

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

A D VITAMIN ELLÁTOTTSÁG ÉS A CSONTANYAGCSERE ÖSSZEFÜGGÉSEINEK VIZSGÁLATA OSTEOPOROSISBAN ÉS ARTHRITIS PSORIATICABAN

Dr. Kincse Gyöngyvér

Témavezető:

Dr. Gaál János



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2017

**A D vitamin ellátottság és a csontanyagcsere összefüggéseinek vizsgálata osteoporosisban
és arthritis psoriaticaban**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: **Dr. Kincse Gyöngyvér, szakorvos**

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok

Doktori Iskolája „Mozgásszervi Betegségek” programja keretében

Témavezető: Dr. Gaál János, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Bodolay Edit, az MTA doktora
	Prof. Dr. Horváth Csaba, az MTA doktora

A Doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem, ÁOK
Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, könyvtár
2017. november 10. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Kovács Attila, PhD
Dr. Jakab Attila, PhD

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora
tagok:	Prof. Dr. Bodolay Edit, az MTA doktora
	Prof. Dr. Horváth Csaba, az MTA doktora
	Prof. Dr. Kovács Attila, PhD
	Dr. Jakab Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK
Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme
2017. november 10. 13 óra

BEVEZETÉS

1. Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a parathormon kapcsolata

Az osteoporosis a csontrendszer szisztémás, progresszív betegsége, amelyet a csonttömeg csökkenése, a csont microarchitecturájának károsodása és mindezek következtében a csont törékenységének fokozódása illetve a törési rizikó emelkedése jellemez. A csonttritkulás Magyarországon mintegy 600 000 nőt és több, mint 300 000 férfit érint. Hazánkban az osteoporosisal összefüggésbe hozható csípőtáji törések száma megközelítőleg 15.000, a csigolyatest-töréseké pedig 30-40.000 körül van.

Az osteoporosis kezelésének elsődleges célja mind a nők mind pedig a férfiak esetében a törési ráta csökkentése. A "high turnover" fázisban különösen nagy jelentőségű az antiresorptív szerek alkalmazása. Az antiresorptív szerek közül a költséghatékonyság, a biztonságosság és a klinikailag jelentős mellékhatások alacsony incidenciáját és a nagy esetszámú multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatokkal igazolt törésredukciós hatásukat tekintve kiemelkednek a biszfoszfonátok (BP-K), melyek orális és intravénás formában egyaránt alkalmazhatók.

A csont állománya 10 évente teljes egészében megújul. A csontok átépülésének folyamata (remodelling) nőkben a menopauzát követő 4-8 évben jelentősen felgyorsul és a lebontás sebessége meghaladja a felépítés sebességét. A csont állománya 10 évente teljes egészében megújul. A csontok átépülésének folyamata (remodelling) nőkben a menopauzát követő 4-8 évben jelentősen felgyorsul és a lebontás sebessége meghaladja a felépítés sebességét. Férfiakban ugyanez a jelenség játszódik le a here androgén termelésének csökkenése miatt, de a hormontermelés fokozatos megszűnése a csont turnover kevésbé drámai fokozódásával jár. Idős korban a postmenopauzát követő gyors turnoverű fázist egy lassú, elsősorban kortikális csontvesztést okozó formációs elégtelenséggel jellemezhető fázis váltja fel. Ebben szerepet játszik az időskori izomerő csökkenés, a calcium felszívódásának korral járó elégtelensége illetve a D3 vitamin hatás elmaradása.

A szervezet D3 vitamin ellátottságát a májban képződő 25(OH)D₃ szérum szint jellemzi, melyet nem regulál negatív visszacsatolás, a szervezetbe jutó vagy ott képződő D3

vitamin teljes mennyisége 25(OH)D₃-má alakul. 15 ng/ml (37,5 nmol/l) 25(OH)D₃ szint alá csökkenve a felnőtt és öregkorban osteomalatiához vezethet.

A jelenlegi konszenzusos ajánlások szerint a megfelelőnek tartott szérumszint 25(OH)D₃ szint 25 ng/ml (75 nmol/l). A hazai lakosságnak sajnálatos módon sem a kalcium bevétele, sem a D₃ vitamin ellátottsága nem megfelelő. Újabb adatok szerint a magyar lakosság átlagosan 800 NE D₃ vitamint és 665 mg kalciumot fogyaszt el a táplálékkal az ajánlott 800-2000 NE D₃ és 1000-1500 mg kalcium helyett.

A BP-kal és adekvát kalcium+D₃ vitamin pótlással kezelt osteoporosisos betegek 8-23 %-a kezelés mellett is folyamatosan veszít csonttömegéből. Ezt a jelenséget mi magunk biszfoszfonát rezisztenciának neveztük el, annak a jelenségnek az analógiájára, amikor a csontok Paget kórjának biszfoszfonát kezelése sikertelen. A biszfoszfonát kezelésre nem megfelelően reagáló betegek egy része funkcionális D₃ hypovitaminózisban szenved, aminek hátterében lehet a még pótlás mellett is elégtelen bevitel, aktiválási zavar, de valódi D₃ vitamin rezisztencia is, más részüknél a biszfoszfonát hatás elmaradásának oka nem ismert. A megfelelő D-vitamin ellátottság, illetve a megfelelő aktivált D₃ vitamin (1,25-dihidroxi-D-vitamin) szint szupprimálni képes a PTH szekréciót. Nem hat ugyan közvetlenül a PTH szekrécióra, viszont a PTH gén expresszióját jelentősen szupprimálni képes. A másodlagosan (D-vitamin hiány következtében fellépő) magas parathormon szintnek kitüntetett szerepe van a csont anyagcsere szempontjából. A PTH stimulálja a csontreszorpciót, számos mechanizmuson keresztül emeli az osteoclastok számát és aktivitását.

Egyre több közlemény szól amellett, hogy a biszfoszfonátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfonát rezisztencia” egyik alapvető tényezője a magasabb PTH szint. A jelenlegi terápiás alapelvek szerint a D₃ vitamin és a kalcium pótlás alapvető az osteoporosis kezelésében, de a 25 OH D₃ vitamin és a PTH szint ellenőrzését csak indokolt esetben (pl. malabszorpciós szindrómák, veseelégtelenség) javasolják meghatározni. A fentiek alapján fontos lehet annak ismerete, hogy az antiporotikus terápia megkezdésekor észlelt magasabb PTH szint képes lehet-e előre jelezni a biszfoszfonátra való reagálást.

2. A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások psoriasisban/arthritis

psoriaticaban

Az arthritis psoriatica (PsA) az immunmediált gyulladásos kórképek családjába tartozó kórkép, mely tágabb értelemben a spondylarthritisek (SpA) közé sorolható. Első közelítésben olyan gyulladásos ízületi betegségről van szó, mely psoriasisban szenvedő vagy arra hajlamosító tényezőkkel rendelkező betegekben alakul ki, érintheti az axiális és perifériás ízületeket egyaránt és számos jellegzetes extraartikuláris vonatkozása is van. A PsA pathogenezeise ismert minden részletében, a hajlam valószínűleg genetikailag meghatározott, ehhez járulnak hozzá egyéb kiváltó faktorok, melyek közül az immunrendszer deviáns működése, az ez által kiváltott gyulladás valamint a társuló csont remodelling tűnik legfontosabbnak. A PsA alapvetően Th1 típusú betegség, a cytokinek közül kialakulásában legfontosabb szereppel a TNF α bír, emellett szól az a tény, hogy PsA-ban szenvedő betegekben a synoviális membránban, és a synoviális folyadékban, a bőrben és a szérumban is magasabb TNF α szinteket mértek és a TNF α gátlók kifejezett klinikai javulást hoztak mind az ízületi, mind a bőrtünetek tekintetében. Újabb kutatások egyre jelentősebb szerepet tulajdonítanak a Th17 típusú immunválasznak illetve az abban szerepet játszó IL23/IL17 tengelynek, a plazmocytoid dendritikus sejtek által termelt IFN α -nak, valamint a keratinocytyákból mechanikai stressz illetve infekciók során felszabaduló antimicromiális peptidek (LL37) proinflammatorikus hatásainak.

Az elmúlt tíz évben egyre gyakrabban merül fel a D3 vitaminhiány pathogenetikai szerepe az immunmediált kórképek kialakulásában. Már évtizedekkel ezelőtt is vizsgálták a psoriasis és a D3 vitamin ellátottság kérdését, számos szerző jelentetett meg különféle, sokszor egymásnak ellentmondó eredményeket ebben a témakörben.

A D3 vitamin ellátottság ismerete a psoriasisban/PsA-ban szenvedőkben többféle okból fontos: egyrészt a D3 vitamin valódi vagy funkcionális hiánya fokozza a csontvesztésre és törésre való hajlamot, másrészt rizikótényező egyéb betegségek kialakulására (diabetes, cardiovascularis betegség, metabolikus syndroma, immunmediált kórképek), harmadrészt az alacsony szérum 25OHD3 szint észlelése annak korrekciójára sarkallja a kezelőorvost. A D3 vitaminnak a bőrre gyakorolt immunmoduláns hatását figyelembe véve az orális D3 vitaminnal vagy aktivált D vitamin származékokkal való kezelésnek szerepe lehet a psoriasis/PsA terápiájában.

CÉLKITÚZÉSEK

1. Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata

Vizsgálatunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

- 1) Milyen a frissen gondozásba vett osteoporosisos betegekben a szekunder hyperparathyreosis (D3 hypovitaminózis) gyakorisága?
- 2) A frissen gondozásba vett osteoporosisos betegekben a gondozásba vételkor a PTH szint befolyásolja-e az antiporotikus kezelés (biszfoszfónát) hatását?
- 3) Milyen magas az a határérték, melyet meghaladó PTH szint negatív hatást gyakorol a biszfoszfónát kezelés hatékonyságára?

2. A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticaban

Jelen tanulmányunkban a következő kérdések megválaszolása volt a célunk:

- 1) Psoriasisban/PsA-ban szenvedő betegekben milyen az inadekvát D vitamin status illetve a szekunder hyperparathyreosis gyakorisága?
- 2) Milyen gyakori a fent említett populációban a csökkent csontdenzitás?
- 3) Van-e összefüggés a betegek D3 vitamin statusa és az alapbetegségre jellemző klinikai/laboratóriumi paraméterek között?
- 4) Milyen gyakori az egyéb komorbiditások (elhízás, dohányzás, hypertonia, ishaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség, diabetes, zsír anyagcsere zavar) psoriasis/psoriasisban/PsA-val való társulása?

MÓDSZEREK

1. Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata

A vizsgálat típusa, bevonási és kizárási kritériumok

Jelen tanulmányunk prospektív, megfigyeléses non-intervenciós vizsgálat volt, melyet a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztálya által gondozott betegeken végeztünk.

A vizsgálatban az a beteg vehetett részt, akinél a lumbalis gerincen és/vagy femurnyakon mért T-score érték $<-2,5$ és rendelkezésre álltak a megfelelő laborparaméterek. A vizsgálatba való bevonást kizárta a szekunder osteoporosis diagnózisa; malignoma az anamnézisben; a veseelégtelenség (65 ml/perc alatti GFR); súlyos májbetegség; hypo/hyperthyreosis; malabsorbtíós syndroma; hyper/hypocalcaemia; veseköves anamnézis; megelőző antiporotikus kezelés (biszfoszfonát, SERM, stroncium ranelát, teriparatid, calcitonin).

A vizsgált betegcsoport

232 beteg felelt meg a bevonási kritériumoknak, közülük 138 beteg (116 nő és 22 férfi, átlagéletkoruk $64,82 \pm 10,51$ év) adatai álltak rendelkezésünkre a tanulmány elkészültéig. 97 személy részesült alendronát, 19 risedronát, 7 zolendronát és 15 pedig ibandronát kezelésben. A kiinduláskor 13 betegnek volt prevalens csigolya-, és 59-nak prevalens perifériás törése, 22 betegnek pedig többszörös törései voltak.

A vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatba való bevonáskor anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Valamennyi betegnél a lumbalis (L1-L4) gerincszakaszcsontról illetve a bal femurnyakról AP irányú DEXA készült (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA), a háti-ágyéki gerincről oldalirányú röntgenfelvétel történt. A laboratóriumi vizsgálatok a következőkre terjedtek ki: vérsüllyedés (We), C-reaktív protein (CRP), vérkép, calcium, foszfát, urea, kreatinin, GOT,

GPT, AP, albumin, vizelet kalcium/kreatinin meghatározás, thyroidea stimuláló hormon (TSH), osteocalcin, I. típusú kollagén C-terminális telopeptid (CTX) és az intakt parathormon (iPTH) szintje.

Átlagosan egy év ($13,37 \pm 1,29$ hónap) követési idő elteltével megismételtük a DEXA vizsgálatot, és számba vettük az ez idő alatt bekövetkezett újabb törések, vesekövek számát.

A követési idő alatt a betegek adekvát BP terápiában részesültek: alendronát, risedronát vagy ibandronát terápiában, minden esetben kombinálva heti 6000NE D3-vitaminnal, illetve napi 1000 mg kalciummal.

A betegek compliance-ét minden vizit alkalmával ellenőriztük és 80% feletti compliance esetén maradhatott a beteg a vizsgálatban.

Statisztikai analízis

A terápia következtében bekövetkező csontdenzitás változások (bone mineral density, BMD) alapján két csoportot képeztünk. A terápiára reszponderek csoportjába soroltuk azokat a betegeket, akiknek a kiindulási értékhez képest a BMD-je javult a vizsgálati/kezelési idő végére, míg akiké romlott, azok a non-reszponder csoportba kerültek. Csontvesztésről akkor beszéltünk (non-reszponder status), ha a csontvesztés mértéke a kiindulási BMD értékhez képest az 1%-ot meghaladta. Az adatcsoportok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Szmirnov próbával ellenőriztük. Két független csoport adatait nemparaméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze. A gerinc és a femurnyak BMD változás mértékét befolyásoló tényezőket az általános lineáris modell segítségével kerestük. A számolásokat az IBM SPSS Statistics 19 programcsomaggal végeztük.

2. A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticaban

A vizsgálat típusa, bevonási és kizárási kritériumok

Jelen tanulmányunk keresztmetszeti, megfigyeléses nonintervenciós vizsgálat volt, melyet a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztályának illetve a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának gondozásában álló betegeken végeztük.

A tanulmányban az a beteg vehetett részt, akiknek szövettanilag/klinikai vizsgálattal igazolt psoriasis és/vagy a CASPAR kritérium rendszer szerint diagnosztizált psoriasisos arthritise volt és aláírták a vizsgálat beleegyező nyilatkozatát. Nem vehettek részt azok a betegek, akiknél egyéb gyulladásos arthropathia (egyéb spondylarthropathia, RA, autoimmun vagy autoinflammatorikus betegség) illetve egyéb, a csontdenzitást befolyásoló betegség, (primer hyperparathyreosis, pajzsmirigy betegség, veseelégtelenség, felszívódási zavar, malignoma, excesszív alkoholfogyasztás) és/vagy megelőzőleg 3 hónapnál hosszabb ideig tartó kortikosteroid terápia, hormonpótlás, thyroxin vagy D3 vitamin szedés volt kideríthető.

A vizsgálat kivitelezése

A bevonási időszak 2013 áprilisa és szeptembere közötti időszak volt. Amiatt döntöttünk ezen periódus mellett, mert eddigi adataink szerint ebben az időszakban a legnagyobb a szérumban 25-OH D3 vitamin szintje és a legkisebb a vérszint ingadozása. Induláskor regisztráltuk az alapvető klinikai adatokat (nem, életkor, Body Mass Index-BMI), kitértünk a gyakoribb társbetegségekre (elhízás, dohányzás, hipertónia, ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség, diabetes, zsíranyagcsere zavar) és az alapbetegséggel kapcsolatos alapadatokat (kor-diagnózis, követési idő, a psoriasis/arthritis psoriatica típusa, súlyossága fejbőr, köröm, hajlati érintettség). Ezt követően rögzítettük az alapbetegséggel kapcsolatos illetve annak aktivitását jellemző klinikai változókat. A bőr érintettség kiterjedtségét a Body Surface Area (BSA), az axiális érintettség mértékét a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), a perifériás ízületi aktivitást a három változós, We-n alapuló, 28 ízületet vizsgáló Disease Activity Score (DAS28) alkalmazásával

ítéltük meg. Meghatároztuk a gyulladásra utaló (We, CRP) és a csont anyagcserét jellemző laborparamétereket (Ca, P, AP, PTH, 25-OH D3 vitamin szint, TSH, osteocalcin, béta-srosslaps), ez utóbbiakat reggeli, éhgyomor mellett nyert vérmintából. Valamennyi betegnél a lumbalis (L1-L4) gerincszakaszon illetve a bal femurnyakon mért AP irányú DEXA vizsgálat történt. A DEXA vizsgálatot DPX Pro készülékkel végeztük (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) a gyártó által megadott protokoll szerint a lumbalis gerincen antero-posterior irányból az L1-L4 csigolyákról és a bal femurnyakról. Amennyiben megelőző csípőtáji törés, protézis implantáció vagy ízületi gyulladás utáni súlyos destrukció miatt ez nem volt kivitelezhető, a jobb combnyakon végeztük el a mérést.

Statisztikai analízis

Az egyes tünetek és betegség kategóriák alapján képzett csoportok összehasonlítása előtt a folytonos változók (kor, csontdenzitás, laborparaméterek) tekintetében először azok eloszlását vizsgáltuk Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával. A normális (Gausz eloszlású) változók esetén az összefüggéseket Student féle t-próbával (különféle szórások esetén Welch-féle d-próbával), a nem-Gausz eloszlású változók esetén nonparametrikus Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztel vizsgáltuk. A kategorikus változók közötti összefüggések vizsgálatára Fisher féle exact tesztet használtunk. A csont denzitást befolyásoló tényezők elemzésére lépésenkénti linearis regressziós analízist alkalmaztunk. A statisztikai elemzésre az IBM SPSS Statistics 22 programcsomagot használtuk (SPSS, Chicago, IL, USA).

EREDMÉNYEK

1. Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata

112 beteg esetében mértünk a gondozásba vételkor normális parathormonszintet, 26 esetben volt a PTH a normál tartomány fölött. Az L1-L4 csigolyák valamint a bal femurnyak AP irányú DEXA vizsgálattal mért BMD értéke kiinduláskor $0,854 \pm 0,108 \text{ g/cm}^2$ valamint $0,768 \pm 0,115 \text{ g/cm}^2$ volt.

Átlagosan 1 év követési idő után az adekvát kezelés mellett mind a lumbalis gerincszakaszon, mind a femurnyakon mért csontdenzitás emelkedett. A lumbalis szakaszon a BMD $0,890 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek, a femuron mérve pedig $0,773 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek adódott, azaz a lumbalis szakaszon $0,036 \text{ g/cm}^2$, míg a femurnyakon $0,005 \text{ g/cm}^2$ volt az átlagos BMD-nyereség.

A romló és nem romló lumbális csontsűrűségű csoport (akár a BMD, akár T-score szerint végezzük a csoportalkotást) kiinduló PTH-értékei szignifikánsan különböztek ($p < 0,0001$). Ha viszont a csoportokat a femorális csontsűrűség változása szerint alakítottuk ki (akár a BMD, akár T-score alapján), a PTH értékek nem különböztek szignifikánsan.

Az általános lineáris modellben a lumbalis gerinc BMD relatív változása erősen szignifikáns függést mutatott a kiindulási PTH szinttel ($p < 0,0001$). A femurnyak esetében a BMD változás és a kiinduláskori szérum PTH szint között szignifikáns összefüggést nem találtunk. Egyéb változók (kor és a nem) és a BMD változás között szignifikáns összefüggést szintén nem találtunk ($p > 0,05$).

Kerestük a kiindulási PTH szint prognosztikai szempontból optimális határértékét, amely leginkább elválasztja a romló és javuló lumbális csontsűrűségű csoportot. A gyakorisági hisztogram (PTH érték 5 pg/ml egységenkénti bontásban) szerint a lumbalis gerincen ez a 60-as pg/ml érték körül van.

A femurnyak esetében a gyakorisági hisztogram a javuló és romló csontsűrűségű csoport között érdemi különbséget nem igazolt.

A vizsgálat ideje alatt 1 esetben észleltünk újonnan bekövetkezett vertebrális, 5 esetben pedig perifériás törést.

2. A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban /arthritis psoriaticaban

Betegek

A vizsgálatba összesen 72, a Kenézy Kórház Reumatológiai Osztálya ill. a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikája által gondozott beteget vontunk be. A női/férfi arány 40/32, az átlagéletkoruk 58.5 ± 11.6 év volt. Minden beteg anamnézisében szerepelt a psoriasis, a vizsgálat időpontjában 18 betegnek (25%) bőrtünete, 31 betegnek (43%) csak ízületi panasza, 23 betegnek (32%) mind ízületi, mind bőrtünete volt. A betegek átlagos életkora a diagnosis felállításakor 46.4 ± 13.6 év, a vizsgálatba való bevonáskor az átlagos követési idő 142.7 ± 147.7 hónap volt. A bőrtüneteket enyhének tekintettük akkor, ha a betegek csak lokális kezelést kaptak és súlyosnak, ha szisztémás (orális vagy parenterális) gyógyszeres kezelésre volt szükség. Ennek megfelelően súlyos bőrtünet 34 beteg (47%) anamnézisében szerepel, hajas fejbőr érintettség 54 betegében (73%), a hajlatok érintettsége 34 betegében (47%), köröm érintettség 50 beteg (69.4%) esetén volt észlelhető. A súlyos bőrtünettel rendelkezők személyre szabott kezelésben részesültek, 5 beteg esetén ez biológiai terápiát jelentett (ustekinumab 1 beteg, infliximab 2 beteg, adalimumab 2 beteg). Az arthritis psoriatica 18 betegben axialis, 5 betegben oligoarticularis, 29 betegben polyarticularis típusú volt, két betegben distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség volt észlelhető. A PsA gyógyszeres terápiája axiális és DIP ízületi érintettség esetén non-steroid gyulladáscsökkentőket (NSAID-k), oligo- vagy polyartikuláris típusban methotrexat bázisterápiát és időszakos NSAID terápiát foglalt magába, egy oligoartikuláris formában szenvedő beteg részesült biológiai terápiában (golimumab). A betegek átlagos BMI értéke 29.08 ± 6.88 kg/m² volt, a túlsúlyos (BMI 25 feletti) betegek száma 43 (60%), ezen belül 19 (24%) beteg BMI értéke 30 feletti volt. A betegek 37.5%-a dohányzott (27 beteg), hypertonia

52 (72%), ISZB 40 (55%), diabetes mellitus 27 (37%), hypercholesterinaemia 40 (55%), perifériás érbetegség 31 (43%) betegnél állt fenn.

A D3 vitamin ellátottság és annak összefüggései

Az optimálisnak tekintett 75 $\mu\text{mol/l}$ -es szérumban 25(OH)D3 vitamin szintet véve alapul, 45 betegnél (63%) találtunk inadekvát D3 vitamin ellátottságot, ezek 56%-ának (25 beteg) volt 50 nmol/l alatti a szérumban 25(OH)D3 szintje.

A szérumban 25(OH)D3 szint és a BMD között statisztikailag szignifikáns összefüggést nem találtunk ($P>0,1$). A szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje és a BMI között erősen szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($p=0.018$). A túlsúlyos betegekben ($\text{BMI}>30$) a 25(OH)D3 vitamin vonatkozásában az alsó negyedelő pont értéke 36,34 nmol/l , a median 55,88 nmol/l , a felső negyedelő pont értéke 77,395 nmol/l , míg a normál testsúlyúakban ugyanezek 53,205 nmol/l -nek, 74,43 nmol/l -nek és 97,425 nmol/l -nek adódtak. A szérumban 25(OH)D3 vitamin szintet és BMI-t folyamatos változóként vizsgálva is szoros negatív korrelációt találtunk ($p<0,0001$).

Mindezekon túlmenően nem találtunk statisztikailag jelentős összefüggést a BMI és a bőrtünetek súlyossága valamint az ízületi aktivitási indexek között sem ($p>0,1$). Nem különbözött a BMI a csak bőrtünettel, a csak ízületi tünettel és ezek mindegyikével jellemezhető betegcsoportokban sem.

Azoknak a betegeknek, akiknek a bőrtünetei szisztémás kezelést igényeltek (súlyos psoriasis) a szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a csak helyi kezelésre szorulóké (alsó-median-felső negyedelőpontok értékei 32,1 nmol/l -51,19 nmol/l -75,03 nmol/l versus 45,33 nmol/l -61,17 nmol/l -83,75 nmol/l) ($p<0,05$). Emellett az érintett bőrterület nagysága (Body Surface Area, BSA) és a D3 ellátottság is negatív korrelációt mutatott ($p=0,026$), normális 25(OH)D3 szint mellett szignifikánsan kisebb volt az érintett bőrterület, mint alacsony 25(OH)D3 szint esetén.

Az axiális érintettséggel járó PsA alcsoportban az inadekvát (75 nmol/l alatti) 25-OH D3 vitamin szint esetén magasabbnak találtuk a BASDAI score-t, de ez a különbség a statisztikai szignifikancia határán volt ($p=0,05$), elsősorban tendenciaként volt értékelhető. A

polyartikuláris formát jellemző DAS28 aktivitási index viszont igen erős korrelációt mutatott az inadekvát D3 ellátottsággal: az alacsonyabb 25(OH)D3 vitamin szintekhez magasabb DAS28 értékek társultak.

A BMD és annak összefüggései

A vizsgált 72 beteg közül csökkent csontdenzitást (T-score<-1- -2,5) 44 esetben (61,1%-ban) észleltünk, 4 esetben (5,5%) ez elérte az osteoporotikus tartományt (T-score <-2,5).

Mind a lumbalis gerincen, mind a femurnyakon AP irányból mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával. A csak bőrtünettel rendelkező betegek (P) csontdenzitása szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét régióban, mint az ízületi gyulladásban vagy ízületi gyulladásban is szenvedő betegeké (PA). Az ágyéki gerincen ez az összefüggés kifejezettebb volt ($p<0,01$), de a femurnyak esetében is szignifikánsan magasabbnak találtuk ($p<0,05$) az arthritises, mint a csak bőrtünettel bíró betegek csontdenzitását. Az ágyéki gerincen mért BMD tekintetében a psoriasisos arthritises betegekben az alsó-median-felső negyedelőpontok értékeit $0,920 \text{ g/cm}^2$ - $0,999 \text{ g/cm}^2$ - $1,135 \text{ g/cm}^2$ -nek, míg az arthritises populációban $1,036 \text{ g/cm}^2$ - $1,128 \text{ g/cm}^2$ - $1,253 \text{ g/cm}^2$ -nek találtuk. Ugyanez a femurnyak BMD esetében $0,763 \text{ g/cm}^2$ - $0,869 \text{ g/cm}^2$ - $0,970 \text{ g/cm}^2$ -nek illetve $0,862 \text{ g/cm}^2$ - $0,955 \text{ g/cm}^2$ - $1,039 \text{ g/cm}^2$ -nek adódott.

Azt is vizsgáltuk, hogy az életkoron kívül az egyéb klinikai változók közül melyek befolyásolják legerősebben a betegek csontdenzitását. Azt találtuk, hogy a lumbális gerincen mért BMD korrelált a BMI-vel ($p=0.003$) és a betegség típusa is szignifikánsan befolyásolta azt (az arthritis fennállása ugyanolyan BMI mellett magasabb csontdenzitást eredményezett), ($p=0.015$), míg az életkor hatása ezeken túlmenően nem volt jelentős. A femurnyakon mért BMD ezzel szemben legszorosabban (és negatívan) az életkorral korrelált ($p=0.0002$), ezen felül csak a BMI-nek volt szignifikáns (pozitív) hatása a csontdenzitásra ($p=0.015$).

MEGBESZÉLÉS

1. Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata

A D3 vitamin deficiencia és az ehhez társult szekunder hyperparathyreosis igen gyakori a fejlett ipari országok időskorú lakosságában, függetlenül a helytől és a földrajzi magasságtól. Ennek populáció szintjén legfőbb oka a fényvédők kiterjedt használata, a bőr pigmentációja (feketék), az öltözködési szokások (Közel-Kelet), a bőrben a D-vitamin szintézisét végző enzimrendszer csökkent aktivitása idős korban illetve a modern táplálkozás (csökkent D3 vitamin bevitel).

A probléma súlyát egyrészt az jelzi, hogy egy, Ausztriát az Egyesült Királyságot és Mexikó-t felölelő tanulmány szerint, calcium és vitamin D supplementációban Ausztriában a betegek 73%-a, az Egyesült Királyságban a betegek 15%-a, Mexikóban a betegek 12%-a részesül és Ausztriában, ahol a D3 vitamin ingyenes a betegeknek csak 20%-a szedi rendszeresen. Egyes közlemények adatai szerint az atraumatikus töréssel kórházba került betegek 98%-ának inadekvát 25(OH)D3 vitamin szintje van, melyhez közönségesen társul az emelkedett PTH szint és a következményesen fokozott csontvesztés.

Egyre több közlemény szól amellett, hogy a biszfoszfonátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfonát rezisztencia” egyik alapvető tényezője az inadekvát (<30ng/ml) 25(OH)D3 vitamin és az ennek következményeként magasabb szérum PTH szint.

Az osteoporosis népbetegség, a jelenlegi alapelvek szerint hazánkban a 25(OH)D3 vitamin és a PTH szint ellenőrzését (költségkímélés céljából) eddig rutinszerűen nem, csak indokolt esetben (pl. malabsorbtíós szindrómák, hypercalcaemia, veseelégtelenség) javasolták meghatározni. Eredményeink amellett szólnak, hogy meghatározható egy határérték, melynél magasabb szérum PTH szint kedvezőtlenül befolyásolja a biszfoszfonát kezelés hatékonyságát, ez vizsgálataink szerint 60 pg/ml feletti értéket jelent. Véleményünk szerint a PTH szint ismerete fontos a biszfoszfonát kezelés elkezdése előtt, hiszen hasonlóan több más betegséghez (pl. diabetes, hypertonia) egy célérték (60 pg/ml alatti szérum PTH szint) elérése alapvetően befolyásolja az antiporotikus terápia sikerét, nem beszélve arról, hogy az

egyszeri PTH meghatározás költsége messze alatta marad az egy éves hatástalan antiporotikus terápia költségeinek.

Vita folyik arról is, hogy D3 hypovitaminózisban érdemes-e egy kezdeti orális D-vitamin telítést (40000-300000 E) végezni az antiresorptív kezelés megkezdése előtt. Von Restorff és mtsai egyszeri 300 000 IU D3 vitamin adásával betegeikben a szérumban 25(OH)D3 vitamin szintjének 3 hónapon belüli normalizálását érték el jelentős mellékhatások nélkül. Egy másik munkacsoport a szérumban PTH szintet normál tartományban tartó 30 ng/ml (75 nmol/l) szérumban 25(OH)D3 vitamin szintet tekintve célértéknek, terápia ajánlást is megfogalmaztak az egyszeri telítő dózissal nézve.

Az mindenestre bizonyos, hogy a szérumban PTH szint, a D3 vitamin ellátottság illetve a D3 vitamin szupplementáció kérdésköre kiemelkedő jelentőséggel bír az osteológiában. Hogy az antiporotikus terápia elkezdése előtt észlelt magasabb (vizsgálatunk szerint 60 pg/ml feletti) PTH szint a terápia eredményességét befolyásolja az erősen valószínű. Azt illetően, hogy erre hogyan célszerű reagálni (tartós orális D vitaminpótlás vagy egyszeri nagyobb adag) további, nagy esetszámú vizsgálatok tisztázhatják.

2. A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticában

A psoriasis és az arthritis psoriatica az immunmediált kórképek közé tartoznak, melyekre a bőrben és az ízületekben valamint az ízületek körüli struktúrákban zajló abnormális antigén prezentáció és gyulladásos reakció jellemző. A psoriasisal gyakran társulnak egyéb betegségek (elhízás, hypertonia, hypercholesterinaemia, csökkent glukóz tolerancia, kardiovaszkuláris betegség, dohányzás, depresszió), ezen komorbid állapotok egy részének pathogenezisében is feltételezhető a proinflammatorikus citokinek szerepe. A psoriasis és a csontdenzitás közötti összefüggést tekintve kevés adattal rendelkezünk és az eddigi vizsgálatok eredményei sem mutatnak feltétlenül egy irányba.

Jelen tanulmányunkban először vizsgáltuk psoriasisban és PsA-ban szenvedő magyar betegeknél a 25(OH)D3 vitamin ellátottságot, a csontsűrűséget illetve ezek összefüggését az alapbetegség klinikai jellemzőivel. A D vitamin ellátottság, a csontdenzitás és a psoriasis/PsA

kapcsolatára nézve kevés adat van az irodalomban. Az általunk vizsgált populációban az inadekvát D3 vitamin státusz arányát 63%-nak vagy 56%-nak találtuk attól függően, hogy a normális felső határát 75 nmol/l-nek vagy 50 nmol/l-nél húztuk meg. Vizsgálatunk idején friss adatok még nem álltak rendelkezésre a hazai D3 vitamin státuszát illetően. Bhattoa és munkatársai vizsgálták a magyar 60 év feletti női populáció D3 vitamin státuszát 2004-ben. Adataik szerint (a normál limit alsó határát 50 nmol/l-nél meghúzáva) a D3 hypovitaminózis aránya 46,3% volt a tavaszi és 49,4% a nyári hónapokban, mindkét számarány alatta van az általunk talált 56%-os aránynak. Adataink különösen annak fényében érdekesek, hogy az alacsony 25(OH)D3 szint számos, immunpathogenezisű betegség aktivitásának fokozódásával jár. Egy közelmúltban publikált metaanalízis adatai szerint nem megfelelő D3 vitamin ellátottság fokozza a PsA-val együtt szintén az immunmediált gyulladásos kórképek közé tartozó spondylitis ankylopoetica (SPA) kialakulására való hajlamot és a betegség aktivitását. Saját munkacsoportunk eredményei szólnak amellett, hogy a D3 vitamin analóg alfacalcidol csökkenti a PsA aktivitását. Egy kis esetszámú vizsgálat adatai szerint psoriasisban alkalmazott nagy dózisú orális D3 vitamin (telítő dózis) szignifikánsan emelte a szérum 25(OH)D3 szintet és csökkentette a bőrtünetek súlyosságát immunmediált bőrbetegségekben (vitiligóban és psoriasisban). Ezen előzetes adatokkal jó egyezést mutatnak saját eredményeink is, miszerint a közepesen súlyos-súlyos psoriasisos betegek szérum 25(OH)D3 szintje szignifikánsan alacsonyabb mint a csak lokális terápiát igénylő enyhe bőrtünetekkel rendelkezőké. A PsA axiális formájának aktivitását jelző BASDAI indexet szintén magasabbnak észleltük az inadekvát D3 ellátottságú betegeknél, bár ez a különbség éppen a szignifikancia határán mozgott. Másrészt viszont a polyartikuláris típusú PsA betegekben a betegség aktivitása szignifikáns negatív korrelációt mutatott a D3 vitamin státussal. A három változós DAS28 (mely lényegesen kevésbé függ a szubjektív tényezőktől) érték erős negatív összefüggésben volt a 25(OH)D3 szinttel. Eredményeink amellett szólnak, hogy -hasonlóan egyéb immunmediált gyulladásos kórképhez- az inadekvát D3 vitamin státusz fontos szereppel bír a psoriasis és a PsA tüneteinek kialakulásában és azok súlyosságában. Poór és munkatársainak adatai szerint Magyarországon az 50 év feletti populációban az osteoporosis prevalenciája a nők között 32,3%, a férfiak között 23,6%. Ennek kissé ellentmondani látszik az általunk vizsgált, durván 58 éves átlagéletkorú betegcsoportban észlelt alacsonyabb, a kornak és nemnek megfelelő átlagot el sem érő osteoporosis arány. Kicsit tovább vizsgálva a kérdést, ez korántsem tekinthető meglepőnek,

hiszen számos vizsgálat igazolta már a testtömegnek a BMD-re gyakorolt pozitív hatását, bár ez az összefüggés magasabb BMI tartományban nem lineáris. Vizsgálataink szerint a BMI erősen befolyásolta mind a lumbális gerinc, mind pedig a femurnyak régiójában mért BMD-t, betegeink jelentős részében pedig a kívánatosnál magasabb BMI-t mértünk, a kifejezetten csökkent csonttömeg arányát ezzel hozzuk leginkább összefüggésbe. Szintén a magas átlagos BMI zavaró hatásával magyarázzuk azt is, hogy nem találtunk szignifikáns összefüggést szérumszintű 25(OH)D3 és a betegek csontdenzitása között. Az a tény, hogy a BMI és a szérumszintű 25(OH)D3 vitamin szintje betegeink esetében fordítottan korrelált, (legalábbis részben) magyarázhatja a D3 hypovitaminózis magas arányát is. Az irodalomban először írtuk le, hogy mind a gerinc mind a combnyak régióban mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával, nevezetesen hogy az arthritis psoriaticában szenvedők csontdenzitása szignifikánsan magasabb volt a csak bőrtünettal rendelkező psoriasisos betegeknél. Összességében elmondható, hogy vizsgálatunk volt az első, mely a D3 vitamin status valamint a BMD és a psoriasis/PsA klinikai jellemzői közötti összefüggéseket vizsgálta magyarországi beteganyagban.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata

Vizsgálataink során kimutattuk, hogy:

- 1) Újonnan diagnosztizált és gondozásba vett involúciós osteoporosisban szenvedő betegek antiporotikus kezelésének hatékonysága magasabb PTH szint mellett rosszabb
- 2) A szérum PTH szint és a kezelés során elért BMD nyereség negatívan korrelál egymással
- 3) Az irodalomban először határoztuk meg azt a szérum PTH szintet (cut-off value), melyet meghaladó érték csökkenti a biszfoszfonát terápia hatékonyságát. Eredményeink alapján a 60 pmol/l feletti szérum PTH szint negatív prediktív értékkel bír a biszfoszfonát terápia hatékonyságára nézve

Eredményeink gyakorlati jelentősége:

Tekintve, hogy 60 pg/ml feletti PTH szint mellett a biszfoszfonát terápia hatékonysága eredményeink szerint csökken, a biszfoszfonát kezelés elindítása előtt a D3 vitamin státusz és a PTH szint meghatározását indokoltnak tartjuk. Magasabb (60 pg/ml feletti) PTH szint esetén megfontolandó a D3 vitamin raktárak feltöltése egyszeri telítő dózissal vagy tartós emelt orális terápiával.

A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticaban

Vizsgálataink során kimutattuk, hogy:

- 1) Az inadekvát D3 ellátottság prevalenciája az általunk vizsgált psoriasisos/PsA betegcsoportban kifejezetten magas volt.

- 2) Az alacsony D3 vitamin ellátottság ellenére a betegek csontdenzitása nem volt alacsonyabb, mint a kornak és nemnek megfelelő magyar átlag. A PsA-ban szenvedő betegek csontdenzitása szignifikánsan magasabb volt, mint a csak bőrtünettel rendelkező betegeké.
- 3) Statisztikailag szignifikáns negatív korrelációt találtunk a szérumban 25(OH) D3 szintje és a bőrtünetek súlyossága valamint a BMI között. A PsA aktivitását (akár a BASDAI akár a DAS28 indexek vesszük számításba) magasabbnak találtuk az inadekvát D3 vitamin statusú betegekben.
- 4) A vizsgált betegcsoportban a komorbiditások az átlagpopulációnál nagyobb arányban fordultak elő.

Eredményeink gyakorlati jelentősége:

Eredményeink felhívják a figyelmet a psoriasisos/PsA-s betegek D3 vitamin ellátottságának, a D3 vitamin status rendszeres rutinszerű monitorozásának és a komorbiditások irányába való rendszeres szűrővizsgálatoknak a fontosságára. Ezek alapján megfontolandó a suboptimális D3 vitamin ellátottságú betegek rutinszerű D3 vitamin pótlásának beépítése a betegek gondozásának napi gyakorlatába.



Nyilvántartási szám: DEENK/10/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kincse Gyöngyvér
Neptun kód: J92PLR
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kincse, G.**, Bhattoa, H. P., 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. 42 (7), 679-684, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/doi: 10.1111/1346-8138.12876>
IF: 1.577
2. **Kincse, G.**, Varga, J., Somogyi, P., Szodoray, P., Surányi, P., Gaál, J.: The impact of secondary hyperparathyroidism on the efficacy of antiresorptive therapy.
BMC Musculoskelet. Disord. 13 (1), 244-249, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-244>
IF: 1.875





További közlemények

3. Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., **Kincse, G.**, Zeher, M., Szegedi, A., Gaál, J.: Subclinical cardiovascular disease and it's improvement after long-term TNF-[alfa] inhibitor therapy in severe psoriatic patients.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 30 (9), 1531-1536, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13649>
IF: 3.029 (2015)
4. **Kincse, G.**, Bhattoa, H. P., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., Gaál, J.: D3-vitamin-státusz és csontdenzitás psoriasisban és arthritis psoriaticában szenvedő betegekben.
Immunol. Szle. 6 (1-2), 10-16, 2014.
5. Horkay, E., **Kincse, G.**, Varga, J., Szabados, L., Garai, I., Gaál, J.: Anti-granulocyte scintigraphy in early rheumatoid arthritis - does it work?
Cent. Eur. J. Med. 8 (5), 558-564, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2478/s11536-013-0203-4>
IF: 0.209
6. **Kincse, G.**, Varga, J., Surányi, P., Gaál, J.: FRAX: működik a gyakorlatban?
Immunol. Szle. 5 (1), 29-33, 2013.
7. Bodai, E., Varga, J., Surányi, P., **Kincse, G.**, Gaál, J.: Csontsűrűség és csonttörés-prevalencia osteoporosisos, légúti allergiás betegek körében.
Immunol. Szle. 2 (1), 4-10, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,69

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
3,452

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

Debrecen, 2017.01.24.

