

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A kvantitatív CT alkalmazhatósága a gyulladásos
csontvesztés vizsgálatában**

Dr. Juhász Balázs Attila

Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

A KVANTITATÍV CT ALKALMAZHATÓSÁGA A GYULLADÁSOS CSONTVESZTÉS VIZSGÁLATÁBAN

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

Írta: Dr. Juhász Balázs Attila okleveles általános orvos

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

Témavezető: Prof. Dr. Szekanez Zoltán, MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Jakab Attila, PhD
Dr. Maráz Anikó, PhD

A doktori szigorlat helyszíne, időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet "B" épület Tárgyaló;
2025. március 3., 11:30.

Az értekezés bírálói:

Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Nagy Zsolt, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, MTA doktora
tagok: Dr. Griger Zoltán, PhD
Dr. Nagy Zsolt, PhD
Prof. Dr. Jakab Attila, PhD
Dr. Maráz Anikó, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet "A" épület Tanterem;
2025. március 3., 13:00.

1. Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) és spondylitis ankylopoetica (SPA) generalizált osteoporosissal (OP) társulnak, valamint lokális gyulladással csont resorptioval és/vagy képződéssel járnak. A gyulladással csontresorptióért felelős fő molekuláris útvonalak pro-inflammatorikus citokineket (tumor necrosis faktor α [TNF- α], interleukin 1 [IL-1], IL-6, IL-17), valamint a Receptor Aktivátor Nukleáris Faktor κ B (RANK)-RANK ligand (RANKL) rendszert foglalják magukba. A TNF- α ebben a vonatkozásban kiemelt jelentőségű. A TNF- α közvetlen úton is osteoclast funkciót indít el. Emellett indirekt csontbontást idéz elő, mivel stimulálja a Dickkopf-1 (DKK-1) és a sclerostin (SOST) termelődését. A DKK-1 és SOST osteoblastokban gátolják a Wingless protein (Wnt)- β -catenin útvonalat, és ezáltal a csontképzést. A TNF- α és más citokinek hatásának közvetett bizonyítéka az is, hogy klinikai vizsgálatokban a TNF- α blokkolók gátolták a csontdestrukciót és csökkentették a radiológiai progressziót RA-ban és kisebb mértékben SPA-ban is. A lokális csont anyagcserére történő hatáson túl, az anti-TNF terápiák az RA-ban és SPA-ban kialakuló generalizált OP kialakulására és progressziójára szintén hatással vannak. A csont státusz javulása összefüggésben lehet a szisztémás gyulladás és betegségaktivitás elnyomásával ezekben az arthritisekben.

A RA jellemző tulajdonsága a kéz csontjaiban kialakuló lokális osteoporosis (csonterosio). RA-ban a kéz csontsűrűsége (bone mineral density; BMD) korrelál a csigolya és csípő BMD-vel és a generalizált OP-sal is. Ezenkívül a kéz csontjainak OP-a kisízületi eróziók kialakulásával jár együtt. A kéz BMD előre jelzi a később kialakuló ízületi károsodást.

A RA-ban és SPA-ban szenvedő betegek 60-70%-ában jelenik meg generalizált csontvesztés a lumbalis (L) csigolyák és/vagy a combnyak területén. Mindkét kórképben megnövekszik a csigolya- és csípőtáji törés kockázata. Ebben a hagyományos kockázati tényezőkön (pl. női nem, postmenopauzális állapot, alacsony D-vitamin szint, fizikai inaktivitás) túl a szisztémás gyulladás és a fent említett gyulladással mediátorok vesznek részt.

A BMD-t hagyományosan kettős energiájú röntgen abszorpciometriával (dual-energy X-ray absorptiometry; DXA) mérjük. A kvantitatív computer tomographia (QCT) a csont mikroarchitektúrájának, továbbá a különböző alkotóelemeinek, így a kortikális és trabekuláris csont elkülönített vizsgálatára alkalmas eszköz. Míg a DXA területi (areális) BMD, illetve Trabecular Bone Score (TBS) meghatározására alkalmas, a QCT térfogati (volumetriás) BMD-t képes mérni. A QCT-t általában a L csigolyák és a csípőtáj csontsűrűségének felmérésére használják. A perifériás QCT a végtagok (alkar, lábszár) csontstátuszát határozza meg.

Viszonylag kevés vizsgálatot végeztek, melyekben RA betegeket vizsgáltak QCT-vel. Felder és mtsai a kortikoszteroidok (KS) kortikális és trabekuláris csontra kifejtett hatását vizsgálták QCT-vel posztmenopauzában lévő RA-s nőbetegeken. Saario és mtsai RA-ban a KS trabekuláris csontra gyakorolt káros hatásáról számoltak be. Eser és mtsai kóros csontgeometriát találtak RA-ban a QCT vizsgálat során. Végül Zhu és mtsai a csontdenzitás és mikroarchitektúra közötti kapcsolatot mérték fel összehasonlítva az axiális és perifériás régiókat. Vizsgálatukban a L csigolyákat és combnyakat DXA-val, míg a disztális rádiust és a második kézközépcsont fejecset perifériás QCT-vel mérték. Néhány vizsgálat QCT-vel SPA-ban is történt, melyek szintén megerősítették a gyulladásoos csontvesztést ebben a kórképben.

2. Célkitűzések

A jelen tézisekben bemutatott munka három vizsgálat eredményeit tartalmazza. A következő fejezetekben didaktikusan mindig sorra vesszük az 1., 2. és 3. vizsgálatot.

Az első keresztmetszeti tanulmányban (továbbiakban 1. vizsgálat) RA betegeket perifériás QCT-vel vizsgáltunk. A kortikális és trabekuláris BMD, valamint a sugárgyengülés (attenuáció) értékeit összehasonlítottuk a DXA-val meghatározott L csigolya és combnyak BMD értékekkel. A QCT adatokat korreláltattuk a demográfiai adatokkal, a betegség aktivitásával, akut fázis fehérjékkel és autoantitestekkel is. Célunk volt meghatározni a QCT DXA-hoz viszonyított értékét RA betegek csontdenzitásának és csontszerkezetének felmérésében, és az autoimmunitás (pl. anti-citrullinált fehérje antitestek; ACPA) lehetséges hatásainak meghatározását a csont tulajdonságaira.

A 2. vizsgálatban, ismerve a TNF- α szerepét a lokális és generalizált csontvesztésben, a biológiai terápia csonthatásait elemeztük prospektív elrendezésben RA-ban és SPA-ban. Ehhez egy kevert betegkohorszt állítottunk össze RA-s és SPA-s betegekből. Felmértük a QCT BMD-t a biológiai kezelésben részesülő betegeknél a kezelés indítása előtt és egy év kezelést követően. Legjobb tudásunk szerint a vizsgálatunk a legelső, mely egy éves anti-TNF kezelés hatásait prospektív módon mérte fel az RA-s és SPA-s betegek csontstátuszában. Ez a tanulmány is magába foglalta a QCT, DXA vizsgálatokat, valamint a betegségaktivitás és csontbiomarker adatokat is.

A 3. vizsgálat egy nagyobb kollaborációs munka részét képezi. A budapesti Magyar Földtani és Geofizikai Intézet (MFGI; jelenleg Magyar Bányászati és Földtani Szolgálat) munkatársaival kollaborációban lézer-alapú geológiai-geofizikai módszerekkel (lézer-indukált plazma spektroszkópia; LIPS) vizsgáljuk a csontok összetételét, különös tekintettel a szervetlen összetevőkre és nyomelemekre. E kiterjedt tanulmány része volt egy összehasonlító elemzés, melyben szarvasmarha csontokon a LIPS és a QCT vizsgálatokat hasonlítottuk össze. Ebbe a disszertációba csak az általam végzett QCT eredmények kerültek bele.

3. Vizsgálati alanyok és módszerek

3.1 1. vizsgálat

3.1.1. Betegek

Összesen 57 RA nőbeteget (átlagéletkor: 52.2 ± 14.2 [23-76] év; átlagos betegségstartam: 13.2 ± 7.9 [1-40] év), akik rendszeres gondozáson vettek részt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DEKK) Reumatológiai Klinikáján, folytatólagosan válogattuk be a vizsgálatunkba (1. táblázat). Minden betegnek mérsékelt betegségaktivitása volt a vizsgálat alatt: a DAS28 átlagértéke $4,22 \pm 0,99$ [1,76-4,72] volt. Egy betegnek sem volt korábban csonttörése vagy más krónikus betegsége. A betegek által szedett átlagos kumulatív KS dózis 2,8 gramm volt. Bár a betegek 72%-a a QCT és DXA vizsgálat elvégzése időpontjáig szedett KS-t, a vizsgálat időpontjában csak 3 beteg kapott napi ≤ 10 mg KS-t. Összesen 48 beteg kapott methotrexátot (MTX; 10-20 mg/hét) és 23 beteget kezeltünk célzott terápiával. Összesen 32 korban illesztett kórházi dolgozó vagy látogató, egészséges nő (átlagéletkor: 50.6 ± 13.8 [25-63] év) képezte a kontroll csoportot (1. táblázat). Az átlagéletkor tekintetében nem volt szignifikáns különbség a betegek és kontrollok között ($p=0.068$). A kontrollcsoport tagjainak sem volt csontbetegsége, korábbi csonttörése vagy más krónikus betegsége. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedélyezési szám: 14804-2/2011/EKU) és kivitelezése a Helsinki Deklaráció szerint történt. Minden személy tájékozott beleegyezését adta a vizsgálatban való részételhez.

3.1.2. QCT és DXA vizsgálatok

A L csigolyák (L2-L4) és a combnyak BMD felmérése DXA-val (Lunar DPX-L; GE Healthcare UK, Chalfont, Egyesült Királyság), standard protokoll szerint történt. A területi BMD-t mg/cm^2 -ben fejezzük ki.

A domináns alkar ultradisztális régiójának egy szeletes QCT vizsgálatát Stratec XCT-2000 készülékkel (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Németország) végeztük (1. ábra). A radius hosszának disztális 4%-ában főleg trabekuláris csont található. A QCT képes különbséget tenni kortikális és trabekuláris csont között. A teljes, trabekuláris és kortikális BMD értékeket a QCT mg/cm^3 egységben adja meg. A képalkotáshoz 0,59 mm nagyságú

képpont (voxel) méretet használtunk. Az adatelemzést XCT6.00B software (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Németország) alkalmazásával végeztük.

3.1.3. Laboratóriumi vizsgálatok és betegségaktivitás

A szérum C-reaktív protein (CRP; mg/l) mérése kvantitatív nefelometriával (Cobas Mira Plus-Roche Diagnostics, Basel, Svájc), CRP reagens felhasználásával (Dialab, Wiener Neudorf, Ausztria) történt. Anti-CCP autoellenanyagokat a szérumból második generációs Immunscan-RA CCP2 ELISA teszt (Euro Diagnostica, Arnhem, Hollandia) használatával mutattuk ki. Az assay-eket a gyártó utasításainak megfelelően végeztük el. Az 50 U/ml-nél nagyobb koncentrációt pozitívnak tekintettünk.

A RA betegségaktivitását DAS28 kalkulátorral számítottuk ki.

3.1.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzés az SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) statisztikai software-rel végeztük. A normális eloszlású változók deskriptív adatait átlagérték \pm standard deviáció (SD) formájában fejeztük ki. A statisztikai analízist független kétmintás t-próbával végeztük el. A változók közötti korrelációt normális eloszlású minták esetén Pearson, egyébként Spearman korrelációs analízissel határoztuk meg. Kiszámoltuk ezen korrelációk R értékeit, és a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak. General Linear Model (GLM) varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk a független prediktorok meghatározására.

3.2 2. vizsgálat

3.2.1. Betegek

Összesen 40 gyulladásozó ízületi betegségben szenvedő beteget (24 RA és 16 axialis SPA) - szelektálva az anti-TNF terápia kezdetére, de nem szelektálva bármilyen korábbi kardiovaszkuláris eseményre, és osteoporózisa (T-score < -2.5) - vontunk be a vizsgálatba. Ezeket a betegeket a DEKK Reumatológiai Klinikán folyamatosan választottuk be a vizsgálatba. A teljes (RA+SPA), valamint külön-külön a RA és SPA kohorszok betegjellemzői a 2. táblázatban láthatók. A teljes kohorsz 24 nő és 16 férfi betegből állt, átlagéletkoruk a

vizsgálat idején $51,5 \pm 13,6$ (24-77) év, míg az átlagos életkor a diagnózis felállítása idején $42,1 \pm 13,5$ (17-58) év volt. Az átlagos betegségstartam $8,3 \pm 7,8$ (1-44) év volt. Az aktív betegséggel rendelkező betegeket a biológiai terápia elkezdése előtt vontuk be a vizsgálatba. Kiinduláskor az RA-s betegek átlagos DAS28 értéke $4,92 \pm 1,12$, míg az SPA-s betegek átlagos BASDAI értéke $5,66 \pm 1,33$ volt. A betegek korábban nem kaptak biológiai terápiát. Kiinduláskor minden beteg anti-TNF terápiát kezdett és ezt a kezelést egy éven át folytatta. A klinikai állapotfelmérő vizsgálatokat kiinduláskor és 12 hónapos terápiát követően végeztük el. A 24 RA beteg közül 14 beteg hetente 50 mg etanerceptet (ETN), 10 pedig kéthetente 200 mg certolizumab pegolt (CZP) kapott szubkután (SC) injekció formájában. Összesen 12 ETN-et kapó és 8 CZP-vel kezelt RA beteg a biológiai terápia mellé kombinációban MTX-ot is kapott. A többi beteget anti-TNF monoterápiával kezeltük. Mind a 16 SPA beteg hetente 50 mg ETN monoterápiát kapott SC. Összesen 8 RA-s és 1 SPA-s beteg szedett alacsony dózisu (<6 mg/nap) metilprednizolont. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedélyezési szám: 14804-2/2011/EKU) és kivitelezése a Helsink Deklaráció szerint történt. Minden személy tájékozott beleegyezését adta a vizsgálatban való részételhez.

3.2.2. Klinikai állapotfelmérés

Mindenekelőtt részletes anamnéziszfelvétel történt. Minden betegől az OP-ra és a csonttörésekre vonatkozó adatokat is rögzítettük. További klinikai felmérés –beleértve a fizikális vizsgálatot – történt beválasztáskor és 12 hónap terápiát követően.

3.2.3. QCT és DXA vizsgálatok

A vizsgálatokat pontosan a 3.1.2. fejezetben leírtak szerint végeztük.

3.2.4. Laboratóriumi vizsgálatok és betegségaktivitás

A vizsgálatokat pontosan a 3.1.3. fejezetben leírtak szerint végeztük.

3.2.5. Csont biomarkerek

A szérum kalcium (Ca; Roche Diagnostics; normálérték: 2,1-2,6 mmol/l) és foszfát (P; Roche Diagnostics; normálérték: 0,8-1,45 mmol/l); parathormon (PTH; Roche Diagnostics; normálérték: 1,6-6,9 pmol/l); össz-25-hidroxi-D3 vitamin (VITD; DiaSorin; normálérték: ≥ 75 nmol/l); oszteokalcin (OC; Roche Diagnostics; normálérték: < 41 $\mu\text{g/l}$), prokollagén 1 N-propeptid (P1NP; Roche Diagnostics; normálérték: < 75 $\mu\text{g/l}$), C-terminális kollagén telopeptid (CTX; Roche Diagnostics; normálérték: $< 0,57$ $\mu\text{g/l}$), oszteoprotegerin (OPG; Biomedica; medián: 2,7 pmol/l); SOST (Biomedica; medián: 24,14 pmol/l), DKK-1 (Biomedica; medián: 36 pmol/l), szolubilis RANKL (Ampli-sRANKL; Biomedica; medián: 0.14 pmol/l) és katepszin K (CATHK; Biomedica; medián: 8,7 pmol/l) értékeket ELISA módszerrel határoztuk meg kiinduláskor és 12 hónap kezelést követően.

3.2.6. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzést az SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) statisztikai software-rel végeztük. A normális eloszlású változók deskriptív adatait átlagérték \pm SD formájában fejeztük ki. A folyamatos változók eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel értékeltük. Minden csontra jellemző változó normál eloszlást mutat. Független és kétmintás t-próbát használtunk két csoport közti különbség megítélésére. A nominális változók összevetésére χ^2 próbát vagy Fisher-féle egzakt tesztet használtunk. A korrelációkat (R érték) Pearson analízissel határoztuk meg. Egyváltozós és többváltozós regressziós analízist alkalmaztunk a QCT-vel meghatározott BMD (független változó) és más klinikai, laboratóriumi és DXA paraméterek (független változók) közti összefüggések vizsgálatára. Ennek során meghatároztuk a két paraméter közötti korrelációkat kimutató β standardizált lineáris koefficienseket. A B (+95% CI) regressziós koefficiens független összefüggéseket jelez a függő és független változók között a változások alatt. Ismételt mérésű varianciaanalízist (RM-ANOVA) használtunk QCT BMD 12 hónapos változását befolyásoló tényezők vizsgálatára. Ebben az elemzésben a parciális η^2 a hatás mértékének indikátora, mely figyelembevételével a 0,01 érték kicsi, a 0,06 közepes, míg a 0,14 érték nagyfokú hatást jelez. Minden vizsgálatban a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.3 3. vizsgálat

3.3.1. Szarvasmarha csontminták

Összesen 5 hím szarvasmarha tibia (B1-B5) csontmintát használtunk fel. A szerves anyagokat (hús és velő) először mechanikusan, majd 1%-os hidrogén-peroxidos vízben forralva távolítottuk el a csontokból. A csontokat gyémántfűrészsel szeletekre vágtuk, majd vékony csiszolt csontszeleteket készítették elő. A polírozás száraz körülmények között történt. Először a szelet egyik oldalát políroztuk és ragasztót tettünk a mikroszkóp tárgylemezeire. Utána a másik oldalt is gondosan kipolíroztuk.

3.3.2. QCT vizsgálatok

A vizsgálatokat pontosan a 3.1.2. fejezetben leírtak szerint végeztük, hasonlóan az emberi csonthoz. A térfogati BMD-t mg/cm^3 -ben fejeztük ki.

3.3.3. LIPS vizsgálatok

Mivel a disszertációnak a LIPS eredmények nem képezik részét, a módszert részletesen nem ismertetjük. Utalunk az eredeti közleményre.

3.3.4. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzés az SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) statisztikai software-rel végeztük. A korrelációkat Pearson analízissel határoztuk meg. A vizsgálatban a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1 1. vizsgálat

4.1.1. Csontdenzitás mérése QCT és DXA módszerrel RA betegekben és kontrollokban

A perifériás QCT mérés során BMD-t és attenuációt mértünk a domináns alkar ultradisztális régiójában 57 RA betegen és 32 egészséges kontrollban. A QCT-vel meghatározott teljes BMD ($310,4 \pm 79,7$ mg/cm³ vs $354,0 \pm 54,1$ mg/cm³; $p=0,007$) és attenuáció ($0,37 \pm 0,05$ 1/cm vs $0,40 \pm 0,03$ 1/cm; $p=0,001$); a trabekuláris BMD ($157,6 \pm 57,0$ mg/cm³ vs $193,8 \pm 48,7$ mg/cm³; $p=0,005$) és attenuáció ($0,28 \pm 0,03$ 1/cm vs $0,32 \pm 0,04$ 1/cm; $p<0,001$); valamint a kortikális BMD ($434,3 \pm 115,8$ mg/cm³ vs $492,5 \pm 64,0$ mg/cm³; $p=0,006$) és attenuáció ($0,44 \pm 0,07$ 1/cm vs $0,47 \pm 0,04$ 1/cm; $p=0,004$) szignifikánsan alacsonyabb volt RA-ban a kontrollokhoz képest.

A DXA vonatkozásában mind az L2-L4 csigolya BMD (RA: $0,665 \pm 0,120$ g/cm²; kontroll: $0,888 \pm 0,108$ g/cm²; $p<0,001$) és T-score (RA: $-2,29 \pm 0,98$; kontroll: $-0,49 \pm 0,90$; $p<0,001$), mind a combnyak BMD (RA: $0,758 \pm 0,121$ g/cm²; kontroll: $0,897 \pm 0,100$ g/cm²; $p<0,001$) és T-score (RA: $-1,54 \pm 1,00$; kontroll: $-0,41 \pm 0,84$; $p<0,001$) szignifikánsan alacsonyabb volt RA-ban, mint a kontrollokban.

4.1.2. Korrelációk a csontdenzitás értékek, valamint a klinikai és laboratóriumi adatok között RA-ban

A RA betegpopuláción belül a kor fordítottan korrelált a QCT-vel mért teljes BMD-vel ($R=-0,465$, $p<0,001$) és attenuációval ($R=-0,464$, $p<0,001$); a trabekuláris BMD-vel ($R=-0,404$, $p=0,002$) és attenuációval ($R=-0,407$, $p=0,002$); valamint a kortikális BMD-vel ($R=-0,432$, $p=0,001$) és attenuációval ($R=-0,431$, $p=0,001$) (3. táblázat). A betegségtartam nem mutatott összefüggést egyetlen QCT paraméterrel sem.

A QCT-vel meghatározott teljes and trabekuláris BMD szignifikáns korrelációt mutatott a DXA-val mért L2-L4 csigolya BMD-vel ($R=0,280$, $p=0,033$ illetve $R=0,335$, $p=0,010$), valamint a combnyak BMD értékekkel ($R=0,362$, $p=0,005$ illetve $R=0,342$, $p=0,009$) (3.

táblázat). A QCT-vel mért kortikális BMD szignifikánsan korrelált a DXA combnyak BMD-vel ($R=0,329$, $p=0,012$), de az L2-L4 BMD-vel nem.

Hasonló módon, a QCT-vel meghatározott teljes és trabekuláris attenuáció szignifikánsan korrelált a DXA-val mért L2-L4 csigolya BMD-vel ($R=0,280$, $p=0,033$, illetve $R=0,334$, $p=0,010$) és combnyak BMD-vel ($R=0,362$, $p=0,005$ és $R=0,342$, $p=0,009$) (2. táblázat). A kortikális attenuáció szignifikánsan korrelált a combnyak BMD-vel ($R=0,328$, $p=0,012$), de az L2-L4 BMD-vel nem.

A trabekuláris és kortikális csont szerkezete és összetétele különbözik egymástól, ezért a kétféle típusú csont QCT paramétereit is összehasonlítottuk egymással. Összességében a trabekuláris BMD és attenuáció, valamint a kortikális BMD és attenuáció is szignifikánsan korrelált egymással mind a RA betegekben, mind a kontrollokban.

Részletes GLM ANOVA analízis révén meghatároztuk a kor (>52 év) és a RA betegség tartam, valamint a kettő kombinációja független hatását a különböző QCT és DXA paraméterekre. Mind a teljes, mind a kortikális QCT BMD-t és attenuációt szignifikánsan befolyásolta a kor, a betegség tartam és ezek kombinációja. Ezzel ellentétben csak a betegség tartam függött össze a trabekuláris BMD-vel és attenuációval. A DXA-t illetően a kor vagy a RA tartama befolyásolta az L2-L4 BMD-t és T-score-t, valamint a combnyak BMD-t és T-score-t.

A betegség aktivitás és laboratóriumi markerek közül az ACPA (anti-CCP) pozitív (≥ 50 U/ml) vs negatív (< 50 U/ml) betegek szignifikánsan különböztek a QCT-vel mért trabekuláris BMD-ben ($p=0,036$) és attenuációban ($p=0,035$) (6. táblázat). E tekintetben a két csoport nem különbözött a teljes és kortikális BMD és attenuáció vonatkozásában.

4.2 2. vizsgálat

4.2.1. Osteoporosis és osteopenia a betegek között

Az RA-s betegek közül kettőnek volt OP-a (T-score $< -2,5$) és 12-nek volt osteopeniája (T-score < -1) az L2-L4 csigolyákon DXA-val meghatározva. A combnyak régiójában egy betegnek volt OP-a és 11-nek osteopeniája. Az SPA alcsoportban, egy betegnek volt L2-L4 csigolya és egynek combnyak OP-a, valamint 2 betegnek L2-L4 és 5-nek combnyak osteopeniája. Összesen 7 RA-s és 6 SPA-s betegnek volt csonttörés az anamnézisében. A teljes RA+SPA kohorszban, 3 betegnek volt L2-L4 és két betegnek volt combnyak OP-a, míg 14

betegnek volt L2-L4 és 16-nak volt combnyak osteopeniája. Összesen 13 betegnek volt korábbi csonttörése.

4.2.2. Az anti-TNF terápia hatása a térfogati BMD-re

A teljes kohorszban, valamint külön-külön az RA-s vagy SPA-s betegekben perifériás QCT vizsgálattal nem figyeltünk meg további csontvesztést egy év ETN vagy CZP kezelés után. A teljes kohorszban a teljes térfogati BMD ($336,7 \pm 71,8$ vs $340,9 \pm 75,3$ mg/cm³; p=0,669), a trabekuláris BMD ($241,1 \pm 117,6$ vs $258,0 \pm 123,0$ mg/cm³; p=0,283) és a kortikális BMD ($426,3 \pm 110,1$ vs $415,1 \pm 111,9$ mg/cm³; p=0,591) nem változott szignifikánsan 12 hónap kezelést követően a kiinduláshoz képest. Az RA alcsoportban a teljes térfogati BMD ($319,9 \pm 66,3$ vs $318,3 \pm 62,9$ mg/cm³; p=0,828), a trabekuláris BMD ($199,4 \pm 79,2$ vs $213,9 \pm 76,8$ mg/cm³; p=0,362) és a kortikális BMD ($412,5 \pm 111,0$ vs $391,6 \pm 95,6$ mg/cm³; p=0,296) szintén nem változott szignifikánsan az egy éves periódus alatt. Végül hasonló mintázatot figyeltünk meg az SPA-s betegeknél is. A teljes térfogati BMD ($361,8 \pm 74,4$ vs $374,8 \pm 81,4$ mg/cm³; p=0,561), a trabekuláris BMD ($303,6 \pm 141,0$ vs $324,1 \pm 150,0$ mg/cm³; p=0,528) és a kortikális BMD ($456,3 \pm 107,1$ vs $466,5 \pm 131,6$ mg/cm³; p=0,845) szintén nem változott az egy éves anti-TNF kezelés során. Mivel kezelés nélkül a BMD mind RA-ban, mind SPA-ban ismert módon csökken, ezen eredmények arra utaltak, hogy a TNF gátló kezelés lelassította, vagy megállította a további csontvesztést. Érdemes megjegyezni azt is, hogy a teljes, trabekuláris és kortikális BMD értékek szignifikánsan mind kiinduláskor, mind 12 hónapos kezelést követően magasabbak voltak SPA-ban, mint RA-ban (p<0,05).

4.2.3. Térfogati BMD és más klinikai, laboratóriumi és DXA paraméterek közötti összefüggések

A QCT-vel kiinduláskor és 12 hónap anti-TNF terápiát követően meghatározott teljes, trabekuláris és kortikális térfogati BMD értékek változó módon korreláltak a betegségaktivitással, a DXA-val mért BMD-vel és a csontmarkerekkel. Az RA+SPA kevert kohorszban értelemszerűen vagy a DAS28 (RA) vagy a BASDAI (SPA) adatait tekintettük a betegség aktivitás markerének. Az egyszerű Pearson korrelációs analízisben Bonferroni korrekciót alkalmazva – kizárandó a sokszoros összehasonlítás hatásait - a kiindulási DAS28/BASDAI fordítottan korrelált a kiindulási trabekuláris BMD-vel (p=0,015) illetve a 12 hónapos kortikális BMD-vel (p=0,005). A betegségaktivitás nem korrelált a kiindulási teljes és

kortikális valamint a 12 hónapos teljes térfogati BMD-vel. Emellett a QCT értékei a CRP-vel sem korreláltak. Hasonló adatokat kaptunk külön-külön az RA és SPA alcsoportokban is.

A QCT és DXA egymás közötti korrelációk tekintetében a kiindulási vagy a 12 hónapos kezelés utáni teljes, trabekuláris és kortikális térfogati BMD értékek változóan korrelációkat mutattak a kiindulási és 12 hónap kezelés utáni L2-L4 csigolyákon illetve combnyakon DXA-val mért területi BMD értékekkel a teljes RA+SPA kohorszban. Hasonló korrelációkat figyeltünk meg az RA alcsoportban is, de az SPA alcsoportban nem. Tehát általában a QCT-vel meghatározott térfogati BMD pozitívan korrelál a DXA-val mért területi BMD-hez, mind a teljes RA+SPA kohorszban, mind az RA csoportban.

A csont laboratóriumi biomarkereket tekintve a teljes kohorszban a kiindulási trabekuláris térfogati BMD korrelált a 12 hónap után mért CTX-szel ($p=0,011$). Az RA alcsoportban a kiindulási SOST, míg az SPA alcsoportban a kiindulási és 12 hónap utáni sRANKL mutatott változó korrelációt a QCT-vel mért BMD értékekkel.

4.2.4. A térfogati BMD független meghatározói

A teljes kohortban az egyváltozós regressziós elemzés szerint a 12 hónapos kezelés utáni teljes térfogati BMD független inverz meghatározója a kiindulási betegségaktivitás (DAS28/BASDAI; $p=0,030$). A 12 hónapos kortikális BMD független negatív prediktorai a kiindulási DAS28/BASDAI ($p=0,005$) és katepszin K ($p=0,025$), valamint a 12 hónap utáni katepszin K ($p=0,033$). A többváltozós variancia analízis megerősítette a 12 hónapot követő teljes ($p=0,030$) és kortikális BMD ($p=0,012$) inverz korrelációját a kiindulási betegségaktivitással. Amennyiben az RA és SPA betegeket külön vesszük, a kiindulási 25-hidroxi-D3 vitamin szint pozitívan korrelált a 12 hónapos kezelést követő trabekuláris BMD-vel mind az egy- és mind a többváltozós analízisben ($p=0,005$). Hasonló összefüggéseket SPA-ban nem találtunk. Ezek alapján a kiindulási betegségaktivitás, a katepszin K vagy a 25-hidroxi-D3 vitamin szint összefüggésbe hozható a QCT-vel mért BMD egy éves kezelést követő kimenetelével.

Végül GLM RM-ANOVA-t végeztünk a 12 hónapos kezelési időszak alatti térfogati BMD-változások meghatározó tényezőinek értékelésére. A teljes RA+SPA kohorszban a kiindulás és a 12 hónapos kezelés közötti időben bekövetkező trabekuláris BMD változást az anti-TNF kezelés a magasabb kiindulási 25-hidroxi-D3 vitamin szintekkel együtt határozta meg ($p=0,031$). Hasonlóképpen, a TNF gátlás és az alacsonyabb katepszin K szint együttesen

határozta meg a kortikális BMD változásokat az egy éves periódus alatt ($p=0,006$). Ugyanígy, RA esetén a kiindulási 25-hidroxi-D3 vitamin vagy katepszin K, míg SPA-ban a kiindulási sRANKL befolyásolhatja az egy éves anti-TNF kezelés hatását a térfogati BMD változására (9. táblázat). Mindez azt jelenti, hogy az anti-TNF kezelés csonthatása kedvezőbb, ha mellette a terápia megkezdésekor magasabb 25-hidroxi-D3 vitamin illetve alacsonyabb katepszin K vagy sRANKL szint áll fenn.

4.3 3. vizsgálat

4.3.1. A QCT-vel meghatározott szarvasmarha csont BMD és a LIPS módszerrel mért „geológiai BMD” összehasonlítása

A szarvasmarhacsont-mintákat (B1-B5) QCT-vel elemeztük a LIPS vizsgálatához szükséges szeletelés előtt. A QCT-vel meghatározott attenuációs (gyengülési) együttható a megváltozott csontszövet szerkezetének egyik legjobb meghatározója lehet. Először a QCT-vel mért BMD-t és sugár-attenuációt hasonlítottuk össze, és szignifikáns korreláció volt e két paraméter között. Ezt követően LIPS és a QCT által meghatározott csontsűrűséget vetettük össze. Szignifikáns korrelációt találtunk a QCT-vel, illetve LIPS-val mért BMD között.

5. Megbeszélés

5.1 1. vizsgálat

RA-ban lokális ízületi eróziók, valamint szekunder generalizált OP alakulhatnak ki. A kéz területén a csontokban kialakuló OP és a juxtaartikuláris, marginális eróziók között összefüggést mutattak ki, amely közös patogenetikai tényezők szerepét veti fel. A csontdenzitás vizsgálómódszerei közül a DXA 2-dimenziós, területi, míg a QCT 3-dimenziós, térfogati BMD mérésére alkalmas. A QCT különbséget tud tenni a trabekuláris és kortikális csontállomány között.

Jelen vizsgálatunkban az alkaron végzett QCT vizsgálattal felmértük a csont BMD-t és a sugárattenuációt RA betegekben és egészséges kontrollokban, és ezeket az eredményeket összevetettük a DXA által szolgáltatott eredményekkel. RA betegek QCT vizsgálata során szignifikánsan alacsonyabb teljes, trabekuláris és kortikális BMD-t, valamint alacsonyabb attenuációt is találtunk a kontrollokhoz képest. Szintén megerősítettük, hogy a szignifikánsan alacsonyabb L2-4 vertebrális és combnyak BMD és T-score értékek a RA betegséggel függenek össze.

Egy korai RA vizsgálatban Felder és mtsai arról számoltak be, hogy a KS kezelésnek kismértékű hatása van a trabekuláris csontra és a kortikális csontra pedig nincs hatása. Saario és mtsai QCT-vel mérték fel 57 RA beteg L csigolyáit. A kumulatív KS dózis és a funkcionális károsodás inverz összefüggést mutatott a L BMD-vel. Eser és mtsai a metakarpális tengely abnormis csont-geometriájáról számoltak be RA betegekben. Jelen vizsgálatunkban a RA betegek csak egy nagyon kicsi része kapott KS kezelést, így az említett közlések a mi szempontunkból kevésbé relevánsak.

Zhu és mtsai végezték el az egyetlen elérhető, számunkra komparatív vizsgálatot, ahol lumbalis és csípő DXA, valamint disztális rádiusz és második metacarpus fejecs QCT vizsgálatát folytatták le 100 RA-s nőbetegen. A DXA által meghatározott területi BMD és a QCT által meghatározott térfogati BMD között mérsékelt összefüggést találtak. A szerzők nem vizsgálták a denzitometriai értékek összefüggéseit a korrallal, a betegség időtartamával, a betegség aktivitásával és más laboratóriumi markerekkel. Zhu és mtsai nem vontak be kontroll csoportot sem a vizsgálatukba. Jelen vizsgálatunkban a teljes és kortikális QCT BMD és attenuáció szignifikáns összefüggést mutatott a korrallal, a betegség tartammal és ezek kombinációival. Ezzel ellentétben a trabekuláris BMD és attenuáció csak a betegség fennállásával mutatott

összefüggést, a korrallal nem. Ezek az új megfigyelések azt mutatják, hogy a kor főleg a kortikális csontot befolyásolja, míg a trabekuláris csontot érintő OP mind a trabekuláris, mind a kortikális csonttal összefüggésben lehet. Emellett a L és combnyak DXA BMD és T-score értékek jelen tanulmányunkban összefüggésben voltak a korrallal vagy a RA időtartamával, de a kombinációjukkal nem. Így a kor és az alapbetegség együttes hatása inkább QCT-vel határozható meg, DXA-val kevésbé. Ez egy további előnye lehet a QCT-nek a DXA-val szemben.

A miénk volt az első vizsgálat, mely a RA-hez kapcsolódó autoimmunitás és a csontmetabolizmus közötti kapcsolatokat mérte fel. QCT vizsgálatunkban az anti-CCP szeropozitív betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a trabekuláris BMD-je és attenuációja a szeronegatívakhoz viszonyítva. A kortikális csontot illetően nem volt különbség. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az RA-hoz társuló autoimmunitás és következményei inkább a trabekuláris, mintsem a kortikális csontra hatnak.

Összehasonlítva a két módszert, melyek a területi, illetve térfogati BMD-t határozzák meg, a QCT-vel meghatározott teljes, trabekuláris és kortikális BMD és attenuáció értékei mind szignifikánsan korreláltak a DXA-val mért L és/vagy combnyak BMD értékeivel. Továbbá a QCT kortikális BMD és attenuáció csak a combnyak DXA BMD-vel mutatott korrelációt, az L gerinc BMD-vel nem, jelezve a kortikális csont közelebbi kapcsolatát a combnyakkal a csigolyával összehasonlítva. Végül a trabekuláris és kortikális QCT BMD és attenuáció korrelált egymással RA betegekben és kontrollokban is

Vizsgálatunk erőssége, hogy elsők között vizsgáltuk a QCT alkalmazhatóságát RA-hoz társuló csontvesztésben, összevetve DXA, klinikai és laboratóriumi paraméterekkel. Az is fontos, hogy vizsgálatunkban egészséges kontrolcsoporthoz hasonlítottuk az egyéb krónikus betegségektől mentes RA betegeket, illetve a QCT-t és DXA-t ugyanazon egyéneken alkalmazva hasonlítottuk össze a két módszert. A vizsgálat korlátait a betegek és a kontrollok viszonylag kis száma, valamint a keresztmetszeti jelleg jelentheti.

Összefoglalva mind a DXA, mind a QCT alkalmas módszer lehet a RA betegek OP-ának felmérésére. Szignifikáns korreláció lehet a DXA által meghatározott területi BMD és a QCT által meghatározott térfogati BMD között. RA betegekben alkarcsonti QCT-vel mind a trabekuláris, mind a kortikális OP-t meghatározhatjuk. Az OP-nak a kor és a RA betegség tartam független faktorai voltak mind QCT-vel és DXA-val mérve. Ráadásul a trabekuláris OP inkább a háttérben zajló autoimmun betegséggel függ össze, míg a kortikális OP inkább korfüggő lehet. További nagy betegszámú vizsgálatok szükségesek, hogy a QCT pontos helyét a mindennapi reumatológiai gyakorlatban meghatározzuk.

5.2 2. vizsgálat

Jelen tudásunk szerint ez az első vizsgálat, mely az egy éves anti-TNF biológiai kezelés az RA-s és SPA-s betegek csontstátuszára gyakorolt hatásait komplex módon, QCT, DXA vizsgálatokat és egyéb klinikai és csontmarkereket bevonva elemezte. A kezelés alatt nem volt progresszió a csontvesztésben, vagyis a TNF- α blokkolás valószínűleg lelassította a csontvesztést. Bár vizsgálatunkban kontrollcsoport nem volt, tudjuk, hogy megfelelő kezelés nélkül RA-ban és SPA-ban is folyamatos csontvesztés zajlik. Az általunk talált összefüggések megerősítik az alapbetegség aktivitásának és a szisztémás gyulladás elsődleges szerepét a lokális és generalizált OP kialakulásában. Ez összhangban van az Európai Reumatológiai Szövetségek Egyesülete (EULAR) és a treat-to-target ajánlásokkal az RA és az SPA kezelésében. Ezek az ajánlások is kiemelik, hogy a csontvédelem érdekében elsődleges az alapbetegség célirányú kezelése, a gyulladás visszaszorítása és a klinikai remisszió elérése.

A TNF- α szerepet játszik a gyulladásos csontvesztés patogenezisében, és az anti-TNF biológiai szerek képesek megállítani a generalizált csontvesztést arthritisekben. Mindamellet az alkaron jelentkező, csukló-közeli csontvesztést eddig nem vizsgálták biológiai kezelésben részesülő RA-s és SPA-s betegekben. Korábban ugyanebben a kohorszban DXA vizsgálattal RA-ban és SPA-ban nem észleltünk további csontvesztést az ETN és CZP kezelés 12 hónapja alatt. A DXA területi BMD-t határoz meg. Az alkar QCT vizsgálatának hozzáadott értéke lehet a csont állapotának felmérésére gyulladásos reumatikus betegségekben. A QCT térfogati BMD-t mér és a csont állapotát külön a trabekuláris és a kortikális csontállományban vizsgálja. Feehan és mtsai egy testreszabott protokollt dolgoztak ki a metacarpus fej és test, valamint a disztális rádiusz csontminőségének QCT-vel történő felmérésére. Felder és mtsai QCT-t alkalmaztak a KS-k csonthatásainak vizsgálata során RA-s betegekben. Caparbo és mtsai, valamint Devogelaer és mtsai QCT-vel megerősítették, hogy az SPA gyulladásos csontvesztéssel jár. Korkosz és mtsai ugyancsak QCT-vel mérték fel a gerinc állapotát SPA-ban, de nem tudtak semmilyen kapcsolatot bizonyítani a lokalizált csontképzés és a generalizált csontvesztés között 10 éves utánkövetéssel sem.

Jelen vizsgálatunkban tehát a QCT-vel végzett térfogati BMD felmérés során azt tapasztaltuk, hogy egy éves anti-TNF terápia alatt nem történik további volumetriás csontvesztés RA-s és SPA-s betegekben. Nagyon kevés publikáció jelent meg a célzott terápia térfogati BMD-re kifejtett hatásáról. Shimizu és mtsai a 3 hónapos anti-TNF kezelés csont mikroszerkezeti változásokra gyakorolt hatását vizsgálták. Ez a kohorsz 27 anti-TNF biológikummal illetve 10

MTX-tal kezelt RA-s beteget foglalt magába. A szerzők magas felbontású QCT-vel (HR-QCT) elemezték az eróziók számát és térfogatát. Azt találták, hogy a TNF gátlás lelassíthatja az erózió kialakulásának folyamatát. Az eróziók számának változása összefüggésben volt a betegségaktivitás változásával. Ez a 3 hónapos vizsgálat rövidebb tartamú volt, mint a miénk és nem tartalmazott DXA és laboratóriumi vizsgálatokat. Yue és mtsai a denoszumab (anti-RANKL antitest) terápia mellett a csont erózió képződés csökkenését észlelték HR-QCT vizsgálattal.

Ami a QCT és DXA összehasonlítását illeti, Zhu és mtsai kapcsolatot kerestek a csontdenzitás és a mikroarchitektúra között. Vizsgálatukban összehasonlították a kezeket, a perifériás régiókat és a gerincoszlopot. DXA-val a L csigolyákat és a combnyakat, QCT-vel pedig a disztális rádiuszt és a második metacarpus fejcsét tanulmányozták. Korábbi vizsgálatunkban (lásd 1. vizsgálat) a teljes, a trabekuláris és a kortikális BMD RA-s betegekben alacsonyabb volt a kontrollokhoz viszonyítva. Az ACPA szeropozitivitás alacsonyabb trabekuláris BMD-vel járt. Ebben a vizsgálatban nem találtunk korrelációt a szeropozitivitás és térfogati BMD között, bár a 2. vizsgálatba más RA betegeket vontunk be, mint az 1-be. Ez a kohorsz SPA betegeket is tartalmazott. Emellett a jelen vizsgálat betegei jelentős betegségaktivitással rendelkeztek és biológiai terápiára vártak, míg az előző vizsgálatunkban nem ez volt a helyzet. A korrelációs analízis azt mutatta, hogy a DXA-val meghatározott területi BMD korrelálhat a QCT-vel meghatározott térfogati BMD-vel. Jelen vizsgálatunkban többszörös korrelációt találtunk a QCT-vel meghatározott térfogati BMD és DXA-val mért területi BMD között, mind a teljes kohorszban, mind az RA alcsoportban. Nemcsak egy időpontban fennálló korrelációkat találtunk, hanem kiderült, hogy a kiindulási térfogati és területi BMD meghatározhatja az egy éves anti-TNF terápia utáni térfogati és területi BMD-t is.

A betegségjellemzőket és csont biomarkereket illetően Aschenberg és mtsai végeztek HR-QCT vizsgálatot kdsflinikai és csontmarker vizsgálatokkal együtt. Érdekes módon csak a betegség tartam függött össze a HR-QCT-vel kimutatható eróziók kialakulásával, egyetlen csontbiomarker sem. Ennek oka valószínűleg az, hogy az eróziók kialakulása több évbe telhet, és az utánkövetési idő ehhez képest rövid volt. Jelen vizsgálatunkban a kiindulási betegségaktivitás (DAS28/BASDAI) fordítottan korrelált a QCT-vel meghatározott kiindulási trabekuláris BMD-vel, és az egy éves kezelés utáni teljes és kortikális BMD-vel. Az egy- és többváltozós regressziós analízis szintén megerősítette, hogy a kiindulási betegségaktivitás független meghatározója a 12 hónap utáni teljes és kortikális térfogati BMD-nek. Ez összhangban van Shimizu és mtsai azon eredményével, mely korrelációt igazolt a HR-QCT-vel kimutatott eróziók száma és a betegségaktivitás változása között 3 hónapos anti-TNF terápiát

követően. Az adatok azért is izgalmasak, mivel jelen vizsgálatunkban a katepszin K és sRANKL csontreszorpciós markerek negatívan, míg a csontképződési markerek, valamint a 25-hidroxi-D3 vitamin szint pozitívan korreláltak a térfogati BMD-vel különböző időpontokban. Mivel a QCT méréseinket a csuklóhoz közel végeztük, a fent említett csont biomarkerek a szisztémás gyulladással kombinálva szerepet játszhatnak a mások által HR-QCT-vel vizsgált eróziók kialakulásában is.

A GLM RM-ANOVA elemzés alapján úgy tűnik, hogy a biológiai terápia a kiindulási magasabb 25-hidroxi-D3 vitamin szinttel kombinálva fejt ki kedvező hatását a trabekuláris térfogati BMD-re. Más szavakkal, a kezdeti magas D-vitamin szint fokozhatja az anti-TNF kezelés csontra kifejtett kedvező hatását. Hasonlóképpen, a 12 hónapos TNF gátlás együttesen a kiindulási alacsonyabb katepszin K szinttel válthat ki kedvező változást a kortikális BMD-ben. Korábban azt találtuk, hogy az anti-TNF terápia csökkenti a katepszin K termelést RA-ban és SPA-ban. SPA-s betegeinkben a kiindulási alacsonyabb sRANKL szint fokozta a biológiai terápia kedvező hatását a teljes és kortikális BMD-re. Az irodalomban nem találtunk olyan közlést, mely a RANKL szint az SPA kimenetelében játszott szerepéről szólt volna. Összességében, az egy éves anti-TNF kezelés, valamint a kiindulási alacsonyabb betegségaktivitás, katepszin K és sRANKL és magasabb 25-hidroxi-D3 vitamin szint együttes meghatározói a térfogati BMD időbeli változásának RA-ban és SPA-ban.

Eredményeink azt is sugallják, hogy különbségek lehetnek az RA és SPA között a biológiai kezelés csontra kifejtett hatásának tekintetében. Vizsgálatunkban a két betegség elkülönítése nem volt egyszerű a relatíve alacsony betegszámok miatt, ennek ellenére néhány következtetést levonhattunk. Összességében a térfogati BMD minden kompartmentben (teljes, trabekuláris, kortikális) magasabb volt SPA-ban, mint RA-ban mind kiinduláskor, mind egy éves anti-TNF kezelés után. Természetesen az SPA-s betegek fiatalabbak, mint az RA-sok, de más tényezők is szerepet játszhatnak az észlelt különbségekben. Emellett a térfogati BMD értékek RA-ban összefüggést mutattak a betegségaktivitással és a DXA-val mért BMD értékekkel, SPA-ban viszont nem. Mindez arra utal, hogy a szisztémás gyulladáshoz társuló betegségaktivitás kifejezettebb csontvesztéshez vezethet RA-s betegeknél az SPA-sokhoz viszonyítva. A csontmarkerek tekintetében a térfogati BMD változások RA-ban inkább a 25-hidroxi-D3 vitaminnal és a katepszin K-val, SPA-ban inkább a sRANKL-dal függték össze.

Jelen vizsgálatunk erőssége, hogy első alkalommal vizsgáltuk a QCT-vel mért térfogati BMD változását anti-TNF kezelés alatt álló RA-s és SPA-s betegeknél. Korábbi vizsgálatokból ismertük, hogy a generalizált csontvesztés - távol az ízületektől, például a gerinctől – gátolható anti-TNF szerekekkel. Most azonban azt is kimutattuk, hogy mindez az ízületek közvetlen

közelében (csukló/kéztő) is megállítható. A mechanizmust is igyekeztünk tisztázni. A térfogati BMD egy éves növekedése a nagyon alacsony DAS28/BASDAI értékű betegek esetében volt a leghangsúlyosabb. Emellett azt találtuk, hogy a legkedvezőbb térfogati BMD változásokat azokban a betegekben figyeltük meg, akiknek kezelés előtt alacsony csontreszorpciós markerei (katepszin K, sRANKL) voltak. A vizsgálat korlátai közé tartozik a relatíve alacsony RA-s és SPA-s betegszám. Nem volt hozzáférésünk a HR-QCT technikához, ezért standard QCT technikát használtunk.

Összefoglalva, a perifériás QCT alkalmas lehet a térfogati BMD meghatározására a rádusz különböző részeiben (trabekuláris és kortikális kompartmentek). Jelen QCT és korábbi, ugyanebben a kohorszban végzett DXA vizsgálataink (13) megerősítették, hogy a biológiai terápia megállíthatja a generalizált csontvesztést. A térfogati és területi BMD értékek korrelálnak egymással, jelezve mind a QCT, mind a DXA értékét a gyulladással járó betegségekben észlelt csontstátusz felmérésére. Olyan kiindulási paramétereket is azonosítottunk, mint a betegségaktivitás, katepszin K, 25-hidroxi-D3 vitamin és sRANKL, amelyek megjósolhatják az egy éves anti-TNF terápia időbeli hatását a térfogati BMD-re. A katepszin K és 25-hidroxi-D3 vitamin kezelés előtti szintje összefüggésbe hozható a kortikális és trabekuláris csontkompartmentekben bekövetkező változásokkal is. További nagyobb klinikai vizsgálatokra van szükség, hogy meghatározzuk a QCT értékét a célzott terápiával kezelt arthritises betegek csontstátusz-változásainak követésében.

5.3 3. vizsgálat

Mint említettük, ez a vizsgálat egy nagyobb kollaborációs munka része volt. A nagy projekt alapvetően a geológiában alkalmazott LIPS-szel foglalkozott. Ennek részvizsgálatában a QCT-t összevetettük a LIPS technikával szarvasmarha lábszárcsontok vizsgálatánál. A marha csontmintákon összefüggést találtunk a QCT-vel mért BMD és attenuáció, valamint a QCT-vel illetve LIPS-szel mért BMD között. Mivel korábban hasonló jellegű vizsgálat egyáltalán nem volt, eredményeinket nem tudtuk összevetni az irodalommal.

6. Összefoglalás

Bevezetés. A rheumatoid arthritis (RA) és a spondylitis ankylopoetica (AS) általános és fokális osteoporosissal társul. A területi csontsűrűséget (BMD) meghatározó DXA mellett a perifériás kvantitatív komputer tomográfia (QCT) a térfogati (volumetrikus) BMD-t is kimutatja. A QCT emellett különbséget tud tenni a teljes, a trabekuláris és a kortikális BMD között.

1. vizsgálat. Összehasonlítottuk a DXA-t és a QCT-t RA-s betegekben és egészséges kontrollokban. Összesen 57 RA beteg és 32 életkorban illesztett egészséges kontroll BMD-jét határoztuk meg DXA-val. Az alkar ultradistalis régiójában QCT vizsgálatokat végeztünk. A denzitometriás adatok korreláltak az életkorral, a betegség időtartamával, annak aktivitásával, a szérum CRP-vel és az anti-CCP-szinttel. A DXA-val meghatározott területi BMD korrelált a QCT-vel mért volumetrikus csontsűrűséggel. Ezen kívül a trabekularis osteoporosis összefüggésbe hozható az RA-val, míg a corticalis osteoporosis inkább az életkorral korrelált.

2. vizsgálat. Ebben a tanulmányban a volumetrikus és területi BMD-t alkar QCT-vel és DXA-val mértük, laboratóriumi biomarkerek meghatározása mellett, RA-s és SPA-s betegekben, akik egyéves anti-TNF-terápiában részesültek. Összesen 40 etanercepttel (ETN) vagy certolizumab pegollal (CZP) kezelt RA-s és SPA-s beteget követtünk egy évig. Volumetriás és területi BMD, valamint parathormon (PTH), osteocalcin, RANKL, 25-hidroxi-D-vitamin (VITD), P1NP, CTX, sclerostin (SOST), Dickkopf 1 (DKK-1) és katepszin K (CATHK) meghatározásokat végeztünk. A QCT-vel mért volumetriás BMD nem változott egy éves anti-TNF kezelés alatt. A betegségaktivitás, a CATHK, a RANKL és a VITD összefüggésbe volt hozható az anti-TNF-kezelés QCT BMD-változásokra gyakorolt hatásával. Az RA és az SPA ebben a tekintetben eltért egymástól.

3. vizsgálat. Szarvasmarha csontmintákon lézerindukált plazmaspektroszkópiás (LIPS) és QCT vizsgálatokat végeztünk a csontszerkezet és az ásványianyag-tartalom felmérésére. A LIPS eredmények nem részei ennek a disszertációnak. Azt találtuk, hogy a QCT-vel meghatározott attenuációs együttható lehet az egyik legjobb meghatározója a megváltozott csontszövet szerkezetének. Összevetettük a QCT-vel mért attenuációs együtthatót és a teljes BMD-t, és e két paraméter között szignifikáns korrelációt találtunk. Összehasonlítottuk a LIPS és a QCT technikákkal mért BMD-t is és szignifikáns korrelációt találtunk a kétféle BMD mérés között.

Következtetések. A QCT, valamint a DXA alkalmas lehet a csontmetabolizmus vizsgálatára gyulladásos ízületi megbetegedésekben. A QCT előnye, hogy ez a módszer a csontelváltozásokat különböző csontkompartmentekben is képes kimutatni. Ezen kívül a QCT hasznos lehet a gyulladásos csontelváltozások, a szerkezeti eltérések és a célzott terápiák csontra gyakorolt hatásának vizsgálata során is.

7. Következtetések, új megállapítások

A miénk volt az első vizsgálat, mely a RA-hez kapcsolódó autoimmunitás és a csontmetabolizmus közötti kapcsolatokat mérte fel. QCT vizsgálatunkban az anti-CCP szeropozitív betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a trabekuláris BMD-je és attenuációja a szeronegatívakhoz viszonyítva. A kortikális csontot illetően nem volt különbség. Ezek az eredmények az mutatják, hogy az RA-hoz társuló autoimmunitás és következményei inkább a trabekuláris, mintsem a kortikális csontra hatnak.

Vizsgálatunk erőssége, hogy elsők között vizsgáltuk a QCT alkalmazhatóságát RA-hoz társuló csontvesztésben, összevetve DXA, klinikai és laboratóriumi paraméterekkel. Az is fontos, hogy vizsgálatunkban egészséges kontrolcsoporthoz hasonlítottuk az egyéb krónikus betegségektől mentes RA betegeket, illetve a QCT-t és DXA-t ugyanazon egyéneken alkalmazva hasonlítottuk össze a két módszert.

Első alkalommal vizsgáltuk a QCT-vel mért térfogati BMD változását anti-TNF kezelés alatt álló RA-s és SPA-s betegekben. Korábbi vizsgálatokból ismertük, hogy a generalizált csontvesztés - távol az ízületektől, például a gerinctől – gátolható anti-TNF szerekkel. Most azonban azt is kimutattuk, hogy mindez az ízületek közvetlen közelében (csukló/kéztő) is megállítható. A mechanizmust is igyekeztünk tisztázni. A térfogati BMD egy éves növekedése a nagyon alacsony DAS28/BASDAI értékű betegek esetében volt a leghangsúlyosabb. Emellett azt találtuk, hogy a legkedvezőbb térfogati BMD változásokat azokban a betegekben figyeltük meg, akiknek kezelés előtt alacsony csontreszorpciós markerei (katepszin K, sRANKL) voltak.

Jelen QCT és korábbi, ugyanebben a kohorszban végzett DXA vizsgálataink megerősítették, hogy a biológiai terápia megállíthatja a generalizált csontvesztést. A térfogati és területi BMD értékek korrelálnak egymással, jelezve mind a QCT, mind a DXA értékét a gyulladásoos betegségekben észlelt csontstátusz felmérésére. Olyan kiindulási paramétereket is azonosítottunk, mint a betegségaktivitás, katepszin K, 25-hidroxi-D3 vitamin és sRANKL, amelyek megjósolhatják az egy éves anti-TNF terápia időbeli hatását a térfogati BMD-re. A katepszin K és 25-hidroxi-D3 vitamin kezelés előtti szintje összefüggésbe hozható a kortikális és trabekuláris csont-kompartmentekben bekövetkező változásokkal is.

8. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek Prof. Dr. Szekanecz Zoltánnak végtelen támogatásáért és mérhetetlen türelméért, kivételes példamutatásáért, páratlan szakmai tudásáért.

Mélyszéges tisztelettel gondolok az Onkológiai Tanszék korábbi vezetőjére Prof. Dr. Szántó Jánosra, aki egyengette pályafutásom kezdetének rögös útját.

Köszönettel tartozom a Reumatológiai Klinika és az Onkológiai Klinika valamennyi orvosának és szakdolgozójának a segítségért, mellyel munkámat támogatták.

Külön köszönettel tartozom minden társszerző kollégának, akik közreműködése nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Köszönöm a betegeknek, hogy részt vettek a kutatásokban, hogy hozzájárultak ahhoz, hogy adataikat feldolgozva új tudományos eredmények születhessenek.

Köszönöm a családomnak a támogató szeretetét.



Nyilvántartási szám: DEENK/72/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Juhász Balázs
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10036674

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

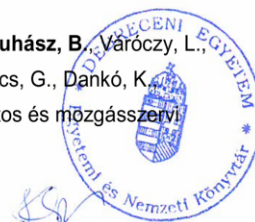
1. **Juhász, B.**, Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Bodnár, N., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Szekanez, É., Hódosi, K., Domján, A., Szamosi, S., Horváth, C., Szántó, S., Szűcs, G., Raterman, H. G., Lems, W. F., FitzGerald, O., Szekanez, Z.: Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *BMC Musculoskelet. Disord.* 22 (1), 1-9, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04708-5>
IF: 2.562
2. Andrassy, L., Gomez, I., Horváth, Á., Gulyás, K., Pethő, Z., **Juhász, B.**, Bhattoa, H. P., Szekanez, 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
3. **Juhász, B.**, Gulyás, K., Horváth, Á., Pethő, Z., Bhattoa, H. P., Váncsa, A., Szekanez, É., Horváth, C., Kocsis, J., Horváth, Z., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanez, 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





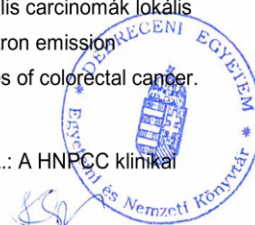
További közlemények

4. Karancsiné Pusztai, A., Hamar, A. B., Czókolyová, M., Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pethő, Z., Szamosi, S., Balogh, E., Bodnár, N., Bodoki, L., Szentpétery, Á., Bhattoa, H. P., Kerekes, G., **Juhász, B.**, Szekanez, É., Hódosi, K., Domján, A., Szántó, S., Raterman, H. G., Lems, W. F., Szekanez, Z., Szűcs, G.: Associations of vascular and bone status in arthritis patients.
Sci. Rep. 11, 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-99071-9>
IF: 4.996
5. Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné 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., Szekanez, Z., Szamosi, S., Szántó, S.: Effects of 1-year anti-TNF-[alfa] therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Clin. Rheumatol. 39 (1), 167-175, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3>
IF: 2.98
6. Szekanez, Z., Gomez, I., Soós, B., Bodoki, L., Szamosi, S., András, C., **Juhász, B.**, Váróczy, L., Antal-Szalmás, P., Szodoray, P., Bittner, N., Árkosy, P., Illés, Á., Szűcs, G., Dankó, K., Bender, T., Tamási, L., Szekanez, É., Hungarian OncoRheumatology Network (HORN) initiative: Eight pillars of oncorheumatology: Crossroads between malignancies and musculoskeletal diseases.
Autoimmun. Rev. 19 (11), 1-12, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102658>
IF: 9.754
7. Berczi, Á., Flaskó, T., Szerafin, T., **Juhász, B.**, Berczi, C.: Impact of Neoadjuvant Sunitinib Treatment on Tumour Thrombi in the Inferior Vena Cava in Metastatic Renal Cell Carcinoma.
Bull. UroOncol. 19, 162-164, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/uob.galenos.2020.1548>
8. Szekanez, Z., Gomez, I., Soós, B., Bodoki, L., Szamosi, S., András, C., **Juhász, B.**, Váróczy, L., Antal-Szalmás, P., Szodoray, P., Bittner, N., Árkosy, P., Illés, Á., Szűcs, G., Dankó, K., Bender, T., Tamási, L., Szekanez, É.: Onkoreumatológia: a daganatos és mozgásszervi kórképek összefüggései.
Orv. hetil. 161 (28), 1151-1165, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31800>
IF: 0.54





9. Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Pethő, Z., Hamar, A. B., Czókolyová, M., Bhattoa, H. P., Nagy, G., **Juhász, B.**, Hódosi, K., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.: Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients.
Arthritis Res. Ther. 21 (1), 1-10, 2019.
IF: 4.103
10. Szekanecz, É., Szamosi, S., Horváth, Á., Németh, Á., **Juhász, B.**, Szántó, J., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Malignancies associated with systemic sclerosis.
Autoimmun. Rev. 11 (12), 852-855, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.021>
IF: 7.975
11. Szentpétery, Á., Balogh, E., Gulyás, K., Horváth, Á., **Juhász, B.**, Szekanecz, Z.: Az anti-RANK ligand antitest denosumab törésmegelőző hatása postmenopausalis osteoporosisban a FREEDOM vizsgálat alapján.
Immunol. Szle. 2 (4), 67-70, 2010.
12. Tanyi, M., Kanyári, Z., **Juhász, B.**, Damjanovich, L.: Surgical treatment of morbid obesity.
Chirurgia. 102 (2), 131-141, 2007.
13. Tanyi, M., Kanyári, Z., **Juhász, B.**, Lukács, G., Olasz, J., Kámory, E., Csuka, O., Tóth, L., Damjanovich, L.: A Herediter Nonpolipózis Kolorektális Karcinóma fenotípusának sokszínűsége: két, igazolt mutáció hordozó beteg családfa analízise.
Magyar Seb. 59 (6), 411-420, 2006.
14. Tanyi, M., Kanyári, Z., **Juhász, B.**, Damjanovich, L., Lukács, G.: A kóros elhízás sebészeti kezelése.
Magyar Seb. 59, 350-361, 2006.
15. Kanyári, Z., Kincses, Z., Orosz, L., **Juhász, B.**, Tanyi, M., Lukács, G., Damjanovich, L.: A laparoszkópia elterjedése a lépsebészetben haematológiai kórképek esetén = Increasing dominance of laparoscopic techniques in the surgery of the spleen in hematologic syndroms.
Magyar Seb. 59 (1), 7-11, 2006.
16. Kanyári, Z., Orosz, L., **Juhász, B.**, Tanyi, M., Németh, E., Trón, L., Damjanovich, L., Lukács, G., Kálvin, B.: A pozitronemissziós tomográfia (PET) szerepe a colorectalis carcinomák lokális recidívájának és metasztázisainak felismerésében = The role of positron emission tomography (PET) in the detection of local recurrence and metastases of colorectal cancer.
Magyar Seb. 58 (3), 179-183, 2005.
17. Tanyi, M., Kanyári, Z., Orosz, L., **Juhász, B.**, Lukács, G., Damjanovich, L.: A HNPCC klinikai jelentősége, korai felismerésének sebészi vonatkozásai.
Magyar Seb. 57 (5), 267-278, 2004.





18. Kanyári, Z., Kincses, Z., Juhász, F., Orosz, L., **Juhász, B.**, Balázs, G.: Laparoszko­
pous cholecystectomiák szövődményei = Complications of laparoscopic cholecystectomy.
Magyar Seb. 54 (2), 80-83, 2001.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 38,842

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,494**

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

Debrecen, 2024.03.05.

