

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Horváth Ágnes**

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

**DEBRECENI EGYETEM  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2023**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

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

**Dr. Horváth Ágnes**

**Témavezető: Dr. Szamosi Szilvia**



**DEBRECENI EGYETEM**  
**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**  
**Debrecen, 2023**

# TARTALOMJEGYZÉK

1	Bevezetés .....	8
2	Irodalmi áttekintés .....	10
2.1	Osteoporosis.....	10
2.2	Gyulladás és osteoporosis .....	11
2.3	D-vitamin szerepe.....	11
2.4	Szisztémás sclerosis .....	12
2.5	Rheumatoid arthritis (RA).....	15
2.6	Spondylitis ankylopoetica (SPA) .....	17
3	Célkitűzések.....	19
4	Betegek és módszerek.....	21
4.1	Betegek és kontrollok.....	21
4.1.1	Szisztémás sclerosis.....	21
4.1.2	Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica.....	22
4.2	Módszerek .....	23
4.2.1	Klinikai paraméterek vizsgálata SSc-os betegeknél .....	23
4.2.2	Klinikai paraméterek vizsgálata RA-es és SPA-s betegeknél .....	23
4.2.3	Immunlaboratóriumi vizsgálatok és a csontanyagcsere laboratóriumi markerei .....	24
4.2.4	A BMD mérési módszerei.....	25
4.2.5	Statisztikai elemzés .....	25
5	Eredmények .....	27
5.1	Szisztémás sclerosis .....	27
5.1.1	A szisztémás sclerosisos betegek klinikai jellegzetességei .....	27
5.1.2	A betegek D-vitamin ellátottsága, csontanyagcsere markerei és törési rizikója.....	30
5.1.3	A SSc-os betegek denzitometriás méréseinek eredményei DEXA és pQCT vizsgálatokkal .....	31
5.2	Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica .....	35
5.2.1	A betegek klinikai jellegzetességei.....	35
5.2.2	A TNF- $\alpha$ gátló terápiára adott klinikai válasz RA-ban és SPA-ban.....	36
5.2.3	TNF- $\alpha$ gátló kezelés hatása a csontsűrűsége.....	36
5.2.4	A biológiai terápia hatása a csontmarkerekre .....	37
5.2.5	BMD értékek és csontmarkerek közötti korrelációk.....	40
6	Megbeszélés.....	42

6.1	Szisztémás sclerosis .....	42
6.2	Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica .....	45
7	Új megállapítások .....	50
8	Összefoglalás .....	51
9	Summary .....	53
10	Irodalom.....	54
10.1	Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke .....	54
10.2	Saját közlemények jegyzéke .....	67
11	Tárgyszavak, keywords .....	73
12	Köszönetnyilvánítás.....	74
13	Függelék.....	75

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

25-OH-D	25-hidroxi-D-vitamin
ACA	centromer elleni antitest
ACPA	anti-citrullinált protein antitest
ACR	American College of Rheumatology (Amerikai Reumatológusok Kollégiuma)
ANA	antinukleáris antitest
anti-Scl-70	topoizomeráz I elleni antitest
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BMD	bone mineral density (csont ásványianyag tartalom)
BMI	body mass index (testtömeg index)
Ca	calcium
CRP	C-reaktív protein
CTX	I. típusú kollagén C-terminalis telopeptid
CZP	certolizumab pegol
DAS28	Disease Activity Score (betegség aktivitás 28 ízületen)
DC	dendritikus sejt
dcSSc	diffúz cutan szisztémás sclerosis
DLCO	szénmonoxid diffúziós kapacitás
DKK1	Dickkopf-related protein-1
DMARD	betegség módosító antireumatikus szer
DEXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry (kettős energiájú röntgen abszorpciometria)
ELISA	enzimhez kötött ellenanyag-vizsgálat
ET-1	endothelin-1
ETN	etanercept

FN	femoral neck (combnyak)
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool (törési rizikó becslésére szolgáló eszköz)
GM-CSF	makrofág kolónia stimuláló faktor
HRCT	high resolution computed tomography (magas felbontású CT)
IL-1	interleukin-1
ILD	interstitialis tüdőbetegség
INF- $\gamma$	interferon- $\gamma$
KS	kortikoszteroid
lcSSc	limitált cutan szisztémás sclerosis
LS	lumbar spine (ágyéki gerinc)
MTX	methotrexat
NO	nitrogén monoxid
OC	osteocalcin
OP	osteoporosis
OPG	osteoprotegerin
OR	Odds ratio (esélyhányados)
P	foszfát
PDGF	vérlemezke eredetű növekedési faktor
P1NP	I. típusú prokollagén N-terminalis propeptid
pQCT	perifériás kvantitatív Computer Tomographia
PAH	pulmonalis artériás hypertonia
PTH	parathormon
RA	rheumatoid arthritis
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand

RF	rheumatoid faktor
SD	standarddeviáció
SPA	spondylitis ankylopoetica
SOST	sclerostin
SSc	szisztémás sclerosis
TGF- $\beta$	transzformáló növekedési faktor $\beta$
Th1	T-helper 1
Th2	T-helper 2
TNF- $\alpha$	tumor nekrosis faktor $\alpha$
Treg	regulatorikus T-sejt
We	Westergren (vörösvértest-süllyedés)
WHO	World Health Organization
Wnt	Wingless jelátviteli útvonál

## 1 Bevezetés

A gyulladásszerű reumatológiai betegségek és a szisztémás autoimmun kórképek osteoporotikus rizikófaktornak számítanak, így e betegcsoportban emelkedett csonttörési kockázattal kell számolnunk. A csonttritkulás prevalenciája ezekben a kórképekben folyamatosan növekszik a reumatológiai betegek öregedésével, jobb életkilátásaival. A csontvesztésben a gyulladás és az aktív betegség következtében kialakult immobilitás mellett más metabolikus mechanizmusok is érintettek, a kezelés során gyakran alkalmazott kortikoszteroid (KS) terápia szintén hozzájárulhat a csonttritkulás kialakulásához [1].

A szisztémás sclerosis (SSc) ritka, krónikus, női predomanciával járó, kötőszöveteket érintő autoimmun betegség, mely a bőr és a belső szervek fibrosisával jellemezhető. A bőrérzékenység és a specifikus antitestek alapján a betegségnek két fő formáját különíthetjük el: a limitált cutan forma (lcSSc) esetén a Raynaud-szindróma megjelenése akár évekkel is megelőzheti az egyéb belső szervi tünetek kialakulását, amelyek általában nem olyan súlyosak, mint a diffúz cutan (dcSSc) alcsoportban [2-3]. A belső szervi tünetek közül a gyomor-bélrendszer, a tüdő, szív és a vese érintettsége fordul elő leggyakrabban, melyek közül az intersticiális tüdőbetegség (ILD) és a pulmonális artériás hypertonia (PAH) a mortalitás fő okozói. A bőr és belső szervi tünetek mellett szintén nagyon fontosak a betegek mindennapjait megnehezítő, az életminőségüket rontó mozgásszervi eltérések és az osteoporosis (OP) [4-6]. A betegség csontanyagcserére gyakorolt hatása nem teljesen tisztázott, irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy a sclerodermás betegek körében a csont ásványianyag tartalma (BMD), a csontsűrűség és a D-vitamin szint alacsonyabb, mint a normál populációban, így az OP előfordulása és a betegek törési rizikója is magasabb [7,8].

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus, sokizületi gyulladással jellemezhető kórkép, mely lokális és szisztémás csontvesztéssel jár együtt [9]. Az OP az egyik legfőbb komorbiditás a RA-es betegekben, hátterében számos komplex pathofiziológiai folyamat áll. A szisztémás

gyulladás, autoantitestek termelődése és proinflammatorikus citokinek szekréciója együttesen fejtenek ki káros hatást a csontra, növelve a csontresorptiót, ezzel a csontok törékenységét. A betegségben használt glükokortikoidok szintén alapvető szerepet játszanak a csonttritkulás kialakulásában [10]. A betegek kétharmadában alacsony BMD és emelkedett törési rizikó észlelhető [11].

A spondylitis ankylopoetica (SPA) krónikus, gyulladásos reumatológiai kórkép, mely a sacroiliacalis ízületek, csigolyák, porcporongok érintettségével jellemezhető, hosszútávon syndesmophyta képződéshez és csökkent gerinc mobilitáshoz vezet. SPA-ban két fokozott, de egymással ellentétes csont remodelling folyamat észlelhető egymás mellett a gerinc területén: egyrészt egy pathológiás új csontképződés a csigolyák corticalis zónájában és a szalagok mentén, illetve egy csonttritkuláshoz vezető, fokozott trabecularis csontvesztés a csigolyák centrumában [12]. Korábbi vizsgálatok a csonttritkulás fokozott előfordulását és alacsonyabb BMD értékeket igazoltak SPA-s betegek körében [13,14]. Ráadásul a csonttritkulást korai, enyhe betegségben is megfigyelték [14,15].

## 2 Irodalmi áttekintés

### 2.1 Osteoporosis

Az OP szisztémás metabolikus csontbetegség, melyet csökkent csonttömeg és a csontállomány mikroszerkezetének károsodása jellemez, a csontok fokozott törékenységét okozva [16]. A csontvesztés a csontbontó osteoclastok és a csontképző osteoblastok közötti finom egyensúly felborulásának az eredménye. A csontot folyamatos átépülés (remodelling) jellemzi, melynek célja a szerkezet változó mechanikai igényekhez való alkalmazkodása, a mikrosérülések kijavítása, illetve az előregedett csontállomány felhalmozódásának megelőzése. A remodelling folyamatát, a hormonális változásokon túl számos egyéb faktor befolyásolja, a legfőbb szabályozói a RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa  $\beta$  ligand) / OPG (osteoprotegerin) és a Wnt (Wingless) útvonalak. A RANKL egy tumor nekrozis faktor (TNF) családba tartozó citokin, mely a természetes „csapdareceptorával”, az OPG-nel, az osteoclastok aktivitását szabályozzák [17]. A RANKL nélkülözhetetlen az osteoclastok éréséhez és kifejlődéséhez. Ezzel szemben, a Wnt/ $\beta$ -catenin rendszer az osteoblastok differenciációját szabályozza az osteoblast specifikus gének transzkripciójának aktiválása által. A Wnt/ $\beta$ -catenin jelátviteli útvonal nemcsak fokozza a csontképződést, hanem az osteoblastok apoptózisának blokkolásával és az OPG expressziójának növelésével gátolja a csontreszorpciót. A Dickkopf-related protein 1 (DKK1) és a sclerostin (SOST) a Wnt jelátviteli útvonal természetes inhibitorai, melyek az osteoblastok differenciálódását és működését gátolják. A DKK1 növeli a makrofág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) és a RANKL expresszióját, fokozza a RANKL-RANK kölcsönhatást és csökkenti az OPG expresszióját. Ráadásul a DKK1 és sclerostin emelkedett szintje az osteoclastok aktivitásával is korrelál, illetve van egy direkt interakció a DKK1 és sclerostin között, állat modellekben a DKK1 gátlása a sclerostin termelést is lecsökkenti [18].

## 2.2 Gyulladás és osteoporosis

A synoviális gyulladás során számos proinflammatorikus citokin szabadul fel, úgymint a TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17, melyek egyrészt közvetlenül szabályozzák az osteoclastok differenciálódását és a csontreszorpciót, másrészt közvetett módon, emelve a RANKL expresszióját a mesenchymalis sejteken [19-21]. Kimutatták, hogy az alacsony OPG/RANKL arány összefüggést mutat az ízületi destrukció radiológiai progressziójával RA-ben [22,23]. Az is ismert tény, hogy a TNF- $\alpha$  a DKK1 és a sclerostin termelés indukálása révén csökkenti a csontképződést [24]. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján a TNF- $\alpha$  gátlók gátolják a csontdestrukciót és csökkentik a radiológiai progressziót RA-ben [25-27], és a lokális csonthatásai mellett a kezelés szintén hatással van a generalizált csontvesztésre RA és SPA miatt gondozott betegekben [26]. SPA esetén viszont sok az ellentmondás a TNF- $\alpha$  gátlók csontképződést gátló hatásáról, valószínűleg annak köszönhetően, hogy a SOST különböző hatást fejt ki gyulladásos, illetve nem gyulladásos környezetben.

## 2.3 D-vitamin szerepe

A D-vitamin szerepe a csonthomeosztázisban régóta ismert tény, de az utóbbi években immunmoduláns szerepére is fény derült az autoimmun és gyulladásos reumatológiai betegségekben. Tekintettel arra, hogy a D-vitamin receptora megtalálható az immunsejteken (T- és B-lymphocytákon, antigén prezentáló sejteken), valamint ezek az immunsejtek is képesek aktív D-vitamin szintézisére, a D-vitamin ebben a sajátos immunológiai környezetben autokrin módon képes kifejteni a hatását, szabályozva mind a természetes, mind az adaptív immunválaszt [28]. Gátolja a B-sejt proliferációt, differenciációt és immunglobulin szekréciót [29]. Szintén gátolja a T-sejt proliferációt, Th2 fenotípus irányba tolja el az egyensúlyt. A T-sejtek érését befolyásolva csökkenti a Th17 sejtek képződését, indukálja a regulatorikus T (Treg) sejtek kialakulását, ezzel csökkentve a proinflammatorikus citokinek (IL-17, 21) és

növelve az antiinflammatorikus citokinek szintjét (pl. IL-10). Gátolja a dendritikus sejtek (DC) differenciációját és érését, az éretlen DC-ek megőrzésével fontos szereppel bír az immuntolerancia fenntartásában [28]. Emellett antifibrotikus hatását állatkísérletekben bizonyították.

Számos klinikai vizsgálat mutatott alacsony D-vitamin koncentrációt RA-ben, szisztémás lupus erythematosusban (SLE), kevert kötőszöveti betegségben (MCTD), nem differenciált kollagenózisban (NDC) szenvedő betegeknél [30-33]. Sclerodermás kohorsz vizsgálatok szintén alacsony D-vitamin szintekről számoltak be a betegek körében.

## **2.4 Szisztémás sclerosis**

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

A betegség éves incidenciája 7–20/1 millió fő, prevalenciája 240 eset/1 millió felnőtt lakosra nézve [34,35]. A SSc incidenciája nőkben magasabb, mint férfiakban (3:1), a fiatalabb populációban ez a különbség még számottevőbb (7:1) [36]. A betegség jelentkezése 45-65 év között a leggyakoribb.

A SSc eredete nem teljesen tisztázott, kialakulásában a genetikai fogékonyság mellett különböző környezeti hatások játszanak szerepet. Ilyenek a vírusok, bizonyos gyógyszerek, a terhesség következtében kialakuló mikrokimérizmus, a vinyl chlorid és a silica expozíció, mely tényezők együttesen komplex patológiai folyamatokat indítanak el [37].

Pathogenezisében három fő tényező játszik szerepet: a microvascularis károsodás, a bőr és a belső szervek fokozott kollagén lerakódásával járó fibrosisa és az immunrendszer patológiás működése, mely T-sejt aktivációval és autoantitest termeléssel jellemezhető [37].

A betegséget elindító vascularis károsodás (endothelsérülés) számos faktor következtében létrejöhethet (vírusok, környezeti tényezők, autoantitestek, proteolitikus enzimek, gyulladásozó citokinek), ez a károsodás endothelsejt aktivációhoz, az adhéziónak molekulák túltermeléséhez,

következményes thrombocytá aktivációhoz vezet. Az aktivált endothelsejtek endothelin-1-et (ET-1), egy erős vazokonstriktor hatású molekulát termelnek és elősegítik a leukocyták adhézióját, a vascularis simaizomsejtek proliferációját és a fibroblastok aktivációját. Az aktivált endotheliális sejtek olyan funkcionálisan károsodott mesenchymalis sejtekké alakulnak, melyek csökkent válaszkészséggel rendelkeznek egyes vazodilatátor molekulákra, mint például a nitrogén monoxid (NO) és prosztaciklinek. Az aktivált thrombocyták thromboxane-A<sub>2</sub>-t, vérlemezke eredetű növekedési faktort (PDGF), és transzformáló növekedési faktort (TGF- $\beta$ ) termelnek, aktiválják a trombin, véralvadáshoz, thrombosishoz, vazokonstrikciónak és fibroblast aktivációnak, végső soron hypoxiához vezetve. A sclerodermás betegek kompenzatórikus vascularis repair mechanizmusa károsodott a microangiopathia és csökkent angiogenesis miatt, így egy krónikus szöveti hypoxia és oxidatív stressz alakul ki a betegekben.

Az immunrendszer diszregulációja és a gyulladás központi szerepet játszik a SSc pathogenesisében, mind az természetes, mind az adaptív immunválaszt érintve. A sclerodermás betegeknél megváltozik a Th1/Th2 citokinek aránya, Th2 irányba tolva az egyensúlyt. A Th2 profilú citokinek fokozott fibrosissal és myofibroblast irányú transzdifferentiációval járnak az emelkedett számú profibrotikus citokin (TGF- $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-13) és csökkent antifibrotikus citokineknek (IFN- $\gamma$ ) köszönhetően [37].

Az aktivált macrophagok, monocyták és dendritikus sejtek aktiválva a T- és B-sejteket tovább fokozzák a vascularis károsodást és fibrosist. A humorális autoimmunitás következtében megjelenő autoantitestek közel az összes beteg szérumában megtalálhatóak, az autoantitest profil specifikus és erősen korrelál a betegség fenotípusával [37].

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

megelőzi az egyéb bőr és belsőszervi tünetek megjelenését és az anticentromer (ACA) antitestek megjelenése gyakoribb. A diffúz formában (dcSSc) szenvedő betegek többségében már az első epizód után rövid idővel kifejlődnek a betegségre jellemző tünetek, melyek súlyosabbak és progresszívebbek, mint az előző csoportban, az autoantitestek tekintetében az anti-topoizomeráz I antitest (anti-Scl-70) és az anti-RNS polimeráz III megjelenésével számolhatunk [38]. Az 1. kép lcSSc betegünk típusos tüneteit mutatja.



**1. Kép:** SSc-os beteg (*saját beteganyag*)

A legfőbb belszervi tünetek a gasztrointesztinális (GI), kardiális, pulmonális és a renális manifesztációk, melyek közül azILD és a PAH tehetők felelőssé leginkább a betegség mortalitásáért.

Ugyanakkor a betegek életminőségét jelentősen befolyásoló mozgásszervi tünetekkel és az OP-sal is számolnunk kell a betegség lefolyása során. Irodalmi adatok alapján az OP prevalenciája 3 és 51% közé tehető sclerodermás betegek körében [39]. A klasszikus OP rizikófaktorok mellett SSc-specifikus faktorok is szerepet játszanak a csonttritkulás kialakulásában, úgymint a krónikus gyulladás, az elmúlt évtizedekben széles körben

használatos cyclophosphamid terápia szövődményeként jelentkező korai menopausa, a flexiós kontraktúrák következtében kialakuló immobilizáció, a lágyszövet meszesedés, a D-vitamin metabolizmus zavara a bőrben, a veseelégtelenség, a gasztrointesztinális malabszorpció [7]. Emellett a betegséghez gyakran társuló hypothyreosis is befolyásolhatja a csonttömeget [40].

## 2.5 Rheumatoid arthritis (RA)

A RA krónikus, autoimmun megbetegedés, melyre a kisízületek szimmetrikus synoviális gyulladása jellemző. Az RA prevalenciája a populáció 0.5-1 %-ra tehető, a betegséget női túlsúly jellemzi. A betegség gyulladással természetűnek köszönhetően kezelés nélkül - az ízületek károsodásán keresztül - funkcionális károsodáshoz, csökkent életminőséghez és csökkent életkilátáshoz vezet [41-44]. A 2. képen RA-ben szenvedő betegünk ízületi deformitásai láthatóak. A betegség nem korlátozódik az ízületekre, a betegek közel 40%-ban extraartikuláris tünetekkel is számolnunk kell, pl. rheumatoid csomók, vasculitis, scleritis, pulmonális fibrosis, pericarditis megjelenésével, illetve komorbiditások kísérik, cardiovascularis eltérések, leggyakrabban korai atherosclerosis, malignus tumorok, infekciók, és gyakran OP társulását figyelhetjük meg az ízületek gyulladása mellett [45].

A RA pontos etiológiája nem ismert, de mind környezeti, mind genetikai faktorok szerepet játszanak a kialakulásában. A betegség synoviális gyulladással, hyperplasiával, autoantitestek termelésével (rheumatoid faktor [RF] és anti-citrullinált protein antitest [ACPA]), porc- és csontdestrukcióval és szisztémás tünetekkel jár együtt [46]. A betegség pathogenezisében a TNF- $\alpha$ , az IL-1 és IL-6 citokinek szerepe emelhető ki, melyek hatásukat a gyulladással járó sejteken és osteoclastokon kifejtve synovitiszt és erozív eltéréseket idéznek elő.

A csonttrabekulák csökkenésével és csontvelő oedemával járó lokális csontvesztés (periartikuláris osteopenia) karakterisztikus tünete a korai RA-nek [46,47]. Az eltérés a gyulladással járó citokinek (IL-6, TNF- $\alpha$ ) hatásának következményeként alakul ki az ízületek

területén és ACPA-pozitív betegekben gyakrabban észlelhetjük [47-49]. A lokalizált csontvesztés mellett a generalizált OP gyakori extraartikuláris manifesztációja a betegségnek, főleg a hosszan fennálló és nem megfelelően kontrollált betegség esetén. Az OP prevalenciája RA-ben 30%-ra tehető, előfordulása kétszer magasabb lehet az átlag populációhoz képest [50]. Ráadásul RA-s betegekben magasabb BMD értékek mellett is kialakulhat OP törés a nem-RA-es populációhoz képest [51].

Az OP és a RA egyes rizikófaktorai átfedést mutatnak, mint például a női nem és dohányzás, emellett RA-ben további rizikófaktorok tekinthetők az aktivitással járó szisztémás gyulladás, a gyulladásos sejtek lokális csontbontó hatása, a KS terápia és a csökkent fizikai aktivitás [52]. Molekuláris szinten, a gyulladásos citokinek között ismert, hogy a TNF- $\alpha$  csontvesztést indukál a RANKL stimulációján keresztül [53-56] és közvetlenül is befolyásolja az osteoclastok funkcióját. [57,58] A betegség pathogenezisében szintén szerepet játszó IL-1, IL-6 és IL-17 citokinek hasonló csonthatásokkal bírnak [55].

Az utóbbi évek/évtizedek jelentős fejlődést hoztak a betegség kezelésében, számos új terápiás célpont jelent meg a terápiás lehetőségek között, drámai javulást okozva a betegség kimenetelében. A biológiai betegség módosító szerek (bDMARD) közül a jelenleg elérhető legfontosabb támadáspontok a TNF- $\alpha$ -t, az IL-6-ot, az IL-1 receptort célozzák meg, a T-sejt kostimuláció gátlása, és a B-sejtek CD20 felszíni antigénje is fontos terápiás célpontként szerepelnek. Az elmúlt évtizedben kerültek be a terápiás palettába a célzott kis molekulású szintetikus betegségmódosító terápiák, melyek a Janus kináz (JAK) gátlásán keresztül fejtik ki hatásukat. Ezekkel a célzott betegségmódosító gyógyszerekkel, a treat to target (T2T) elvnek megfelelően, hatékonyan csökkenthetjük a betegség aktivitását, mely a csontvesztés megállításával járhat együtt. Irodalmi adatok alapján a TNF- $\alpha$  gátlók megállítják a csontdestrukciót és csökkentik a radiológiai progressziót RA-ben [25-27].



**2. kép:** RA-es ízületi deformitások *(saját beteganyag)*

## **2.6 Spondylitis ankylopoetica (SPA)**

A SPA (újabb nevezéktan alapján axiális spondyloarthritis) a szeronegatív spondyloarthritis csoportjába tartozó entitás, a csoport tagjaira jellemző közös eltérések: a HLA-B27 pozitivitás, a perifériás, asszimmetrikus oligoarthritis, a sacroileitis, az enthesitis, a dactylitis és az uveitis jelenléte. A SPA krónikus gyulladásos kórkép, mely elsősorban az axiális vázrendszert érinti és hosszútávon a csigolyák fúzióját, a gerinc elmerevedését okozhatja. A 3. képen előrehaladott gerinceltérések láthatóak egy SPA-s betegünk kapcsán. A betegségben két egymással ellentétes csont remodelling folyamat játszódik le egymás mellett a gerinc területén: egyrészt egy pathológiás új csontképződés a csigolyák corticalis zónájában és a szalagok mentén, illetve egy csontitkuláshoz vezető, fokozott trabecularis csontvesztés a csigolyák centrumában [12]. Az alacsony csont ásványianyag tartalom (BMD) gyakori és jelentősen alábecsült komorbiditás a betegek körében, a prevalenciája 50% felett lehet irodalmi adatok alapján [59-63]. Klinikai vizsgálatok alapján a betegekben magasabb a vertebralis törések

kockázata, a nem-vertebralis törések esetén azonban az eredmények elletmondásosak. A törési rizikó csúcsa a diagnózist követő két és fél évnél észlelhető [64-66]. A vertebrealis törések prevalenciája széles határok között mozog a különböző vizsgálatokban, egyes vizsgálatokban akár 30%-os prevalenciát is elérve [67].

A betegségre jellegzetes OP rizikófaktorok a gyulladás és a csökkent mobilitás mellett a gerinc deformálódása és látáscsökkenés miatt kialakuló egyensúlyzavar és koordinációs probléma, az esések magasabb kockázata, a betegségfennállás hosszabb időtartama és a fal-occiput távolság értéke [68].

A csontsűrűség mérésénél használt standard vizsgálóeljárás ebben a csoportban a lumbalis gerincen megjelenő syndesmophyta képződés miatt tévesen magas értékeket mutathat, így alternatív mérési eszközként a lateralis lumbalis kettős energiájú röntgenfoton-abszorpciometria (DEXA) és peripheriás quantitativ computer tomographia (pQCT) jelenthet alternatívát a betegek vizsgálata során [68].

A kezelést tekintve a betegségben szerepet játszó két legfontosabb citokin útvonalat, a TNF- $\alpha$  és az IL23/17 tengelyt gátló szereket és a szélesebb citokin gátlást biztosító, JAK gátlókat alkalmazhatjuk eredményesen a betegek terápiája során [69].



**3. kép:** SPA-s beteg gerinc deformitása *(saját beteganyag)*

### 3 Célkitűzések

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

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

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

Célkitűzéseink a következők voltak:

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

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

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- A TNF- $\alpha$  gátló kezelés rövid és hosszútávú hatásainak meghatározása a csontsűrűsége és a csont biomarkerekre.
- A TNF- $\alpha$  gátló kezelés hatásának meghatározása a szérumban OPG, RANKL, DKK1 és sclerostin szintekre.

- A csontátépülés biomarkereinek, valamint a betegségaktivitás és a BMD értékek összefüggéseinek vizsgálata TNF- $\alpha$  gátló kezelés előtt és azt követően RA-es és SPA-s betegeknél.

## 4 Betegek és módszerek

### 4.1 Betegek és kontrollok

#### 4.1.1 Szisztémás sclerosis

##### 4.1.1.1 Betegek

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

##### 4.1.1.2 Kontroll csoport

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

## 4.1.2 *Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica*

### 4.1.2.1 Betegek

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

## 4.2 Módszerek

### 4.2.1 Klinikai paraméterek vizsgálata SSc-os betegeknél

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.2.4 A BMD mérési módszerei

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

#### 4.2.5 Statisztikai elemzés

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

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

## 5 Eredmények

### 5.1 Szisztémás sclerosis

#### 5.1.1 A szisztémás sclerosisos betegek klinikai jellegzetességei

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

(AZA, naponta 2 mg/tskg) kaptak. Egy beteg (2,2%) részesült rituximab (RTX) terápiában rapidan progrediáló bőrtünetek és súlyos polyarthritise miatt. Megvizsgálva a törési anamnézist, 19 betegnek (43,2%) volt összesen 23 vertebralis és non-vertebralis (csípő, boka, csukló) osteoporotikus törése. A 19 betegből 17 beteg (89%) a limitált, míg 2 (11%) a diffúz cutan csoportba tartozott. Az osteoporotikus törést szenvedett betegek közül 11 betegnek (57%) volt gasztrointesztinális érintettsége, 4 betegnél csak osteopenia volt észlelhető a DEXA vizsgálattal meghatározott T-score alapján és 4 beteg (9%) családjában fordult elő csípőtáji törés. Az SSc betegek klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: SSc-os betegek jellemzői

Jellemzők	SSc (n=44) Átlag ± SD vagy n (%)
<b>Demográfiai adatok és FRAX-hoz kapcsolt paraméterek</b>	
Életkor (év)	64,1 ± 9,01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 3,87
Menopausában lévő betegek	31 (70,4)
Menopausális kor (év)	46,1 ± 3,2
Menopausa átl. fennállási ideje (év)	21,5 ± 7,8
Jelenlegi dohányzás	1 (2,2)
Alkoholfogyasztás	5 (11,3)
Törés az anamnézisben	19 (43,2)
Csípőtáji törés a családi anamnézisben	4 (9)
<b>Alapbetegség jellemzői</b>	
Betegség időtartama (év)	18±5,89
Betegség alcsoport	
Limitált cutan forma	33 (75)
Diffúz cutan forma	11 (25)
Ujjfekélyek jelenléte	13 (29,5)
Szervi érintettség	
Interstitialis tüdőbetegség	35 (79,5)
Szív érintettség	29 (65,9)
Pulmonalis arteriás hipertenzió	3 (6,8)
Dysphagia és oesophagealis reflux betegség	25 (56,8)
Malabsorpciós szindróma	13 (29,5)
<b>Szerológiai vizsgálatok</b>	
Pozitív antinukleáris antitest (ANA)	33 (75)
Pozitív anticentromer antitest (ACA)	7 (15,9)
Pozitív anti-topoisomerase I antitest (Scl-70)	11 (25)
<b>SSc-os manifesztációk kezelése</b>	
Kortikoszteroid (rövidtávú)	17 (38,6)
Cyclophosphamid	8 (18,1)
Egyéb immunszuppresszív szerek (MTX, AZA)	13 (29,5)
Rituximab	1 (2,2)
<b>OP kezelése</b>	
Calcium pótlás	32 (72,7)
D-vitamin pótlás	32 (72,7)
Biszfoszfonátok	16 (36,3)
Denosumab	2 (4,5)

Rövidítések: FRAX= fracture risk assessment tool; BMI=body mass index, MTX=methotrexate;

AZA=azathioprine; OP= osteoporosis

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

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

Annak ellenére, hogy az átlagos 25-OH-D vitamin szintek nem különböztek szignifikánsan a SSc-os és a kontroll csoportban ( $53,96 \pm 36,80$  vs.  $53,46 \pm 16,35$  nmol/L;  $p=NS$ ), a D-vitamin deficiencia (25-OH-D szint  $< 50$  nmol/L) előfordulása SSc-os betegekben szignifikánsan magasabb arányúnak mutatkozott (60%), mint a kontrolloknál (39,3%;  $p=0,003$ ). Mindkét csoportban magas arányú (73% vs. 91%;  $p=0,06$ ) D-vitamin inszufficienciával (25-OH-D szint  $< 75$  nmol/L) számolhattunk. A 44 betegünk közül 32 beteg részesült D-vitamin pótlásban, 23 betegnél (71%) ennek ellenére is hypovitaminosis állt fent az eredmények alapján.

Az átlagos FRAX érték a csípőtáji ( $4,00 \pm 4,36$  vs.  $2,31 \pm 2,49$ ;  $p=0,049$ ) és a major osteoporotikus törésekre vonatkoztatva is szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhöz képest ( $13,48 \pm 8,03$  vs.  $9,28 \pm 5,13$ ;  $p=0,009$ ) (2. táblázat).

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

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

DEXA vizsgálattal szignifikánsan alacsonyabb L2-4 BMD ( $0,880 \pm 0,108$  vs.  $0,996 \pm 0,181$  g/cm<sup>2</sup>;  $p=0,019$ ), és FN BMD ( $0,786 \pm 0,134$  vs.  $0,910 \pm 0,090$  g/cm<sup>2</sup>;  $p=0,007$ ) értékeket mértünk a sclerodermás csoportban és az L2-4 ( $-1,64 \pm 1,48$  vs.  $-0,50 \pm 0,92$ ;  $p=0,005$ ), valamint FN T-score értékek ( $-1,78 \pm 1,01$  vs.  $-0,44 \pm 0,84$ ;  $p < 0,001$ ) is szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a kontroll csoportban. Míg a kontroll csoportban senkinek sem volt a T-score értéke  $-2,5$  alatt, addig a sclerodermás csoportban  $22,7\%$  volt az OP prevalenciája mindkét mérési helyen. A pQCT méréseket tekintve, a radiuson mért átlagos corticalis csontdenzitás alacsonyabb volt a SSc-os csoportban ( $328,03 \pm 103,32$  mg/cm<sup>3</sup>) a kontrollokhoz képest ( $487,06 \pm 42,45$  mg/cm<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ) és ugyanezt tapasztaltuk a trabecularis denzitás ( $150,93 \pm 61,91$  mg/cm<sup>3</sup> vs.  $184,76 \pm 33,03$  mg/cm<sup>3</sup>;  $p=0,037$ ) és a teljes volumetriás BMD (D100) értékek esetében is ( $248,42 \pm 70,94$  vs.  $347,94 \pm 40,16$  mg/cm<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ) (2. táblázat).

2. táblázat: A SSc-os betegek és kontrollok csontturnover markerei és DEXA, illetve pQCT-vel meghatározott BMD értékei

Paraméter	SSc (n=44)	Kontroll (n=33)	p érték
<b>Csont anyagcsere paramétere</b>			
Totál calcium (mmol/L; átlag±SD)	2,41±0,14	2,32±0,11	<b>0,001</b>
PTH (pmol/L; átlag±SD)	5,47±2,84	4,14±1,38	<b>0,008</b>
OC (µg/L; átlag±SD)	22,22±9,54	25,2±7,76	0,075
CTX-I (µg/L; átlag±SD)	0,359±0,193	0,28±0,2	0,051
P1NP (µg/L; átlag ±SD)	49,38±24,47	43,2±21,9	0,135
25OH D (nmol/L; átlag ±SD)	53,96±36,80	53,46±16,35	0,47
25OH D szint <75 nmol/L (n; %)	32 (73%)	30 (91%)	0,06
25OH D szint <50 nmol/L (n; %)	26 (60%)	13 (39,3%)	<b>0,003</b>
<b>FRAX</b>			
Csípőtörés (%;átlag ±SD)	4,00±4,36	2,31±2,49	<b>0,049</b>
Major törés (%;átlag ±SD)	13,48±8,03	9,28±5,13	<b>0,009</b>
<b>BMD</b>			
Lumbalis gerinc (L2-4; g/cm <sup>2</sup> ; átlag ±SD)	0,880±0,108	0,996±0,181	<b>0,019</b>
Femurnyak (FN; g/cm <sup>2</sup> ; átlag ±SD)	0,786±0,134	0,91±0,09	<b>0,007</b>
<b>T-score</b>			
Lumbalis gerinc (L2-4; átlag ±SD)	-1,64±1,48	-0,50±0,92	<b>0,005</b>
Femurnyak (FN; átlag ±SD)	-1,78±1,01	-0,44±0,84	<b>&lt;0,001</b>
<b>Femurnyak</b>			
Osteoporosis (n; %)	10 (22,7%)	0 (0%)	<b>0,004</b>
Osteopenia (n; %)	23(52,2%)	15 (45,4%)	<b>0,009</b>
<b>Lumbalis gerinc</b>			
Osteoporosis (n; %)	10 (22,7%)	0 (0%)	<b>0,004</b>
Osteopenia (n; %)	16 (36,3%)	19 (57,5%)	0,106
<b>Distal Radius pQCT</b>			
Total denzitás (mg/cm <sup>3</sup> ; átlag ±SD)	248,42±70,94	347,94±40,16	<b>&lt;0,001</b>
Corticalis denzitás (mg/cm <sup>3</sup> ; átlag ±SD)	328,03±103,32	487,06±42,45	<b>&lt;0,001</b>
Trabecularis denzitás (mgcm <sup>3</sup> ; átlag ±SD)	150,93±61,91	184,76±33,03	<b>0,037</b>

Rövidítések: BMD: bone mineral density; CTX: I-es típusú kollagén C-terminalis telopeptid; D100: total volumetrikus BMD; Dcort: volumetrikus corticalis BMD; Dtrab: volumetrikus trabecularis BMD; FRAX: fracture risk assessment tool; OC: osteocalcin; P1NP: I-es típusú prokollagén amino-terminalis propeptid; pQCT: perifériás kvantitatív computer tomographia; PTH: parathyroid hormon.

A pulmonális érintettséggel rendelkező betegeknél szignifikánsan alacsonyabb totalis, trabecularis és corticalis denzitás értékeket mértünk a pQCT-vel a nem ILD-s csoporthoz képest (p<0,01). Azoknál a betegeknél, akiknek ujjfekélye, illetve anti-Scl70 pozitivitása volt,

alacsonyabb totalis és corticalis denzitással számolhattunk ( $p < 0,05$ ) (3. táblázat). Lineáris regressziós analízist használtunk, hogy meghatározzuk az alacsony BMD-t befolyásoló faktorokat (4. táblázat). A DEXA-val mért L2-4 FN BMD inverz korrelációt mutatott az életkorral ( $p=0,005$ ;  $p=0,027$ ) és pozitív korrelációt a BMI-vel ( $p=0,002$ ;  $p=0,015$ ). A pulmonális eltérések inverz korrelációt mutattak a pQCT-vel meghatározott totalis ( $p=0,024$ ), trabecularis ( $p=0,035$ ) és a corticalis denzitással ( $p=0,015$ ). Az anti-Sc170 pozitivitás inverz korrelációt mutatott a pQCT total denzitással ( $p=0,015$ ), a digitális fekélyek pedig a corticalis denzitással ( $p=0,001$ ). A DEXA vizsgálattal mért BMD értékek tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést sem a gasztrointesztinális érintettséggel, sem a szteroid szedéssel.

3. táblázat: SSc alcsoportok összehasonlítása egyváltozós analízissel

Függő változó	Független változó	Egyváltozós analízis		
		B (95% CI)	$\beta$	p érték
DXA L2-4 BMD	Kor	-0,006 (-0,010 - -0,002)	-0,427	0,005
	Életkor a diagnózis idején	-0,007 (-0,013 - -0,001)	-0,397	0,017
	BMI	0,014 (0,005 - 0,022)	0,471	0,002
DXA FN BMD	Kor	-0,004 (-0,007 - 0)	-0,324	0,027
	BMI	0,009 (0,002 - 0,015)	0,346	0,027
	Nő vs. férfi	-0,131 (-0,226 - -0,036)	-0,392	0,008
pQCT total denzitás	Nő vs. férfi	-69,529 (-115,229 - -23,826)	-0,382	0,004
	Pulmonális érintettség	-51,367 (-95,655 - -7,078)	-0,423	0,024
	Ujjfekély	-56,903 (-97,273 - -16,532)	-0,402	0,007
	anti Sc170+	-50,693 (-91,123 - -10,263)	-0,313	0,015
pQCT trabecularis denzitás	Pulmonális érintettség	-48,234 (-93,028 - -3,440)	-0,318	0,035
	ACA+	91,292 (47,628 - 134,956)	0,546	0,001
pQCT corticalis denzitás	Nő vs. férfi	-120,46 (-193,899 - -47,021)	-0,455	0,002
	Pulmonális érintettség	-82,502 (-147,791 - -17,212)	-0,326	0,015
	Ujjfekély	-92,848 (-146,016 - -39,680)	-0,450	0,001
	anti Sc170+	-94,645 (-161,926 - -27,365)	-0,401	0,007

Rövidítések:  $\beta$ : szabványosított lineáris együttható; B: (+95% CI): regressziós együttható; ACA: anti-centromer antitest; BMD: bone mineral density; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; FN: femurnyak; pQCT: peripheral quantitativ computer tomographia.

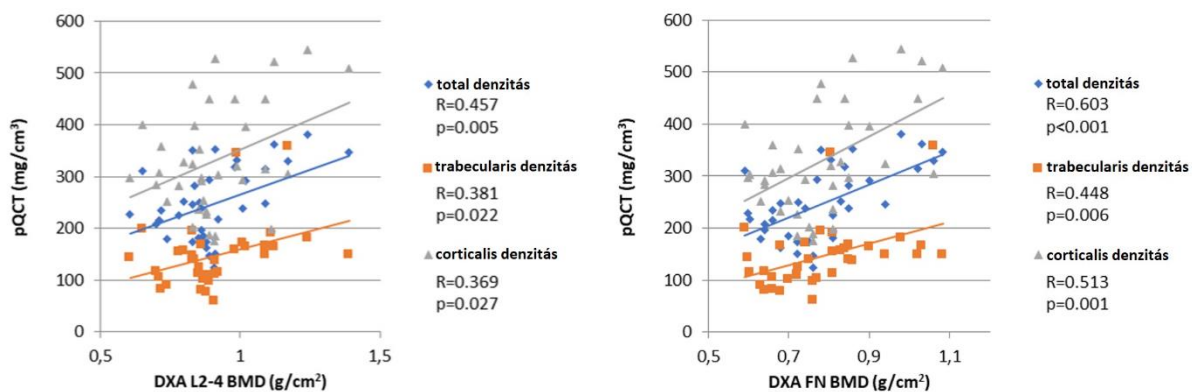
4. táblázat: A csontsűrűség és más paraméterek többszörös regressziós analízise

Függő változó	Független változó	Többváltozós analízis		
		B (95% CI)	$\beta$	p érték
DXA L2-4 BMD	Kor	-0,006 (-0,010 - -0,002)	-0,427	0,005
	BMI	0,014 (0,005 – 0,022)	0,471	0,002
DXA FN BMD	Kor	-0,004 (-0,007 - 0)	-0,324	0,027
	BMI	0,009 (0,002 – 0,015)	0,346	0,015
pQCT total denzitás	Pulmonális érintettség	-51,367 (-95,655 - -7,078)	-0,295	0,024
	Sc170+	-50,693 (-91,123 - -10,263)	-0,313	0,015
pQCT trabecularis denzitás	Pulmonális érintettség	-48,234 (-93,028 - -3,440)	-0,318	0,035
pQCT corticalis denzitás	Pulmonális érintettség	-82,502 (-147,791 - -17,212)	-0,326	0,015
	Ujjfekély	-92,848 (-146,016 - -39,680)	-0,450	0,001

Rövidítések:  $\beta$ : szabványosított lineáris együttható; B: (+95% CI): regressziós együttható; BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; FN: femurnyak; L: lumbalis; pQCT: perifériás kvantitatív computer tomographia.

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

1. ábra: A DEXA-val meghatározott BMD értékek és a pQCT denzitás értékek közötti korrelációk



Ábramagyarázat: pQCT: perifériás quantitív computer tomographia, DEXA: dual-energy X-ray absorptiometry, R: korrelációs együttható

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

## 5.2 Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica

### 5.2.1 A betegek klinikai jellegzetességei

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

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

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

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

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

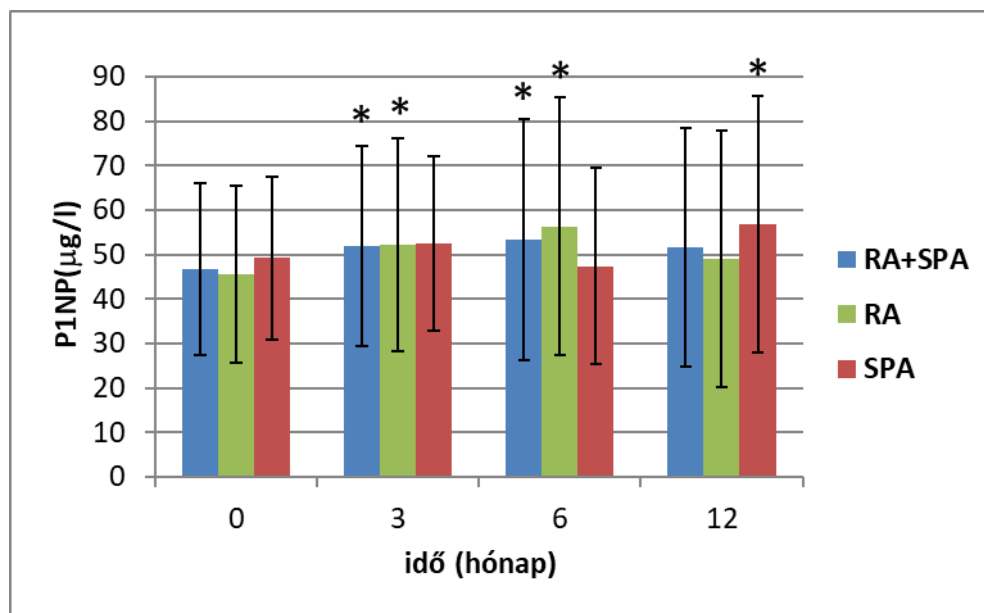
### 5.2.3 TNF- $\alpha$ gátló kezelés hatása a csontsűrűségre

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

#### 5.2.4 A biológiai terápia hatása a csontmarkerekre

A csontanyagcsere markerei közül, a teljes betegpopulációt vizsgálva, a biológiai terápia szignifikánsan emelte a P1NP szintjét 3 hónappal ( $51,8 \pm 22,5 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0,042$ ) és 6 hónappal ( $53,5 \pm 27,1 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0,040$ ) a kezelés elindítása után a kiinduláshoz viszonyítva ( $46,7 \pm 19,3 \mu\text{g/L}$ ). (2. ábra)

2. ábra: P1NP szintek változása a vizsgálat alatt



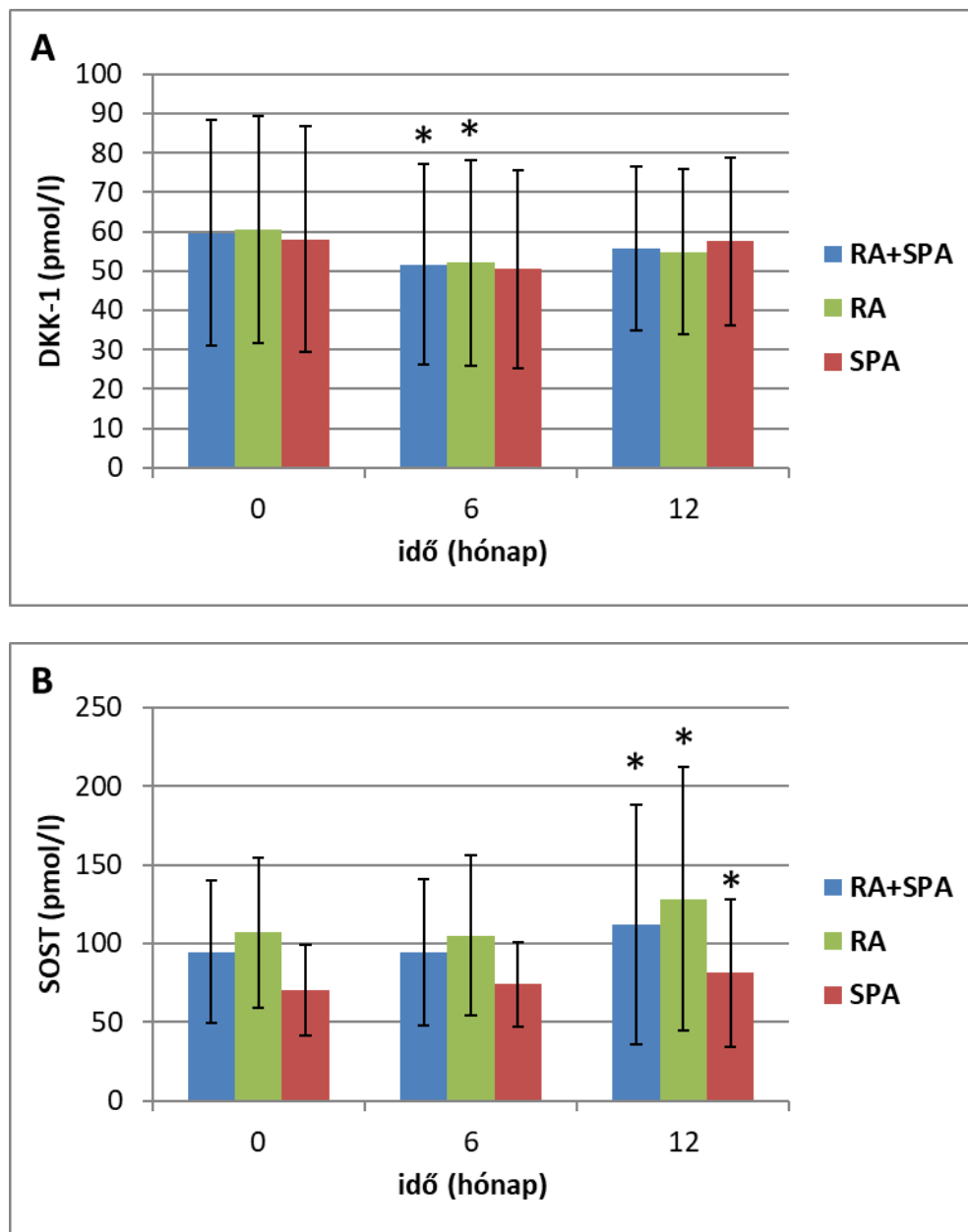
Ábramagyarázat: SPA: spondylitis ankylopoetica; RA: rheumatoid arthritis; P1NP: I-es típusú prokollagén N-terminalis propeptid

A P1NP szint hasonló változásait figyeltük meg a RA-es csoportban a kiindulási értékhez ( $45,6 \pm 19,9 \mu\text{g/L}$ ) képest a 3. havi ( $52,2 \pm 24,0 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0,041$ ) és a 6. havi ( $56,4 \pm 29,0 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0,026$ ) viziteken. SPA-ban a P1NP szintek szignifikáns emelkedését tapasztaltuk a 12. hónapban ( $56,9 \pm 28,8 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0,035$ ) a kiindulási eredménnyel összevetve ( $49,2 \pm 18,4 \mu\text{g/L}$ ) (2. ábra). A vizsgálat teljes időtartama alatt normál OC és  $\beta\text{CTX}$  szinteket találtunk a betegek körében, sem az OC (kiindulási:  $20,3 \pm 8,8 \mu\text{g/L}$ ; 12. hónap:  $20,5 \pm 9,8 \mu\text{g/L}$ ), sem a  $\beta\text{CTX}$

(kiindulási:  $0,34 \pm 0,18 \mu\text{g/L}$ ; 12. hónap:  $0,35 \pm 0,18 \mu\text{g/L}$ ) szintje nem változott szignifikánsan a teljes vizsgálati populációban.

A Wnt/ $\beta$ -catenin útvonal vonatkozásában, a teljes beteganyagot tekintve, a kiindulási DKK1 szintek ( $59,7 \pm 28,6 \text{ pmol/L}$ ) magasabbak voltak a referencia tartománynál és 6 hónappal a kezelés megkezdése után szignifikáns csökkenést mutattak ( $51,6 \pm 25,5 \text{ pmol/L}$ ;  $p=0,045$ ) (3/A. ábra).

3. ábra: A DKK1 és SOST szintek változása

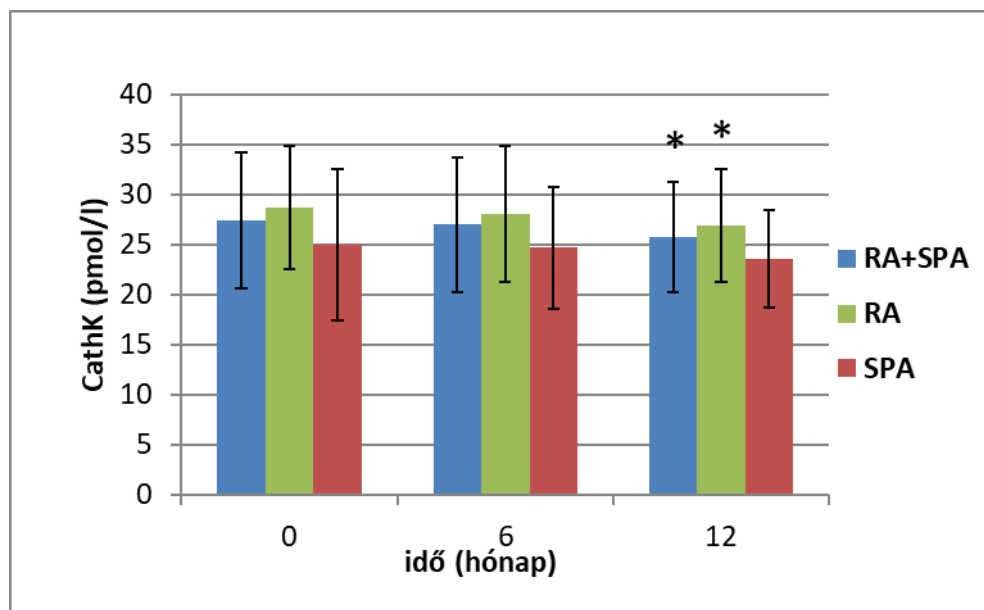


Ábramagyarázat: SPA: spondylitis ankylopoetica; RA: rheumatoid arthritis; DKK-1: Dickkopf-related protein-1; SOST: sclerostin

A SOST szintek szintén magasabbnak bizonyultak kiinduláskor ( $94,6 \pm 45,3$  pmol/L) a referencia értékhez viszonyítva, de a DKK1-től eltérően, 12 hónappal a kezelés megkezdése után a SOST szintje ( $112,4 \pm 76,1$  pmol/L;  $p=0,035$ ) szignifikáns emelkedést mutatott (3/B. ábra). RA-ben a DKK1 szintén szignifikánsan csökkent a 6. hónapra ( $52,1 \pm 26,1$  pmol/L;  $p=0,042$ ) a kiinduláshoz képest ( $60,6 \pm 28,9$  pmol/L) (2/A. ábra). Ezzel ellentétben, a SOST tekintetében szignifikáns emelkedést tapasztaltunk a 12 hónapos viziten ( $81,3 \pm 46,9$  pmol/L;  $p=0,034$ ) a kiindulási értékhez viszonyítva ( $70,6 \pm 29,0$  pmol/L) (3/B. ábra).

Az egész kohorsz eredményeit tekintve, a katepszin-K kiindulási koncentrációi ( $27,4 \pm 6,8$  pmol/L) meghaladták a referencia tartomány felső határát. 12 hónap kezelés után szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a katepszin-K szintekben ( $25,8 \pm 5,5$  pmol/L;  $p=0,006$ ) a baseline szintekhez képest (4. ábra).

4. ábra: Katepszin-K szintek változása



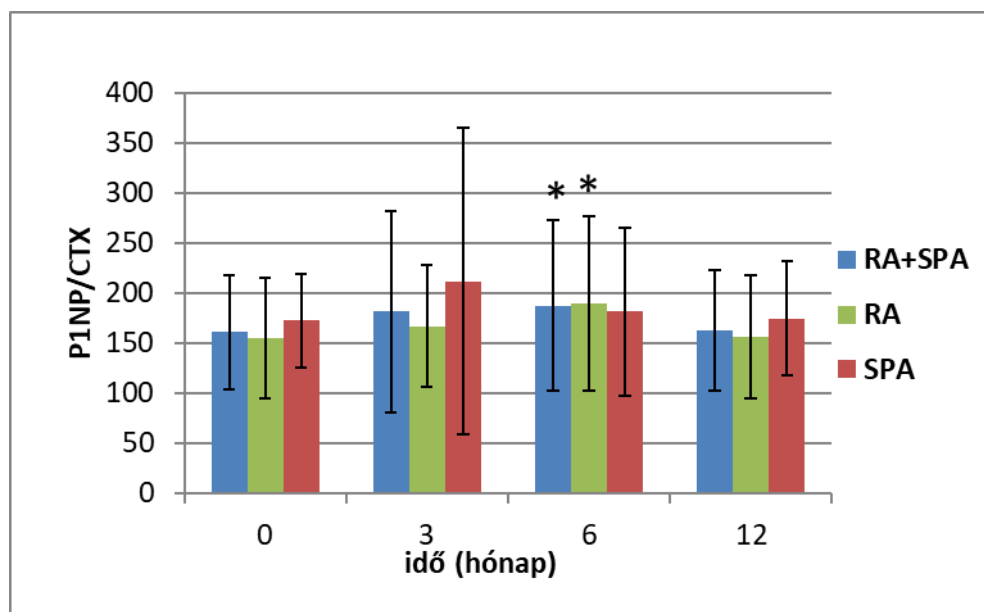
Ábramagyarázat: SPA: spondylitis ankylopoetica; RA: rheumatoid arthritis; CathK: katepszin-K

Szintén szignifikáns csökkenés volt észlelhető RA-es betegek esetén 12 hónappal a kezelés megkezdése után ( $26,9 \pm 5,6$  pmol/L;  $p=0,012$  vs.  $28,7 \pm 6,2$  pmol/L) (4. ábra).

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

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

5. ábra: P1NP/CTX arány változása a 12 hónap kezelés alatt



Ábramagyarázat: SPA: spondylitis ankylopoetica; RA: rheumatoid arthritis; P1NP: I-es típusú kollagén C-terminalis telopeptid; CTX: I. típusú kollagén C-terminalis telopeptid

### 5.2.5 BMD értékek és csontmarkerek közötti korrelációk

Egyváltozós és multiplex regressziós analízist használva, a teljes kohorsz és a RA-es betegek esetén inverz korrelációt találtunk a kezdeti és/vagy 12. havi BMD és a CRP,  $\beta$ CTX értékek között, illetve pozitív korreláció mutatkozott a SOST szinttel. Az SPA-s csoportban az

egy éves kezelés után mért L2-L4 BMD fordítottan korrelált a kiindulási  $\beta$ CTX értékkel. A FN BMD inverz korrelációt mutatott a CRP-vel.

## 6 Megbeszélés

### 6.1 Szisztémás sclerosis

Számos gyulladásszerű reumatológiai betegség esetén az OP megemelkedett előfordulásával kell számolnunk [7,30,70,71]. Ismereteink szerint ez az egyik legrészletesebb tanulmány, ahol DEXA, pQCT, FRAX, illetve csont biomarkerek meghatározásának segítségével vizsgáltuk a sclerodermás betegeink csont denzitását és csontturnoverét egészséges kontroll egyénekhez viszonyítva. Mint tudjuk, a menopausa és az ezzel együtt járó hormonális változás fontos szerepet játszik a csontvesztés felgyorsulásában. Vizsgálatunkban a SSc-os betegeink 70%-a volt postmenopausában és a betegek 40%-ának volt az anamnézisében valamilyen osteoporotikus törés. A menopausa előfordulásának tekintetében nem volt szignifikáns különbség a beteg és a kontroll csoport között. Más szerzők a betegek nagyobb hányadát találták postmenopausában az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva és a menopausa szignifikánsan korábban jelentkezett a SSc-os csoportban [72]. Egy 2020-as, thai betegeket vizsgáló tanulmány szerint a betegek több, mint 30%-ban korai menopausa és közel 90%-ban alacsony ovárium reserve volt kimutatható, mely elsősorban a cyclophosphamid kumulatív dózisával és a hosszabb betegség fennállással korrelált [73].

A két csoport csont státuszát összevetve, a sclerodermás csoportunkban magasabb volt a D-vitamin deficiencia előfordulása. Korábban saját munkacsoportunk [74,75] és más munkacsoportok is [76-79] D-hypovitaminosist találtak SSc-os betegek körében. Ráadásul egyes szerzők kapcsolatot észleltek a D-vitamin deficiencia és a SSc súlyossága (tüdőérintettség, alacsony DLCO, emelkedett pulmonális artériás nyomás, emelkedett gyulladásszerű értékek) illetve a szervi érintettség, a bőrtünetek kiterjedése, a scleroderma fenotípusok között [75-77,80]. Mi, a jelen munkánk során nem tudtunk szignifikáns kapcsolatot igazolni az alacsony D-vitamin szint és a betegség specifikus tényezők, úgymint betegség

alcsoporthoz, autoantitest pozitívitás, illetve szervi érintettség között. Jól ismert, hogy a D-vitamin nem csak a csont háztartásban játszik fontos szerepet, hanem fontos immunológiai funkciókkal is bír [81,82], így a D-hypovitaminosis számos betegség, köztük a scleroderma pathogenezisében is szerepet játszhat [32,74,75, 82-84]. A SSc-ban észlelt károsodott VDR szignalizáció a csökkent D-vitamin szinttel együtt - a SSc fibroblastok TGF- $\beta$  szignalizációjára mutatott hiperszenzitivitása révén - a fibroblasztok kontrollálatlan aktivációjához vezet [77,85].

A törési rizikót megvizsgálva, a csípő FRAX értékek szintén magasabbnak bizonyultak a SSc-os csoportban. A betegek fokozott törési rizikóját és az ehhez vezető különböző rizikófaktorokat már korábban leírták [30], habár csak egy olyan vizsgálatot találtunk az irodalomban, ahol a FRAX értékeket is kiszámították SSc-os betegek esetén. Abban a vizsgálatban a 10 éves törési rizikó magasabbnak bizonyult azoknál a SSc betegekénél, akiknek alacsony volt a BMD értékük [71].

A DEXA-t tekintve, a betegek alacsonyabb L2-L4 és FN BMD-vel és T-score-ral rendelkeztek, mint a kontroll csoport. Továbbá, a WHO által definiált osteoporosis is gyakoribb volt a SSc-os csoportban. Ezek az eredmények összhangban vannak az irodalomban található korábbi vizsgálatokkal, melyek a SSc-t osteoporotikus rizikófaktoroként értékelték, habár az osteoporosis prevalenciája igen széles határok között változott ezekben a vizsgálatokban (3% és 51% közé volt tehető) valószínűleg a vizsgált betegcsoportok heterogenitásának köszönhetően (például életkor, nem, posztmenopausális status, betegség altípus, szervi érintettség, KS használat) [7,30,71,86,87].

Vizsgálatunkban a pQCT segítségével meghatározott volumetriás totalis, trabecularis és corticalis BMD alacsonyabbnak bizonyult a SSc-os csoport körében, a két csoport közötti különbség a corticalis BMD tekintetében bizonyult a legkifejezettebbnek. Marot és munkatársai szignifikáns eltéréseket mutattak ki sclerodermás betegeken a trabecularis csontok tekintetében, de a corticalis állomány nem különbözött a beteg és a kontroll csoportban [88]. Atlan és

munkatársai kapcsolatot találtak a micro- és macrovascularis eltérések és a pQCT segítségével észlelhető csontszerkezeti változások között [89].

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

A csontmarkereket vizsgálva, a SSc-os betegeink körében emelkedettebb PTH szinteket észleltünk más vizsgálatok eredményeihez hasonlóan [83]. Az OC, P1NP és CTX szintek nem különböztek szignifikánsan a két csoportunkban. Az OC és P1NP tekintetében más vizsgálatok is hasonló eredményre jutottak [83,90], míg Allanore és munkatársai emelkedett CTX szinteket mutattak ki 16 beteg esetén a vizsgált 33 fős populációból [91]. Szignifikáns kapcsolatot találtunk a gasztrointesztinális érintettség és az OC, P1NP és CTX szintek között.

Megvizsgálva a különböző SSc alcsoportokat, a nők alacsonyabb FN BMD-vel bírtak, mint a férfiak, ráadásul azoknál a SSc-os betegeknél, akik tüdőérintettséggel, ujjfekélyekkel vagy anti-Sc170 pozitivitással rendelkeztek, nagyobb arányú csontvesztés volt kimutatható a pQCT segítségével. A diffúz cutan alcsoportban és a gasztrointesztinális érintettséggel rendelkező betegeknél magasabb csontturnover volt észlelhető a limitált cutan csoporthoz, illetve a gasztrointesztinális érintettséggel nem rendelkező populációhoz viszonyítva. Az osteoporosissal bíró SSc-os betegek általánosságban idősebbek voltak, alacsonyabb BMI-vel és magasabb csípő FRAX értékkel rendelkeztek. Vizsgálatunkban szignifikáns, szoros korrelációt sikerült kimutatni a DEXA-val mért BMD és a pQCT-vel meghatározott volumetriás csontdenzitás között. Multiplex regressziós analízist végezve, független kapcsolatot találtunk a magasabb életkor és az alacsonyabb BMI, illetve az alacsonyabb L2-L4 és FN BMD értékek között. Másrészt, a betegség specifikus eltérések, úgymint tüdőérintettség, ujjfekélyek és az anti-Sc1-70 pozitivitás szintén korrelációt mutattak a pQCT-vel mért volumetriás denzitás értékekkel. Az eredményeink arra engednek következtetni, hogy

a BMI egy független rizikófaktorként értékelhető a FN és lumbális BMD szempontjából. Más vizsgálatok a sclerodermas betegek körében – a csökkent fizikai aktivitásnak, malnutriciónak és szteroid kezelésnek köszönhetően - csökkent sovány testtömeg értéket találtak, mely hozzájárulhat az alacsony BMI kialakulásához. Ezekben a vizsgálatokban is az alacsonyabb BMI egy független rizikófaktornak bizonyult az alacsonyabb FN és csípő BMD-t illetően [92]. A csont biomarkerek tekintetében Allanore és munkatársai korrelációt találtak a CTX szintek és a diffúz cutan forma, magasabb Rodnan bőrpontszám, a pulmonális érintettség és az anti-Scl-70 pozitivitás között [91]. A fentebb említett, Marot és munkatársai által végzett francia vizsgálatban [88] az anticentromer antitest pozitivitás és az ujjfekélyek jelenléte mutatott összefüggést a DEXA-val mért alacsony BMD és a pQCT-vel a tibián meghatározott trabeculáris denzitás értékével, rávilágítva az ismétlődő vazospasmus és szisztémás microangiopathia feltételezett szerepére a csontszövet reszorpciójában.

## **6.2 Rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica**

Mindkét betegség az OP fokozott előfordulásával és a törési rizikó emelkedésével jár együtt [11,93]. SPA-ban emellett lokális gyulladással is számolnunk kell [24,26]. Irodalmi adatok alapján a TNF- $\alpha$  gátló kezelés gátolhatja a csontvesztést, de csak korlátozott hatással rendelkezik a gyulladással csontújdonképződés tekintetében [26]. A biológiai terápia emellett a csontmarkerek szintjét is befolyásolhatja RA-es és SPA-s betegekben, a TNF- $\alpha$  gátlók csökkentik a RANKL és emelik az OPG expresszióját gyulladással betegségekben [26]. A TNF- $\alpha$  gátlás a DKK1 gátlásához és a Wnt-függő csontépítés stimulációjához vezet [26].

A vizsgálatunkban az ETN és CZP terápia hatását vizsgáltuk a betegség aktivitására, a csontvesztésre és a csont biomarkerekre RA-es és SPA-s betegeink körében. A vártaknak megfelelően, az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés mindkét csoportban effektívnek bizonyult, ugyanis szignifikánsan csökkentette a betegség aktivitását jelző DAS28 és BASDAI értékeket. A kedvező hatást már 3 hónappal a kezelés elindítása után észleltük. A terápia gyulladásgátló

hatását a csontvesztés gátlása kísérte mindkét csoportban. Nem tapasztaltunk csökkenést sem a lumbalis, sem a femurnyak területén mért BMD-t tekintve az egy éves ETN és CZP kezelést követően az egész vizsgálati beteganyagot, illetve a RA-es és SPA-s csoportot illetően. Hasonló eredményekről számolt be számos más vizsgálat is [26,27]. A kiindulási CRP fordított korrelációt mutatott mind a kiindulási, mind az egy éves kezelést követően meghatározott L2-L4 és FN BMD-vel. Ráadásul azt találtuk, hogy a kiindulási CRP érték előre jelezheti a csontvesztést az egy éves TNF $\alpha$ -gátló kezelést követően. A TNF- $\alpha$  gátlók csontra és osteoporosisra kifejtett hatásairól szóló első publikációk még a 2000-es években születtek. A legtöbb vizsgálat a terápia kedvező klinikai hatásáról számolt be a csontot illetően. Sok információ áll rendelkezésünkre az infliximab, az ETN, az adalimumab eredményességéről, illetve néhány adat elérhető a golimumab esetén is, de nem találtunk információt a CZP csont homeosztázisra kifejtett hatásairól.

A csont biomarkereket tekintve, az egy éves anti-TNF- $\alpha$  terápia szignifikánsan növelte a P1NP szintjét mind a teljes csoportot, mind a RA-es és SPA-s alcsoportot nézve. A csont turnover egyéb markerei (OC,  $\beta$ CTX) nem változtak szignifikánsan a kezelés alatt. A P1NP/ $\beta$ CTX arány növekedést mutatott a teljes kohorsz és a RA-es csoport esetén. A kiindulási,  $\beta$ CTX által jelzett csontreszorpciós aktivitás összefüggést mutatott a kiindulási alacsony BMD értékkel és azt találtuk, hogy a kiindulási  $\beta$ CTX előre jelezheti a további csontvesztést az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelést követően. Összhangban az eredményeinkkel, korábbi vizsgálatok is emelkedett P1NP szinteket találtak TNF- $\alpha$  gátló kezelés után és néhány vizsgálatban emellett csökkent  $\beta$ CTX értékeket észleltek RA és SPA miatt gondozott betegekben [94-102]. Az eredmények ebben a témában viszont nem egységesek, mert más vizsgálatok nem találtak kapcsolatot a TNF- $\alpha$  gátló kezelés és az OC, P1NP és  $\beta$ CTX szintek között [94,103]. Ezen felül a TNF- $\alpha$  gátló kezelés növelte az OPG/RANKL, OC/ $\beta$ CTX és P1NP/ $\beta$ CTX hányadosokat

[94,95,104]. A legtöbb vizsgálatban, a TNF- $\alpha$  gátló kezelés által kiváltott csont biomarker változások összefüggést mutattak az alapbetegség aktivitásának csökkenésével [26].

Egy éves ETN és CZP kezelés mellett a DKK1 szintek átmeneti csökkenést mutattak az egész vizsgálati populáció és a RA-es alcsoport szintjén, míg a SOST szintek szignifikáns növekedését tapasztaltuk az összes csoportban. A RA-es és SPA-s csoportot összehasonlítva, a SOST szint bármely időpontban alacsonyabbnak bizonyult az SPA-sok körében a RA miatt gondozott betegekhez képest. A kiindulási SOST szint a L2-L4 és FN BMD-vel mutatott korrelációt kiinduláskor és a 12. hónapban az egész kohorsz és a RA-es csoport betegeiben. Érdekes módon a magasabb kiindulási SOST szint, magasabb BMD-vel társult, ráadásul a magas kiindulási SOST érték magasabb BMD-t jelzett előre az egy éves TNF $\alpha$ -gátló kezelést követően. Az eredményeinkhez hasonlóan, más vizsgálatok is azt találták, hogy a TNF- $\alpha$  gátló kezelés a DKK1 csökkentése révén megnövekedett csontépüléshez vezet [96,105]. Egy vizsgálatban szintén emelkedett SOST szinteket mértek a TNF- $\alpha$  gátló kezelés mellett RA-es betegeknél [106]. A TNF- $\alpha$  gátló kezelés által, a DKK1 és SOST szintekre kiváltott látszólag ellentétes hatás több vizsgálat tárgyát képezi. A DKK1 és SOST közötti kapcsolat egy nagyon érdekes terület. A hagyományos elképzelés az volt, hogy mindkét molekula a Wnt-mediált osteoblast aktivációt gátolja [24,107,108]. Általában a TNF- $\alpha$  és az IL-6 mind a DKK1, mind a SOST termelését stimulálja [24,107,108], a DKK1 neutralizációja pedig a SOST termelésének a csökkenését vonja maga után [24,107,109]. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a DKK1 és a SOST párhuzamosan hat a csontépítés folyamán. A DKK1 közvetlenül irányíthatja a SOST osteocyták általi expresszióját és a DKK1 gátlása a SOST produkciójának gátlásához vezethet [24,109]. Ezzel ellentétben, számos vizsgálat azt találta, hogy a TNF- $\alpha$  gátlása stimulálja a SOST termelést a legtöbb arthritis esetén [105,106,110]. Továbbá, az alacsony SOST és DKK1 termelés összefügghet a syndesmophyta képződéssel SPA-ban [111]. A SOST szint alacsony marad TNF- $\alpha$  gátlás után is, ami részben magyarázhatja a TNF- $\alpha$

inhibítorok csont újonképződésben mutatott hatástalanságát SPA-ban [110,112]. Érdekes módon, az alacsony SOST és DKK1 szintek magasabb CRP termeléshez vezetnek SPA-ban [112]. A vizsgálatunkban ugyan mind RA-ban, mind SPA-ban a SOST szint növekedését tapasztaltuk, de a SOST abszolút szérumszintje alacsonyabb volt az SPA-s csoportban, mint a RA-ék között. Az eredményeink arra vonatkozóan, hogy a TNF- $\alpha$  gátló kezelés különbözőképpen szabályozhatja a DKK1 és SOST szinteket, azt sugallják, hogy a DKK1 SOST-on kifejtett direkt stimuláló hatásán kívül, más, indirekt szabályozó mechanizmusok is szerepet játszhatnak a két molekula között.

Vizsgálatunkban a magas SOST szint korrelált a BMD értékekkel minden mérési területen. Ez az eredmény támogatja azokat a korábbi megfigyeléseket, hogy nem-gyulladásos környezetben, mint az osteoporosis, a SOST gátolja a Wnt-mediált csontépítést és elősegíti a csontvesztést és csontdestrukciót [113-115], TNF- $\alpha$  vezérelt gyulladásos viszonyok között viszont a SOST csillapíthatja a csontkárosodást, csontmegtartó funkcióval bírhat [113]. A TNF- $\alpha$  gátló kezelés növelheti a SOST szintet és ahogy ezt a vizsgálatunkban demonstráltuk, a magas SOST szint korrelálhat a magas BMD-vel.

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

termelést stimulálhatják [112], ez tovább magyarázhatja a CRP kiemelkedő szerepét az SPA specifikus csonteltéréseket illetően.

A katepszin-K egy mátrix bontó enzim, mely hatékonyan képes bontani a kollagént. A katepszin-K szerepet játszik az osteoporosisban és az inhibítorát, az odanacatibot vizsgálják posztmenopausalis osteoporosisban [116]. RA-ben a megemelkedett katepszin-K szint korrelál az ízületi károsodással [117]. Az egész kohorszban és a RA-es alcsoportban az egy éves TNF- $\alpha$  gátlás szignifikánsan csökkent katepszin-K szinteket eredményezett. Ezzel szemben, egy másik vizsgálatban, infliximab, ETN vagy adalimumab kezelés nem eredményezett szignifikáns változást a katepszin-K szintjében [11].

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

## 7 Új megállapítások

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

## 8 Összefoglalás

A gyulladásszerű reumatológiai kórképek és szisztémás autoimmun betegségek az osteoporosis és a csonttörések fokozott kockázatával járnak. Egyre több vizsgálat támasztja alá, hogy a célzott terápiák segítségével, a gyulladás csökkentése révén ez a csontvesztés megállítható. A D-vitamin immunregulációban betöltött szerepéről is egyre többet tudunk, valószínűleg a reumatológiai betegségek kialakulásában is fontos szerepe van az alacsony D-vitamin szinteknek. Tanulmányunkban célul tűztük ki, hogy felmérjük a szisztémás sclerosisban, illetve rheumatoid arthritisben és spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek csont státuszát, D-vitamin szintjét és megvizsgáljuk az egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés hatását a csont homeosztázisra RA-ben és SPA-ban.

44 SSc-ban szenvedő betegünk adatai hasonlítottuk össze 33 egészséges kontroll ember adataival. A BMD értékeket DEXA vizsgálat, a volumetriás denzitás értékeket pQCT segítségével határoztuk meg, emellett vizsgáltuk a D-vitamin szintet és a csontépítés és csontlebontás biomarkereit is. A RA-es és SPA-s populációban (36 RA-es beteg, akik etanercept- vagy certolizumab pegol-kezelésben részesültek, illetve 17 etanercepttel kezelt SPA-ban szenvedő beteg) egy éves TNF- $\alpha$  gátló kezelés hatását vizsgáltuk a csontháztartást jellemző paraméterekre.

Sclerodermás betegekben a D-vitamin deficiencia előfordulása magasabb arányú volt és a betegek alacsonyabb BMD értékekkel rendelkeztek, mint a kontroll csoportban. Eredményeink alapján a sclerodermás betegek csontvesztése korrelál az alacsonyabb BMI értékekkel, anti-Scl-70 pozitivitással, illetve a pulmonális és vasculáris (ujjfekélyek) érintettséggel.

A RA-es és SPA-s betegek esetén a TNF- $\alpha$  gátló kezelés kedvező hatást fejt ki a csonthomeosztázisra, a klinikai javulással párhuzamosan csökkenti a csontvesztést és növelheti

a csontképzést a betegekben. RA-ben a BMD független prediktorának a SOST és a  $\beta$ CTX tekinthető, míg SPA-ban a CRP a gyulladássos csontmetabolizmus legjobb biomarkere.

## 9 Summary

Inflammatory rheumatic diseases and systemic autoimmune diseases are associated with an increased risk of osteoporosis and bone fractures. More and more studies confirm that this bone loss can be stopped by reducing inflammation with the use of targeted therapies. Our knowledge about the role of vitamin D in immune regulation has been expanding, hereafter low vitamin D levels probably also play an important role in the development of rheumatological diseases. In our study, we aimed to assess the bone status and vitamin D levels of our patients suffering from systemic sclerosis, rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS), and to examine the effect of a one-year anti-TNF therapy on bone homeostasis in RA and AS.

We compared the data of our 44 SSc patients with the data of 33 healthy controls. BMD values were determined by DXA, volumetric density values by pQCT, and vitamin D levels and biomarkers of bone formation and bone breakdown were also examined. In the RA and AS population (36 RA patients who were treated with etanercept or certolizumab pegol, and 17 patients with AS treated with etanercept), we investigated the effect of one year of TNF- $\alpha$  inhibitor treatment on parameters characterizing bone homeostasis.

In our patients with scleroderma, the incidence of vitamin D deficiency was higher and the patients had lower BMD values than in the control group. Based on our results, bone loss in scleroderma patients correlates with lower BMI values, anti-Scl-70 positivity, and pulmonary and vascular (finger ulcers) involvement.

In patients with RA and AS, anti-TNF therapy has a beneficial effect on bone homeostasis, it slowed down generalized bone loss, in association with clinical improvements, in both diseases. TNF blockade may enhance bone formation and suppress joint destruction. Anti-TNF therapy may act inversely on DKK-1 and SOST. Independent predictors of BMD were SOST and  $\beta$ CTX in RA, whilst CRP in AS.

## 10 Irodalom

### 10.1 Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, Viapiana O, Gatti D. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(23):5867.
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009;360:1989-2003.
3. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573-6.
4. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M, et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis: A systematic review. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1112-20.
5. Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, Woodman R, Patterson K, Hill C, Ahern MJ, Smith MD, Walker JG, Roberts-Thomson PJ. Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J.* 2011;41(5):381-90.
6. Al-Dhaheer FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269-77.
7. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:678-82.
8. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40:1881-90.
9. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205–19.
10. Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(7):34.

11. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(3):231–237.
12. Klingberg, E., Lorentzon, M., Mellström, D. et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R108.
13. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:117-121.
14. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford, England).* 2000;39:85-89.
15. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet.* 1989;2:1483-1485.
16. Consensus development conference on osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993;95,1S–78S.
17. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R. Bench to bedside: Elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012;11:401–419.
18. Heiland GR, Zwerina K, Baum W, Kireva T, Distler JH, Grisanti M, Asuncion F, Li X, Ominsky M, Richards W, Schett G, Zwerina J. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2152–2159.
19. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:667–676.

20. Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4:225–233.
21. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111:821–831.
22. van Tuyl LH, Voskuyl AE, Boers M, Geusens P, Landewe RB, Dijkmans BA et al. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1623–1628.
23. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1772–1777.
24. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(11):656–664.
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):960–977.
26. 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):313–320.
27. 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.
28. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-886.

29. Chen S, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007;179(3):1634–47.
30. Avouac J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:1871–1878.
31. Sun YN, Feng XY, He L, et al. Prevalence and possible risk factors of low bone mineral density in untreated female patients with systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int.* 2015;510-514.
32. Amital H, Szekanecz Z, Szűcs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis.* 2010;69: 1155–1157.
33. Zold E, Szodoray P, Gaal J, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R123.
34. Medsger TA Jr. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clinical Dermatology.* 1994;12:207–216.
35. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68:961–965.
36. Silman AJ. Scleroderma--demographics and survival. *J Rheumatol Suppl.* 1997;48:58-61.
37. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic Sclerosis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 8, 2022.
38. Wigley FM, Hummers LK. Clinical features of systemic sclerosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. *Rheumatology.* London, 2003. pp. 1463–1479.

39. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40:1881–90.
40. Antonelli Alessandro, et al. "Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis." *European journal of endocrinology.* 2007;156.4:431-437.
41. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):778–99.
42. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):707–22.
43. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130–6.
44. Raterman HG, Hoving JL, Nurmohamed MT, Herenius MM, Sluiter JK, Lems WF, et al. Work ability: a new outcome measure in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol.* 2010;39(2):127–31.
45. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722–7.
46. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;8;365(23):2205-19.
47. Stach CM, Bauerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):330–9.

48. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2151–6.
49. Engdahl C, Bang H, Dietel K, Lang SC, Harre U, Schett G. Periarticular bone loss in arthritis is induced by autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Bone Miner Res*. 2017;32(8):1681–91.
50. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53:1759–66.
51. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. *Drugs Aging*. 2019;36:1061–72.
52. Haugeberg G, Green MJ, Quinn MA, Marzo-Ortega H, Proudman S, Karim Z, et al. Hand bone loss in early undifferentiated arthritis: evaluating bone mineral density loss before the development of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:736–40.
53. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(3):231–237.
54. 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.
55. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(12):667–676.
56. 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*. 2009;39(15):369–383.

57. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med.* 2000;191(2):275–286.
58. 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):1481–1488.
59. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GaW, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CGM, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22:1431–9.
60. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26:2205–9.
61. Muntean L, Rojas-Vargas M, Font P, Simon S-P, Rednic S, Schiotis R, et al. Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:691–5.
62. Nigil Haroon N, Szabo E, Raboud JM, McDonald-Blumer H, Fung L, Josse RG, et al. Alterations of bone mineral density, bone microarchitecture and strength in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study using high-resolution peripheral quantitative computerized tomography and finite element analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:377.
63. Van Der Weijden MAC, Claushuis TAM, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BAC, Van Der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within

- 10 years of onset of ankylosing spondylitis: A systematic review. *Clin Rheumatol*. 2012;1529–35.
64. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, Vosse D, Arden NK, Bowness P, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporos Int*. 2014;26:85–91.
65. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1877-1882.
66. Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, Wordsworth P, Judge A, Javaid MK, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1770–6.
67. Montala N, Juanola X, Collantes E, et al. Prevalence of vertebral fractures by semiautomated morphometry in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38:893–7.
68. Briot K, Roux C. Inflammation, bone loss and fracture risk in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000052.
69. Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372:m4447.
70. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am*. 2006;32:631–58.
71. Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S-28–32.
72. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol*. 1991;10:18–22.

73. Jutiviboonsuk, A., Salang, L., Eamudomkarn, N., et al. Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2021;40:2267–2275.
74. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, Barak V, Szekanez Z, Szucs G, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109:385–400.
75. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, Alon D, Sanchez-Castanon M, Lopez-Hoyos M, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:490–4.
76. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al. Very low levels of vitamin d in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1419–25.
77. Vacca A, Cormier C, Piras M, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y. Vitamin D deficiency and insufficiency in 2 independent cohorts of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36:1924–9.
78. Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, Rozin A, Clements PJ, Nahir AM, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2008;35:2201–5.
79. Schneider L, Hax V, Monticielo O, Macedo TF, Barreto RKM, Marcondes NA, Chakr R. Dualities of the vitamin D in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Adv Rheumatol.* 2021;9;61(1):34.
80. Trombetta AC, Smith V, Gotelli E, Ghio M, Paolino S, Pizzorni C, et al. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: a retrospective analysis for possible future developments. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179062.

81. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45:217–26.
82. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol.* 2016;45:439–47.
83. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One.* 2013;8:e66991.
84. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1137–42.
85. Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, Tomcik M, Huang J, Distler A, et al. Vitamin D receptor regulates TGF-beta signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e20.
86. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:326–7.
87. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:180–4.
88. Marot M, Valery A, Esteve E, Bens G, Muller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: A case-control study. *Oncotarget.* 2015;6:14865-73.
89. Atlan L, Ibrahim-Nasser N, Valery A, Bazzi C, Rollin F, Bens G, Marot M, Estève E, Lespessailles E. Bone mineral density and microarchitecture linkages with micro- and macro-vascular impairments at the hand in systemic sclerosis: an HRpQCT study. *Oncotarget.* 2018;9(50):29484-29494.

90. Alexandersson BT, Geirsson AJ, Olafsson I, Franzson L, Sigurdsson G, Gudbjornsson B. Bone mineral density and bone turnover in systemic sclerosis. *Laeknabladid*. 2007;93(7-8):535-41.
91. Allanore Y, Borderie D, Lemarechal H, Cherruau B, Ekindjian OG, Kahan A. Correlation of serum collagen i carboxyterminal telopeptide concentrations with cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003;30:68-73.
92. Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in chinese patients with systemic sclerosis: A case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:296-303.
93. Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):332–336.
94. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, Sany J, Wendling D, Zarnitsky C, Ravaud P, Thomas T. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):353–357.
95. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, Dijkmans BAC, Woolf AD, Kvien TK, Lems WF. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NF kappa B ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1495–1499.
96. Wang SY, Liu YY, Ye H, Guo JP, Li R, Liu X et al. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(5):821–827.

97. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Suzuki M, Ichikawa T, Nagafusa T, Nagano A. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):761–764 28.
98. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):175–182 29.
99. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):511–517 30.
100. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(2):116–122.
101. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning MH et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2996–2997.
102. Seriollo B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:420–427.
103. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61.

104. Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol.* 2007;34(8):1753–1759.
105. Garnero P, Tabassi NC, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2313–2315.
106. Lim MJ, Kwon SR, Joo K, Son MJ, Park SG, Park W. Early effects of tumor necrosis factor inhibition on bone homeostasis after soluble tumor necrosis factor receptor use. *Korean J Intern Med.* 2014;29(6):807–813.
107. Schett, G, Zwerina, J, David JP. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008;4:473–480.
108. Diarra, D. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* 2007;13: 156–163.
109. Heiland, G. R. et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:2152–2159.
110. Saad CG, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res. Ther.* 2012;14:R216.
111. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):572–574.

112. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1349–1356.
113. Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, Bottcher M, Cromme C, König U et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. *Sci Transl Med.* 2016;8(330).
114. Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):112–116.
115. Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med.* 2015;277(6):630–64.
116. Perez-Castrillon JL, Pinacho F, De Luis D, Lopez-Menendez M, Duenas LA. Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women. *J Osteoporos.* 2010;2010:401581.
117. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):R65–R70.
118. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNF alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine.* 2008;75(5):559–562.

## **10.2 Saját közlemények jegyzéke**

1. Soós B, Fagyas M, **Horváth Á**, Végh E, Karancsiné Pusztai A, Czókolyová M, Csongrádi A, Hamar A, Pethő Z, Bodnár N, Kerekes G, Hódosi K, Szekanecz É, Szamosi S, Szántó S, Szűcs G, Papp Z, Szekanecz Z. Angiotensin Converting Enzyme

- Activity in Anti-TNF-Treated Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Patients. *Front. Med.* 2022;8:1-11.
2. Szamosi S, Végh E, Bodoki L, **Horváth Á**, Pethő Z, Tari D, Szekanecz Z, Szűcs G. Az ANCA-asszociált vasculitisek új klasszifikációja és terápiás ajánlása. *Immunol. Szle.* 2022;14(1):43-58.
  3. Czókolyová M, Hamar A, Pusztai A, Tajti G, Végh E, Pethő Z, Bodnár N, **Horváth Á**, Soós B, Szamosi S, Szentpéteri A, Seres I, Harangi M, Paragh G, Kerekes G, Bodoki L, Domján A, Hódosi K, Seres T, Panyi G, Szekanecz Z, Szűcs G. Effects of One-Year Tofacitinib Therapy on Lipids and Adipokines in Association with Vascular Pathophysiology in Rheumatoid Arthritis. *Biomolecules.* 2022;12:1-22.
  4. Karancsiné Pusztai A, Hamar A, Czókolyová M, Gulyás K, **Horváth Á**, Végh E, Pethő Z, Szamosi S, Balogh E, Bodnár N, Bodoki L, Szentpétery Á, Bhattoa H, Kerekes G, Juhász B, Szekanecz É, Hódosi K, Domján A, Szántó S, Raterman H, Lems W, Szekanecz Z, Szűcs G. Associations of vascular and bone status in arthritis patients. *Sci. Rep.* 2021;11:1-10.
  5. Szűcs G, **Horváth Á**, Bodoki L, Falcsik R, Gyetkó Z, Szekanecz Z, Szamosi S. A szisztémás szklerózis terápiája. *Immunol. Szle.* 2021;13(4):4-13.
  6. Czókolyová M, Karancsiné Pusztai A, Végh E, **Horváth Á**, Szentpéteri A, Hamar A, Szamosi S, Hódosi K, Domján A, Szántó S, Kerekes G, Seres I, Harangi M, Paragh G, Szekanecz É, Szekanecz Z, Szűcs G. Changes of Metabolic Biomarker Levels upon One-Year Anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis: associations with Vascular Pathophysiology. *Biomolecules.* 2021;11(10):1-15.
  7. Hamar A, Szekanecz Z, Karancsiné Pusztai A, Czókolyová M, Végh E, Pethő Z, Bodnár N, Gulyás K, **Horváth Á**, Soós B, Bodoki L, Bhattoa H, Nagy G, Tajti G, Panyi G, Szekanecz É, Domján A, Hódosi K, Szántó S, Szűcs G, Szamosi S. Effects of one-year

- tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int.* 2021;32(8):1621-1629.
8. Juhász B, Gulyás K, **Horváth Á**, Végh E, Karancsiné Pusztai A, Szentpétery Á, Pethő Z, Bodnár N, Hamar A, Bodoki L, Bhattoa H, Szekanecz É, Hódosi K, Domján A, Szamosi S, Horváth C, Szántó S, Szűcs G, Raterman H, Lems W, FitzGerald O, Szekanecz Z. Peripheral quantitative computed tomography in the assessment of bone mineral density in anti-TNF-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2021;22(1):1-9.
  9. Karancsiné Pusztai A, Hamar A, **Horváth Á**, Gulyás K, Végh E, Bodnár N, Kerekes G, Czókolyová M, Bodoki L, Hódosi K, Domján A, Nagy G, Szöllősi I, Lopez L, Matsuura E, Prohászka Z, Szántó S, Szűcs G, Nagy Z, Shoenfeld Y, Szekanecz Z, Szamosi S. Soluble vascular biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: effects of one-year anti-TNF-[alfa] therapy. *J. Rheumatol.* 2021;48(6):821-828.
  10. Gulyás K, **Horváth Á**, Végh E, Karancsiné Pusztai A, Szentpétery Á, Pethő Z, Vánca A, Bodnár N, Csomor P, Hamar A, Bodoki L, Bhattoa H, Juhász B, Nagy Z, Hódosi K, Karosi T, FitzGerald O, Szűcs G, Szekanecz Z, Szamosi S, Szántó S. Effects of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(1):167-175.
  11. **Horváth Á**, Végh E, Karancsiné Pusztai A, Pethő Z, Hamar A, Czókolyová M, Bhattoa H, Nagy G, Juhász B, Hódosi K, Domján A, Szekanecz Z, Szűcs G, Szamosi S. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21(1):1-10.

12. Andrásy L, Gomez I, **Horváth Á**, Gulyás K, Pethő Z, Juhász B, Bhattoa H, Szekanecz Z. Laser-induced plasma spectroscopy (LIPS): use of a geological tool in assessing bone mineral content. *Lasers Med. Sci.* 2018;33(6):1225-1236.
13. Juhász B, Gulyás K, **Horváth Á**, Pethő Z, Bhattoa H, Váncsa A, Szekanecz É, Horváth C, Kocsis J, Horváth Z, Hódosi K, Szántó S, Szűcs G, Szekanecz Z. Comparison of peripheral quantitative computed tomography forearm bone density versus DXA in rheumatoid arthritis patients and controls. *Osteoporosis Int.* 2017;28 (4):1271-1277.
14. Szamosi S, **Horváth Á**, Szekanecz Z, Szűcs G. D-vitamin-anyagcsere és osteoporosis szisztémás sclerosisban. *Orv. Hetil.* 2017;158(32):1252-1258.
15. Szentpétery Á, **Horváth Á**, Gulyás K, Pethő Z, Bhattoa H, Szántó S, Szűcs G, FitzGerald O, Schett G, Szekanecz Z. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun. Rev.* 2017;16(3):313-320.
16. Szamosi S, Bodnár N, Brúgós B, Hortobágyi T, Méhes G, Szabó Z, Végh E, **Horváth Á**, Szekanecz Z, Szűcs A, Szűcs G. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Associated with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Systemic Lupus Erythematosus Patient. *IMAJ.* 2017;19(11):700-702.
17. Pethő Z, Jakab É, Kalina E, Balogh Á, Karancsiné Pusztai A, Gulyás K, **Horváth Á**, Szekanecz Z, Bhattoa H. Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. *Osteoporosis Int.* 2015;26(7):1965-1970.
18. Szamosi S, Bodnár N, Gulyás K, **Horváth Á**, Soós B, Szabó Z, Szántó S, Szűcs G, Váncsa A, Végh E, Szekanecz Z. A golimumabterápia hatékonyságának felmérése gondozott betegeink körében. *Immunol. Szle.* 2014;6(1-2.):4-9.
19. Andrásy L, Maros G, Kovács I, **Horváth Á**, Gulyás K, Bertalan É, Besnyi A, Fűri J, Fancsik T, Szekanecz Z, Bhattoa H. Lézer alapú geológiai technikák felhasználhatósága

- a csontkutatásban: kalcium-oxid-eloszlás vizsgálata állati csont vékonycsiszolatain. Orvosi Hetilap. 2014;155(45):1783-1793.
20. Gulyás K, Bodnár N, Nagy Z, Szamosi S, **Horváth Á**, Váncsa A, Végh E, Szabó Z, Szűcs G, Szekanecz Z, Szántó S. Real-life experience with switching TNF- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis. Eur. J. Health Econ. 2014;15(S1):93-100.
  21. Németh Á, Szamosi S, **Horváth Á**, Schönherr J, Nicksch E, Szekanecz Z, Szűcs G. Systemische Sklerose und Schwangerschaft: Eine aktuelle Literaturübersicht. Zeitsch. Rheumatol. 2014;73(2):175-179.
  22. Jenei Z, Bárdi E, Magyar M, **Horváth Á**, Paragh G, Kiss C. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. Pathol. Oncol. Res. 2013;19(3):375-383.
  23. Szekanecz Z, Váncsa A, Soós B, Szabó Z, Szamosi S, Bodnár N, Gulyás K, **Horváth Á**, Németh Á, Gaál V, Pethő Z, Szűcs G, Szántó S. Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritisben: a személyre szabott orvoslás útján. Immunol. Szle. 2012;4(4):29-39.
  24. Szekanecz É, Szamosi S, **Horváth Á**, Németh Á, Juhász B, Szántó J, Szűcs G, Szekanecz Z. Malignancies associated with systemic sclerosis. Autoimmun. Rev. 2012;11(12):852-855.
  25. Németh Á, **Horváth Á**, Szekanecz Z, Szűcs G, Szamosi S. Terhesség szisztémás sclerosisban. Immunol. Szle. 2012;4(1):12-15.
  26. Bárdi E, Jenei Z, **Horváth Á**, Bodó T, Bende M, Sándor L, Riz Á, Kappelmayer J, Kiss C. Életminőséget befolyásoló késői mellékhatások komplex felmérése: a debreceni modell. Magyar Onkol. 2011;55(2):110-116.

27. Szentpétery Á, Balogh E, Gulyás K, **Horváth Á**, Juhász B, Szekanecz Z. Az anti-RANK ligand antitest denosumab törésmegelőző hatása postmenopausalis osteoporosisban a FREEDOM vizsgálat alapján. Immunol. Szle. 2010;2(4):67-70.

## 11 Tárgyszavak, keywords

- szisztémás sclerosis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, csontturnover, területi és volumetriás denzitás, törési kockázat, D-vitamin, TNF- $\alpha$  gátló kezelés
- systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, bone turnover, areal and volumetric bone mineral density, fracture risk, vitamin-D, anti-TNF- $\alpha$  therapy

## 12 Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

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



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

Jelölt: Horváth Ágnes  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

### További közlemények

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





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





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





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





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

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

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

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

Debrecen, 2022.11.17.



Az értekezés alapjául szolgáló közlemények különnyomatai