distalis típusú, mely jellemzően a DIP ízületeket érinti (*2. Kép*) és a mutiláló típus, mely az ízület súlyos károsodása, csontreszorpció következtében teleszkópujj kialakulásához vezet. A spondylitises forma előfordulási aránya is kb. 5%, mely a spondylarthritisekhez hasonlóan elsősorban axiális megjelenéssel jellemezhető [15]. Gyakori a megjelenési formák keveredése, illetve a klinikai kép az idő előrehaladtával változhat.

Tekintettel arra, hogy a megjelenési formák jelentős heterogenitást mutatnak, a kezelés monitorozására, illetve a klinikai vizsgálatokban a betegségaktivitás lehető legvalósághűbb mérési lehetősége miatt a GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) munkacsoportja 6 domént különböztet meg arthritis psoriaticában. Ezek a perifériás arthritis, dactylitis, enthesitis, axiális érintettség, a psoriasis, illetve a körömérintettség jelenléte [16]. Ezen domének aktivitásának mérésére számos pontrendszer kialakítása van folyamatban, de a jelenleg Magyarországon érvényes finanszírozás alapján, illetve a saját beteganyagunkban jellemző megjelenési formának megfelelően a mindennapi rutinnak megfelelő aktivitási indexek számolását végeztük, a perifériás érintettség esetében a DAS28, axiális érintettségnél pedig a BASDAI számolása alkalmazható.

II.1.2. Klasszifikáció

A diagnózis felállítására a legelfogadottabb napjainkban a CASPAR (ClASsification of Psoriatic ARthritis study group) által felállított klasszifikációs kritériumrendszer, mely a klinikai kép, az anamnesztikus adatok, a laboratóriumi eredmények és radiológiai vizsgálatok alapján történik (*1. Táblázat*) [17].

1. Táblázat: Arthritis psoriatica klasszifikációs kritériumai (CASPAR) [18]

Gyulladásos mozgásszervi betegség megléte (perifériás ízületi, gerincérintettség, enthesitis) és legalább 3 pont az alábbiakból:	
1. Psoriasisra utaló bizonyíték:	2 pont
- psoriasis aktuálisan fennáll	1 pont
- psoriasis anamnesztikusan	1 pont
- psoriasis a családi anamnézisben	1 pont
2. Psoriasisos körömelváltozások (pöttyözöttség, onycholysis, hyperkeratosis)	1 pont
3. Rheumatoid faktor negativitás	1 pont
4. Dactylitisre utaló bizonyíték:	1 pont
- dactylitis aktuálisan	1 pont
- dactylitis anamnesztikusan	1 pont
5. Juxtaarticularis csontújdonképződés radiológiai jelei (kéz-, lábösszehasonlító Rtg-felvételen)	1 pont

II.2. Osteoporosis

Az osteoporosis szisztémás csontbetegség, mely alacsony csonttömeggel, a csontszövet mikroarchitektúrájának károsodásával jellemezhető, ezek következményeképpen a csontok fokozott törékenységéhez vezet [8,18].

II.2.1. Csont remodelling

A csontot metabolikusan aktív szövetként folyamatos épülés és bomlás jellemzi. A csont folyamatos alakulásának célja az architektúra változó mechanikai igényekhez való adaptálása, a mikrosérülések javítása, illetve a csontbontással megelőzhető az elöregedett csontállomány felhalmozódása. A remodelling folyamatát, a hormonális változásokon túl számos egyéb faktor, citokin befolyásolja. A citokineknek kiemelten fontos szerepe van a gyulladásos betegségek pathomechanizmusában. Az eddig ismert legjelentősebb osteoclast aktivátor a RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), melyet az osteoblastok termelnek, receptora (RANK) számos sejt felszínén expresszálódik, többek között az osteoclastprecursorok és az osteoclastok felszínén is megtalálható. A RANK-RANKL kapcsolódása fokozza az osteoclastogenesist, az érett sejtek aktivitását, mely intenzívebb csontbontást eredményez. PsA-ban a keringő osteoclastprecursorok számának növekedését mutatták ki. Az osteoblastokban termelődik az osteoprotegerin (OPG), mely RANKL receptorként működő, szolubilis fehérje. A RANK-hoz hasonlóan képes a RANKL kötésére, ezzel megakadályozza a RANK-RANKL kapcsolódást, vagyis az osteoclast aktivációt. Az OPG/RANK arány döntő az osteoclastaktivitás szempontjából, melytől függ a reszorpció mértéke. A csont élettani folyamatainak szabályozásában a Wnt (Wingless) jelátviteli rendszer is kiemelkedő fontosságú. A Wnt mesenchymalis őssejt preosteoblast, illetve az osteoblast irányú differenciációt is serkenti, így végső soron a hatásai osteoblast irányú differenciációhoz vezetnek. Hatásainak a DKK-1 (Dickkopf related protein) a fő inhibitora. Olyan gyulladásos kórképekben, melyekben a TNFα proinflammatorikus kulcscitokin, kiemelendő, hogy a TNFα a DKK-1 fontos induktora. Ezekben a gyulladásos reumatológiai kórképekben a TNFα hatásainak köszönhetően többek közt a Wnt-DKK-1 tengely jelátviteli rendszerén keresztül lokális és szisztémás csontbontás alakul ki. Emellett számos

proinflammatorikus citokin (IL-1, IL-6, IL-17) is fokozza az osteoclastogenezist, PsA-ban az IL-17/23 tengely pathogenetikai jelentősége kiemelendő [19].

Az osteclast aktivitásról a szérumban mérhető βCTx, az osteoblast működésről pedig az osteocalcin és a P1NP szintek adnak felvilágosítást.

II.2.2. Csontdenzitás mérése

A krónikus gyulladásos kórképek, így a PsA esetén is a fokozott csontveszteség gyakran látható jelenség [3]. Chandran és mtsai összefoglalója során 2001 és 2014 között publikált, 21 vizsgálatot dolgozott fel. Ebben rávilágított a jelenlegi ismereteink hiányosságára azáltal, hogy PsA-ban szenvedő betegek eseténben közölt alacsony BMD prevalenciájára vonatkozó adatok ellentmondásosak [20]. Az osteoporosis a csont denzitásának (bone mineral density, BMD, g/cm^2) mérése alapján definiálható, ebben denzitometriás módszerek állnak rendelkezésünkre.

A legszélesebb körben elfogadott technika a területi BMD (areal BMD) mérésére a dual energy X-ray absorptiometria (DXA), a mért denzitást az egészséges, fiatalkori átlagértékhez viszonyítjuk, és a különbséget a fiatal populáció normálértékének szórásában (SD) fejezzük ki, ez a szám a T-score. A BMD alapján kalkulált T-score megadásán alapuló diagnosztikai kritériumok szükségesek az osteoporosis gyógyszeres kezeléséhez [21]. A WHO meghatározása szerint akkor beszélünk osteoporosisról, ha a BMD legalább 2,5 SD-vel alacsonyabb a fiatal egészséges populáció átlagértékénél (T-score $\leq -2{,}5$ SD) [22,23]. Azonban az osteoporoticus törések magasabb T-score értékkel rendelkezőknél is előfordulnak. [24].

Másfelől a peripheriás quantitativ computer tomographia (pQCT) kitűnő módszer a corticalis és a trabecularis csont 3 dimenziós értékeléséhez különböző régiókban (ROI,

Region Of Interest), habár jelenleg nem ajánlott hagyományos diagnosztikai klasszifikációra [25]. A volumetriás BMD meghatározásával az 1 cm^3 csonttömegre eső ásványianyag tartalom (volumetric BMD, g/cm^3) számítható ki. Jelen vizsgálatunkban áttekintjük több módszer alkalmazhatóságát gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedő betegek esetében [26,27].

II.2.3. Törési kockázat

Osteoporoticus törésről akkor beszélünk, ha a törés spontán, vagy kis traumára következik be, mely végsősoron súlyos mozgáskorlátozottsághoz, illetve megnövekedett mortalitáshoz vezet [22]. A törési kockázat meghatározásában jelentős előrelépést jelentett a FRAX (fracture risk assessment tool) algoritmus kifejlesztése. A FRAX online elérhető, országspecifikus kérdőív, mely különböző népességalapú kohorsz adatait dolgozta fel, és hasonlítja a kockázatokat a klinikai kockázati tényezőkhöz (életkor, nem, BMI, korábbi osteoporoticus törés, csípőtáji törés a családi kórtörténetben, kortikoszteroid alkalmazása, dohányzás, alkohol bevitel, másodlagos ostoporosishoz vezető kórképek, állapotok és rheumatoid arthritis fennállása) és a femurnyak BMD-hez [28]. A kapott érték %-ban megmutatja a csípőtáji törések, illetve a major osteoporoticus törések (csigolya, alkar, csípő, váll) kialakulásának 10 éves valószínűségét [28]. Mivel ismert tény, hogy az osteoporoticus törések jelentős klinikai, szociális és gazdasági terhet jelentenek, a FRAX algoritmus alkalmas eszköznek tűnik a magas rizikójú betegek felismerésében, illetve az időben történő preventív, illetve terápiás döntések megalapozásában. Az algoritmus korlátja, hogy nem tesz különbséget több osteoporoticus törés kialakulása, illetve többszörös vagy súlyosabb szekunder osteoporoticus tényező fennállása esetén.

II.2.4. A D-vitamin szerepe

A D-vitamin a csont egészségének fenntartásában központi szerepet játszik [29]. Tény, hogy a D-vitaminhiány és a következményes szekunder hyperparathyreosis a csont ásványianyagtartalmának csökkenéséhez és a csontturnover gyorsulásához vezet [30-32].

A CYP271B (a 25-hidroxi-D-vitamin szintéziséért felelős enzim) és a D-vitamin receptorok (VDR) számos szövettípusban való jelenlétéből következik, hogy a D-vitaminnak a hagyományos calcium-foszfát anyagcsere szabályozása mellett több, egyéb szerepe is valószínűsíthető [33-36]. Az aktivált T-lymphocytákon is kifejeződő VDR-ok a D-vitamin immunrendszer szabályozásában is betöltött szerepére, az 1,25-dihidroxi-D-vitamin különféle autoimmun betegségekben látható szuppresszív vagy gátló hatására, iletve. in vitro és in vivo látható D-vitamin indukált immunfunkciók változására utalnak [37, 38]. Továbbá bőrgyógyászati és reumatológiai beteganyagon is megfigyelhető volt a D-vitamin analógok alkalmazásának hatékonysága a psoriasisos plakkok kezelésében, a statisztikailag szignifikáns javulás a nyomásérzékeny ízületek számában, illetve a vizsgáló globális értékelését illetően [39, 40]. Emellett az 1,25-dihidroxi-D-vitamin és szintetikus analógjainak erőteljes antiproliferatív, prodifferenciatív és immunmoduláns hatása is igazolódott [41].

Az alacsony D-vitamin-szinttel járó autoimmun kórképek, beleértve az inzulin-dependens diabetes mellitust, rheumatoid arthritist, és sclerosis multiplexet, hasonló immunológiai jellegzetességeket mutatnak (pl. Th1-Th2 dysregulatio) a psoriasishoz [42-44].

Ismerve a betegségben jellemző csontanyagcserét befolyásoló immunológiai kórfolyamatokat és proinflammatorikus citokintengelyeket, illetve ezek kapcsolatát az osteoblasto- és osteoclastogenesissel, alacsony csontásványianyag sűrűség és magas csonttörési kockázat várható.

III. Célkitűzések

1. Keresztmetszeti, eset-kontroll tanulmány formájában megvizsgálni a D-hypovitaminosis prevalenciáját kezelést még nem kapó, de novo PsA-s férfi kohorszban, mivel a tanulmány ideje alatt nem találtunk az addigi irodalomban olyan vizsgálatot, melyben a PsA-ban szenvedő férfiak D-vitamin státuszát hasonlították a nem és kor szerint illesztett kontrollokéhoz.

2. Csontanyagcsere markerek vizsgálata a csontremodelling folyamatának megítélésére.

3. Területi és volumetriás BMD értékek összehasonlítása PsA-s betegpopulációban.

4. A területi és volumetriás BMD értékek, a FRAX alapján számolt törési kockázat, a D-vitamin és csontanyagcsere markerek szintjének összefüggéseinek vizsgálata.

IV. Betegek és módszerek

IV.1. Betegek és kontrollok

Tanulmányainkban a vizsgálatokat két csoportra osztottuk. Mindkét vizsgálat keresztmetszeti, eset-kontrollos tanulmány volt. Elsőként 53 PsA-ban szenvedő férfi, majd 118 PsA-s beteget vizsgáltunk. A betegek a CASPAR kritériumok szerint PsA-nak megfeleltek, adataikat korban és nemben egyeztetetett kontrollcsoporttal vetettük össze [17].

IV.1.1. Betegek

I. Arthritis psoriaticás férfiak D-vitamin státusza

Első vizsgálatunkba olyan ízületi érintettséggel járó psoriasiform bőrtünetekkel rendelkező betegek kerültek bevonásra, akik a Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar (DE ÁOK), Reumatológiai Tanszékének járóbeteg szakrendelésén jelentkeztek újonnan felismert kórkép kivizsgálása miatt. A betegek bevonása 2009 július és 2014 július között egymást követően zajlott. Minden beteg esetében a vizsgálatok betegfelvilágosítás, majd beleegyező nyilatkozat aláírását követően történtek. A DE ÁOK etikai bizottsága a vizsgálati protokollt elfogadta.

II. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban

Második vizsgálati csoportunkba a DE ÁOK, Reumatológiai Tanszéken gondozott, rendszeres követés alatt álló betegek kerültek bevonásra, 2017 szeptember és 2018 június között.

IV.1.2. Kontrollcsoport

I. Tanulmányunkban a PsA-s férfiak adatait kor és nem szerint egyeztetett egészséges önkéntesek adataival vetettük össze. A kontroll személyek kiválasztásában a lehető legközelebbi születési idő és azonos évszakban történő vérvételi minták gyűjtése volt megalapozó szempont. A kontroll betegek a D-vitamin ellátottságot vizsgáló tanulmányunkban nagyrészt a HunMen kohorszból származtak [45]. Ez a párosítás elsősorban a 50 év feletti korosztály esetén (n=35) volt különösen alkalmas, a fiatalabb, egészséges korban egyeztetett kontrollcsoport alanyai elsősorban a PsA-s betegek rokonai, kísérői közül kerültek ki (n=18). Csak azok a kontrollszemélyek kerültek statisztikai elemzésre, akik a beválasztási kritériumoknak megfeleltek, illetve nem volt kizáró kritérium. Beválasztási kritérium volt a férfi nem, ambulanter, nem intézményben lakó, akik általánosságban egészségesnek mondhatók. Külön kizárási kritériumként fogalmaztuk meg a csontanyagcserét befolyásoló gyógyszerek alkalmazását (a calcium és D-vitamin szupplementáció kivételével).

A második kohorsz vizsgálatánál a kontroll személyek részben az önkéntes tanszéki dolgozók és hozzátartozóik, részben pedig a rendszeres kontrollon megjelenő PsA-s betegek kísérői közül kerültek ki. A kontroll betegek rövid szóbeli felvilágosítást kaptak a vizsgálat céljáról. Minden résztvevő mind a betegek, mind a kontroll személyek beleegyező

nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálatok a Helsinki deklaráció aktuális szabályainak megfeleltek, a Magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság által támogatottak.

Mindkét vizsgálatban a kontrollcsoport esetében kizáró kritérium volt az ismert fennálló metabolikus csontbetegség vagy krónikus reumatológiai megbetegedés, bármely típusú malignitás, máj-, vagy vesebetegség (illetve, ha a rutin laborvizsgálatokban az alkalikus foszfatáz, gamma-glutamyl-transpeptidáz, alanin-aminotransferáz, aspartat-aminotransferáz, total bilirubin, laktát-dehydrogenáz, urea, kreatinin, húgysav, kolineszteráz normálérték felső határának kétszeresénél magasabb volt).

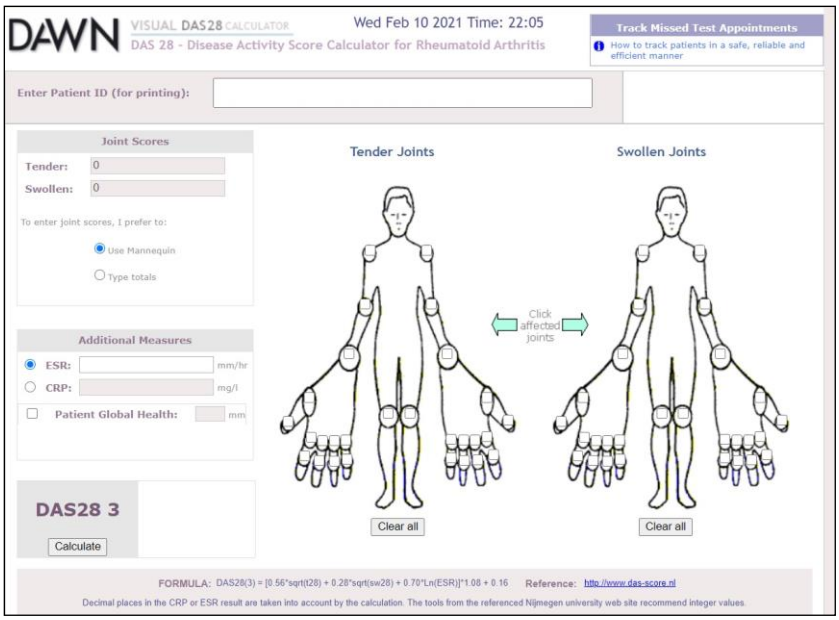
IV.2. Betegségaktivitás

Minden beteg esetében fizikális vizsgálat és részletes ízületi vizsgálat történt. A betegségek aktivitását különböző kalkulátorok segítségével határozhatjuk meg. A mindennapi gyakorlatban a DAS28 a perifériás ízületi érintettséggel jelentkező forma esetén használatos, míg axiális formában a Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI). A psoriasis súlyosságának objektivizálására a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) pontrendszert használtuk [46-49].

IV.2.1. Perifériás érintettség

A DAS28 elsősorban rheumatoid arthritisben alkalmazott aktivitási index, melynek számolása során 28 ízület (mindkét térd, váll, könyök, csukló, MCP és PIP ízületi sor) esetében értékeli a vizsgáló az ízületek nyomásérzékenységét megadott erőhatásra, és az ízületek duzzanatát. PsA-ban elsősorban a polyarticularis és oligoarticularis forma aktivitásának meghatározására a klinikai gyakorlatban a DAS28 számítása elfogadott. A

DAS28 számolásában objektív mérőszámként elsősorban a vörösvérsejt süllyedést (We), vagy C-reaktív protein (CRP) értéket használhatjuk. A 4 változós formában a beteg általános egészségi állapotát tükröző vizuális analóg skálával (0-100 mm VAS) egészül ki az algoritmus. A kalkulált érték alapján a betegség aktivitása objektíven meghatározható (remisszió: <2,6; alacsony betegségaktivitás: 2,6-3,2 közepes aktivitás: 3,2-5,1; magas aktivitás: >5,1). Léteznek egyéb ízületi mintázatot figyelembe velő egyéb változatok is. Vizsgálatunkban a mindennapi gyakorlatban, kutatási területen is alkalmazott DAS28 online, We-t tartalmazó 3 változós verzióját alkalmaztuk (*3. Kép*). Kizárólag dactylitises, enthesitises forma, melyek esetén a DAS28 nem alkalmazható, nem volt a beteganyagunkban [46, 49].



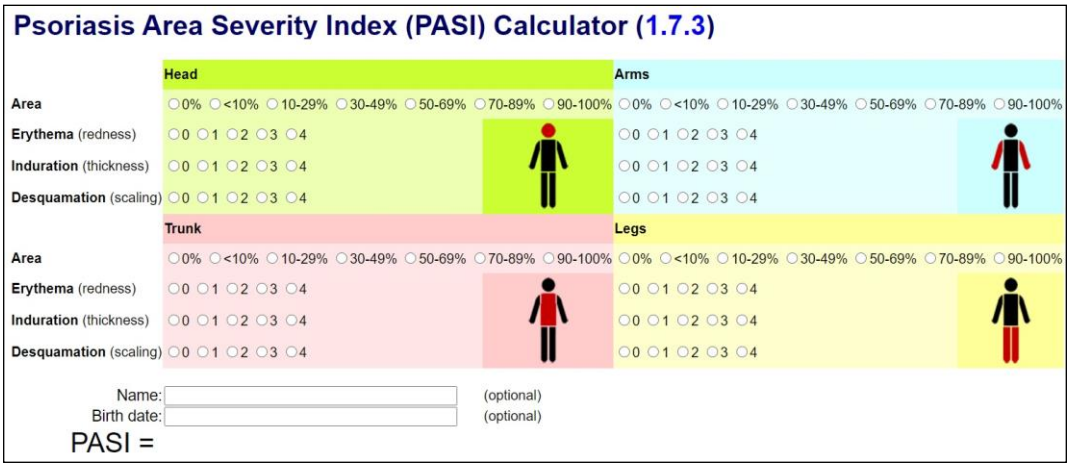
3. Kép: Összesen 28 perifériás ízületet értékelő, DAS28 online 3 kalkulátor, 3 változós forma [49]

IV.2.2 Axiális érintettség

A BASDAI axiális érintettség esetén, elsősorban spondylitis ankylopoeticában, illetve egyéb spondylarthritisben alkalmazható a betegségaktivitás megítélésére. A számítás során a beteg az elmúlt egy hét panaszai alapján 6 kérdés esetén 0-100 között értékeli állapotát. A válaszok átlaga adja a BASDAI értékét. Jelentős aktivitás 40-nál magasabb index értéknél állapítható meg. Az aktivitást jelző eltérő számadatok és a kis esetszám miatt a kizárólag axiális manifesztációval rendelkező betegeket nem vontuk be a vizsgálatba [47].

IV.2.3. Psoriasis

A psoriasis súlyosságát a PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) score-ral jellemeztük, amely a fej-nyak, felső, alsó végtagok és a törzs területén értékeli a plakkok kiterjedését, erythemáját, induráltságát és a hámlás mértékét. A végső pontszám adja meg a súlyosságot (0-72) (*4. Kép*). A PASI score 15 feletti értéke esetén súlyos psoriasisról beszélünk [48, 50].



4. Kép: PASI, psoriasis súlyosságát felmérő online kalkulátor [50]

IV.3. Csontanyagcsere vizsgálata

IV.3.1. Laborvizsgálatok

A perifériás vérminták gyűjtése a betegek és a kontrollok esetében is éhgyomorra történt. Meghatároztuk a szérumban az osteocalcin (OC), I-es típusú kollagén C-terminalis telopeptid (CTx), I-es típusú prokollagén N-terminalis propeptid (P1NP), parathormon (PTH) és a 25-hidroxi-D-vitamin (25OHD) szinteket. A szérum OC, CTx P1NP és PTH szintjeinek mérése elektrokemilumineszcens immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannhaim, Germany) alkalmazásával történt. Mivel módszerváltás történt, a 25OHD szinteket a csak férfiakat vizsgáló tanulmányban magasnyomású folyadékkromatográfia (HPLC) elvén működő Jasco HPLC készülék (Jasco, Tokyo, Japan) és Bio-Rad reagens kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) alkalmazásával végeztük, míg a mindkét neműeket vizsgáló tanulmányban automatizált Liaison DiaSorin total 25OHD kemilumineszcens immunoassay (CLIA) (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) segítségével határoztuk meg.

Az inter-assay variációs koefficiens 25OHD esetében HPLC módszerrel <3,5% (a kimutatás alsó határa: 16,5 nmol/L, felső határa: 624 nmol/L) és CLIA módszerrel <7,8% (a kimutatás alsó határa: 10 nmol/L, felső határa: 375 nmol/L), PTH esetében <7% (a kimutatás alsó határa: 0,127 pmol/L, felső határa: 530 pmol/L), OC esetében <4% (a kimutatás alsó határa: 0,5 μg/L, felső határa: 300 μg/L), a CTx esetében <7% (a kimutatás alsó határa: 0,010 μg/L, felső határa: 6 μg/L) és a P1NP esetében <6% (a kimutatás alsó határa: 5 μg/L, felső határa: 1200 μg/L) volt. Dawson-Hughes és mtsai korábbi meghatározása alapján a D-hypovitaminosist 75 nmol/L 25OHD-szint alatt határoztuk meg [51]. A vörösvértestsüllyedést (ESR) Westergren módszerrel határoztuk meg, mely alapján a DAS28 aktivitási indexet kalkuláltuk [52].

IV.3.2. Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)

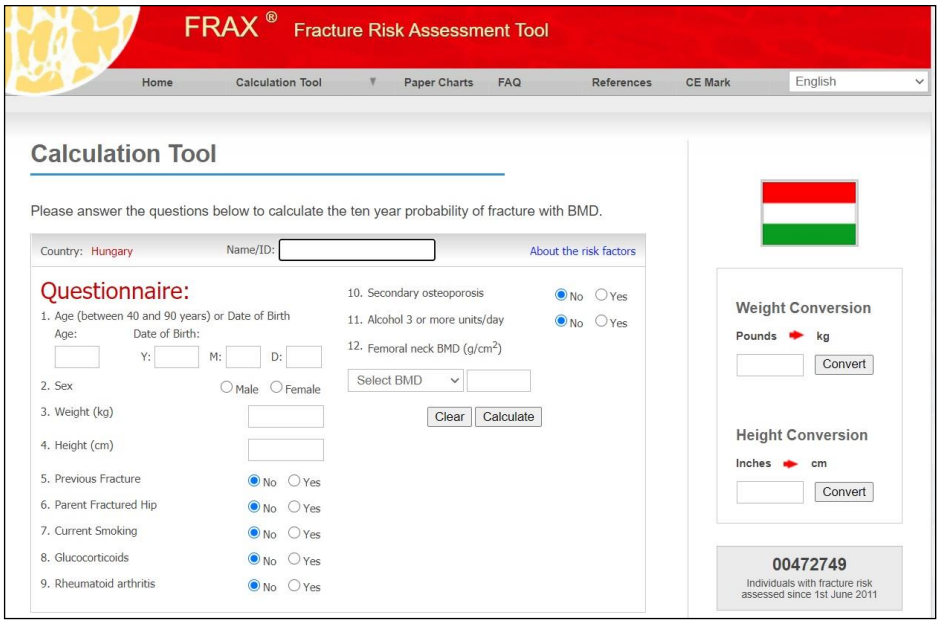
Az osteoporosis vizsgálata során a csontsűrűségmérést a rutindiagnosztikában alkalmazott DXA módszerrel végeztük. A vizsgálatokban a LUNAR Prodigy (GE Lunar Corp., Madison, WI, USA) készüléket alkalmaztuk a L1-L4 lumbalis csigolyák és a femurnyak BMD (g/cm^2) meghatározásával. Ez a legelterjedtebb, legkönnyebben hozzáférhető módszer, eredményi pedig jól reprodukálhatók. Az intézményünkben alkalmazott készülék variációs koefficiense (CV) 0,8% volt az anatómiai fantom mindennapos előzetes lemérésével. A mért denzitást T-score-ban is kifejeztük, az alacsony denzitás, illetve az osteoporosis definiálására a WHO klasszifikációt alkalmaztuk [23].

IV.3.3. Peripherial quantitative Computer Tomography (pqCT)

A réteg röntgenvizsgálat speciális, kvantitatív programmal szerelt válfaja a qCT, perifériás forma esetén a mérést a bal alkar ultradistalis régiójában végeztük, a Startec XCT-2000 készüléken (Stratec Medizintechnik Gmbh, Pforzheim, Germany) Juhász és mtsai leírása alapján [26]. A radius distalis 4%-a többnyire trabecularis állományt tartalmaz. A vizsgálat nagy előnye a kis sugárterhelés (0,1mR/vizsgálat) mellett, hogy külön vizsgálható a trabecularis és a corticalis csontállomány. A total, a trabecularis és a corticalis denzitást határoztuk meg mg/cm^3-ben. A képalkotáshoz alkalmazott beállítás 0,59 mm voxel volt. A mérések elemzéséhez a XCT 6.00 B szoftvert (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Germany) alkalmaztunk az ultradistalis radiushoz adaptált fantom napi mérésével, illetve 269 mg/cm^3 küszöbérték denzitás beállítását a trabecularis állomány meghatározásához.

IV.3.4. Fracture risk assessment tool (FRAX)

A DXA eredményei alapján a törési rizikó megadására szolgáló FRAX kérdőívet is felvettük. A kérdőív felvételéhez szükséges adatok az életkor, testsúly, testmagasság, korábbi nem traumás törések, szülők korábbi csípőtáji törése, dohányzási és alkoholfogyasztási szokások, kortikoszteroid alkalmazása, rheumatoid arthritis fennállása, illetve egyéb alacsony csonttömeget vagy alacsony femorális BMD-t okozó állapot [28].



5. Kép. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) online elérhető felülete [28]

IV.4. Statisztikai analízis

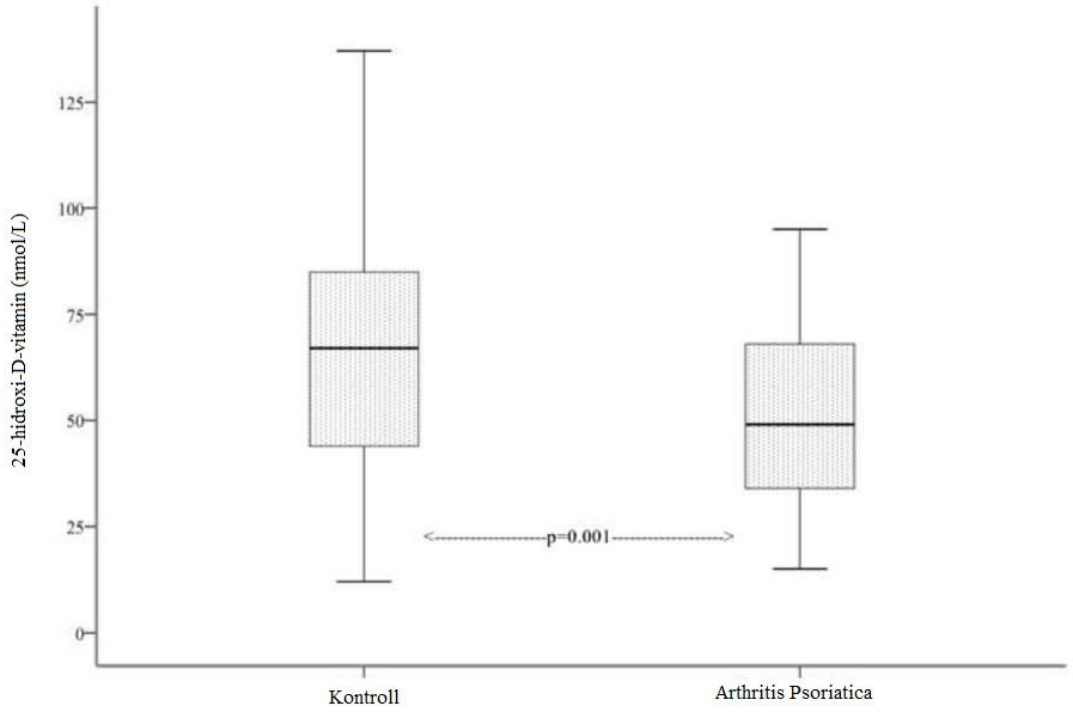
Adataink elemzése során leíró statisztikát használtunk (medián, tartomány (range) és standard deviáció (SD) meghatározásával), a Kolmogorov-Smirnov próbát alkalmaztuk a normál eloszlás értékelésekor. A Wilcoxon-féle előjeles rang teszt segítségével hasonlítottuk össze a kor és nem szerint egyeztetett beteg-kontroll párokat a vizsgált paraméterek eloszlásának függvényében, a kategóriák változóit az χ^2-teszt alapján hasonlítottuk össze. A

Spearman-féle ρ számítása alapján történt a korrelációs elemzés. Egyváltozós és többváltozós regressziós módszert használtunk az összefüggések és a független paraméterek közötti kapcsolat meghatározására. DXA, pQCT és a FRAX paraméterei függő, a többi paraméter független változó. A β standardizált lineáris koefficiens mutatja meg az egyenes összefüggést két meghatározott paraméter között. A *B* (95% CI) regressziós koefficiens független összefüggést mutatott a függő és a független változók között. A p <0,05 értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns értéknek. Minden elemzés a SPSS statisztikai szoftver (IBM Corps., Armonk, NY, USA) alkalmazásával történt.

V. Eredmények

V.1. PsA-s férfiak D-vitamin státusza

Első vizsgálatunkban CASPAR kritériumok szerinti, de novo PsA-s férfiak (n=53) adatait elemeztük, mely keresztmetszeti, kor és nem szerint egyeztetett kontrollok bevonásával történő eset-kontrollos vizsgálat volt [53]. Az átlagéletkor mindkét csoportban 54,7 (31-84) év volt. A D-hypovitaminosis prevalenciája (25OHD <75 nmol/L) 81% és 57% volt a PsA, illetve a kontrollcsoportban. Bár nem volt kizárási kritérium, megfigyelésünk szerint egyetlen részvevő sem részesült calcium és D-vitamin szupplementációban. A psoriasis átlagos fennállási ideje 10,8 (0-50,9) év volt, a betegek kis hányada esetében (n=12, 22,6%) a psoriasis igazolása az arthritis kialakulását követően történt (átlagosan 3 hónapon belül).



1. Ábra Boxplot ábra: 25OHD-szintek a PsA-s férfiak és a kor és nem szerint egyeztetett kontrollok esetén

Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva a PsA-s betegek 25OHD szintje (67,2 (12-137) nmol/L vs. 51,9 (15-95) nmol/L; *p*=0,001 (*1. Ábra*)) szignifikánsan alacsonyabb volt, a szérum OC (13,6 (5–33) µg/L vs. 18,2 (6–35) µg/L; $p = 0{,}003$) és a CTX-I (0,20 (0,01–0,71) µg/L vs. 0,28 (0,06–0,69) µg/L; $p = 0{,}008$) szintek szignifikánsan magasabbak voltak az arthritis psoriaticában szenvedő betegek csoportjában. A LS és FN BMD értékeke esetében a két csoport között nem volt látható szignifikáns különbség (*2. Táblázat*).

2. Táblázat: Vizsgált paraméterek

	PsA-s férfiak (n=53)	Egészséges férfiak (n=53)	*p*-érték
Életkor, év (medián, tartomány)	54,7 (61-84)	54,7 (31-81)	1,000
25OHD, nmol/L (medián, tartomány)	51,9 (15-95)	67,2 (12-137)	0,001
25OHD-szint <75 nmol/L	81% (n=43)	57% (n=30)	0,006
25OHD-szint <50 nmol/L	51% (n=27)	28% (n=15)	0,028
LS BMD, mg/cm^2 (medián±SD)	1,221±0,185	1,261±0,170	0,316
FN BMD, mg/cm^2 (medián±SD)	0,972±0,130	1,032±0,122	0,202
Total calcium, mmol/L (medián, tartomány)	2,4 (2,2-2,6)	2,3 (2,1-2,6)	0,048
Phosphat mmol/L (medián, tartomány)	0,9 (0,5-1,2)	1,0 (0,6-1,4)	0,014
PTH, pmol/L (medián, tartomány)	4,4 (1,8-9,0)	3,7 (1,6-6,5)	0,064
OC, µg/L (medián, tartomány)	18,2 (6-35)	13,6 (5-33)	0,003
CTX-I, µg/L (medián, tartomány)	0,28 (0,06-0,69)	0,20 (0,01-0,71)	0,008
P1NP, µg/L (medián, tartomány)	44,5 (14-91)	34,1 (8,2-82,4)	0,059
Psoriasis fennállási ideje, évek (medián, tartomány)	10,8 (0-50,9)	-	
PASI (medián, tartomány)	5,1 (0-26,1)	-	
DAS28 (medián, tartomány)	2,17 (0,26-5,64)	-	

25OHD: 25-hidroxi-D-vitamin, LS BMD: L1-L4 bone mineral density, FN BMD: femurnyak bone mineral density, PTH: parathormon, OC: osteocalcin, CTX-I: I-es típusú kollagén C-terminalis telopeptid, P1NP: I-es típusú prokollagén N-terminalis psopeptid, PASI: psoriasis area and severity index: DAS28: disease activity index 28 ízület esetében

Az életkor eredményeinket befolyásoló hatásainak csökkentése érdekében a medián értéket 55-évben meghatározva a vizsgálati csoportot életkoruk szerint két részre osztottuk, ≤55 év (n=27) és >55 év (n=28) szerint megjelölve. Összehasonlítva a PsA-s és az egészséges korban illesztett csoportot, a D-vitamin-szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ≤55

éves (49,1 (18–95) nmol/L vs. 67 (12–125) nmol/L, $p = 0,015$) és az >55 éves (54,8 (15–91) nmol/L vs. 67,3 (14–137) nmol/L, $p = 0,015$) PsA-ban szenvedő betegek csoportjában.

Szignifikáns statisztikai kapcsolatot találtunk a D-hypovitaminosis és a PsA között, továbbá, hogy az PsA-ban szenvedő férfiaknak statisztikailag nagyobb esélyük van D-hypovitaminosisra (OR 3,297 (95% CI, 1,372-7,922).

Habár a DAS28 értékek nem korreláltak a 25OHD-szintekkel (r=1,107, p=0,610), a PASI-score szignifikáns negatív korrelációt mutatott a D-vitamin szintekkel (r=-0,440, p=0,001).

V.2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban

A második vizsgálatunk keresztmetszeti, korban és nemben egyeztetett eset-kontrollos tanulmány volt, melybe CASPAR kritériumoknak megfelelő, PsA-s (n=118) betegek kerültek bevonásra [53]. A betegek átlagéletkora (tartomány) 54 (25-85) év volt, a nő: férfi arány 67:51. A psoriasis és az arthritis átlagos fennállási ideje 16 (1-72) és 9 (0-39) év volt. A betegek kis része esetében (n=14, 12%) a psoriasis megjelenése az arthritis kialakulását követően került megerősítésre (átlagosan 5 éven belül). A kontrollcsoporttal összevetve a L1-L4 BMD értéke (1,274 (0,920–1,760) mg/cm^2 vs. 1,170 (0,793–1,184) mg/cm^2; $p < 0,001$), a FN BMD értéke (1,016 (0,760–1,550) mg/cm^2 vs. 0,952 (0,607–1,292) mg/cm^2; $p = 0,001$), a distalis radius (DR) total volumetriás BMD értéke (367,0 (287,0–412,0) mg/cm^3 vs. 284,3 (138,9-470,3) mg/cm^3; $p < 0,001$), trabecularis volumetriás BMD értéke (207,0 (145,0–255,0) mg/cm^3 vs. 190,0 (63,0–351,5) mg/cm^3; $p = 0,002$), corticalis volumetriás BMD értéke (537,0 (411,0–537,0) mg/cm^3 vs. 365,9 (175,8–686,5) mg/cm^3; $p < 0,001$) és a 25OHD szintek (64 (10–137) nmol/L vs. 47,5 (10–120) nmol/L; $p < 0,001$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A FRAX alapján kalkulált major ostoporoticus törések 10 éves valószínűsége (2,6 (0–17,5) % vs. 3,7 (0,7–32) %; $p = 0,003$), a csípőtáji törések 10 éves valószínűsége (0,05 (0–6,1) % vs.

0,4 (0–16) %; p = 0,002), a CTx-szintek (0,200 (0,100–0,511) µg/L vs. 0,255 (0,040–1,090) µg/L; p <0,001) és a P1NP-szintek (35,0 (8,2–72,5) µg/L vs. 46,2 (11,0–253,7) µg/L; p <0,001) szignifikánsan magasabbak voltak a PsA-s betegek esetében (*3. Táblázat*). A PsA-s betegek csoportjában mért normális, alacsony és osteoporosist jelző BMD értékek gyakorisága a különböző régiókban a *4. Táblázat*ban látható.

3. Táblázat: Betegek jellemzői

Paraméterek	**Betegek (n=118)**	**Kontrollok (n=118)**	***p* érték**
Életkor, év (medián, tartomány)	54 (25-85)	54 (25-85)	1,000
Nők:Férfiak	67:51	67:51	1,000
DAS28 (medián, tartomány) (n=110)	2,37 (0,49-5,85)	-	-
BASDAI (medián, tartomány) (n=8)	1,42 (0,02-3,08)	-	-
PASI (medián, tartomány)	1,65 (0-29,40)	-	-
Arthritis fennállási ideje, év (medián, tartomány)	9 (0-39)	-	-
Psoriasis fennállási ideje, év (medián, tartomány)	16 (1-72)	-	-
FRAX Major, % (medián, tartomány) (n=100)	3,7 (0,7-32)	2,6 (0-17,5)	0,003
FRAX Hip, % (medián, tartomány) (n=100)	0,4 (0-16)	0,05 (0-6,1)	0,002
Major OP törés 10 éves valószínűsége ≥20% (n, %)	1 (1%)	0 (0%)	-
Csípőtáji törés 10 éves valószínűsége ≥3% (n, %)	8 (8%)	4 (4%)	-
L1-L4 területi BMD, g/cm^2 (medián, tartomány)	1,170 (0,793-1,184)	1,274 (0,920-1,760)	<0,001
Femurnyak területi BMD, g/cm^2 (medián, tartomány)	0,952 (0,607-1,292) (n=117*)	1,016 (0,760-1,550)	0,001
Distalis radius total volumetriás BMD, mg/cm^3 (medián, tartomány)	284,3 (138,9-470,3)	367,0 (287,0-412,0)	<0,001
Distalis radius trabecularis volumetriás BMD, mg/cm^3 (medián, tartomány)	190,0 (63,0-351,5)	207,0 (145,0-255,0)	0,002
Distalis radius corticalis volumetriás BMD, mg/cm^3 (medián, tartomány)	365,9 (175,8-686,5)	537,0 (411,0-537,0)	<0,001
Calcium, mmol/L (medián, tartomány)	2,4 (2,2-2,7)	2.3 (2,1-2,7)	<0,048
Phosphate, mmol/L (medián, tartomány)	0,96 (0,6-1,6)	1,10 (0,6-1,51)	<0,001
Osteocalcin, µg/L (medián, tartomány)	17,7 (5-77)	17,9 (8,6-33)	0,186
CTx, µg/L (medián, tartomány)	0,255 (0,040-1,090)	0,200 (0,100-0.510)	<0,001
P1NP µg/L (medián, tartomány)	46,2 (11,0-253,7)	35,0 (8,2-72,5)	<0,001
PTH, pmol/L (medián, tartomány)	4,52 (1,43-11,69)	3,78 (1,6-9,6)	<0,001

25OHD, nmol/L (medián, tartomány)	47,5 (10-120)	64 (10-137)	-
25OHD <75 nmol/L	79% (n=93)	58% (n=68)	-
25OHD <50 nmol/L	49% (n=58)	28% (n=33)	<0,001

DAS28: Disease activity Score 28 ízület esetén, BASDAI: Ankylosing spondylitis disease activity index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, FRAX Major: major osteoporoticus törés 10 éves valószínűsége a FRAX alapján kalkulálva, FRAX Hip: csípőtáji törés 10 éves valószínűsége a FRAX alapján kalkulálva, BMD: Bone Mineral Density, CTx: I-es típusú kollagén C-terminalis telopeptid, PINP: I-es típusú prokollagén amino-terminalis propeptid, PTH: Parathormon, 25OHD: 25-hidroxi D-vitamin. *A femurnyak BMD egy beteg esetén nem került értékelésre bilateralis csípő endoprotézis miatt.

4. Táblázat: T-score értékek a femurnyak és lumbalis területi BMD és a distalis radius (DR) volumetriás BMD alapján PsA-s betegcsoportban

Region of Interest (ROI)	**Normáltartomány (n,%)**	**Alacsony BMD (n,%)**	**Osteoporosis (n,%)**
Femurnyak (n=117)	77 (66%)	35 (30%)	5 (4%)
Lumbalis gerinc L1-L4	82 (70%)	32 (27%)	4 (3%)
Distalis radius (total)	14 (12%)	66 (56%)	38 (32%)

Normáltartomány: T-score ≥ -0,99; alacsony BMD: T-score -1,00 és -2,49 között; osteoporosis: T-score ≤ -2,50

A területi és a volumetriás BMD értékek egymással statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatnak (*5. Táblázat*). A törési kockázat meghatározása során alkalmazott FRAX kérdőív adatait a PsA-s csoportra vonatkoztatva (n=100) 40-90 év között a *6. Táblázat*ban foglaltuk össze. Major osteoporoticus törések ≥20% valószínűsége és csípőtáji törések ≥3% valószínűsége rendre 1 (1%) and 8 (8%) betegnél volt megfigyelhető. Egy beteg esetében mindkét töréstípus valószínűsége a kezelést igénylő határérték felett volt.

5. **Táblázat:** Korrelációs analízis a területi és volumetriás BMD értékek között

Region of Interest			Areal		Volumetriás (DR)		
			Femur-nyak	L1-L4	Total	Trabecularis	Corticalis
Területi	**Femurnyak**	Spearman's ρ	1,000	0,526	0,496	0,374	0,422
		p-érték	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	L1-4	Spearman's ρ	0,526	-	0,488	0,343	0,421
		p-érték	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
Volumetriás DR	**Distalis Radius (total)**	Spearman's ρ	0,496	0,488	-	0,601	0,842
		p-érték	<0,001	<0,001	-	<0,001	<0,001
	Trabecularis	Spearman's ρ	0,374	0,343	0,601	-	0,377
		p-érték	<0,001	<0,001	<0,001	-	<0,001
	Corticalis	Spearman's ρ	0,422	0,421	0,842	0,377	-
		p-érték	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-

A teljes betegcsoportban 53 (44,9%) beteg hagyományos DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) és 62 (52,5%) biológiai terápiás kezelésben részesült, monoterápiában vagy kombinációban. 3 beteg (2,5%) egyidejű malignitás fennállása (prostata carcinoma, emlő carcinoma és melanoma malignum) miatt nem részesült kezelésben.

6. Táblázat A betegek a FRAX rendszerében alkalmazott törési kockázati tényezői

Kockázati tényezők	**40 és 90 év közötti betegek (n=100)**
Életkor, év (medián, tartomány)	57 (40-85)
Nő:férfi	42:58
Testtömeg (kg) (medián, tartomány)	83 (48-125)
Testmagasság (cm) (medián, tartomány)	164,5 (150-188)
Korábbi törés (n, %)	22 (22%)
Szülő csípőtáji törése (n, %)	4 (4%)
Dohányzás (n, %)	10 (10%)
Glukokortikoid (n, %)	20 (20%)
Rheumatoid arthritis (n, %)	0 (0%)
Szekunder osteoporosis (n, %)	16 (16%)
Alkohol ≥3 egység/nap (n, %)	0 (0%)
Femurnyak BMD g/cm^2 (medián, tartomány) (n=99)	0,934 (0,607-1,251)
FRAX Major, % (medián, tartomány)	3,75 (0,7-32)
FRAX Hip, % (medián, tartomány)	0,4 (0-16)
Major OP törés 10 éves valószínűsége ≥20% (n, %)	1 (1%)
Csípőtáji törés 10 éves valószínűsége ≥3% (n, %)	8 (8%)

A PsA csoportban az alacsonyabb FN BMD értékkel rendelkező betegek idősebbek voltak és hosszabb volt psoriasis és az arthritis fennállási ideje, míg a magasabb FN BMD érték esetén magasabb testtömegindexet (BMI) ($p < 0,05$) találtunk; nők esetén szignifikánsan alacsonyabb volt a L1-L4 BMD értéke ($p < 0,05$); a distalis radiusban mért alacsonyabb total volumetriás BMD értékkel rendelkező betegek idősebbek voltak, illetve a menopausa óta eltelt idő hosszabb volt ($p < 0,05$); az idősebb betegek és a nők esetén alacsonyabb trabecularis volumetriás BMD-t mértük a DR-ban, a magasabb trabecularis volumetriás BMD-vel rendelkező betegek esetén hosszabb fertilitási időt figyeltünk meg ($p < 0,05$); az alacsonyabb DR corticalis volumetriás BMD értékkel rendelkező betegek szignifikánsan

idősebbek voltak (p < 0,05); a major osteoporoticus törések 10 éves valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a magasabb ízületi aktivitás (DAS28 index alapján), hosszabb psoriasis és arthritis fennállási ideje és korai menopausa esetén (p < 0,05); míg a csípőtáji törések 10 éves valószínűsége a hosszabb psoriasis és arthritis fennállási ideje, a korai menopausa mellett, a hagyományos DMARD kezelésben részesülő és az alacsony 25OHD-szintekkel (< 75 nmol/L vagy < 50 nmol/L) rendelkező betegek esetén volt szignifikánsan magasabb (p < 0,05) (*7. Táblázat*).

7. Táblázat: PsA betegek alcsoportjainak összehasonlítása egyváltozós elemzéssel

Dependens változó	**Független változó**	**Egyváltozós analízis**		
		B (95% CI)	**β**	***p*-érték**
Femurnyak területi BMD	Életkor	-0,003 (-0,005- -0,001)	-0,307	0,001
	Psoriasis fennállási ideje	-0,002 (-0,005-0,000)	-0,211	<0,001
	BMI	0,004 (0,000-0,009)	0,180	0,050
	Arthritis fennállási ideje	-0,005 (-0,008- -0,002)	-0,286	0,002
L1-L4 területi BMD	Nem (Nők vs. férfiak)	-0,068 (-0,139- -0,001)	-1,174	0,049
DR total volumetriás BMD	Életkor	-1,563 (-2,397- -0,729)	-0,326	<0,001
	Menopausa	-2,213 (-4,070- -0,356)	-0,352	0,021
DR trabecularis volumetriás BMD	Életkor	-0,836 (-1,491- -0,181)	-0,228	0,031
	Nem (Nők vs. férfiak)	-24,338 (-41,172- -7,505)	-0,257	0,005
	Fertilitási idő	2,482 (0,124-4,480)	0,315	0,040
DR corticalis volumetriás BMD	Életkor	-2,116 (-3,376- -0,857)	-0,295	0,001
Major osteoporiticus törés 10 éves valószínűsége	DAS28	1,351 (0,379-2,323)	0,277	0,007
	Psoriasis fennállási ideje	0,085 (0,001-0,170)	0,198	0,048
	Arthritis fennállási ideje	0,165 (0,045-0,286)	0,265	0,008
	Menopausa	0,348 (0,142-0,554)	0,470	0,001
	cDMARD vs. bDMARD	-2,890 (-5,049- -0,731)	-0,259	0,009
Csípőtáji törés 10 éves valószínűsége	Psoriasis fennállási ideje	0,054 (0,008-0,100)	0,230	0,021
	Arthritis fennállási ideje	0,080 (0,013-0,146)	0,233	0,020
	Menopausa	0,178 (0,051-0,305)	0,405	0,007
	cDMARD vs. bDMARD	-1,664 (-2,841- -0,487)	-0,273	0,006
	< 75 nmol/L vs. ≥ 75 nmol/L 25OHD	-1,800 (-3,317- -0,284)	-0,232	0,020
	< 50 nmol/L vs. ≥ 50 nmol/L 25OHD	-1,405 (-2,598- -0,213)	-0,230	0,021

BMD: bone mineral density, DAS28: disease activity score 28 ízületben, cDMARD: conventional disease modifying antirheumatic drug, bDMARD: biologic disease modifying antirheumatic drug, 25OHD: 25-hidroxi-D-vitamin

Többváltozós lineáris regressziós analízis megerősítette, hogy az életkor mind a területi, mind a volumetriás BMD független prediktora. Emellett a BMI és az arthritis fennállási ideje szintén összefügg a FN BMD-vel, a női nem pedig a DR trabecularis volumetriás BMD független prediktora. Az arthritis aktivitása (DAS28) korrelál a major osteoporoticus törések 10 éves valószínűségével, illetve a hagyományos DMARD kezelés a csípőtáji törések 10 éves valószínűségével (*8. Táblázat*).

A D-hypovitaminosis prevalenciája (25OHD <75 nmol/L) 79 és 58% volt a PsA és a kontrollcsoportban. A PsA-ban szenvedő betegek körében 2,74-szer nagyobb volt az esély a D-hypovitaminosis kialakulására, az OR 2,74 (95%CI: 1,54- 4,85, $p < 0,001$) volt.

8. Táblázat: A csontsűrűség és a 10 éves törési valószínűség többváltozós regressziós analízise

Dependens változó	**Független változó**	**Többváltozós analízis**		
		B (95% CI)	**β**	***p*-érték**
Femurnyak területi BMD	Életkor	-0,004 (-0,006- -0,002)	-0,334	<0,001
	BMI	0,006 (0,002-0,011)	0,266	0,003
	Arthritis fennállási ideje	-0,003 (-0,006- 0,000)	-0,184	0,039
DR total volumetriás BMD	Életkor	-1,563 (-2,397- -0,729)	-0,326	<0,001
DR trabecularis volumetriás BMD	Életkor	-0,905 (-1,538- -0,272)	-0,247	0,005
	Nem (Nők vs. férfiak)	-25,947 (-42,333- -9,560)	-0,274	0,002
DR corticalis volumetriás BMD	Életkor	-2,116 (-3,376- -0,857)	-0,295	0,001
Major osteoporiticus törés 10 éves valószínűsége	DAS28	1,351 (0,379-2,323)	0,277	0,007
Csípőtáji törés 10 éves valószínűsége	cDMARD vs. bDMARD	-1,139 (-2,270- -0,009)	-0,187	0,048

VI. Megbeszélés

VI.1. Arthritis psoriaticás férfiak D-vitamin státusza

Első vizsgálati csoportunkban azt tapasztaltuk, hogy a magyar PsA-ban szenvedő férfiak között nagyobb a D-hypovitaminosis prevalenciája. Ez a magasabb prevalencia összhangban van a korábbi (arthritis fennállása nélküli) vizsgálatok során psoriasisos férfiak és nők kontrollcsoporthoz viszonyított eredményeivel [54]. Más vizsgálatok úgy találták, hogy nincs érdemi különbség psoriasisos betegek D-vitamin szintjei között ízületi érintettség jelenlétében vagy anélkül [55]. Az irodalmat áttekintve nem találtunk tanulmányt, melyben a PsA-s férfiak D-vitamin státuszát hasonlítják korban és nemben egyeztetett kontroll személyekével. A D-vitamin-szint csökkenésének feltételezhető oka a PsA kohorszban a betegség életvitelben megmutatkozó korlátozó jellege a nem és kor szerint illesztett kontroll párhoz képest. Ezen felül a betegpopulációban a bőr érintettsége miatt fennálló pszichológiai teher további akadályozó tényező a mindennapi aktivitásban.

A csontturnover biokémiai markereinek vizsgálata esetünkben alátámasztotta a PsA betegcsoportban feltételezhető gyorsult turnovert [56]. A gyorsult csontanyagcsere magyarázata lehet a várható csontvesztésnek, habár a PsA kohorszunkban a BMD eredményeink nem voltak statisztikailag alacsonyabbak, mint a kontrolloké. Ennek ellenére a fellelhető irodalomban a BMD-vel kapcsolatos eredmények PsA-ban nem meggyőzőek [57-59].

Egy közelmúltbeli vizsgálat számolt be a PsA-ban szenvedő betegek esetén észlelt magasabb törési kockázatról [60]. Ezt a megállapítást magyarázhatja a gyorsult csontturnover mellett fennálló alacsony D-vitamin szint is.

Vizsgálatunknak voltak korlátai. Nyilvánosan hozzáférhető populációs nyilvántartás hiánya miatt az adatgyűjtésünkhöz olyan módszert alkalmaztunk, melynek során az egészséges önkéntesek toborzása némiképp elfogult lehetett. Ezt kompenzálva minden önkéntes esetében egységes beválasztási és kizárási kritériumokat alkalmaztunk, a végső elemzésbe pedig csak ezen kritériumoknak megfelelő kontroll személyek adatait használtuk. Eredményeink megerősítése céljából jelentősen nagyobb kohorsz vizsgálata szükséges lenne.

Mivel Debrecen lakossága demográfiai és etnikai szempontból nem különbözik Magyarország egyéb régióitól, kontrollcsoportunk adataival végzett eredményeinket az átlagpopulációra nézve is reprezentatívnak tartjuk. Az alanyok fizikai aktivitással kapcsolatos szokásait nem rögzítettük, mivel ezen tényező nem mérhető hatást gyakorolt volna eredményeinkre.

D-vitaminban gazdag élelmiszerek a tojás, hal, a fortifikált tejtermékek. Magyarországon azonban az élelmiszerek fortifikálása nem jellemző, illetve Európában nincs egységes fortifikálásra vonatkozó irányelv. Emiatt jelen vizsgálatunkban diétás kérdőívet nem alkalmaztunk. A napfény, illetve a befolyásoló tényezőként szereplő ételek mennyiségét nehéz meghatározni. A napfényexpozíció intenzitásának és időtartamának mérése nem egyszerű feladat, emellett az életkor, a bőr pigmentáltsága, fényvédők alkalmazása, ruházat és még az ablaküveg is mérsékeli a hatását [61]. Az Egyenlítőhöz közeli területeken a természetes napfény hatása önmagában elegendő, azonban 40 földrajzi szélességi fokkal északra és délre már mérhetően alacsonyabb a D-vitamin szintézise a téli időszakban. Erről a 25-hidroxi-D-vitamin mérése közvetlen információt nyújt, koncentrációja pedig függ az életkortól, a napfényexpozíciótól, az étrend D-vitamin tartalmától, vagy a D-vitamin szupplementációtól.

Tanulmányunkban a részvevők viszonylag alacsony száma a fő korlátozó tényező, ugyanakkor kapott eredményeinket az egyik legnagyobb, arthritis psoriaticában szenvedő

férfipopuláció adatainak elemzése során kaptuk. Továbbá megerősítettük a PsA-s férfiak esetében a D-hypovitaminosis megnövekedett prevalenciáját, kiegészítve gyorsult csont turnoverrel, ugyanakkor a folyamatosan válogatott, egészséges, korban és nemben illesztett populáció adataival való összehasonlítás elveti a zavaró kockázati tényezők hatásait.

VI.2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban

A vizsgált betegpopulációban mind az területi, mind a volumetriás BMD értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kor és nem szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest. Ez az eredmény alátámaszt számos korábbi megfigyelést, miszerint PsA-ban nagyobb az alacsony BMD valószínűsége, ugyanakkor ellentmond számos adatnak, miszerint nem találtak alacsonyabb denzitást [57, 59, 62-65]. Ennek a kettősségnek a hátterében állhat a vizsgálati csoportok és a kapott eredmények nem következetes összehasonlítása [66-71]. Eredményeink alapján a femurnyak BMD értékei szignifikánsan korrelálnak a betegség fennállási idejével, amely alátámasztja a korábbi, hasonló eredményeket [63, 69, 72].

Korábban Kocijan és mtsai beszámoltak pQCT segítségével mért alacsony csont denzitásról [73]. Úgy találták, hogy trabecularis és a nem corticalis denzitás szignifikánsan alacsonyabb volt a beteg populációban a kontrollcsoporthoz viszonyítva, ellentétben a mi eredményeinkkel, miszerint mind a trabecularis, mind a corticalis denzitást alacsonyabbnak találtuk a betegek körében. Erre a különbségre magyarázatul szolgálhat, hogy a tanulmányunkban vizsgált betegcsoport idősebb, illetve hosszabb volt a psoriasis és az arthritis fennállási ideje is. Jelen vizsgálatunk az első az irodalomban, melyben területi és volumetriás BMD értékek összehasonlítása történt PsA betegpopulációban, és ahol a két módszer eredményei között statisztikailag szignifikáns kapcsolatot találtunk. Ezek az

eredmények megegyeznek 2 másik, gyulladásos reumatológiai kórképek esetén végzett vizsgálat eredményeivel [26, 27].

PsA-s betegeink esetében szignifikánsan nagyobb a major és a csípőtáji törések 10 éves valószínűsége a FRAX algoritmus alapján kalkulálva. Korábban nem számoltak be FRAX segítségével mért osteoporoticus törések valószínűségéről PsA-s kohorszban. Valószínűségi eredményeink összhangban vannak azon vizsgálatokkal, melyben elsődleges végpontként az osteoporoticus törések vizsgálata során a felismert pathologiás törések gyakoribb előfordulása és a minden törés típus magasabb kockázata került leírásra [62, 74-75]. Egy spanyol keresztmetszeti vizsgálatban postmenopausás PsA-s betegek esetén az osteoporoticus törések magasabb incidenciáját találták [66]. Egy brazil vizsgálat szerint a hosszabb betegségfennállás prediktora a kis erőbehatásra bekövetkező töréseknek [65]. Ugyanakkor egy olasz tanulmányban nem találtak szignifikáns különbséget az osteoporoticus törések prevalenciájában a beteg és kontrollcsoport között [76].

Az osteoporoticus törések 10 éves valószínűségének ismert hajlamosító tényezői (pl. kor, és csontsűrűség) mellett eredményeink alátámasztják, hogy PsA-ban a magas betegségaktivitás (DAS28) szintén figyelemre méltó kockázati tényező. A törési kockázat meghatározására szolgáló FRAX és a distalis radius volumetriás BMD értéke kitűnő alternatíva, mikor a femurnyak BMD mérése nem kivitelezhető, ahogy beteganyagunkban is látható volt egy beteg esetében kétoldali csípőízületi totál endoprotézis miatt.

Habár beteganyagunkban a femurnyak területi BMD-értéke alapján azonosítottuk az osteoporoticus betegeket, a distalis radius volumetriás BMD értéke alapján szignifikánsan több beteg esetében találtunk alacsony denzitásértékeket (34% és 88%, $p<0,001$). A gyártó a T-score értékeket a német referenciapopulációhoz adta meg mindkét módszer esetén, melyben Marshall és mtsai az egységesség hiányosságaira hívta fel a figyelmet [77].

A FRAX algoritmus alkalmazásával történő törési kockázat meghatározásával több beteg esetében indulhat antiporotikus kezelés a femurnyak területi BMD kizárólagos méréseihez képest (n=8 és n=6). Azok a betegek, akik esetében magas a törési kockázat 10 éves valószínűsége, szám szerint ≥ 20% (n=8) és ≥ 3% (n=1), ezen esetekben a distalis radius volumetriás BMD értéke alapján is osteoporosist találtunk. Emellett szignifikáns eltérés volt látható a kohorsz jelentős hányadában (n=28, 24%), ahol a FRAX nem érte az intervenciós értéket, de osteoporosis igazolható volt. A FRAX számolásához opcionálisan a femurnyak területi BMD értéke ajánlott. Klinikai alkalmazhatósága a magas törési kockázattal rendelkező betegek azonosításában tovább nőhet azon esetekben, ahol a volumetriás BMD értékek és a PsA, mint másodlagos kockázati tényezők alkalmazása is részét képezi a törési kockázat kiszámításának.

Valószínűségi eredményeink összhangban vannak azon vizsgálatokkal, melyben elsődleges végpontként az osteoporoticus törések vizsgálata során felismert pathologiás törések gyakoribb előfordulása és minden töréstípus magasabb kockázata került leírásra.

A FRAX algoritmus 40 és 90 éves kor közötti populációra alkalmazható, tekintettel erre a korlátozó tényezőre, fiatal betegcsoport törési kockázatának elemzésére nem használható. A 40 évnél fiatalabb PsA-s betegek (n=18) között, 3 esetben (17%) a femurnyak areal BMD értéke, 16 esetben (89%) pedig a distalis radius volumetriás BMD értéke alapján igazolódott csökkent csontdenzitás (T-score ≤ -1,0). Megfigyeléseink szerint a volumetriás BMD értékek alapján hatékonyabban igazolható a megnövekedett törési kockázat, és már fiatalabb korban azonnali intervencióval a törési kockázat csökkentésére ad lehetőséget. Az osteoporosis valós terhe az területi csontdenzitás egyedüli értékelésével alulreprezentált lehet.

Bár jelen vizsgálatunk keretein túlmutat, érdemes lenne megvizsgálni a diagnosztikában alkalmazott képalkotó vizsgálatok, mint ultrahang, vagy MR használhatóságát a PsA súlyosságának megítélésében [78-81].

A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő abban az esetben nyújt támogatást az osteoporosis gyógyszeres kezelésében, amennyiben a T-score a WHO klasszifikáció szerint osteoporosisnak megfelel (T-score ≤ -2,5) vagy amennyiben a FRAX számolása során észlelt csípőtáji és major osteoporoticus törések 10 éves valószínűsége rendre ≥3% és ≥20%. Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy számos osteoporosisos vagy osteopeniás beteg esetében lenne szükséges törési kockázatot csökkentő intervenciós kezelés, mely a területi BMD kizárólagos mérése miatt, illetve a FRAX kalkulálásának hiányában elmarad.

A csontturnover vizsgált markerei a kontrollcsoporthoz viszonyítva szignifikánsan magasabbak voltak, mely a PsA populáció gyorsabb csontanyagcseréjére utal. Ezt az eredményt egy korábbi vizsgálat támasztja alá [82]. Grisar és mtsai az egészséges kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb CTx-szinteket mértek a PsA csoportban [67]. Szentpétery és mtsai a vizsgált csontanyagcsere markerek és a kézen mért BMD értékek között talált összefüggést [83]. Borman és mtsai vizsgálataiban az arthritis fennállási ideje és a CTx-szintek között talált kapcsolatot, azonban nem volt különbség a csontanyagcsere markereiben arthritis megléte vagy hiánya esetén [57]. Emellett vizsgálatainkban nem találtunk összefüggést a csontanyagcsere markerei és egyéb vizsgált paraméter között. A csontmarkerek eredményeivel kapcsolatos ellentmondásokat számos vizsgálatban közölték, melyet Jadon és mtsai foglalt össze [84].

A vizsgálati csoportunkban észlelt D hypovitaminosis összhangban van a korábban közölt eredményekkel [82, 85-87]. Ugyanakkor, egy korábbi vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a D-vitamin szintekben a PsA-ban szenvedő vagy ízületi érintettséggel nem járó psoriasisos betegek esetén, míg egy másik vizsgálat a betegségaktivitás és a D-vitaminszint kapcsolatának hiányosságára hívta fel a figyelmet. A PsA-ban szenvedő betegek körében észlelhető D-hypovitaminosis magasabb kockázatának hátterében feltehetően a betegség korlátozó természete áll. Emiatt a beteg fizikai aktivitásában korlátozott részben az ízületi

érintettség és gyengeség miatt, illetve a bőrtünetekből adódó érzelmi és mentális teher miatt a szabadlevegős tevékenységek is limitáltak.

Habár vizsgálati csoportunk esetén a korrelációs analízis nem támasztotta alá, a D-hypovitaminosis, a gyorsult turnover és a csökkent BMD valószínűleg közrejátszanak a megnövekedett törési kockázat kialakulásában, ebben a betegpopulációban.

A vizsgálatban részvevő nagyobb esetszám következtében az eredményeink statisztikai ereje még jelentősebb lenne, ennek ellenére nagyobb 10 évre vonatkoztatott törési kockázatot és a D-hypovitaminosis megnövekedett prevalenciáját találtuk a PsA kohorszban alacsony csontdenzitás és gyorsult csont turnover mellett; továbbá a vizsgálatunk eset-kontroll felépítése az eredményeket zavaró kockázatokat kedvezően csökkenti.

Bár validálás szükségszerű lenne, a volumetriás BMD mérése a hagyományos DEXA alapú denzitásméréssel és a FRAX alkalmazásával kiegészítve könnyen alkalmazhatók PsA-s betegeken, illetve költséghatékony módszer az alacsony denzitású betegek azonosítására. A magas kockázattal rendelkező betegek korai felismerése, kezelése és követése jelentős segítséget nyújthat az osteoporoticus törésekkel járó teher csökkentésében a PsA populációban.

VII. Új megállapítások

1. PsA-ban szenvedő férfiak esetében szignifikánsan alacsonyabb a 25-hidroxi-D-vitamin szintje, továbbá, hogy statisztikailag szignifikánsan gyakoribb a D-hypovitaminosis.

2. A csontanyagcsere markerek vizsgálata során azt találtuk, hogy a vizsgált PsA kohorszban jelentősen fokozott a csontturnover.

3. A területi és volumetriás BMD értékek összehasonlítása során az eredmények között statisztikailag szignifikáns kapcsolatot találtunk, a vizsgált PsA betegcsoportban a betegségaktivitás a major osteoporoticus törések 10 éves valószínűségének független prediktora volt, valamint a volumetriás BMD hatékonyabb módszer az alacsony denzitás felismerésében.

4. A FRAX algoritmus alapján kalkulálva PsA-s betegeink esetében szignifikánsan nagyobb volt a major és a csípőtáji törések 10 éves valószínűsége. Korábban nem számoltak be FRAX segítségével mért osteoporoticus törések valószínűségéről PsA-s kohorszban.

VIII. Összefoglalás

A csontanyagcsere károsodott szabályozásának eredményeképpen létrejött skeletalis manifesztációk jellegzetesek arthritis psoriaticában (PsA). Ismert, hogy a D-vitamin nemcsak a csontanyagcsere szabályozásában, hanem számos autoimmun és immunmediált betegségben, pl PsA-ban is immunmoduláns hatással rendelkezik. Célunk volt meghatározni a D-hypovitaminosis prevalenciáját naiv, de novo arthritis psoriaticában szenvedő férfiak esetében, továbbá a területi és a volumetriás BMD, a törési kockázat, D-vitamin státusz, csontanyagcsere markerek összefüggését a betegséget jellemző paraméterekkel.

Munkánk során meghatároztuk a 25-hidroxi-D-vitamin (25OHD), a parathormon (PTH), az osteocalcin (OC) és az I-es típusú kollagén C-termialis telopeptid (CTx) szinteket, a lumbalis és a femurnyak csontdenzitását 53 PsA-ban szenvedő férfibeteg és kor és nem szerint illesztett kontrollszemélyek esetén.

Megvizsgáltuk továbbá 118 PsA-s beteg esetében a lumbalis gerinc és a femurnyak területi és a distalis radius volumetriás csontdenzitását, a major és csípőtáji törések 10 éves valószínűségét a FRAX kalkulátor segítségével, illetve a csontanyagcsere jellemzésére szolgáló markereket és a betegségek aktivitását. Vizsgálataink keresztmetszeti, eset-kontroll tanulmányok voltak.

Eredményeink alapján megállapítást nyert, hogy a PsA-ban szenvedő férfiaknak szignifikánsan alacsonyabb a 25-hidroxi-D-vitamin szintje, illetve szignifikánsan nagyobb esélyük van D-hypovitaminosisra.

Továbbá megmutattuk, hogy a vizsgált PsA kohorszban a betegségaktivitás a major osteoporoticus és a csípőtáji törések független prediktora, illetve az alacsony csontdenzitás igazolásában a területi és volumetriás BMD mérésekkel való kiegészítés hatékonysága kiemelkedő.

IX. Summary

Vitamin D is known to be important in the well-being of the musculoskeletal and the immune system. Furthermore, skeletal manifestations, as a consequence of dysregulated bone metabolism, are characteristic in psoriatic arthritis (PsA). The aim of our case and age-matched control studies was two fold, firstly to determine the prevalence of hypovitaminosis D in a well defined treatment naiv, de novo PsA male cohort (n=53) and secondly to characterize bone metabolism in another larger PsA cohort (n=118). Femur neck and lumbar spine bone mineral density using DXA methodology, measurement of markers of bone turnover (osteocalcin, P1NP and CTx), PTH and 25 hydroxyvitamin D and disease activity scores (DAS28 and PASI) were studied in both cohorts, additionally, volumetric BMD measurements, using pQCT, and the administration of the FRAX questionnaire was executed in the larger cohort of 118 participants.

Significantly lower 25-hydroxyvitamin D levels and significantly increased odds for suffering from hypovitaminosis D was observed in both the PsA cohorts.

Disease activity (DAS28) was an independent predictor of the 10 year probability of major osteoporotic and hip fractures, and volumetric BMD measurements out performed areal BMD in identifying those with low bone mineral density. Although not a tool designed for routine diagnostics, volumetric BMD measurements showed better efficacy in screening patients with non-normal bone mineral density, those that would benefit best upon timely initiation of preventive or therapeutic interventions.

X. Irodalomjegyzék

X.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P (2006) Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. Clin Dermatol 24:438–447
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. N Engl J Med. 2017; 376(10):957–70.
3. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:234–50.
4. Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2016;28:66–75.
5. Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS (1978) Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. Mayo Clin Proc 53:511–508
6. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE (2000) The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmstead County, Minnesota, USA, 1982–1991. J Rheumatol 27:1247–1250
7. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251–265.e19.
8. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. Q J Med. 1987;62(238):127–41.
9. Henseler T, Christophers E (1985) Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 13:450–456

10. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, Bordas X, Smandia JA (2002) Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. J Am Acad Dermatol 46:867-873
11. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM (2003) Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford) 42:778–783
12. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, Stern RS, Feldman SR, Rolstad T (2005) Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol 53:573
13. Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P (2005) Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 64:ii14–ii17
14. Mease PJ, Goffe BS (2005) Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 52:1–19
15. J M Moll, V Wright: Psoriatic arthritis. Review Semin Arthritis Rheum 1973;3(1):55-78.
16. Kim Wervers, Jolanda J Luime, Ilja Tchetverikov, Andreas H Gerards, Marc R Kok, Cathelijne W Y Appels, Wiebo L van der Graaff, Johannes H L M van Groenendael, Lindy-Anne Korswagen, Josien J Veris-van Dieren: Comparison of disease activity measures in early psoriatic arthritis in usual care; Rheumatology, Volume 58, Issue 12, December 2019, Pages 2251–2259
17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54:2665–73.

18. NIH Consensus Development Panel on. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy JAMA. 2001; 285(6):785–95.
19. Gyulai R, Kiss Csaba Gy: (2006) Klinikai immunológia – Szervspecifikus autoimmun betegségek és autoimmun jelenségekkel járó egyéb kórképek: Psoriasis – arthritis psoriatica; 350-356; Medicina Kiadó, Budapest
20. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2016;46:174–82.
21. Colman EG, Food and Drug Administration. The Food and Drug Administration's osteoporosis guidance document: past, present, and future. J Bone Miner Res. 2003;18(6):1125–8.
22. Kanis JA. The incidence of hip fracture in Europe. Osteoporos Int. 1993;3:10–5.
23. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994;9:1137–41.
24. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization. WHO Technical Report Series; 1994. p. 843.
25. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. J Clin Densitom. 2008;11:123–62.
26. Juhasz B, Gulyas K, Horvath A, Petho Z, Bhattoa HP, Vancsa A, et al. Comparison of peripheral quantitative computed tomography forearm bone density versus DXA in rheumatoid arthritis patients and controls. Osteoporos Int. 2017;28:1271–7.

27. Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Pethő Z, Hamar A, Czókolyová M, et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. Arthritis Res Ther. 2019;21:274.
28. FRAX® Fracture Risk Assessment Tool. https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/. Accessed 25 Nov 2020.
29. Omdahl JL, Garry PJ, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS (1982) Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. Am J Clin Nutr 36:1225–1233
30. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J (1992) Bone density parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. BMJ 305:273–277
31. Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM (1995) Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res 10:1177–1784
32. McAuley KA, Jones S, Lewis-Barned NJ, Manning P, Goulding A (1997) Low vitamin D status is common among elderly Dunedin women. N Z Med J 110:275–277
33. Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF (1982) Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D3. Science 215:1403–1405
34. Clemens TL, Garrett KP, Zhou XY, Pike JW, Haussler MR, Dempster DW (1988) Immunocytochemical localization of the 1,25-dihydroxyvitamin-D3 receptor in target cells. Endocrinology 122:1224–1230
35. HausslerMR,Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, Dominguez CE, Jurutka PW (1998) The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Miner Res 13:325–349
36. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M (2001) Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase. J Clin Endocrinol Metab 86:888–894

37. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM (1983) Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab 57:1308–1310
38. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ,Manolagas SC (1983) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science 221:1181–1183
39. Huckins D, Felson DT, Holick M (1990) Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: a pilot study. Arthritis Rheum 33:1723–1727
40. Dubertret L, Wallach D, Souteyrand P, Perussel M, Kalis B, Meynadier J, Chevrant-Breton J, Beylot C, Bazex JA, Jurgensen HJ (1992) Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris: a randomized, doubleblind, right/left comparative, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 27:983–988
41. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R (2005) Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev 26:662–687
42. Nieves J, Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R (1994) High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. Neurology 44:1687–1692
43. Merlino LA, Curtis J,Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG (2004) Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa women's health study. Arthritis Rheum 50:72–77
44. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I (2011) Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications. Am J Clin Pathol 135:429–433
45. Bhattoa HP, Nagy E, More C, Kappelmayer J, Balogh A, Kalina E, Antal-Szalmas P (2013) Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to

bone metabolism in healthy Hungarianmen over 50 years of age. The HunMen study. Osteoporos Int 24:179–186

46. Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38:44–48.
47. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P. Calin a. a new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286–91.
48. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978;157:238–44.
49. http://www.4s-dawn.com/DAS28/
50. ©Matteo & Michela Corti, 2009-2019 http://pasi.corti.li
51. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int 16:713–716
52. Westergren A. Diagnostic tests: the erythrocyte sedimentation rate range and limitations of the technique. Triangle; The Sandoz Journal of Medical Science. 1957;3:20–5.
53. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H (2006) Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 54: 2665–2673
54. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman CA, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S (2012) Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. J Am Acad Dermatol 67:931–938

55. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Raya-Alvarez E, Arias-Santiago S (2013) Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. J Am Acad Dermatol 69:938–946
56. Del Puente A, Esposito A, Parisi A, Atteno M, Montalbano S, Vitiello M, Esposito C, Bertolini N, Foglia F, Costa L, Scarpa R (2012) Osteoporosis and psoriatic arthritis. J Rheumatol 89:36–38
57. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H (2008) Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 27:443–447
58. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA (2011) Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. Int J Dermatol 50:30–35 Osteoporos Int (2015) 26:1965–1970 1969
59. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Filipponi P, Marcolongo R (2001) Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 28:138–143
60. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL (2011) Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 13:R16
61. Holick MF (1994) Vitamin D—new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 60:619–630
62. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. J Am Acad Dermatol. 2017;76:1045–1053.e3.

63. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. Int J Dermatol. 2011;50:30–5.
64. Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC, Mease PJ, Greenberg JD, Kremer JM, et al. Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. J Rheumatol. 2010;37:2566–72.
65. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gómez-Vaquero C. Bone involvement in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2002;29:1108–9.
66. Riesco M, Manzano F, Font P, García A, Nolla JM. Osteoporosis in psoriatic arthritis: an assessment of densitometry and fragility fractures. Clin Rheumatol. 2013;32:1799–804.
67. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozcszuk W, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. J Rheumatol. 2002;29:1430–6.
68. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2002;61:1007–11.
69. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, et al. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. J Dermatol. 2014;41:783–7.
70. Dheda K, Cassim B, Patel N, Mody GM. A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers. Clin Rheumatol. 2004;23:89.

71. Cortet B, Trouvé MH, Flipo RM. Bone involvement in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2002;29:1107–8.

72. Busquets N, Vaquero CG, Moreno JR, Vilaseca DR, Narváez J, Carmona L, Nolla JM. Bone mineral density status and frequency of osteoporosis and clinical fractures in 155 patients with psoriatic arthritis followed in a university hospital. Reumatol Clin. 2014;10:89–93.

73. Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G. Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity. Ann Rheum Dis. 2014;73:2022–8.

74. Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population based study. Ann Rheum Dis. 2017;76:882–5.

75. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. J Bone Miner Res. 2007;22:465–75

76. Del Puente A, Esposito A, Costa L, Benigno C, Del Puente A, Foglia F, et al. Fragility fractures in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2015;93:36–9.

77. Marshall LM, Lang TF, Lambert LC, Zmuda JM, Ensrud KE, Orwoll ES. Osteoporotic fractures in men (MrOS) research group. Dimensions and volumetric BMD of the proximal femur and their relation to age among older U.S. men. J Bone Miner Res. 2006;21:1197–206.

78. Razek AA, Fouda NS, Elmetwaley N, Elbogdady E. Sonography of the knee joint. J Ultrasound. 2009;12(2):53–60.

79. Razek AA, El-Basyouni SR. Ultrasound of knee osteoarthritis: interobserver agreement and correlation with Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(4):997–1001.
80. Razek AAKA, Ashmalla GA. Assessment of paraspinal neurogenic tumors with diffusion-weighted MR imaging. Eur Spine J. 2018;27(4):841–6.
81. Razek AAKA, Sherif FM. Diagnostic accuracy of diffusion tensor imaging in differentiating malignant from benign compressed vertebrae. Neuroradiology. 2019;61(11):1291–6.
82. Petho Z, Kulcsar-Jakab E, Kalina E, Balogh A, Pusztai A, Gulyas K, et al. Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. Osteoporos Int. 2015;26:1965–70.
83. Szentpetery A, McKenna MJ, Murray BF, Ng CT, Brady JJ, Morrin M, et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2013;40:653–62.
84. Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, Lindsay MA, Korendowych E, Sengupta R. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthropathy. J Rheumatol. 2015;42:21–30.
85. Touma Z, Eder L, Zisman D, Feld J, Chandran V, Rosen CF, et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:1440–7.
86. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Raya-Alvarez E, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. J Am Acad Dermatol. 2013;69:938–46.

87. Kincse G, Bhattoa PH, Herédi E, Varga J, Szegedi A, Kéri J, Gaál J. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. J Dermatol. 2015;42:679–84.

X.2. Saját közlemények jegyzéke

1. **Pethő, Z.**, Kalina, E., Pap, Z., Hódosi, K., Falcsik, R., Balogh, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H.: Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: a case control study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 22 (1), 1-9, 2021.
2. Szekanecz, Z., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H.: A diabetes mellitus és a csontanyagcsere összefüggései. *Metabolizmus.* 17 (3), 206-212, 2020.
3. Szekanecz, Z., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H.: A diabetes mellitus és a csontanyagcsere összefüggései. *Mozgásszervi Továbbk. Szle.* 3 (3), 102-108, 2020.
4. Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pusztai, A., Szentpétery, Á., **Pethő, Z.**, Váncsa, A., Bodnár, N., Csomor, P., Hamar, A., Bodoki, L., Bhattoa, H., Juhász, B., Nagy, Z., Hódosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szántó, S.: Effects of 1-year anti-TNF- therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 39 (1), 167-175, 2020.
5. Szekanecz, Z., Raterman, H., **Pethő, Z.**, Lems, W.: Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. *Arthritis Res. Ther.* 21 (1), 1-10, 2019.
6. Horváth, Á., Végh, E., Pusztai, A., **Pethő, Z.**, Hamar, A., Czókolyová, M., Bhattoa, H., 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.

7. Andrássy, L., Gomez, I., Horváth, Á., Gulyás, K., **Pethő, Z.,** Juhász, B., Bhattoa, H., 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.
8. **Pethő, Z.**: A paracetamol/tramadol kombináció helye a fájdalomcsillapításban. *Magyar Reumatol.* 58 143-146, 2017.
9. Juhász, B., Gulyás, K., Horváth, Á., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H., Váncsa, 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.
10. Szentpétery, Á., Horváth, Á., Gulyás, K., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H., 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.
11. Jakab, É., Kalina, E., **Pethő, Z.**, Pap, Z., Balogh, Á., Grant, W., Bhattoa, H.: Standardizing 25-hydroxyvitamin D data from the HunMen cohort. *Osteoporosis Int.* 28 (5), 1653-1657, 2017.
12. **Pethő, Z.**, Szamosi, S.: Stiff-person syndroma és spondylitis ankylopoetica társulása: esetbemutatás. *Magyar Reumatol.* 58 174, 2017.
13. **Pethő, Z.**, Pusztai, A., Szamosi, S., Szántó, S., Szekanecz, Z., Bhattoa, H.: Csontanyagcsere vizsgálata arthritis psoriaticában. *Magyar Reumatol.* 57 178, 2016.
14. Szamosi, S., Horváth, Á., **Pethő, Z.**, Szabó, Z., Szántó, S., Szűcs, G., Végh, E., Szekanecz, Z.: Pulmonális eltérések előfordulás rheumatoid arthritises beteganyagunkban. *Magyar Reumatol.* 57 182, 2016.

15. Szabó, Z., **Pethő, Z.**, Szekanecz, Z.: Akcelerált nodulosissal szövődött rheumatoid arthritis kezelésének nehézségei. *Magyar Reumatol.* 56 159, 2015.
16. Jakab, É., **Pethő, Z.**, Pap, Z., Kalina, E., Földesi, R., Balogh, Á., Antal-Szalmás, P., Bhattoa, H.: Cystatin C as a potential predictor of osteoprotegerin levels in healthy men, a cross-sectional, observational study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 16 (277), 1-7, 2015.
17. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Kalina, E., Balogh, Á., Pusztai, A., Gulyás, K., Horváth, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H.: D-vitamin ellátottság arthritis psoriaticában szenvedő férfiakban. *Magyar Reumatol.* 56 154, 2015.
18. Horváth, Á., Máténé Pusztai, A., Gulyás, K., Váncsa, A., Végh, E., Bodnár, N., Csomor, P., **Pethő, Z.**, Juhász, B., Szentpétery, Á., Szamosi, S., Bhattoa, H., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Szekanecz, Z.: Effects of anti-TNF therapy on markers of bone homeostasis in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 74 (Suppl.), A37, 2015.
19. Horváth, Á., Pusztai, A., Gulyás, K., Végh, E., Bodnár, N., **Pethő, Z.**, Szamosi, S., Bhattoa, H., Váncsa, A., Csomor, P., Juhász, B., Szentpétery, Á., Szántó, S., Szűcs, G., Nagy, Z., Szekanecz, Z.: TNF-gátló terápia hatása a csonthomeostasisra rheumatoid arthritisben és spondylitis ankylopoeticában. *Magyar Reumatol.* 56 142, 2015.
20. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Kalina, E., Balogh, Á., Pusztai, A., Gulyás, K., Horváth, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H.: Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. *Osteoporosis Int.* 26 (7), 1965-1970, 2015.
21. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Onyeka, U., Molnár, Z., Kalina, E., Balogh, Á., Paragh, G., Antal-Szalmás, P., Káplár, M., Bhattoa, H.: Az országspecifikus FRAX-algoritmus

által meghatározott 10 éves csípő- és major osteoporoticus törések valószínűségének vizsgálata 2-es típusú diabeteses férfiak csoportjában. *LAM KID.* 4 (4), 155-161, 2014.

22. Molnár, Z., Wamwaki, J., **Pethő, Z.**, Kalina, E., Földesi, R., Balogh, Á., Antal-Szalmás, P., Bhattoa, H.: Szklerosztinszint meghatározás egészséges férfiakban. *LAM KID.* 4 (2), 63-68, 2014.
23. **Pethő, Z.**, Szekanecz, Z., Szűcs, G., Ladányi, L., Szamosi, S.: Időskori rheumatoid arthritis, paraneoplasia. *Magyar Reumatol.* 54 167, 2013.
24. Szekanecz, Z., Váncsa, 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.
25. **Pethő, Z.**, Szabó, Z., Brugós, L., Nemes, Z., Szöllősi, Z., Sándor, Z., Pápay, Z., Szekanecz, Z.: Mellkasi lágyrésztumor: rheumatoid csomó? esetismertetés. *Magyar Reumatol.* 49 172, 2008.

https://tudoster.idea.unideb.hu

XI. Tárgyszavak, keywords

- arthritis psoriatica, csontturnover, területi és volumetriás denzitás, törési kockázat, betegségaktivitás, D-vitamin, prevenció
- psoriatic arthritis, bone turnover, areal and volumetric bone mineral density, fracture risk, disease activity, vitamin-D, prevention

XII. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, **Dr. Bhattoa Harjit Pal**-nak, aki az elmúlt évek alatt az adatok gyűjtésében, a munka megtervezésében és technikai kivitelezésében, az eredmények értékelésében, illetve a disszertáció elkészítésében is szakmai segítséget nyújtott.

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

Szeretnék köszönetet mondani a Reumatológiai Tanszék vezetőjének, **Szekanecz Zoltán Professzor Úrnak**, aki amellett, hogy lehetőséget adott a tudományos munka kivitelezésére, mindennemű tudományos célom megvalósulására, példaértékű felkészültségével, lendületességével mindennapos motivációt adott a szakmai tapasztalataim megalapozásához.

Szeretném megköszönni a **Reumatológiai Tanszék** minden dolgozójának a támogatást, az adatgyűjtés megszervezésében nyújtott segítséget. Szeretnék köszönetet mondani Dr. Szamosi Szilvia Tanárnőnek, akinek a gyógyítás, a tudomány, a folyamatos fejlődés és a család iránti elköteleződése példaértékű számomra.

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 családomnak, barátaimnak és mindenekelőtt lányaimnak a nélkülözhetetlen támogatást, segítséget, szeretetet.

XIII. Függelék

Az értekezés alapjául szolgáló, impakt faktorral rendelkező saját publikációk gyűjteménye:

1. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Kalina, E., Balogh, Á., Pusztai, A., Gulyás, K., Horváth, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H.: Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. *Osteoporosis Int.* 26 (7), 1965-1970, 2015.
2. **Pethő, Z.**, Kalina, E., Pap, Z., Hódosi, K., Falcsik, R., Balogh, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H.: Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: a case control study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 22 (1), 1-9, 2021.

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/197/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pethő Zsófia
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Pethő, Z.**, Kalina, E., Pap, Z., Hódosi, K., Falcsik, R., Balogh, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H. P.: Characterization of bone metabolism in hungarian psoriatic arthritis patients: a case control study.
   BMC Musculoskelet. Disord. 22 (1), 1-9, 2021.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-03952-z
   IF: 1.879 (2019)

2. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Kalina, E., Balogh, Á., 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

További közlemények

3. Hamar, A. B., Szekanecz, Z., 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. [Epub ahead of print], 2021.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05871-0
   IF: 3.864 (2019)

4. Szekanecz, Z., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H. P.: A diabetes mellitus és a csontanyagcsere összefüggései.
   Metabolizmus. 18 (3), 226-231, 2020.

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *

5. Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pusztai, A., Szentpétery, Á., **Pethő, Z.**, Váncsa, 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-α 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: 2.394 (2019)

6. Szekanecz, Z., Raterman, H. G., **Pethő, Z.**, Lems, W. F.: Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis.
Arthritis Res. Ther. 21 (1), 1-10, 2019.
DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1805-7
IF: 4.103

7. Horváth, Á., Végh, E., 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

8. Andrássy, 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

9. **Pethő, Z.**: A paracetamol/tramadol kombináció helye a fájdalomcsillapításban.
Magyar Reumatol. 58, 143-146, 2017.

10. Juhász, B., Gulyás, K., Horváth, Á., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H. P., Váncsa, 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

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *

11. 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

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

12. Jakab, É., Kalina, E., **Pethő, Z.**, Pap, Z., Balogh, Á., Grant, W. B., Bhattoa, H. P.: Standardizing 25-hydroxyvitamin D data from the HunMen cohort.
Osteoporosis Int. 28 (5), 1653-1657, 2017.
DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3924-4
IF: 3.856

13. Jakab, É., **Pethő, Z.**, Pap, Z., Kalina, E., Földesi, R., Balogh, Á., Antal-Szalmás, P., Bhattoa, H. P.: Cystatin C as a potential predictor of osteoprotegerin levels in healthy men, a cross-sectional, observational study.
BMC Musculoskelet. Disord. 16 (277), 1-7, 2015.
DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0684-1
IF: 1.684

14. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Onyeka, U., Molnár, Z., Kalina, E., Balogh, Á., Paragh, G., Antal-Szalmás, P., Káplár, M., Bhattoa, H. P.: Az országspecifikus FRAX-algoritmus által meghatározott 10 éves csípő- és major osteoporoticus törések valószínűségének vizsgálata 2-es típusú diabeteses férfiak csoportjában.
LAM KID. 4 (4), 155-161, 2014.

15. Molnár, Z., Wamwaki, J., **Pethő, Z.**, Kalina, E., Földesi, R., Balogh, Á., Antal-Szalmás, P., Bhattoa, H. P.: Szklerosztinszint meghatározás egészséges férfiakban.
LAM KID. 4 (2), 63-68, 2014.

16. Szekanecz, Z., Váncsa, 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.

17. **Pethő, Z.**, Szabó, Z., Brugós, L., Nemes, Z., Szöllősi, Z., Sándor, Z., Pápay, Z., Szekanecz, Z.: Mellkasi lágyrésztumor: rheumatoid csomó? : esetismertetés.
Magyar Reumatol. 49, 172, 2008.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 40,005
A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,324

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *

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

Debrecen, 2021.04.15.