Doktori (PhD) értekezés tézisei

Csontanyagcsere jellemzőinek elemzése arthritis psoriaticás betegekben

Dr. Pethő Zsófia

Témavezető: Dr. Harjit Pal Bhattoa

DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2021

Csontanyagcsere jellemzőinek elemzése arthritis psoriaticás betegekben

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Pethő Zsófia okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája

(Thrombosis, haemostasis és vascularis biológia programja) keretében

Témavezető: Dr. Harjit Pal Bhattoa

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Prof. Dr. Balla József, MTA doktora
tagok:	Dr. Gomez Izabella, PhD
	Prof. Dr. Vásárhelyi Barna, MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: 2022. január 20. 11 óra, online formában

Az értekezés bírálói:

Dr. Gomez Izabella, PhD

Prof. Dr. Vásárhelyi Barna, MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök:	Prof. Dr. Balla József, MTA doktora
tagok:	Dr. Szántó Antónia, PhD
	Dr. Shemirani Amir Houshang, PhD
	Dr. Gomez Izabella, PhD
	Prof. Dr. Vásárhelyi Barna, MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja: 2022. január 20. 13 óra, online formában

A nyilvánosságot online formában biztosítjuk, amennyiben a vitán részt kíván venni, kérjük jelezze a pethozsofia@med.unideb.hu e-mail címen a védést megelőző napon (2022. január 19) 12 óráig. A határidő lejárta után technikai okok miatt már nem lesz lehetőség csatlakozni a vitára.

I. Irodalmi áttekintés

I.1. Arthritis psoriatica

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

A PsA kezdődhet aszimmetrikusan is, a betegséglefolyás különböző lehet. A késői formában jellemző a jelentős ízületi károsodás és deformitás kialakulása. Az esetek többségében a psoriasis megelőzi az arthritis kialakulását, néha egyszerre jelentkezik, illetve ritkán, kb. 10-15%-ban az arthritis megelőzi a bőrtünetet. A nemek közti megoszlás többnyire egyenlő.

I.2. Osteoporosis

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

A csontot metabolikusan aktív szövetként folyamatos épülés és bomlás jellemzi. A csont folyamatos alakulásának célja az architektúra változó mechanikai igényekhez való adaptálása, a mikrosérülések javítása, illetve a csontbontással megelőzhető az elöregedett csontállomány

felhalmozódása. A remodelling folyamatát, a hormonális változásokon túl számos egyéb faktor, citokin befolyásolja. A citokineknek kiemelten fontos szerepe van a gyulladásos betegségek pathomechanizmusában.

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

I.3.. Csontdenzitás mérése

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

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

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

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

I.4. Törési kockázat

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

I.5. A D-vitamin szerepe

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

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

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

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

II. Célkitűzések

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

2. Csontanyagcsere markerek vizsgálata a csontremodelling folyamatának megítélésére.

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

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

III.Betegek és módszerek

III. 1. Betegek és kontrollok

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

1. Arthritis psoriaticás férfiak D-vitamin státusza

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

Tanulmányunkban a PsA-s férfiak adatait kor és nem szerint egyeztetett egészséges önkéntesek adataival vetettük össze. A kontroll személyek kiválasztásában a lehető legközelebbi születési idő és azonos évszakban történő vérvételi minták gyűjtése volt megalapozó szempont. A kontroll betegek a D-vitamin ellátottságot vizsgáló tanulmányunkban nagyrészt a HunMen kohorszból származtak. Ez a párosítás elsősorban a 50 év feletti korosztály esetén (n=35) volt különösen alkalmas, a fiatalabb, egészséges korban

egyeztetett kontrollcsoport alanyai elsősorban a PsA-s betegek rokonai, kísérői közül kerültek ki (n=18).

2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban

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

A második kohorsz vizsgálatánál a kontroll személyek részben az önkéntes tanszéki dolgozók és hozzátartozóik, részben pedig a rendszeres kontrollon megjelenő PsA-s betegek kísérői közül kerültek ki. A kontroll betegek rövid szóbeli felvilágosítást kaptak a vizsgálat céljáról. Minden résztvevő mind a betegek, mind a kontroll személyek beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A vizsgálatok a Helsinki deklaráció aktuális szabályainak megfeleltek, a Magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság által támogatottak.

III.2. Betegségaktivitás

A DAS28 elsősorban rheumatoid arthritisben alkalmazott aktivitási index, melynek számolása során 28 ízület (mindkét térd, váll, könyök, csukló, MCP és PIP ízületi sor) esetében értékeli a vizsgáló az ízületek nyomásérzékenységét megadott erőhatásra, és az ízületek duzzanatát. PsA-ban elsősorban a polyarticularis és oligoarticularis forma aktivitásának meghatározására a klinikai gyakorlatban a DAS28 számítása elfogadott. A DAS28 számolásában objektív mérőszámként elsősorban a vörösvérsejt süllyedést (We), vagy C-reaktív protein (CRP) értéket használhatjuk. A kalkulált érték alapján a betegség aktivitása objektíven meghatározható (remisszió: <2,6; alacsony betegségaktivitás: 2,6-3,2 közepes

aktivitás: 3,2-5,1; magas aktivitás: >5,1). Léteznek egyéb ízületi mintázatot figyelembe vevő egyéb változatok is. Vizsgálatunkban a mindennapi gyakorlatban, kutatási területen is alkalmazott DAS28 online, We-t tartalmazó 3 változós verzióját alkalmaztuk. Kizárólag dactylitises, enthesitises forma, melyek esetén a DAS28 nem alkalmazható, nem volt a beteganyagunkban.

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

III.3. Laborvizsgálatok

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

Az inter-assay variációs koefficiens 25OHD esetében HPLC módszerrel <3,5% (a kimutatás alsó határa: 16,5 nmol/L, felső határa: 624 nmol/L) és CLIA módszerrel <7,8% (a

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

III.4. Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)

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

III.5. Peripherial quantitative Computer Tomography (pqCT)

A réteg röntgenvizsgálat speciális, kvantitatív programmal szerelt válfaja a qCT, perifériás forma esetén a mérést a bal alkar ultradistalis régiójában végeztük, a Startec XCT-2000 készüléken (Stratec Medizintechnik Gmbh, Pforzheim, Germany) Juhász és mtsai

leírása alapján. A vizsgálat nagy előnye a kis sugárterhelés (0,1mR/vizsgálat) mellett, hogy külön vizsgálható a trabecularis és a corticalis csontállomány. A total, a trabecularis és a corticalis denzitást határoztuk meg mg/cm^3-ben. A képalkotáshoz alkalmazott beállítás 0,59 mm voxel volt. A mérések elemzéséhez a XCT 6.00 B szoftvert (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Germany) alkalmaztunk az ultradistalis radiushoz adaptált fantom napi mérésével, illetve 269 mg/cm^3 küszöbérték denzitás beállítását a trabecularis állomány meghatározásához.

III.6. Fracture risk assessment tool (FRAX)

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

III.7. Statisztikai analízis

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

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

IV. Eredmények

1. PsA-s férfiak D-vitamin státusza

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

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

Az életkor eredményeinket befolyásoló hatásainak csökkentése érdekében a medián értéket 55-évben meghatározva a vizsgálati csoportot életkoruk szerint két részre osztottuk, ≤55 év (n=27) és >55 év (n=28) szerint megjelölve. Összehasonlítva a PsA-s és az egészséges korban illesztett csoportot, a D-vitamin-szintek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ≤55 éves (49,1 (18–95) nmol/L vs. 67 (12–125) nmol/L, $p = 0{,}015$) és az >55 éves (54,8 (15–91) nmol/L vs. 67,3 (14–137) nmol/L, $p = 0{,}015$) PsA-ban szenvedő betegek csoportjában.

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

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

2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban

A második vizsgálatunk keresztmetszeti, korban és nemben egyeztetett eset-kontrollos tanulmány volt, melybe CASPAR kritériumoknak megfelelő, PsA-s (n=118) betegek kerültek bevonásra [53]. A betegek átlagéletkora (tartomány) 54 (25-85) év volt, a nő: férfi arány 67:51. A psoriasis és az arthritis átlagos fennállási ideje 16 (1-72) és 9 (0-39) év volt. A betegek kis része esetében (n=14, 12%) a psoriasis megjelenése az arthritis kialakulását követően került megerősítésre (átlagosan 5 éven belül). A kontrollcsoporttal összevetve a L1-L4 BMD értéke (1,274 (0,920–1,760) mg/cm^2 vs. 1,170 (0,793–1,184) mg/cm^2; $p < 0{,}001$), a FN BMD értéke (1,016 (0,760–1,550) mg/cm^2 vs. 0,952 (0,607–1,292) mg/cm^2; $p = 0{,}001$), a distalis radius (DR) total volumetriás BMD értéke (367,0 (287,0–412,0) mg/cm^3 vs. 284,3 (138,9-470,3) mg/cm^3; $p < 0{,}001$), trabecularis volumetriás BMD értéke (207,0 (145,0–255,0) mg/cm^3 vs. 190,0 (63,0–351,5) mg/cm^3; $p = 0{,}002$), corticalis volumetriás BMD értéke (537,0

(411,0–537,0) mg/cm^3 vs. 365,9 (175,8–686,5) mg/cm^3; $p < 0,001$) és a 25OHD szintek (64 (10–137) nmol/L vs. 47,5 (10–120) nmol/L; $p < 0,001$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A FRAX alapján kalkulált major ostoporoticus törések 10 éves valószínűsége (2,6 (0–17,5) % vs. 3,7 (0,7–32) %; $p = 0,003$), a csípőtáji törések 10 éves valószínűsége (0,05 (0–6,1) % vs. 0,4 (0–16) %; $p = 0,002$), a CTx-szintek (0,200 (0,100–0,511) µg/L vs. 0,255 (0,040–1,090) µg/L; $p < 0,001$) és a P1NP-szintek (35,0 (8,2–72,5) µg/L vs. 46,2 (11,0–253,7) µg/L; $p < 0,001$) szignifikánsan magasabbak voltak a PsA-s betegek esetében.

A területi és a volumetriás BMD értékek egymással statisztikailag szignifikáns korrelációt mutatnak. Major osteoporoticus törések ≥20% valószínűsége és csípőtáji törések ≥3% valószínűsége rendre 1 (1%) and 8 (8%) betegnél volt megfigyelhető. Egy beteg esetében mindkét töréstípus valószínűsége a kezelést igénylő határérték felett volt.

A PsA csoportban az alacsonyabb FN BMD értékkel rendelkező betegek idősebbek voltak és hosszabb volt psoriasis és az arthritis fennállási ideje, míg a magasabb FN BMD érték esetén magasabb testtömegindexet (BMI) ($p < 0,05$) találtunk; nők esetén szignifikánsan alacsonyabb volt a L1-L4 BMD értéke ($p < 0,05$); a distalis radiusban mért alacsonyabb total volumetriás BMD értékkel rendelkező betegek idősebbek voltak, illetve a menopausa óta eltelt idő hosszabb volt ($p < 0,05$); az idősebb betegek és a nők esetén alacsonyabb trabecularis volumetriás BMD-t mértük a DR-ban, a magasabb trabecularis volumetriás BMD-vel rendelkező betegek esetén hosszabb fertilitási időt figyeltünk meg ($p < 0,05$); az alacsonyabb DR corticalis volumetriás BMD értékkel rendelkező betegek szignifikánsan idősebbek voltak ($p < 0,05$); a major osteoporoticus törések 10 éves valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a magasabb ízületi aktivitás (DAS28 index alapján), hosszabb psoriasis és arthritis fennállási ideje és korai menopausa esetén ($p < 0,05$); míg a csípőtáji törések 10 éves valószínűsége a hosszabb psoriasis és arthritis fennállási ideje, a korai menopausa mellett, a hagyományos DMARD kezelésben részesülő és az alacsony 25OHD-

szintekkel (< 75 nmol/L vagy < 50 nmol/L) rendelkező betegek esetén volt szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$).

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

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

V. Megbeszélés

1. Arthritis psoriaticás férfiak D-vitamin státusza

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

párhoz képest. Ezen felül a betegpopulációban a bőr érintettsége miatt fennálló pszichológiai teher további akadályozó tényező a mindennapi aktivitásban.

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

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

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

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

D-vitaminban gazdag élelmiszerek a tojás, hal, a fortifikált tejtermékek. Magyarországon azonban az élelmiszerek fortifikálása nem jellemző, illetve Európában nincs egységes fortifikálásra vonatkozó irányelv. Emiatt jelen vizsgálatunkban diétás kérdőívet nem alkalmaztunk. A napfény, illetve a befolyásoló tényezőként szereplő ételek mennyiségét

nehéz meghatározni. A napfényexpozíció intenzitásának és időtartamának mérése nem egyszerű feladat, emellett az életkor, a bőr pigmentáltsága, fényvédők alkalmazása, ruházat és még az ablaküveg is mérsékeli a hatását. Az Egyenlítőhöz közeli területeken a természetes napfény hatása önmagában elegendő, azonban 40 földrajzi szélességi fokkal északra és délre már mérhetően alacsonyabb a D-vitamin szintézise a téli időszakban. Erről a 25-hidroxi-D-vitamin mérése közvetlen információt nyújt, koncentrációja pedig függ az életkortól, a napfényexpozíciótól, az étrend D-vitamin tartalmától, vagy a D-vitamin szupplementációtól.

Tanulmányunkban a részvevők viszonylag alacsony száma a fő korlátozó tényező, ugyanakkor kapott eredményeinket az egyik legnagyobb, arthritis psoriaticában szenvedő férfipopuláció adatainak elemzése során kaptuk. Továbbá megerősítettük a PsA-s férfiak esetében a D-hypovitaminosis megnövekedett prevalenciáját, kiegészítve gyorsult csont turnoverrel, ugyanakkor a folyamatosan válogatott, egészséges, korban és nemben illesztett populáció adataival való összehasonlítás elveti a zavaró kockázati tényezők hatásait.

2. Csontanyagcsere jellemzőinek vizsgálata arthritis psoriaticás betegcsoportban

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

Korábban Kocijan és mtsai beszámoltak pQCT segítségével mért alacsony csont denzitásról. Úgy találták, hogy trabecularis és a nem corticalis denzitás szignifikánsan alacsonyabb volt a beteg populációban a kontrollcsoporthoz viszonyítva, ellentétben a mi eredményeinkkel, miszerint mind a trabecularis, mind a corticalis denzitást alacsonyabbnak találtuk a betegek körében. Erre a különbségre magyarázatul szolgálhat, hogy a tanulmányunkban vizsgált betegcsoport idősebb, illetve hosszabb volt a psoriasis és az arthritis fennállási ideje is. Jelen vizsgálatunk az első az irodalomban, melyben területi és volumetriás BMD értékek összehasonlítása történt PsA betegpopulációban, és ahol a két módszer eredményei között statisztikailag szignifikáns kapcsolatot találtunk. Ezek az eredmények megegyeznek 2 másik, gyulladásos reumatológiai kórképek esetén végzett vizsgálat eredményeivel.

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

Az osteoporoticus törések 10 éves valószínűségének ismert hajlamosító tényezői (pl. kor, és csontsűrűség) mellett eredményeink alátámasztják, hogy PsA-ban a magas betegségaktivitás (DAS28) szintén figyelemre méltó kockázati tényező. A törési kockázat

meghatározására szolgáló FRAX és a distalis radius volumetriás BMD értéke kitűnő alternatíva, mikor a femurnyak BMD mérése nem kivitelezhető, ahogy beteganyagunkban is látható volt egy beteg esetében kétoldali csípőízületi totál endoprotézis miatt.

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

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

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

A FRAX algoritmus 40 és 90 éves kor közötti populációra alkalmazható, tekintettel erre a korlátozó tényezőre, fiatal betegcsoport törési kockázatának elemzésére nem használható. A 40 évnél fiatalabb PsA-s betegek (n=18) között, 3 esetben (17%) a femurnyak areal BMD

értéke, 16 esetben (89%) pedig a distalis radius volumetriás BMD értéke alapján igazolódott csökkent csontdenzitás (T-score ≤ -1,0). Megfigyeléseink szerint a volumetriás BMD értékek alapján hatékonyabban igazolható a megnövekedett törési kockázat, és már fiatalabb korban azonnali intervencióval a törési kockázat csökkentésére ad lehetőséget. Az osteoporosis valós terhe az területi csontdenzitás egyedüli értékelésével alulreprezentált lehet.

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

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

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

eredményeivel kapcsolatos ellentmondásokat számos vizsgálatban közölték, melyet Jadon és mtsai foglalt össze.

A vizsgálati csoportunkban észlelt D hypovitaminosis összhangban van a korábban közölt eredményekkel. Ugyanakkor, egy korábbi vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a D-vitamin szintekben a PsA-ban szenvedő vagy ízületi érintettséggel nem járó psoriasisos betegek esetén, míg egy másik vizsgálat a betegségaktivitás és a D-vitaminszint kapcsolatának hiányosságára hívta fel a figyelmet. A PsA-ban szenvedő betegek körében észlelhető D-hypovitaminosis magasabb kockázatának hátterében feltehetően a betegség korlátozó természete áll. Emiatt a beteg fizikai aktivitásában korlátozott részben az ízületi érintettség és gyengeség miatt, illetve a bőrtünetekből adódó érzelmi és mentális teher miatt a szabadlevegős tevékenységek is limitáltak.

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

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

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

VI. Összefoglalás

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

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

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

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

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

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

Nyilvántartási szám: DEENK/197/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Pethő Zsófia
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

2. **Pethő, Z.**, Jakab, É., Kalina, E., Balogh, Á., Pusztai, A., Gulyás, K., Horváth, Á., Szekanecz, Z., Bhattoa, H. P.: Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study.
   Osteoporosis Int. 26 (7), 1965-1970, 2015.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3069-2
   IF: 3.445

További közlemények

3. Hamar, A. B., Szekanecz, Z., Pusztai, A., Czókolyová, M., Végh, E., **Pethő, Z.**, Bodnár, N., Gulyás, K., Horváth, Á., Soós, B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Tajti, G., Panyi, G., Szekanecz, É., Domján, A., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szamosi, S.: Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis.
   Osteoporosis Int. [Epub ahead of print], 2021.
   DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05871-0
   IF: 3.864 (2019)

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

5. Gulyás, K., Horváth, Á., Végh, E., Pusztai, A., Szentpétery, Á., **Pethő, Z.**, Váncsa, A., Bodnár, N., Csomor, P., Hamar, A. B., Bodoki, L., Bhattoa, H. P., Juhász, B., Nagy, Z., Hódosi, K., Karosi, T., FitzGerald, O., Szűcs, G., Szekanecz, Z., Szamosi, S., Szántó, S.: Effects of 1-year anti-TNF-α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Clin. Rheumatol. 39 (1), 167-175, 2020.
DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04771-3
IF: 2.394 (2019)

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

7. Horváth, Á., Végh, E., Pusztai, A., **Pethő, Z.**, Hamar, A. B., Czókolyová, M., Bhattoa, H. P., Nagy, G., Juhász, B., Hódosi, K., Domján, A., Szekanecz, Z., Szűcs, G., Szamosi, S.: Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients.
Arthritis Res. Ther. 21 (1), 1-10, 2019.
IF: 4.103

8. Andrássy, L., Gomez, I., Horváth, Á., Gulyás, K., **Pethő, Z.**, Juhász, B., Bhattoa, H. P., Szekanecz, Z.: Laser-induced plasma spectroscopy (LIPS): use of a geological tool in assessing bone mineral content.
Lasers Med. Sci. 33 (6), 1225-1236, 2018.
DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10103-018-2462-4
IF: 2.076

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

10. Juhász, B., Gulyás, K., Horváth, Á., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H. P., Váncsa, A., Szekanecz, É., Horváth, C., Kocsis, J., Horváth, Z., Hódosi, K., Szántó, S., Szűcs, G., Szekanecz, Z.: Comparison of peripheral quantitative computed tomography forearm bone density versus DXA in rheumatoid arthritis patients and controls.
Osteoporosis Int. 28 (4), 1271-1277, 2017.
DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3850-x
IF: 3.856

DEBRECENI EGYETEM * Egyetemi és Nemzeti Könyvtár *

11. Szentpétery, Á., Horváth, Á., Gulyás, K., **Pethő, Z.**, Bhattoa, H. P., Szántó, S., Szűcs, G., FitzGerald, O., Schett, G., Szekanecz, Z.: Effects of targeted therapies on the bone in arthritides.
Autoimmun. Rev. 16 (3), 313-320, 2017.
DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.014
IF: 8.745

DEBRECENI EGYETEM

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

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

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

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

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

16. Szekanecz, Z., Váncsa, A., Soós, B., Szabó, Z., Szamosi, S., Bodnár, N., Gulyás, K., Horváth, Á., Németh, Á., Gaál, V., **Pethő, Z.**, Szűcs, G., Szántó, S.: Biológiai terápia váltások rheumatoid arthritisben: a személyre szabott orvoslás útján.
Immunol. Szle. 4 (4), 29-39, 2012.

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

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

DEBRECENI EGYETEM Egyetemi és Nemzeti Könyvtár

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

Debrecen, 2021.04.15.