

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**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

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
1. Bevezetés	4
1.1. <i>Epidemiológia, etiológia, fenomenológia</i>	4
1.2. <i>Molekuláris mechanizmusok a csontbontás és csontépítés szabályozásában</i>	6
1.3. <i>Célzott terápiák hatásai a csontra</i>	6
1.4. <i>QCT alkalmazhatósága RA-ban és SPA-ban</i>	7
2. Célkitűzések	9
3. Vizsgálati alanyok és módszerek	10
I. vizsgálat	10
II. vizsgálat	12
III. vizsgálat	15
4. Eredmények	16
I. vizsgálat	16
II. vizsgálat	20
III. vizsgálat	24
5. Megbeszélés	26
I. vizsgálat	26
II. vizsgálat	28
III. vizsgálat	31
6. Összefoglalás	33
7. Summary	34
8. Következtetések, új megállapítások és klinikai jelentőség	35
9. Irodalomjegyzék	36
10. Tárgyszavak	40
11. Köszönetnyilvánítás	41
12. Közlemények	42

Rövidítések jegyzéke

ACPA	ciklikus citrullinált protein elleni antitest (anticyclic citrullinated peptide antibody)
BMD	bone mineral density
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CATHK	katepszin K
CCP	ciklikus citrullinált peptid
CI	konfidencia intervallum
CRP	C-reaktív protein
CTX	C-terminális kollagén telopeptid
CZP	certolizumab pegol
DAS28	Disease Activity Score 28 (rheumatoid arthritis betegségaktivitási index 28 ízület alapján)
DEKK	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
DKK-1	Dickkopf-1
DXA	dual energy X-ray absorptiometry
ETN	etanercept
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GLM ANOVA	General Linear Model Analysis of Variance
HLA-B27	humán leukocita antigén B27
HR-QCT	high resolution quantitative computer tomography
IgM	immunglobulin M
IL	interleukin
KS	kortikoszteroid
L2-L4	lumbalis 2- lumbalis 4
LIPS	lézer indukálta plazma spektroszkópia
MFGI	Magyar Földtani és Geofizikai Intézet
MTX	methotrexát
NS	nem szignifikáns
OC	oszteokalcin
OP	osteoporosis
OPG	oszteoprotegerin

P1NP	prokollagén 1 N-propeptid
QCT	quantitativ computer tomographia
RA	rheumatoid arthritis
RANKL	receptor aktivátor nukleáris faktor kappa B ligand
RF	rheumatoid faktor
RM ANOVA	Repeated Measures analysis of variance
PTH	parathormon
qRT-PCR	kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakció (quantitative real-time polymerase chain reaction)
sc	szubkután
SOST	sclerostin
SPA	spondylitis ankylopoetica
SPSS	Statistical Product and Service Solutions (statisztikai szoftver)
TBS	Trabecular Bone Score
TNF- α	tumor nekrosis faktor- α
VITD	25-hidroxi-D3 vitamin

1. Bevezetés

A leggyakoribb gyulladásos autoimmun reumatológiai megbetegedések, a rheumatoid arthritis (RA) valamint a spondylitis ankylopoetica (SPA) generalizált csontvesztéssel, osteoporosissal (OP) társulnak, illetve lokális gyulladásos csont resorptioval, erosioval és/vagy pathológiás csontképződéssel járnak. A csontanyagcsere megváltozásában, a csontvesztés, illetve a kóros csontképzés kialakulásában a gyulladás megjelenésének központi szerepe van (1-5). A gyulladás miatt a csontépítés és csontlebontás finoman szabályozott egyensúlya felborul, RA esetében lokális és szisztémás csontvesztés, míg SPA esetében lokális kóros csontképzés és szisztémás csontvesztés alakul ki a csontépítő oszteoblasztok és a csontbontó oszteoklasztok működésének kóros szabályozásán keresztül (1-4).

1.1. Epidemiológia, etiológia, fenomenológia

1.1.1. Rheumatoid arthritis

A RA krónikus, progresszív, szisztémás, perifériás sokizületi immunmediált gyulladással járó megbetegedés. A RA a magyar populáció kb. 1%-ában okoz megbetegedést, előfordulásának csúcsa 35-55 év között van, de minden életkorban megjelenhet. A betegségben női dominancia látható, a nők 3x gyakrabban betegednek meg mint a férfiak. A betegség kialakulásának valószínűsége az élet során kb. 1,7% férfiak és 3,6% nők esetében (6, 7).

A RA kiváltó oka ismeretlen, mind genetikai, mind környezeti tényezők szerepet játszanak a betegség kialakulásában. A HLA-DR4 és HLA-DR1 sejt felszíni antigének jelenléte esetén magas az RA kialakulásának kockázata. További genetikai kockázati tényező a proteintirozin-foszfátáz nem receptor 22 típus gén (PTPN22) citozin-timin pontmutációja a gén 1858. nukleotid helyén, mely a RA mellett egyéb (szisztémás lupus erythematosus, myasthenia gravis, Addison-kór) autoimmun betegségek előfordulásával jár (8, 9). Jelentős környezeti kockázati tényező a dohányzás. Dohányosokban a peptidil arginin deimináz (PAD) enzim hatására emelkedik a szinoviális fehérjék citrullinációja, mely anti-citrullinált fehérje antitest (ACPA) szint emelkedéséhez vezet (9, 10). A gyomor-bél rendszerben található mikrobiom is jelentős környezeti tényező lehet, diszbiózisa a barrier funkció elvesztésével jár, következésképp a mikrobiom transzlokációja alakulhat ki a véráramon keresztül, ami az immunrendszer aktiválódásához vezethet (11, 12). Ugyanígy számos virális és bakteriális

antigénről igazolták, hogy az autoantigénekhez hasonló animosav szekvenciákkal bírnak, ezért keresztreaktivitást okozhatnak (12).

A RA-ban szenvedő betegek fő tünete a proximális interphalangealis (PIP), a metacarpophalangeális (MCP) ízületeben és a csuklóokban jelentkező szimmetrikus ízületi gyulladás, gyakran más ízületek, mint a térd, a könyök, a metatarsophalangeális ízület, a váll, a csípő is érintettek lehetnek. További tünet a több mint 30 percig tartó reggeli ízületi merevség, a fáradékonyság és az izomfájdalom. Idővel extraartikuláris tünetek, és egyéb társbetegségek alakulnak ki (7). Ezek közül a periartikuláris csonterózió, és a generalizált csonttrikulás a leggyakoribb, de RA-hoz társulhat extraartikuláris tünetként vasculitis, scleritis, intersticiális tüdőbetegség, pericarditis, különböző bőrelváltozások (atrófia, xerózis, palmaris erythema, Raynaud tünet, stb.), valamint vasculitis, atherosclerosis, ingerületvezetési zavar, szívelégtelenség is (7, 13, 14).

1.1.2. Spondylitis ankylopoetica

A SPA, amelyet ma inkább axialis spondylarthritisnek (axSpA) nevezünk, szintén krónikus, progresszív gyulladásos reumatológiai megbetegedés, mely a gerincet, a sacroiliacalis ízületeket és a körülöttük található szalagokat és ínakat tapadását érinti (15, 16).

A SPA gyakorisága 0,23-0,25%, azonban az eltérő nemi arányt figyelembe véve pontosabb képet kapunk: 0,4%-os a férfi és 0,008%-os a női prevalencia. A betegség általában a harmadik élet évtizedben jelenik meg (15).

A SPA jellemzően humán leukocita antigén B27 (HLA-B27) gén asszociált betegség, de a pontos patomechanizmus nem tisztázott. Valószínű, hogy a molekuláris mimikri játszik szerepet, mely során a bakteriális peptidok keresztreakció révén a CD8⁺ T sejtek által káros auto-reaktivitást hoznak létre a saját porcfehérje ellen (16). Az elmúlt évtizedben további több mint harminc génről mutatták ki, hogy oki tényezők lehetnek a SPA megjelenésében. Ezek nagy része az IL-23 útvonal, valamint a limfocita aktiváció és differenciáció szabályozásában vesz részt (16).

Jellemzően a SPA legelső tünete a sacroiliacalisán jelentkező, kezdetben akár egyoldali, de heteken belül szimmetrikussá váló tompa fájdalom. Ezt követően a fájdalom a lumbális gerincszakaszra is kiterjed. Általában a fájdalom ágyynyugalomban, a hajnali, kora reggeli órákban jelentkezik, a betegek alvását megzavarja, továbbá ízületi merevség kíséri, mely mozgásra javul, de nyugalom hatására fokozódik. Később, évek alatt a folyamat caudális

irányban haladva a thoracalis majd a cervicalis gerincet is érinti. A gyulladás és a következményes fájdalom után a gerinc elcsontosodása miatt végül ízületi merevség, a spondylitis ankylopoeticára jellemző hajlott testtartás alakul ki. Előrehaladott állapotban a thoracalis szakasz és a sternocostalis ízületek érintettsége következtében a mellkasi légzőmozgások beszűkülnek, a beteg légzésében a rekeszizom válik dominánssá. A perifériás ízületek érintettsége nem jellemző, néha a váll és a térd, ritkábban a térd és a boka fájdalma, duzzanata fordulhat elő. A szalagok, inak a csontokon történő tapadásának gyulladása, enthesitise leginkább az Achilles-ín és a talp bőnyéje esetén jellemző. A leggyakoribb extraartikuláris tünet az akut anterior uveitis, mely látásromlással, glaukómával járhat. Szintén gyakori tünet a gyulladással járó bélbetegségek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség), és a psoriasis is. Ritkábban kompressziós csigolyatörések, felszálló aortagyulladás, ingerületvezetési zavar, amyloidosis, tüdőfibrosis kísérheti (15).

1.2. Molekuláris mechanizmusok a csontbontás és csontépítés szabályozásában

A gyulladással járó csontresorpcióért 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 (5, 17-20). A TNF- α ebben a vonatkozásban kiemelt jelentőségű. A TNF- α közvetlen úton is osteoclast funkciót indít el (21, 22). Emellett indirekt csontbontást idéz elő, mivel stimulálja a Dickkopf-1 (DKK-1) és a sclerostin (SOST) termelődését. A DKK-1 és SOST az osteoblastokban gátolják a Wingless protein (Wnt)- β -catenin útvonalat, és ezáltal a csontképzést (5, 17, 20, 23, 24).

1.3. Céltartó terápiák hatásai a csontra

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 (5, 25, 26). A lokális csont anyagcseréjére történő hatáson túl, az anti-TNF terápiák az RA-ban és SPA-ban kialakuló generalizált OP kialakulására és progressziójára szintén hatással vannak (1, 2, 5, 27, 28). A csont státusz javulása összefüggésben lehet a szisztémás gyulladás és betegségaktivitás elnyomásával ezekben az arthritisekben (1, 5, 27).

A RA jellemző tulajdonsága a kéz csontjaiban kialakuló lokális osteoporosis (csonterosis). RA-ban a kéz csontsűrűsége (bone mineral density; BMD) korrelál a csigolya és csípő BMD-vel és a generalizált OP-sal is (29, 30). Ezenkívül a kéz csontjainak OP-a kisízületi erosiók kialakulásával jár együtt (31). A kéz BMD előre jelzi a később kialakuló ízületi károsodást (32).

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 (3, 20, 28). Ebben a hagyományos kockázati tényezőkön (pl. női nem, postmenopauzális állapot, alacsony D-vitamin szint, fizikai inaktivitás) túl a szisztémás gyulladás és a fent említett gyulladáshoz vezető mediátorok vesznek részt (3, 4, 20, 33, 34).

Összességében a célzott terápiák, beleértve a biológiai DMARD-okat és a Janus kináz (JAK) gátlókat, stabilizálhatják a csontcserét és gátolhatják a radiográfiás ízületi károsodást, és potenciálisan megelőzhetik az általános csontvesztést is. A célzott terápiák hatással vannak a csontfelszívódás és -képződés biomarkereire, a csonttömegre és a törékenységi törések kockázatára. A célzott terápiáknak a törékeny törések arányára gyakorolt hatásairól kevés tanulmány áll rendelkezésre. Az újabb gyógyszerek képesek axSpA/SPA-ban lelassítani a gyulladáshoz vezető csontképzést is (1, 5).

1.4. QCT alkalmazhatósága RA-ban és SPA-ban

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 (35-37).

Viszonylag kevés vizsgálatot végeztek, melyekben RA betegeket vizsgáltak QCT-vel. Felder és mtsai (38) a kortikoszteroidok (KS) kortikális és trabekuláris csontra kifejtett hatását vizsgálták QCT-vel posztmenopauzában lévő RA-s nőbetegeken. Saario és mtsai (39) RA-ban a KS trabekuláris csontra gyakorolt káros hatásáról számoltak be. Eser és mtsai (40) kóros csontgeometriát találtak RA-ban a QCT vizsgálat során. Végül Zhu és mtsai (41) 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

rádiuszt és a második kézközépcsont fejecstét perifériás QCT-vel mérték. Néhány vizsgálat QCT-vel SPA-ban is történt, melyek szintén megerősítették a gyulladáshoz csontvesztést ebben a kórképben (42-44).

2. Célkitűzések

A jelen tézisekben bemutatott munka három vizsgálat eredményeit tartalmazza. A következő fejezetekben didaktikusan mindig sorra vesszük az I., II. és III vizsgálatot.

Az első keresztmetszeti tanulmányban (továbbiakban I. 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 (45).

A II. vizsgálatban, ismervé 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 (46).

A III. 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 (47, 48). 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 (48).

3. Vizsgálati alanyok és módszerek

3.1. I. vizsgálat

3.1.1. Betegek

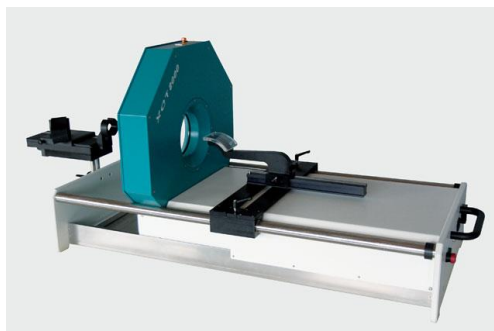
Összesen 57 RA nőbeteget (átlagéletkor: 52.2 ± 14.2 [23-76] év; átlagos betegségstartam: 13.2 ± 7.9 [1-40] év), akik rendszeres gondozáson vettek részt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DEKK) Reumatológiai Klinikáján, folytatólagosan válogattuk be a vizsgálatunkba (1. táblázat). Minden betegnek mérsékelt 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 életkorban 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.



1. ábra Stratec XCT-2000 QCT készülék

1. táblázat A betegek és kontrollok főbb adatai az 1. vizsgálatban

	Betegek	Kontrollok
Szám	57	32
Életkor (évek)	52,2±14,2	50,6±13,8
Betegségtartam (évek)	13,2±7,9	-
Kumulatív KS dózis (g)	2,8	-
ACPA pozitív (%)	60,0	-
ACPA szint (U/ml)	375,4±551,1	-
IgM RF pozitív (%)	71,2	-
Átlagos DAS28	4,22±0,99	-
Átlagos CRP (mg/l)	11,6±17,6	-

Rövidítések: ACAP, ciklikus citrullinált protein elleni antitest; CRP, C-reaktív protein; DAS28, 28 ízületben mért betegségaktivitási pontszám; IgM, immunoglobulin M; KS, kortikoszteroid; RF, rheumatoid faktor.

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. ACPA (régábban anti-CCP) autoellenanyagokat a szérumból második generációs Immunoscan-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 (49).

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. II. 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 dóziszú (< 6 mg/nap) metilprednizolont (2. táblázat). 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.

2. táblázat A betegek jellemzői a 2. vizsgálatban

	RA	SPA	Összes
n	24	16	40
nő:férfi	21:3	3:13	24:16
életkor (évek)	53.2±7.4 (35-77)	42.1±10.9 (24-72)	51.5±13.6 (24-77)
életkor a diagnózis felállításakor (évek)	43.5±11.6 (29-58)	29.2±8.9 (17-44)	42.1±13.5 (17-58)
betegségtartam (évek)	8.7±8.5 (1-44)	7.0±6.7 (1-26)	8.3±7.8 (1-44)
RF pozitívitas, n (%)	17 (71)	-	-
ACPA pozitívitas, n (%)	14 (58)	-	-
DAS28 (kiinduláskor)	4.92±1.12	-	-
BASDAI (kiinduláskor)	-	5.66±1.33	-
Kezelés (ETN, CZP)	14 ETN, 10 CZP	16 ETN	30 ETN, 10 CZP
Kisdózisú KS (< 6 mg/nap metilprednizolon)	8	1	9
DXA L2-L4 osteoporosis (T-score <-2.5)	2	1	3
DXA L2-L4 osteopenia (T-score<-1)	12	2	14
DXA combnyak osteoporosis (T-score<-2.5)	1	1	2
DXA combnyak osteopenia (T-score<-1)	11	5	16
csonttörés az anamnézisben	7	6	13

Rövidítések: ACPA, anti-citrullinált protein antitest; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CZP, certolizumab pegol; DAS28, 28 ízületi betegségaktivitási pontszám; DXA, kettős energiájú röntgen abszorpciometria; ETN, etanercept; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid faktor; SPA, spondylitis ankylopoetica.

3.2.2. Klinikai állapotfelmérés

Mindenekelőtt részletes anamnéziszfelvétel történt. Minden betegről az OP-ra és a csonttörésekre vonatkozó adatokat is rögzítettük (2. táblázat). 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 (1. ábra).

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 folyamos 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 (függő 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. III. 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 (1. ábra). 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 (48) és egy korábbi közleményre (47).

3.3.4. Statisztikai analízis

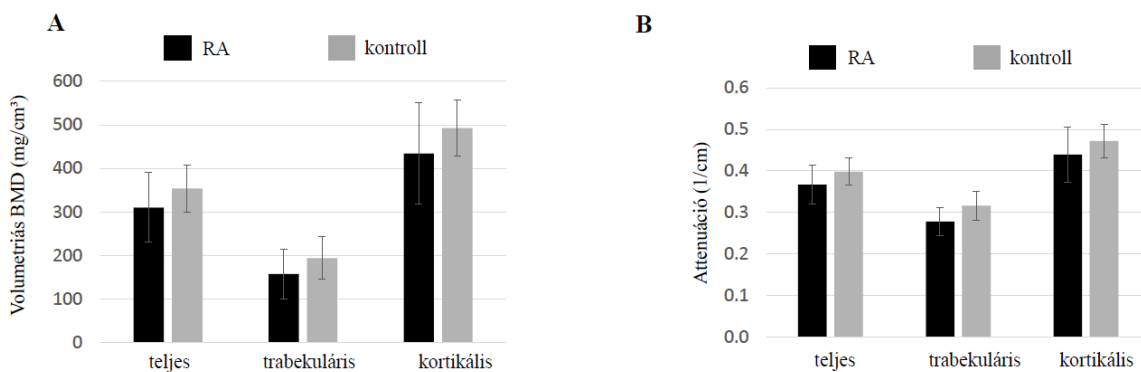
A statisztikai elemzés az SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) statisztikai software-rel végeztük. A korrelációkat Pearson analízissel határoztuk meg. A vizsgálatban a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. I. vizsgálat

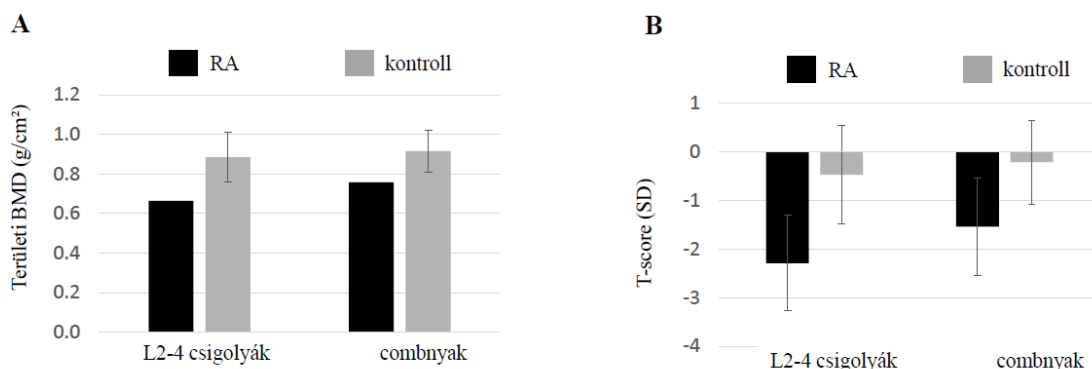
4.1.1. Csontdenzitás mérése QCT és DXA módszerrel RA betegekben és kontrollokban

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 ($310,4 \pm 79,7 \text{ mg/cm}^3$ vs $354,0 \pm 54,1 \text{ mg/cm}^3$; $p=0,007$) és attenuáció ($0,37 \pm 0,05 \text{ 1/cm}$ vs $0,40 \pm 0,03 \text{ 1/cm}$; $p=0,001$); a trabekuláris BMD ($157,6 \pm 57,0 \text{ mg/cm}^3$ vs $193,8 \pm 48,7 \text{ mg/cm}^3$; $p=0,005$) és attenuáció ($0,28 \pm 0,03 \text{ 1/cm}$ vs $0,32 \pm 0,04 \text{ 1/cm}$; $p < 0,001$); valamint a kortikális BMD ($434,3 \pm 115,8 \text{ mg/cm}^3$ vs $492,5 \pm 64,0 \text{ mg/cm}^3$; $p=0,006$) és attenuáció ($0,44 \pm 0,07 \text{ 1/cm}$ vs $0,47 \pm 0,04 \text{ 1/cm}$; $p=0,004$) szignifikánsan alacsonyabb volt RA-ban a kontrollokhoz képest (2. ábra).



2. ábra. Teljes, trabekuláris és kortikális BMD (A) és attenuáció (B) QCT vizsgálat során RA-s betegekben és kontrollokban (mg/cm^3). Szignifikánsan alacsonyabb teljes, trabekuláris és kortikális BMD észlelhető RA-ban a kontrollokhoz képest.

A DXA vonatkozásában mind az L2-L4 csigolya BMD (RA: $0,665 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$; kontroll: $0,888 \pm 0,108 \text{ g/cm}^2$; $p < 0,001$) és T-score (RA: $-2,29 \pm 0,98$; kontroll: $-0,49 \pm 0,90$; $p < 0,001$), mind a combnyak BMD (RA: $0,758 \pm 0,121 \text{ g/cm}^2$; kontroll: $0,897 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$; $p < 0,001$) 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 (3. ábra).



3. ábra. L2-L4 csigolya és combnyak BMD (A) és T-score (B) értékek RA-s betegek és kontrollok DXA vizsgálata során. Szignifikánsan alacsonyabb L gerinc és combnyak BMD és T-score mérhető RA-s betegekben a kontrollokhoz képest.

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

A RA betegpopuláción belül az életkor 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 betegség tartam nem mutatott összefüggést egyetlen QCT paraméterrel sem (nem ábrázolt adatok).

3. táblázat Szignifikáns korrelációk a QCT paraméterek, valamint a életkor, betegség tartam és DXA paraméterek között RA-s betegekben*

QCT értékek	Életkor	Betegség tartam	L2-L4 BMD	Combnyak BMD
Teljes attenuáció	$R=-0,464$ $p<0,001$	NS	$R=0,280$ $p=0,033$	$R=0,362$ $p=0,005$
Teljes BMD	$R=-0,465$ $p<0,001$	NS	$R=0,280$ $p=0,033$	$R=0,362$ $p=0,005$
Trabekuláris attenuáció	$R=-0,404$ $p=0,002$	NS	$R=0,334$ $p=0,010$	$R=0,342$ $p=0,009$
Trabekuláris BMD	$R=-0,404$ $p=0,002$	NS	$R=0,335$ $p=0,010$	$R=0,342$ $p=0,009$
Kortikális attenuáció	$R=-0,431$ $p=0,001$	NS	NS	$R=0,328$ $p=0,012$
Kortikális BMD	$R=-0,432$ $p=0,001$	NS	NS	$R=0,329$ $p=0,012$

*Pearson korrelációs vizsgálat. Rövidítések: BMD, csontsűrűség; DXA, kettős energiájú röntgen-abszorpciometria; NS, nem szignifikáns; QCT, kvantitatív komputer tomográfia.

A QCT-vel meghatározott teljes és 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 (3. táblázat).

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 $R=0,342$, $p=0,009$) (3. táblázat). A kortikális attenuáció szignifikánsan korrelált a combnyak BMD-vel ($R=0,328$, $p=0,012$), de az L2-L4 BMD-vel nem (3. táblázat).

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 (4. táblázat).

4. táblázat Szignifikáns korrelációk a QCT paraméterek között RA betegekben és kontrollokban *

RA-s betegek		
	Kortikális attenuáció	Kortikális BMD
Trabekuláris attenuáció	$R=0,545$ $p<0,001$	$R=0,545$ $p<0,001$
Trabekuláris BMD	$R=0,544$ $p<0,001$	$R=0,544$ $p<0,001$
Kontrollok		
	Kortikális attenuáció	Kortikális BMD
Trabekuláris attenuáció	$R=0,595$ $p<0,001$	$R=0,348$ $p=0,051$
Trabekuláris BMD	$R=0,352$ $p=0,048$	$R=0,602$ $p<0,001$

*Pearson korrelációk. Rövidítések: BMD, csontdenzitás; RA, rheumatoid arthritis.

Részletes GLM ANOVA analízis révén meghatároztuk az életkor és a RA betegség tartam, valamint a kettő kombinációja független hatását a különböző QCT és DXA paraméterekre (5. táblázat). Mind a teljes, mind a kortikális QCT BMD-t és attenuációt szignifikánsan befolyásolta az életkor, a betegség tartam és ezek kombinációja. Ezzel ellentétben csak a betegség tartam függött össze a trabekuláris BMD-vel és attenuációval (5. táblázat). A DXA-t illetően az életkor vagy a RA tartama befolyásolta az L2-L4 BMD-t és T-score-t, valamint a combnyak BMD-t és T-score-t (5. táblázat).

5. táblázat Az életkor és betegségfennállás, mint a QCT és DXA paraméterek független meghatározói RA-s betegekben*

Függő változó	Független változó	F	p
QCT			
Teljes attenuáció	RA betegségstartam	12,37	0,001
	életkor	5,42	0,022
	RA betegségstartam * életkor	14,18	<0,001
Teljes BMD	RA betegségstartam	9,09	0,003
	életkor	10,36	0,002
	RA betegségstartam * életkor	8,77	0,004
Trabekuláris attenuáció	RA betegségstartam	23,29	<0,001
	életkor	6,11	<0,001
	RA betegségstartam * életkor	6,33	0,014
Trabekuláris BMD	RA betegségstartam	9,59	0,003
	életkor	3,26	0,075
	RA betegségstartam * életkor	0,74	0,392
Kortikális attenuáció	RA betegségstartam	7,58	0,007
	életkor	10,10	0,002
	RA betegségstartam * életkor	14,12	<0,001
Kortikális BMD	RA betegségstartam	8,69	0,004
	életkor	13,03	0,001
	RA betegségstartam * életkor	11,81	0,001
DXA			
L2-L4 T-score	RA betegségstartam	80,56	<0,001
	életkor	6,57	0,012
	RA betegségstartam * életkor	2,50	0,118
L2-L4 BMD	RA betegségstartam	85,53	<0,001
	életkor	7,84	0,006
	RA betegségstartam * életkor	2,33	0,130
Combnyak T-score	RA betegségstartam	34,77	<0,001
	életkor	11,24	0,001
	RA betegségstartam * életkor	2,48	0,119
Combnyak BMD	RA betegségstartam	36,13	<0,001
	életkor	11,27	0,001
	RA betegségstartam * életkor	1,95	0,166

* GLM ANOVA analízis. Rövidítések: BMD, csontsűrűség; DXA, kettős energiájú röntgen-abszorpciometria; L, lumbalis; QCT, kvantitatív komputer tomográfia; RA, rheumatoid arthritis.

A betegségaktivitás és laboratóriumi markerek közül az ACPA (korábban 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 (nem ábrázolt adatok).

6. táblázat A QCT-vel mért trabekuláris attenuáció és BMD összefüggései az ACPA pozitivitással RA-ban*

	ACPA ≥ 50 U/ml (n=34)	ACPA < 50 U/ml (n=23)	p
Trabekuláris attenuáció	0,270 \pm 0,025	0,290 \pm 0,040	0,035
Trabekuláris BMD	143,74 \pm 43,87	178,78 \pm 68,29	0,036

*Független t-próba. Rövidítések: BMD, csontsűrűség; ACPA, ciklikus citrullinált protein elleni antitest; QCT, kvantitatív komputer tomográfia; RA, rheumatoid arthritis.

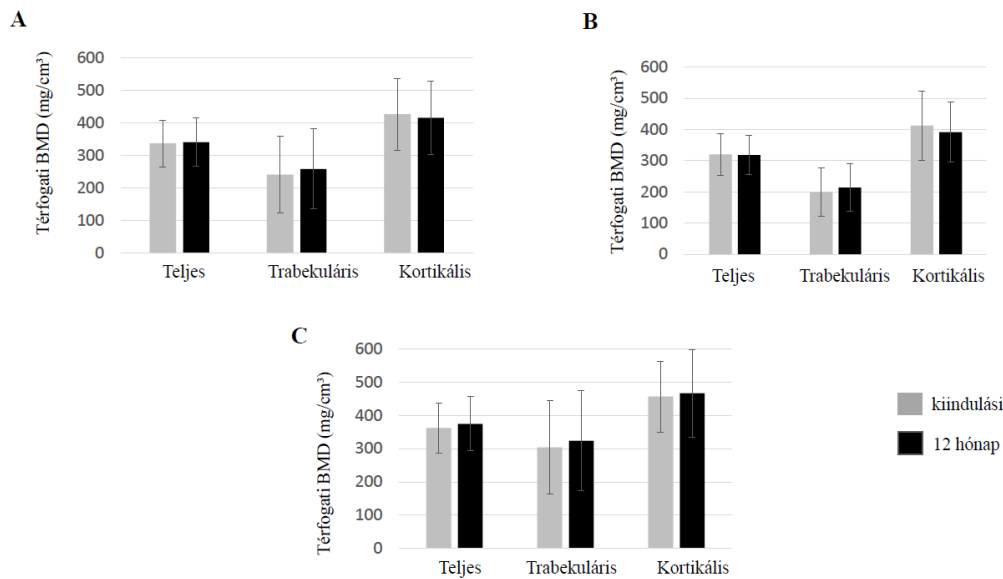
4.2. II. vizsgálat

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 (2. táblázat).

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 (4. ábra). 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 (4. ábra). 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 (4. ábra). 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 (4. ábra). 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. Érdeemes 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. ábra).



4. ábra. A térfogati BMD változása egy éves anti-TNF kezelés során a teljes RA+SPA kohorszban (A), valamint az RA-s (B) és SPA-s betegekben (C). A teljes, trabekuláris és kortikális térfogati BMD nem változott a kiinduláshoz képest 12 hónap során.

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 (7. táblázat). 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 a kiindulási DAS28/BASDAI fordítottan korrelált a kiindulási trabekuláris BMD-vel ($p=0,015$) illetve a 12 hónapos kortikális BMD-vel ($p=0,005$) (7. táblázat). A betegségaktivitás nem korrelált a kiindulási teljes és kortikális valamint a 12 hónapos teljes térfogati BMD-vel (7. táblázat). Emellett a QCT értékei a CRP-vel sem korreláltak (7. táblázat). Hasonló adatokat kaptunk külön-külön az RA és SPA alcsoportokban is (7. táblázat).

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 (7. táblázat). Hasonló korrelációkat figyeltünk meg az RA alcsoportban is, de az SPA alcsoportban nem (7. táblázat).

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 (7. táblázat).

A csont laboratóriumi biomarkereket tekintve a teljes kohorszban a kiindulási trabekuláris térfogati BMD korrelált a 12 hónap után mért CTX-szel ($p=0,011$) (7. táblázat). Az RA alcsoportban a 12 hónap után mért SOST, míg az SPA alcsoportban a kiindulási és 12 hónap utáni sRANKL mutatott változó korrelációt a QCT-vel mért BMD értékekkel (7. táblázat).

7. táblázat. Szignifikáns korrelációk a QCT-vel mért BMD paraméterek, valamint a DXA-val mért BMD, a csontmarkerek és a betegségaktivitás között*

	Teljes BMD kiinduláskor	Teljes BMD 12 hónap	Trabekuláris BMD kiinduláskor	Trabekuláris BMD 12 hónap	Kortikális BMD kiinduláskor	Kortikális BMD 12 hónap
Teljes kohorsz (RA+SPA)						
Betegségaktivitás						
DAS28/BASDA I kiinduláskor	NS	NS	R=-0,402 p=0,015	NS	NS	R=-0,465 p=0,005
DXA paraméterek						
L2-L4 BMD kiinduláskor	R=0,399 p=0,016	NS	R=0,437 p=0,008	NS	NS	R=0,493 p=0,004
L2-L4 BMD 12 hónap	R=0,406 p=0,014	NS	R=0,436 p=0,008	NS	NS	R=0,501 p=0,004
Combnyak BMD kiinduláskor	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,563 p=0,001
Combnyak BMD 12 hónap	NS	R=0,402 p=0,014	NS	NS	NS	R=0,547 p=0,001
Csontbiokémiai markerek						
CTX 12 hónap	NS	NS	R=0,400 p=0,011	NS	NS	NS
RA-s betegek						
Betegségaktivitás						
CRP 12 hónap	R=-0,493 p=0,014	NS	NS	NS	NS	NS
DXA paraméterek						
Combnyak BMD kiinduláskor	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,594 p=0,002
Combnyak BMD 12 hónap	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,560 p=0,004
Csontbiokémiai markerek						
SOST 12 hónap	NS	NS	R=0,560 p=0,013	NS	NS	NS
SPA-s betegek						
Csontbiokémiai markerek						
sRANKL kiinduláskor	NS	NS	NS	NS	R=-0,684 p=0,014	NS
sRANKL 12 hónap	NS	NS	NS	NS	R=-0,731 p=0,007	NS

*Bonferroni korrekciót végeztünk, hogy kizárjuk a sokszoros összehasonlítás hatásait. Ezért itt a $p<0,017$ jelez statisztikai szignifikanciát. Rövidítések: ACPA, anti-citrullinált protein antitest; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMD, csontdenzitás; CRP, C-reaktív protein; CTX, C-terminális kollagén

telopeptid; CZP, certolizumab pegol; DAS28, 28 ízületi betegségaktivitási pontszám; DXA, kettős energiájú röntgen abszorpciometria; ETN, etanercept; L, lumbalis; NS, nem szignifikáns; QCT, kvantitatív komputer tomográfia; RA, rheumatoid arthritis; RF, rheumatoid faktor; SOST, sclerostin; SPA, spondylitis ankylopoetica; sRANKL, szolubilis Receptor Aktivátor Nukleáris Faktor κ B Ligand.

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 ($p=0,033$) (8. táblázat). A többváltozós variancia analízis megerősítette a 12 hónapot követő teljes ($p=0,030$) és kortikális BMD ($p=0,012$) inverz korrelációját a kiindulási betegségaktivitással (8. táblázat). 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 ($p=0,005$) (8. táblázat). Hasonló összefüggéseket SPA-ban nem találtunk (8. táblázat). 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 (8. táblázat).

8. táblázat Egy- és sokváltozós regressziós analízis a QCT paramétereket független módon meghatározó tényezők azonosítására

Függő változó	Független változó	Egyváltozós analízis				Sokváltozós analízis			
		β	p	B	95% CI	β	p	B	95% CI
Teljes kohorsz (RA+SPA)									
Teljes BMD 12 hónap	DAS28/BASDAI kiinduláskor	-0,344	0,030	-23,704	-44,940 - -2,468	-0,344	0,030	-23,704	-44,940 - -2,468
Kortikális BMD 12 hónap	DAS28/BASDAI kiinduláskor	-0,465	0,005	-46,802	-78,388 - -15,215	-0,425	0,012	-40,917	-72,310 - -9,704
	katepszin K kiinduláskor	-0,408	0,025	-7,342	-13,695 - -0,990				
	katepszin K 12 hónap	-0,390	0,033	-7,504	-14,355 - -0,653				
RA-s betegek									
Trabekuláris BMD 12 hónap	25-hidroxi-D3 vitamin kiinduláskor	0,558	0,005	0,940	0,321-1,558	0,558	0,005	0,940	0,321-1,558
SPA-s betegek									
Nincsenek szignifikáns összefüggések									

Rövidítések: BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMD, csontsűrűség; DAS28, 28 ízületi betegségaktivitási pontszám; NS, nem szignifikáns; QCT, kvantitatív komputer tomográfia; RA, rheumatoid arthritis; SPA, spondylitis ankylopoetica.

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

($p=0,031$) (9. táblázat). Hasonlóképpen, a TNF gátlás és az alacsonyabb katepszin K szint együttesen határozta meg a kortikális BMD változásokat az egy éves periódus alatt ($p=0,006$) (9. táblázat). 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 (9. táblázat).

9. táblázat A GLM RM-ANOVA vizsgálat szignifikáns összefüggései

Függő változó	Hatás	F	p	Parciális η^2
Teljes kohorsz (RA+SPA)				
Trabekuláris BMD 0-12 hónap változás	Kezelés * magasabb kiindulási 25-hidroxi-D3 vitamin szint	5,006	0,031	0,116
Kortikális BMD 0-12 hónap változás	Kezelés * alacsonyabb kiindulási katepszin K szint	9,000	0,006	0,243
RA-s betegek				
Trabekuláris BMD 0-12 hónap változás	Kezelés * magasabb kiindulási 25-hidroxi-D3 vitamin szint	7,921	0,010	0,265
	Kezelés * alacsonyabb kiindulási katepszin K szint	13,102	0,002	0,435
Kortikális BMD 0-12 hónap változás	Kezelés * magasabb kiindulási 25-hidroxi-D3 vitamin szint	9,320	0,006	0,298
	Kezelés * alacsonyabb kiindulási katepszin K szint	0,446	0,002	0,446
SPA-s betegek				
Teljes BMD 0-12 hónap változás	Kezelés * alacsonyabb kiindulási sRANKL szint	4,919	0,045	0,275
Kortikális BMD 0-12 hónap változás	Kezelés * alacsonyabb kiindulási sRANKLszint	6,599	0,030	0,423

Rövidítések: BMD, csontsűrűség; GLM, general linear model; RA, rheumatoid arthritis; RM-ANOVA; repeated measures analysis of variance; SPA, spondylitis ankylopoetica; sRANKL, szolubilis Receptor Aktivátor Nukleáris Faktor κ B Ligand.

4.3. III. vizsgálat

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

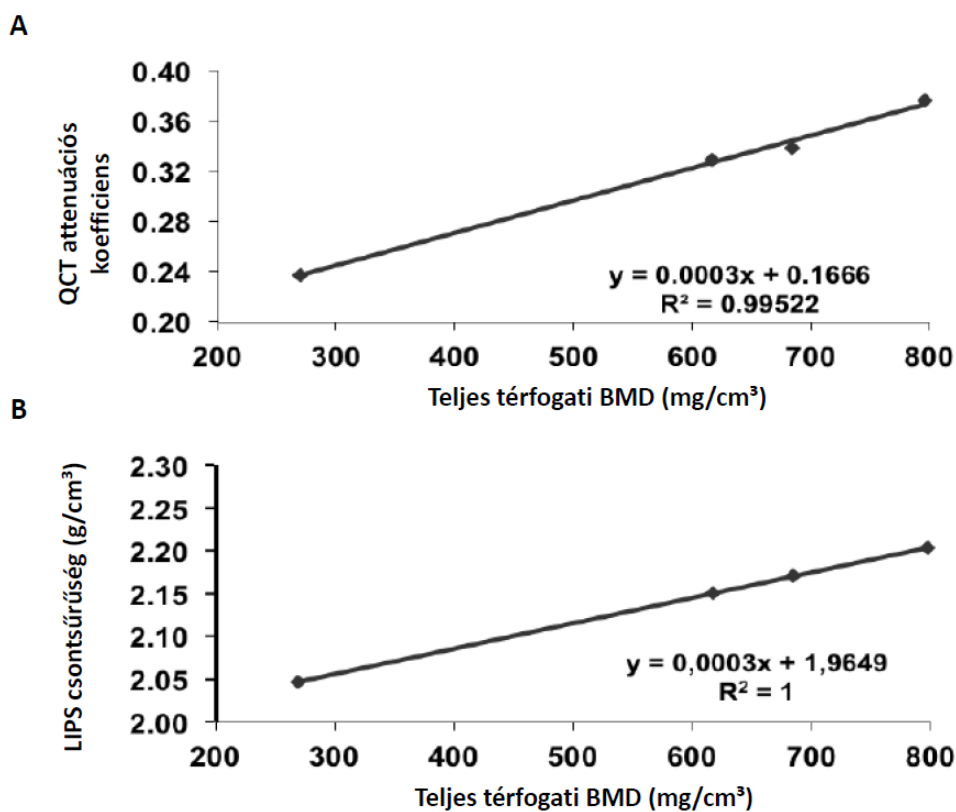
A szarvasmarhacsont-mintákat (B1-B5) QCT-vel elemeztük a LIPS vizsgálatához szükséges szeletelés előtt. A B1-B5 csontminták QCT-értékelésének eredményeit a 10. táblázat tartalmazza. A QCT-vel meghatározott attenuációs (gyengülési) együttható a megváltozott csontszövet szerkezetének egyik legjobb meghatározója lehet. Először a QCT-vel mért BMD-t és sugár-attenuációt hasonlítottuk össze, és szignifikáns korreláció volt e két paraméter között

(5A. ábra). Ezt követően LIPS és a QCT által meghatározott csontsűrűséget vetettük össze. Szignifikáns korrelációt találtunk a QCT-vel, illetve LIPS-val mért BMD között (5B. ábra).

10. táblázat A B1-B5 szarvasmarha csontminták QCT vizsgálata

Minták		B1	B2	B3	B4	B5
QCT paraméterek	Teljes BMD (mg/cm ³)	270,1	617,3	684,4	552,7	796,9
	Trabekuláris BMD (mg/cm ³)	26,9	178,3	273,5	299,6	454,7
	Kortikális BMD (mg/cm ³)	469,0	976,3	1020,4	759,6	1076,8
	Teljes attenuációs koefficiens	0,237	0,329	0,338	0,181	0,376

Rövidítések: BMD, csontsűrűség; QCT, kvantitatív komputer tomográfia.



5. ábra. Szarvasmarha lábszárcsont minták QCT vizsgálata. A teljes térfogati BMD korrelációi az attenuációs koefficienssel (A) és a LIPS-szel meghatározott BMD-vel (B).

5. Megbeszélés

5.1. I. vizsgálat

RA-ban lokális ízületi eróziók, valamint szekunder generalizált OP alakulhatnak ki (20, 50-52). A kéz területén a csontokban kialakuló OP és a juxtaartikuláris, marginális eróziók között összefüggést mutattak ki, amely közös patogenetikai tényezők szerepét veti fel (31). 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 (35-37).

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 (45).

Egy korai RA vizsgálatban Felder és mtsai (38) arról számoltak be, hogy a KS kezelésnek kismértékű hatása van a trabekuláris csontra és a kortikális csontra pedig nincs hatása. Saario és mtsai (39) 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 (40) 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 (41) 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 az életkorral, a betegség időtartamával, a betegség aktivitásával és más laboratóriumi markerekkel. Zhu és mtsai (41) nem vontak be kontroll csoportot sem a vizsgálatukba. Jelen vizsgálatunkban a teljes és kortikális QCT BMD és attenuáció szignifikáns összefüggést mutatott az életkorral, a betegség tartammal és ezek kombinációival. Ezzel ellentétben a trabekuláris BMD és attenuáció csak a betegség

fennállásával mutatott összefüggést, az életkorral nem. Ezek az új megfigyelések azt mutatják, hogy az életkor 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 az életkorral vagy a RA időtartamával, de a kombinációjukkal nem. Így az életkor 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 ACPA 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.

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 az életkor 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. II. 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 (2, 3, 20, 26, 34). 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 (53, 54) és az SPA (55, 56) kezelésében. Ezek az ajánlások is kiemelik, hogy a csontvédelem érdekében elsődleges az alapbetegség célirányú kezelése, a gyulladás visszaszorítása és a klinikai remisszió elérése (53-56).

A TNF- α szerepet játszik a gyulladásos csontvesztés patogenezisében, és az anti-TNF biológiai szerek képesek megállítani a generalizált csontvesztést arthritisekben (5, 17, 22, 27, 57, 58). 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 (27). 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 (38, 41, 45, 59, 60). Feehan és mtsai (61) egy testreszabott protokollt dolgoztak ki a metacarpus fej és test, valamint a disztális rádus csontminőségének QCT-vel történő felmérésére. Felder és mtsai (38) QCT-t alkalmaztak a KS-k csonthatásainak vizsgálata során RA-s betegekben. Caparbo és mtsai (43), valamint Devogelaer és mtsai (44) QCT-vel megerősítették, hogy az SPA gyulladásos csontvesztéssel jár. Korkosz és mtsai (42) 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 térfogati csontvesztés RA-s és SPA-s betegekben. Nagyon kevés publikáció jelent meg a célzott terápia térfogati

BMD-re kifejtett hatásáról. Shimizu és mtsai (62) a 3 hónapos anti-TNF kezelés csont mikroszerkezeti változásokra gyakorolt hatását vizsgálták. Ez a kohorsz 27 anti-TNF biologikummal 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 (62). Ez a 3 hónapos vizsgálat rövidebb tartamú volt, mint a miénk és nem tartalmazott DXA és laboratóriumi vizsgálatokat (62). Yue és mtsai (63) a denosumab (anti-RANKL antitest) terápia mellett a csont erózió képződés csökkenését észlelték HR-QCT vizsgálattal.

Ami a QCT és DXA összehasonlítását illeti, Zhu és mtsai (41) 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 fejecét tanulmányozták (41). 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 (45). 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 (45). A korrelációs analízis azt mutatta, hogy a DXA-val meghatározott területi BMD korrelálhat a QCT-vel meghatározott térfogati BMD-vel (45). 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 (64) végeztek HR-QCT vizsgálatot klinikai 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 (64). 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 (62) 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 (62, 65, 66).

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 (5, 27). 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 (27). 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 függtek 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 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. 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 (27) 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 gyulladásos 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. III. vizsgálat

Mint említettük, ez a vizsgálat egy nagyobb kollaborációs munka része volt (47, 48). A nagy project alapvetően a geológiában alkalmazott LIPS-szel foglalkozott. Ennek részvizsgálatában a QCT-t összevetettük a LIPS technikával szarvasmarha lábszárcsontok vizsgálata során. A marha csontmintákon összefüggést találtunk a QCT-vel mért BMD és attenuáció, valamint a QCT-vel illetve LIPS-szel mért BMD között (48). Mivel korábban hasonló jellegű vizsgálat egyáltalán nem volt, eredményeinket nem tudtuk összevetni az irodalommal.

5.4. Kitekintés a QCT gyakorlati alkalmazhatóságára vonatkozóan

A csontanyagcsere vizsgálatában jelenleg a DXA és a csontbiokémiai laborvizsgálatok tekinthetők arany standardnak. Vizsgálataink felvetették, hogy például gyulladáscsontvesztés esetén szükség lehet az egyes csont-kompartmentek vizsgálatára, amelyre a QCT alkalmas. Természetesen a QCT magas beruházási és fenntartási költségei, ezek következtében alacsony elérhetősége miatt nem valószínű, hogy rövid távon felváltja a hagyományos DXA vizsgálatot. Bizonyos speciális helyzetekben azonban alkalmazása teret nyerhet. Például egyértelmű előnye, hogy térfogati mérésre képes, megkülönbözteti a kortikális és trabekuláris csontot, a magas felbontású formája (HR-QCT) a kisízületek körüli csontelváltozásokat is finoman tudja ábrázolni. Amennyiben a fejlesztés hatására a jövőben lesznek kompartment-szelektív gyógyszerek, a QCT szerepe növekedni fog. A kisízületi csontfolyamatok megítélésében a hagyományos röntgennél érzékenyebb módszer. A törési kockázat megítélésében azonban nagyon kicsi az esélye, hogy a QCT felváltja a FRAX-ot.

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.

I. 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 ACPA szinttel. A DXA-val meghatározott területi BMD korrelált a QCT-vel mért volumetrikus csontsűrűséggel. Ezenkívül a trabekularis osteoporosis összefüggésbe hozható az RA-val, míg a corticalis osteoporosis inkább az életkorral korrelált.

II. 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. Térfogati 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 térfogati 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.

III. 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. Ezenkívül a QCT hasznos lehet a gyulladásos csontelváltozások, a szerkezeti eltérések és a célzott terápiák csontra gyakorolt hatásának vizsgálata során is. A napi gyakorlatban egyelőre valószínűleg nem fogja felváltani a DXA-t és a FRAX-ot de speciális, a gyulladásos csontvesztéssel összefüggő kérdések megválaszolására alkalmas lehet.

7. Summary

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) have been associated with generalized and focal osteoporosis. In addition to DXA that determines areal bone mineral density (BMD), peripheral quantitative computed tomography (QCT) also detects volumetric BMD. QCT differentiates between total, trabecular and cortical BMD.

1st study. We compared DXA and QCT in RA patients and healthy controls. The BMD of 57 female RA patients and 32 age-matched healthy female controls were assessed by DXA. QCT of the forearm ultra-distal region was also performed. Densitometry data were correlated with age, disease duration, disease activity, serum CRP and ACPA levels. Areal BMD determined by DXA correlated with volumetric bone density measured by QCT. Moreover, trabecular osteoporosis might be associated by the underlying autoimmune-inflammatory disease, while cortical osteoporosis might rather be age-related.

2nd study. Here we assessed volumetric and areal BMD by forearm QCT and DXA, respectively in addition to laboratory biomarkers in RA and AS patients undergoing one-year anti-TNF therapy. Altogether 40 RA and AS patients treated with either etanercept (ETN) or certolizumab pegol (CZP) were undergoing follow-ups for one year. Volumetric and areal BMD, as well as parathyroid hormone (PTH), osteocalcin, RANKL, 25-hydroxyvitamin D (VITD), P1NP, CTX, sclerostin (SOST), Dickkopf 1 (DKK-1) and cathepsin K (CATHK) were determined. BMD as determined by QCT did not change over one year of anti-TNF treatment. Disease activity, CATHK, RANKL and VITD might be associated with the effects of anti-TNF treatment on QCT BMD changes. RA and AS may differ in this respect.

3rd study. We applied laser-induced plasma spectroscopy (LIPS) and QCT to bovine bone samples in order to assess bone structure and mineral content. LIPS results are not part of this thesis. We found that the attenuation coefficient as determined by QCT might be one of the best determinants of altered bone tissue structure. We compared the QCT measured attenuation coefficient and total density, and there was significant correlation between these two parameters. We also compared BMD as determined by LIPS versus QCT. Significant correlation between QCT and LIPS density was found.

Conclusions. QCT, as well as DXA might be suitable to study bone metabolism in inflammatory arthritides. The advantage of QCT is that this method is able to detect bone changes in various bone compartments. Moreover, QCT might be useful to assess inflammatory bone changes, structural alterations and the effects of targeted therapies on the bone. In daily practice, it will probably not replace DXA and FRAX for now, but it may be suitable for answering specific questions related to inflammatory bone loss.

8. Következtetések, új megállapítások és klinikai jelentőség

1. QCT vizsgálattal az ACPA szeropozitív betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a trabeculáris BMD-je és attenuációja a szeronegatívakhoz képest. A kortikális csontot illetően nem volt különbség.
2. A QCT vizsgálatok megerősítették, hogy az anti-TNF terápia megállíthatja a generalizált csontvesztést.
3. RA-s és SPA-s betegekben egy éves anti-TNF kezelés mellett az ízületek közvetlen közelében (csukló/kéztő) QCT-vel mért csontvesztésben nem alakult ki progresszió.
4. A térfogati és területi BMD értékek korrelálnak egymással, jelezve mind a QCT, mind a DXA értékét a gyulladós betegségekben észlelt csontstátusz felmérésére.
5. A betegségaktivitás, katepszin K, 25-hidroxi-D3 vitamin és sRANKL megjósolhatja az egy éves anti-TNF terápia időbeli hatását a térfogati BMD-re.
6. A katepszin K és 25-hidroxi-D3 vitamin kezelés előtti szintje összefüggésbe hozható a kortikális és trabekuláris csont-kompartmentekben bekövetkező változásokkal.

9. Irodalomjegyzék

1. Soos B, Szentpetery A, Raterman HG, Lems WF, Bhattoa HP, Szekanecz Z. Effects of targeted therapies on bone in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(5):249-57.
2. Lems WF, Dijkmans BA. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57(6):325-7.
3. Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):332-6.
4. Szekanecz Z, Elek, I., Bettembuk, P., Szegedi, Gy. Secundaer osteoporosis rheumatoid arthritisben. *Magyar Belorv Arch.* 1998;51:267-71.
5. Szentpetery A, Horvath A, Gulyas K, Petho Z, Bhattoa HP, Szanto S, et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):313-20.
6. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):440-4.
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
8. Kurko J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):170-9.
9. Szodoray P, Szabo Z, Kapitany A, Gyetvai A, Lakos G, Szanto S, et al. Anticitrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(3):140-3.
10. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3085-92.
11. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):35-45.
12. Catrina AI, Deane KD, Scher JU. Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):391-402.
13. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:349-58.
14. Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, Vancsa A, Szamosi S, Bodnar N, et al. Biologics - beyond the joints. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):820-4.
15. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nature reviews Disease primers.* 2015;1:15013.
16. Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):399-405.
17. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(12):667-76.
18. Schett G, Hayer S, Zwerina J, Redlich K, Smolen JS. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2005;1(1):47-54.
19. Daoussis D, Andonopoulos AP, Liossis SN. Wnt Pathway and IL-17: Novel Regulators of Joint Remodeling in Rheumatic Diseases. *Looking Beyond the RANK-RANKL-OPG Axis. Semin Arthritis Rheum.* 2008.
20. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(3):231-7.

21. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med*. 2000;191(2):275-86.
22. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1481-8.
23. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156-63.
24. Schett G, Zwerina J, David JP. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(9):473-80.
25. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
26. Haugeberg G, Helgetveit KB, Forre O, Garen T, Sommerseth H, Proven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:289.
27. Gulyas K, Horvath A, Vegh E, Pusztai A, Szentpetery A, Petho Z, et al. Effects of 1-year anti-TNF-alpha therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):167-75.
28. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging*. 2019;36(12):1061-72.
29. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendael JH, Mallee C, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):330-6.
30. Peel NF, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(7):983-91.
31. Ardicoglu O, Ozgocmen S, Kamanli A, Pekkutucu I. Relationship between bone mineral density and radiologic scores of hands in rheumatoid arthritis. *J Clin Densitom*. 2001;4(3):263-9.
32. Haugeberg G, Lodder MC, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Dijkmans BA, et al. Hand cortical bone mass and its associations with radiographic joint damage and fractures in 50-70 year old female patients with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1331-4.
33. Joffe I, Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(4):256-72.
34. Haugeberg G. Focal and generalized bone loss in rheumatoid arthritis: separate or similar concepts? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(8):402-3.
35. Genant HK, Ettinger B, Cann CE, Reiser U, Gordan GS, Kolb FO. Osteoporosis: assessment by quantitative computed tomography. *Orthop Clin North Am*. 1985;16(3):557-68.
36. Genant HK, Block JE, Steiger P, Glueer CC, Smith R. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis. *Semin Nucl Med*. 1987;17(4):316-33.
37. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):123-62.
38. Felder M, Ruegsegger P. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis--effect of steroids measured by low dose quantitative computed tomography. *Rheumatol Int*. 1991;11(1):41-4.

39. Saario R, Sonninen P, Mottonen T, Viikari J, Toivanen A. Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis. Influence of functional capacity and corticosteroid use. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(6):363-7.
40. Eser P, Aeberli D, Widmer J, Moller B, Villiger PM. Abnormal bone geometry at the metacarpal bone shaft of rheumatoid arthritis patients with maintained muscle-bone relationship. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;63(3):383-9.
41. Zhu TY, Griffith JF, Qin L, Hung VW, Fong TN, Kwok AW, et al. Bone density and microarchitecture: relationship between hand, peripheral, and axial skeletal sites assessed by HR-pQCT and DXA in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(5):343-55.
42. Korkosz M, Gasowski J, Grzanka P, Gorczowski J, Pluskiewicz W, Jeka S, et al. Baseline new bone formation does not predict bone loss in ankylosing spondylitis as assessed by quantitative computed tomography (QCT): 10-year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:121.
43. Caparbo VF, Furlan P, Saad CGS, Alvarenga JC, Aubry-Rozier B, Hans D, et al. Assessing bone impairment in ankylosing spondylitis (AS) using the trabecular bone score (TBS) and high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT). *Bone*. 2019;122:8-13.
44. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992;35(9):1062-7.
45. Juhasz B, Gulyas K, Horvath A, Petho Z, Bhattoa HP, Vancsa A, et al. Comparison of peripheral quantitative computed tomography forearm bone density versus DXA in rheumatoid arthritis patients and controls. *Osteoporos Int*. 2017;28(4):1271-7.
46. Juhasz B, Gulyas K, Horvath A, Vegh E, Pusztai A, Szentpetery A, et al. Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):817.
47. Andrassy L, Maros G, Kovacs IJ, Horvath A, Gulyas K, Bertalan E, et al. [Applicability of laser-based geological techniques in bone research: analysis of calcium oxide distribution in thin-cut animal bones]. *Orv Hetil*. 2014;155(45):1783-93.
48. Andrassy L, Gomez I, Horvath A, Gulyas K, Petho Z, Juhasz B, et al. Laser-induced plasma spectroscopy (LIPS): use of a geological tool in assessing bone mineral content. *Lasers Med Sci*. 2018;33(6):1225-36.
49. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
50. Harris ED, Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(18):1277-89.
51. Goldring SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? *J Rheumatol Suppl*. 2002;65:44-8.
52. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):406-10.
53. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.
54. Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(3):297-302.

55. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
56. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):6-16.
57. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1495-9.
58. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):547-53.
59. Eser P, Aeberli D, Widmer J, Moller B, Villiger PM. Abnormal bone geometry at the metacarpal bone shaft of rheumatoid arthritis patients with maintained muscle-bone relationship. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(3):383-9.
60. Tam LS. The Role of High-resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography as a Biomarker for Joint Damage in Inflammatory Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1911-3.
61. Feehan L, Buie H, Li L, McKay H. A customized protocol to assess bone quality in the metacarpal head, metacarpal shaft and distal radius: a high resolution peripheral quantitative computed tomography precision study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:367.
62. Shimizu T, Choi HJ, Heilmeyer U, Tanaka M, Burghardt AJ, Gong J, et al. Assessment of 3-month changes in bone microstructure under anti-TNFalpha therapy in patients with rheumatoid arthritis using high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT). *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):222.
63. Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, et al. Repair of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis by Denosumab: A High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(8):1156-63.
64. Aschenberg S, Finzel S, Schmidt S, Kraus S, Engelke K, Englbrecht M, et al. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):R62.
65. Barnabe C, Toepfer D, Marotte H, Hauge EM, Scharmga A, Kocijan R, et al. Definition for Rheumatoid Arthritis Erosions Imaged with High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography and Interreader Reliability for Detection and Measurement. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1935-40.
66. Srikhun W, Virayavanich W, Burghardt AJ, Yu A, Link TM, Imboden JB, et al. Quantitative and semiquantitative bone erosion assessment on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):408-16.

10. Tárgyszavak

Tárgyszavak

rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, osteoporózis, perifériás kvantitatív CT, pQCT, DXA, BMD, sugárattenuáció, eróziók, célzott terápia, biológiai terápia, anti-TNF szerek, csontmarkerek, LIPS

Keywords

rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoporosis, peripheral quantitative CT, pQCT, DXA, BMD, radiation attenuation, erosions, targeted therapy, biological therapy, anti-TNF agents, bone markers, LIPS

11. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek Prof. Dr. Szekanecz Zoltánnak végtelen támogatásáért és mérhetetlen türelméért, folyamatos biztatásáért, 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. Közreműködésük 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.

Végezetül köszönöm a családomnak a hatalmas erőt adó támogató szeretetét.

12. Közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

Nyilvántartási szám: DEENK/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

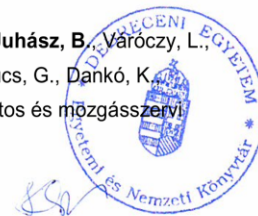
- Juhász, B.**, Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Karancsiné Pusztai, A., Szentpétery, Á., Pethő, Z., Bodnár, N., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Szekanez, É., Hódosi, K., Domján, A., Szamosi, S., Horváth, C., Szántó, S., Szűcs, G., Raterman, H. G., Lems, W. F., FitzGerald, O., Szekanez, Z.: 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
- Andrássy, 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
- 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., Vánca, A., Bodnár, N., Csomor, P., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., **Juhász, B.**, Nagy, Z., Hódosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szűcs, G., 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 Hereditár Nonpolipózis Kolorektális Karcinóma fenotípusának sokszínűsége: két, igazolt mutáció hordozó beteg családja 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 carcinómák 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.: Laparoszópos 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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.03.05.

