

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Kincse Gyöngyvér

Témavezető: Dr. Gaál János



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI Orvostudományok DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2017

Tartalomjegyzék

Rovidítések jegyzéke	4
1 Bevezetés, célkitűzések	6
2 Irodalmi áttekintés	8
2.1 Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolata	8
2.1.1 Az osteoporosis kezeléséről röviden	8
2.1.2 A D3 vitamin hiány elterjedtsége, jelentősége	10
2.1.3 A szekunder hyperparathyreosis jelentősége osteoporosisban	12
2.2 A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások psoriasisban/arthritis psoriaticaban .	14
2.2.1 Az arthritis psoriaticáról röviden	14
2.2.2 Komorbiditások és csonttömeg psoriasisban/arthritis psoriaticaban	18
2.2.3 A D3 vitamin ellátottság és a psoriasis/arthritis psoriatica kapcsolata	20
2.3 Célkitűzések	22
2.3.1 Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata	22
2.3.2 A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticaban	22
3 Betegek és módszerek	23
3.1 Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata	23
3.1.1 A vizsgálat típusa	23
3.1.2 Bevonási és kizárási kritériumok	23
3.1.3 A vizsgált betegcsoport	24
3.1.4 A vizsgálat kivitelezése	25
3.1.5 A statisztikai analízis	25
3.2 A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticaban	26
3.2.1 A vizsgálat típusa	26
3.2.2 Bevonási és kizárási kritériumok	26
3.2.3 A vizsgált betegcsoport	26
3.2.4 A vizsgálat kivitelezése	27
3.2.5 A statisztikai analízis	28
4 Eredmények	29
4.1 Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata	29

4.2	A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban /arthritis psoriaticaban.....	33
4.2.1	Betegek.....	33
4.2.2	A D3 vitamin ellátottság és annak összefüggései.....	34
4.2.3	A BMD és annak összefüggései	38
5	Megbeszélés, az eredmények gyakorlati jelentősége.....	41
5.1	Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata	41
5.2	A csontdenzitás, D3 vitamin szint és komorbiditások vizsgálata psoriasisban/arthritis psoriaticaban.....	43
6	Összefoglalás	46
7	Irodalomjegyzék	48
7.1	Hivatkozott közlemények jegyzéke	48
7.2	A Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött közlemények jegyzéke.....	60
8	Tárgyszavak jegyzéke.....	62
	Keywords	62
9	Köszönetnyilvánítás.....	63
10	Függelék	64

Rovidítések jegyzéke

1,25 D3 MARRS	membrane associated rapid response steroid binding proteins
7-DHC	7-dehidrocholesterin
AP DEXA	antero-posterior dual-energy X-ray absorptiometry
AP	alkalikus foszfatáz
BASDAI	Bath Ankylosig Spondilitis Disease Activity Index
BMD	bone mineral density
BMI	Body Mass Index-
BP	biszfoszfónatok
BSA	Body Surface Area
CARD-15	caspase-activating recruitment domain-15
CASPAR	Classification of Psoriatic Arthritis study group
CRP	C-reaktív protein
CTX	I. típusú kollagén C-terminális telopeptid
DAS28	28 ízületet vizsgáló Disease Activity Score
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DIP ízület	distalis interhalangealis ízület
GOT	glutamát-oxalacetat transzamináz
GPT	glutamát-piruvát transzamináz
IFN α	interferon α
IMID	immunmediált gyulladásos betegségek
iPTH	intakt parathormon
MICA-9	MHC I chain related gene-9
NKT	natural killer T sejtek

PDGF	platelet derived growth factor
PIP ízület	proximalis interphalangealis ízület
PsA	arthritis psoriatica
PTH	parathormon
RA	rheumatoid arthritis
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RF	reumoid faktor
RXR	retinoid X-receptorral
SpA	spondylarthritisek
TGF β	transforming growth factor β
Th	helper T-sejtek
TNF α	Tumor necrosis factor α
TSH	thyroidea stimuláló hormon
VDR	vitamin D receptorokhoz
VEGF	vascular endothelial growth factor
We	vörösvértest süllyedési sebesség
WHO	World Health Organisation

1 Bevezetés, célkitűzések

Az osteológia illetve klinikai immunológia századunk orvostudományának legdinamikusabban fejlődő ágai közé tartoznak. Az osteoporosis az egyik legnagyobb népegészségügyi probléma a fejlett világ államaiban, az involúciós osteoporosis következtében kialakuló kórképpel összefüggő csonttörések várhatóan minden harmadik 50 évnél idősebb nőben és minden ötödik 50 évnél idősebb férfiban kialakulnak. Világszerte évi 8,9 millió új osteoporotikus töréssel számolhatunk és ezek harmada Európában következik be (1). Évtizedek óta tudjuk, hogy a D3 vitaminnak alapvető szerepe van a csontok tömegének és minőségének kialakulásában, a csúcs csonttömeg fiatal felnőttkorban való elérésében illetve annak megtartásában és a csontvesztés megelőzésében is. Az inadekvát D3 ellátottság és az ezzel együttjáró másodlagosan megemelkedett parathormon szint káros csonthatásai szintén ismertek, de manapság már tudjuk, hogy a D vitamin hatás elmaradásának vagy csökkenésének nem csak csontrendszeri hatásai vannak. Az utóbbi évek klinikai immunológiai kutatásainak köszönhetően egyre nyilvánvalóbbá válik, hogy a D3 vitaminnak (vagy a manapság egyre gyakrabban használt kifejezéssel élve D-hormonnak) illetve aktív metabolitjainak a kalcium- és csontanyagcserében játszott kiemelkedő szerepükön kívül egyéb hatásaik is vannak. Ezen anyagoknak az immunrendszer működését befolyásoló hatása az elmúlt évtizedben az immunológiai kutatások egyik legdinamikusabban fejlődő területévé vált. Mindezek alapján a D3 vitamin anyagcsere vizsgálata nemcsak a csontokkal és az anyagcsere betegségekkel foglalkozó szakemberek, hanem az immunológiai mechanizmusok révén létrejövő (autoimmun, immunmediált és autoinflammatorikus) betegségekkel foglalkozók számára is egyre fontosabb területté vált. Kis túlzással azt is mondhatnánk, hogy a D vitamin az egyik kapocs az osteológia és az immunológia tudománya között, melynek elégtelen hatása mindkét szervrendszer működését alapvetően befolyásolja. Az immunmediált gyulladásos betegségek (IMID) pathogeneziséről és az egyes kórképek természetrajzáról egyre bővülő ismeretekkel rendelkezünk, ennek megfelelően a gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési lehetőségeink fegyvertára egyre inkább szélesedik. Az IMID körébe tartozó betegségek (reumatoid arthritis, spondylarthropathiák, uveitisek, krónikus gyulladásos bélbetegségek, psoriasis) változatos,

sok esetben egymással átfedő szervi manifesztációkkal járnak, melyek korai kimutatása és kezelése a betegek életkilátásait és életminőségét alapvetően befolyásolja.

Vizsgálataim során arra a kérdésre kerestem választ, hogy i) a nem megfelelő D vitamin ellátottság és az ezzel együttjáró szekunder hyperparathyreosis hogyan befolyásolja a csontriktulás kezelésére leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek, a biszfoszfonátok hatékonyságát, illetve, hogy ii) a leggyakoribb immunmediált bőrbetegség és az azzal gyakran együttjáró ízületi gyulladás összefügg-e a szervezet D3 vitamin statusával, valamint hogy a D3 vitamin ellátottság befolyásolja-e a psoriasisal összefüggő komorbiditásokat. Ennek kapcsán vizsgálataimat két fő irányban folytattam:

1. Involúciós osteoporosisban szenvedő betegekben vizsgáltam a szekunder hyperparathyreosisnak a biszfoszfonát kezelés hatékonyságára gyakorolt hatását.
2. Psoriasisban és arthritis psoriaticaban szenvedő betegekben vizsgáltam a csontdenzitás, csontanyagcsere és komorbiditások összefüggését a D3 vitamin ellátottsággal.

2 Irodalmi áttekintés

2.1 Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolata

2.1.1 Az osteoporosis kezeléséről röviden

Az osteoporosis a csontrendszer szisztémás, progresszív betegsége, amelyet a csonttömeg csökkenése, a csont microarchitecturájának károsodása és mindezek következtében a csont törékenysége fokozódása illetve a törési rizikó emelkedése jellemez. A WHO értékelése szerint a szív- és érrendszeri és daganatos megbetegedések mellett az osteoporosis jelenti a harmadik legjelentősebb egészségügyi problémát világszerte kb. 200 millió beteget érintve (2). A csonttritkulás egész lakosságra vonatkozó prevalenciája a civilizált társadalmakban 9-15% között van, egyre több országban számít népbetegségnek. A kilencvenes évek közepén születtek meg az elsősorban nemzetközi együttműködésben végzett hazai epidemiológiai vizsgálatok első eredményei. Az EVOS vizsgálat adatai szerint az osteoporosis prevalenciája hazánkban ötven év feletti nőknél 32,3%-nak, férfiaknál 23,6%-nak bizonyult (3). Ötven év felett tehát megközelítőleg minden harmadik nő és minden negyedik férfi esetében lehet számítani kimutatható osteoporosisra, amely összességében azt jelenti, hogy a betegség Magyarországon mintegy 600 000 nőt és több mint 300 000 férfit érint (3). Hazánkban az osteoporosis összefüggésbe hozható csípőtáji törések száma megközelítőleg 15.000, a csigolyatest-töréseké pedig 30-40.000 körül van (3).

Az osteoporosis kezelésének elsődleges célja mind a nők mind pedig a férfiak esetében a törési ráta csökkentése. A "high turnover" fázisban különösen nagy jelentőségű az antiresorptív szerek alkalmazása. A legrégebben alkalmazott szerek közé tartoznak az oestrogén származékok progeszteron kiegészítéssel vagy anélkül, illetve újabban ezek analógjai (tibolon), valamint a szelektív oestrogén receptor modulátorok (raloxifen, bazedixifen). Közös tulajdonságuk, hogy az osteoclast hormonreceptorain receptorain

hatnak elsősorban, de másodsorban az osteoclast indukcióért felelős proinflammatorikus cytokinek hatását antagonizálják a csontsejteken. Szintén az osteoclastok működését gátolja a calcitonin illetve az osteoclast differenciálódást és funkciót is gátló RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) elleni antitest (denosumab), de hamarosan várható a katepszin-K inhibitor odanacatib megjelenése is a hazai piacon. A kevert, formációt serkentő és resorptiót gátló kombinált hatásmechanizmusú stroncium ranelát a mellékpajzsmirigy calcium szenzor receptorra és az osteoblastok RANKL termelésére gyakorolt negatív hatása révén elsősorban a lassú turnovervel járó osteoporosis kezelésére ajánlott. Az osteoblastok formációs aktivitását növeli a teriparatid és az intakt parathormon, melyeket szubkután injekció vagy bőrre ragasztható tapaszok formájában lehet alkalmazni kifejezett effektivitással. A jövőben a merőben újszerűen ható formációt elősegítő, az osteocyták által termelt, osteoblast aktivitást gátló sclerostin ellenes antitestek (bloszumab, romosozumab) megjelenése várható a hazai piacon is. Mindezen szerek közül a költséghatékonyság, a biztonságosság és a klinikailag jelentős mellékhatások alacsony incidenciáját és a nagy esetszámú multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatokkal igazolt törésredukciós hatásukat tekintve kiemelkednek a biszfoszfonátok, melyeket jelenleg is első vonalbeli szerként ajánl a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság a csontritkulás kezelésére (4). A biszfoszfonátok (BP) első generációját az anorganikus pirofoszfát szerkezeti analógjaiként fejlesztették ki abból a célból, hogy a hydroxyapatithoz kötődve az azt bontó osteoclast energia háztartását (ATP anyagcseréjét) blokkolva a csont bontását lelassítsák. Az első generációs BP-k az ATP szintézisének folyamatában annak analógjaiként (AMP-BP) az ATP bontását teszik lehetetlenné a foszfatázok számára, így az osteoclast energia háztartása megbénul (5). Az újabb, amino-biszfoszfonátok az osteoclast mevalonát útvonalát gátolják a fehérje preniláció gátlásával. Ilyen módon a cytoskeleton fenntartását és az alapvető funkciókat (vesicularis transzport, resorptio) teszik lehetetlenné (6). Az osteoclastok lizoszomális enzimjeik révén kioldják, majd bekebelezik a BP-kat, melyek apoptózist indukálnak, ilyen módon nemcsak az osteoclastok funkciója, hanem azok száma is csökken. Valamennyi BP a vesén keresztül ürül változatlan formában, azaz a máj nem metabolizálja, így annak funkciózavara esetén is adható. Ezen szerek közül talán a leghatékonyabbak az amino-biszfoszfonátok (alendronát, risedronát, ibandronát, pamidronát, zolendronát).

A BP-k oralis és intravénás formában egyaránt alkalmazhatók. Az intravénás szerek megjelenése azon betegek számára is lehetővé tette a BP-k alkalmazását, akik egyébként ezeket a szereket gyomor-bélrendszeri betegségek illetve felszívódási zavarok miatt szájon keresztül nem szedhetik. A parenterális BP-k (évente egyszeri infúzió illetve negyedévente egyszeri intravénás injekció formájában) kiemelkedően hatékonyak, kényelmesek és a rossz compliance-ű betegek esetén is biztosak lehetünk a gyógyszer bevitelében (7). A kezelés hatékonyságának monitorozása populációs szinten (több ezer, esetleg több tízezer beteg adatainak feldolgozásával) történhet a törési ráta kiszámításával, a napi klinikai gyakorlatban azonban a csont denzitás mérésére, a resorptiós markerekre (I. típusú kollagén lebontás során keletkező és a vizeletben is ürülő keresztkötések, szérum savi foszfatáz) és a csontépítés markereire (osteocalcin, AP) vagyunk kénytelenek támaszkodni egy-egy beteg esetében.

2.1.2 A D3 vitamin hiány elterjedtsége, jelentősége

A csont állománya 10 évente teljes egészében megújul. A csontok átépülésének folyamata (remodelling) nőkben a menopauzát követő 4-8 évben jelentősen felgyorsul és a lebontás sebessége meghaladja a felépítés sebességét, ún. „uncoupling” jön létre, így a végeredmény fokozott, elsősorban a kortikális csontállományt érintő csontbomlás lesz. Férfiakban ugyanez a jelenség játszódik le a here androgén termelésének csökkenése miatt, de a hormontermelés fokozatos megszűnése a csont turnover kevésbé drámai fokozódásával jár. Idős korban a postmenopauzát követő gyors turnoverú fázist egy lassú, elsősorban kortikális csontvesztést okozó formációs elégtelenséggel jellemezhető fázis váltja fel. Ebben szerepet játszik az időskori izomerő csökkenés, a calcium felszívódásának korral járó elégtelensége illetve a D3 vitamin hatás elmaradása. Ez utóbbi részben az elégtelen D3 vitamin ellátottság (D3 deficiencia), részben az aktív D vitamin hatásának elégtelensége (calcitriol deficiencia) miatt alakul ki (8).

Növényekben az ergoszterinből az ibolyántúli sugarak hatására D2 vitamin (ergocalciferol) keletkezik. Az emberi szervezetben a D vitamin elsőleges forrása nem a

táplálék, hanem a bőrben levő 7-dehidrocholesterin (7-DHC), amiből a napfény hatására fotokémiai reakció révén D3 previtamin keletkezik. Ez hő hatására D3 vitaminná alakul tovább, mely a májba szállítódik, és a májban történő hidroxiláció révén 25-hidroxi-vitamin-D3-á, calcidiollá alakul ($25(\text{OH})\text{D}_3$). A vesében az 1-alfa-hidroxiláz enzim segítségével 1,25-dihidroxi-vitamin-D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ calcitriol) keletkezik belőle, míg a 24-hidroxiláz hatására képződik a 24,25-dihidroxi-vitamin-D3. Az D vitamin aktív metabolitja $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, aminek jelenleg több funkciója ismert. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ az egyik legfontosabb génregulátor, mint ligand a vitamin D receptorokhoz (VDR) kötődve a retinoid X-receptorral (RXR) heterodimert képezve bejut a sejtmagba, és különböző gének promoter régióihoz kapcsolódva szabályozza a mRNS szintézist. Kevésbé ismert ugyanakkor a calcitriol gyorsan kialakuló úgynevezett non-genomikus hatása, melyet az 1, 25 D3 MARRS (membrane associated rapidresponse steroid binding proteins) receptor rendszer közvetít.

A D vitaminnak legjobban ismert hatása a csontképzésben van. Az $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alapvető funkciója, hogy fokozza a kalcium és a foszfát felszívódását a belekből, valamint a pajzsmirigyre hatva gátolja a parathormon (PTH) szekrécióját és a mellékpajzsmirigy proliferációt. A 24,25-dihidroxi-D3 fiziológiás koncentrációban a porcnövekedésben valamint a csontátépülésben játszik szerepet.

A szervezet D3 vitamin ellátottságát a májban képződő $25(\text{OH})\text{D}_3$ szérumszint jellemzi, melyet nem regulál negatív visszacsatolás, a szervezetbe jutó vagy ott képződő D3 vitamin teljes mennyisége $25(\text{OH})\text{D}_3$ -má alakul. 15 ng/ml (37,5 nmol/l) $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint alá csökkenve a felnőtt és öregkorban osteomalatiához vezethet. A jelenlegi konszenzusos ajánlások szerint a megfelelőnek tartott szérumszint $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint 25 ng/ml (75 nmol/l). A hatékony antiresorptív kezelés alapja a megfelelő kalcium és D vitamin ellátottság. A hazai lakosságnak sajnálatos módon sem a kalcium bevétele, sem a D3 vitamin ellátottsága nem megfelelő. Újabb adatok szerint a magyar lakosság átlagosan 800 NE D3 vitamint és 665 mg kalciumot fogyaszt el a táplálékkal az ajánlott 800-2000 NE D3 és 1000-1500 mg kalcium helyett (9). Már az 50 nmol/l szintet optimálisnak vevő korai hazai felmérések szerint is, a magyar populációban a 60 éven felüliek 34 %-a D vitaminhiányban szenved (10), de nem sokkal jobb a helyzet a világ többi fejlett országában sem. Egy Franciaország, Belgium, Dánia, Olaszország, Anglia, Spanyolország, Németország, Magyarország és Lengyelország postmenopauzás női populációját vizsgáló tanulmány 75 nmol/l szérumszintet optimálisnak véve 70%

felettinek, 50 nmol/l 25(OH)D₃ határérték mellett 30% körülinek találta az inadekvát D3 ellátottság arányát (11).

Újabb hazai felmérések szerint (Horváth és munkatársai) az idős szociális otthonban élő személyek 2/5-énél, Bhattoa és munkatársai adatai szerint pedig a postmenopauzas nők 56.7%-ánál mérhető normálisnál alacsonyabb szérumszint 25(OH)D₃-vitamin szint (12,13).

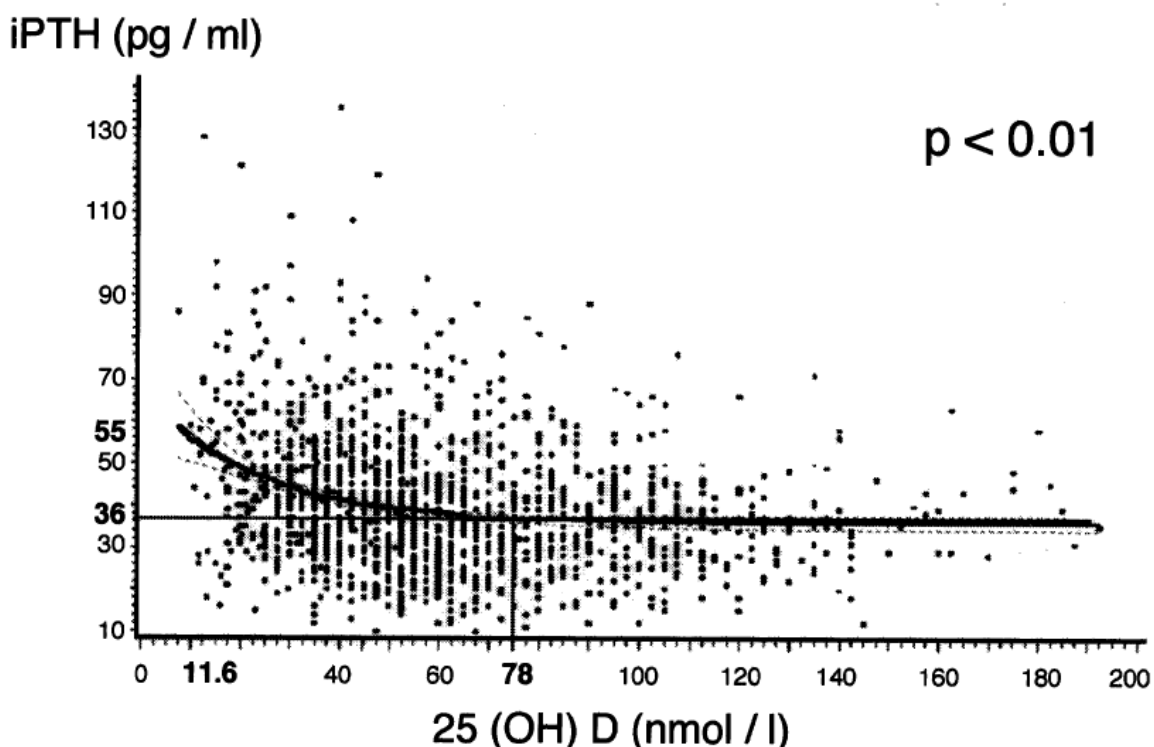
Az osteoporosisos betegek 8-23 %-a az adekvát biszfoszfonát és calcium+D₃ vitamin kezelés mellett is folyamatosan veszít csonttömegéből (14). Ezt a jelenséget mi magunk biszfoszfonát rezisztenciának neveztük el, annak a jelenségnek az analógiájára, amikor a csontok Paget kórjának biszfoszfonát kezelése sikertelen. A biszfoszfonát kezelésre nem megfelelően reagáló betegek egy része funkcionális D₃ hypovitaminózisban szenved, aminek hátterében lehet a még pótlás mellett is elégtelen bevitel, aktiválási zavar, de valódi D₃ vitamin rezisztencia is (15), más részüknél a biszfoszfonát hatás elmaradásának oka nem ismert. Paget kórban adva, ahol a cél a teljes biokémiai remisszió, többen definiálták már a biszfoszfonátokkal szembeni rezisztenciát. Egyesek a teljes biokémiai remisszió hiányát (16), mások a szérumszint alkalikus foszfatáz (AP) szintjének 50%-nál kisebb mértékben való csökkenését tekintik a biszfoszfonát rezisztencia kritériumának (17). Mindenesetre az egyes biszfoszfonátokkal szembeni rezisztencia aránya változó, 83%-tól (etidronát) (18) 11%-ig terjed (zolendronát) (19). Több vizsgálat eredményei szólnak amellett, hogy a nem megfelelő D vitamin hatás javítható aktivált D-vitamin analógok alkalmazásával postmenopauzális, gyulladásos ízületi betegséggel és glükokortikoid szedéssel összefüggő osteoporosis esetében egyaránt (20-22).

2.1.3 A szekunder hyperparathyreosis jelentősége osteoporosisban

A megfelelő D-vitamin ellátottság, illetve a megfelelő aktivált D₃ vitamin (1,25-dihidroxi-D-vitamin) szint szupprimálni képes a PTH szekréciót. Nem hat ugyan közvetlenül a PTH szekrécióra, viszont a PTH gén expresszióját jelentősen szupprimálni képes. A másodlagosan (D-vitamin hiány következtében fellépő) magas parathormon szintnek kitüntetett szerepe van a csont anyagcsere szempontjából. A PTH stimulálja a

csontreszorpciót, számos mechanizmuson keresztül emeli az osteoclastok számát és aktivitását. Eddigi tudásunk szerint osteoblastok is szükségesek, hogy a kiértelt osteoclastokon a hatás létrejöjjön, így feltehetőleg a PTH az osteoblastokat, esetleg azok prekursorait aktiválja közvetlenül. A PTH az izolált osteoblastok számos funkcióját gátolja (az I. típusú kollagének a szintézisét, az osteoblast prekursorok érett osteoblastokká alakulását).

Amint az előzőekben szó esett róla, a D3 vitamin hatás csökkenése és az ehhez társult szekunder hyperparathyreosis igen gyakori a fejlett ipari országok időskorú lakosságában, függetlenül a helytől és a földrajzi magasságtól. (23). Az osteoporosisal kezelt postmenopausás nők 17,4%-ánál a normálisnál magasabb ($>65\text{pg/mL}$) PTH szint mérhető (24), a PTH szint és a D-vitamin szint között korreláció mutatható ki (25). A szérumban PTH koncentrációja mindaddig nem haladja meg a 36pg/mL -t addig, amíg a szérumban $25(\text{OH})\text{D}$ -vitamin szintje 31ng/mL fölött van. Azonban amint ez alá csökken, a parathormon koncentrációja emelkedni kezd (1. ábra).



3.1.1. Ábra. A szérumban intakt PTH (iPTH) szint és a $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint kapcsolata. 78 nmol/l (31ng/ml) $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint felett az iPTH szint plató értéket ér el 36 ng/ml szinten. Ennél

alacsonyabb érték mellett az iPTH emelkedni kezd. (átvéve Chapuy M-C, et al. Osteoporos Int. 1997;7:439–443.)

Amikor a 25(OH)D-vitamin szintje 4,6ng/ml (11,5nmol/l) vagy az alá csökken, a PTH eléri a normál érték felső határát (65pg/ml) (26).

Egyre több közlemény szól amellett, hogy a biszfoszfonátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfonát rezisztencia” egyik alapvető tényezője a magasabb PTH szint (20-23). A jelenlegi terápiás alapelvek szerint a D3 vitamin és a calcium pótlás alapvető az osteoporosis kezelésében, de a 25(OH) D3 vitamin és a PTH szint ellenőrzését csak indokolt esetben (pl. malabszorpciós szindrómák, veseelégtelenség) javasolják meghatározni (27).

Ezek alapján tehát fontos lehet annak ismerete, hogy az antiporotikus terápia megkezdésekor észlelt magasabb PTH szint képes lehet-e előre jelezni a biszfoszfonátra való reagálást? Ez annál is inkább fontos lehet, mert az antiporotikus készítmények klinikai vizsgálatainak többségében az emelkedett PTH szint kizáró kritérium volt, illetve sok esetben meg sem határozták azt (28).

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

2.2.1 Az arthritis psoriaticáról röviden

Az arthritis psoriatica (PsA) az immunmediált gyulladásos kórképek családjába tartozó kórkép, mely tágabb értelemben a spondylarthritisek (SpA) közé sorolható. Első közelítésben olyan gyulladásos ízületi betegségről van szó, mely psoriasisban szenvedő vagy arra hajlamosító tényezőkkel rendelkező betegekben alakul ki, érintheti az axiális és perifériás ízületeket egyaránt és számos jellegzetes extraartikuláris vonatkozása is van (29). Sokáig a

rheumatoid arthritis egy enyhébb, ízületi destrukciókkal ritkábban és kevésbé súlyosabb formában jelentkező variánsának tartották. A Moll és Wright által 1973-ban leírt klasszifikációs kritérium rendszer szerint akkor volt definiálható, ha a betegnek psoriasis volt, a beteg szérumában reumoid faktor (RF) nem volt kimutatható és legalább egy klinikai tünetegyüttesel volt jellemezhető az alábbi öt közül: 1) oligoarthritis (<5 nyomásérzékeny és duzzadt ízület,) aszimmetrikus megjelenéssel, 2) polyartikuláris arthritis, 3) distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség, 4) spondylitis és 5) arthritis mutilans (30). Azóta a PsA vonatkozásában számos klasszifikációs/diagnosztikus kritérium rendszer született. Ezek közül a leginkább elfogadott napjainkban a CASPAR (Classification of Psoriatic Arthritis study group) által felállított kritérium rendszer (2.2.1. Táblázat) (31).

2.2.1. Táblázat A CASPAR kritérium rendszer

Egyértelmű gyulladásos érintettség jelei az ízületben, a gerincen vagy az ín tapadási helyeken + 3 vagy több az alábbiakból
1. Psoriasis jelenléte (a vagy b vagy c) a) jelenleg is észlelhető psoriasis b) anamnesztikusan psoriasis c) psoriasis a családban (első vagy másodfokú rokonban)
2. Típusos körömelváltozások
3. RF negativitás
4. Dactylitis (a vagy b) a) dactylitis jelenleg b) anamnesztikusan (szakember által megállapítva)
5. Juxtaartikuláris csont újdonskeletképződés Rtg jelei a kéz és láb felvételeken

A psoriasis maga jellemzően a 30.-50. életév közötti egyéneket érinti, leggyakoribb az északi országokban, legritkább Japánban, a PsA a pikkelysömörben szenvedők 2–42%-ában alakul ki (32-33), bár a diagnosztikus kritériumoktól függően ettől eltérő számok is napvilágot láttak. Az esetek túlnyomó többségében (becslések szerint 84%-ban) a bőrtünetek megjelenése megelőzi az ízületi tünetek megjelenését, kb. 13%-ban egyszerre jelentkeznek és 3-15%-ban az ízületi tünetek jelentkeznek előbb (34). Psoriasisos betegben a PsA kifejlődésére számos hajlamosító tényezőt leírtak, legfontosabbak ezek közül a túlsúly, a körmök, a hajas fejbőr és a hajlati psoriasisos bőrtünetek megléte (35-36).

A PsA pathogenezeise ismert minden részletében, a hajlam valószínűleg genetikailag meghatározott, ehhez járulnak hozzá egyéb kiváltó faktorok, melyek közül az immunrendszer deviáns működése, az ez által kiváltott gyulladás valamint a társuló csont remodelling tűnik legfontosabbnak.

A genetikai tényezők szerepére utalnak a HLA és egyéb asszociációk (HLA-B13, B-17, B-27, B-38, B-39, HLA-Cw6 antigének, a MICA-9 gén, a TNFa/c1d3, a CARD-15 gén) (37, 38). Ezen génekkel nem csak a betegség kialakulásának nagyobb gyakorisága, hanem egyes esetekben a betegség típusa (DR4-polyarthrititis, B27-sacroileitis) és kifutása (DR4, TNFA-309-erozivitás) is összefüggésbe hozható (39).

PsA-ban mind a bőrben mind a synoviális membránban kifejezett angiogenezis zajlik, aminek mértéke a reumatoid arthritisben észlelténél jóval kifejezettebb. Ebben számos növekedési faktor szerepet játszik (VEGF, TGF β , PDGF, angiopoetinek) (41-43). Psoriasisban és PsA-ban speciális morfológiai elváltozásokat írtak le a bőrben, a körömágy kapillárisokban és a synoviális membránban is. Úgy tűnik, hogy az angiogenesis fokozódása a korai pathogenetikai lépések egyike. Az említett helyeken észlelt megnyúlt és kanyargós erek az angiogenezis dysregulációjára engednek következtetni (44-45). Elgondolkodtató a proinflammatorikus neuropeptidek felszabadulása által kiváltott Köbner jelenség és a mély Köbner jelenség is, mely szintén megfigyelhető a bőr és az ízületi tünetek tekintetében is. Az érintett területek denervációja a Köbner és mély Köbner jelenség kialakulását megakadályozza, ami az idegrendszer által közvetített proinflammatorikus hatások pathogenetikai hatására utal (46-47).

Ismert tény, hogy csak bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek 1-50%-ánál érintettek a körömök, míg a PsA-ban is szenvedő betegek több mint 80%-ánál találunk körömérintettséget. Emellett kimutatott, hogy a PsA, különösen annak DIP ízületi érintettséggel járó formája szorosabb összefüggést mutat a köröm érintettséggel, mint a bőr psoriasisos tüneteivel (48). A DIP ízületek gyulladása az esetek többségében a köröm psoriasisával is együtt jár. A szoros kapcsolat oka feltehetően az, hogy PsA-ban a köröm tünetek legalább egy része a distalis ujjperc enthesitisének gyulladásaként alakul ki. A legújabb elképzelések szerint az ízületek körüli enthesisek - melyek normális esetben is ki vannak téve mikrosérülések tömegének - képezik azt a felületet, melyen az innate immunrendszer aktiválódása megtörténik. Elképzelhető, hogy fizikai behatások okozta mikrosérüléseknek is lehet pathogenetikai szerepe a PsA és a körömtünetek kialakulásában, hasonlóan a bőrtünetek létrejöttéhez a Köbner jelenség révén (49).

A PsA alapvetően Th1 típusú betegség, melynek veer cytokinjé a $TNF\alpha$, PsA-ban betegekben a synoviális membránban, és a synoviális folyadékban, a bőrben és a szérumban is magasabb $TNF\alpha$ szinteket mértek (50). A $TNF\alpha$ számos transzkripció faktor (pl. $NF\kappa B$, $NF-AT1$), proinflammatorikus cytokin (pl. IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18) és kemokinek termelődését indukálja direct és indirect módon, ami keratinocita hyperproliferációt, az ízületben pedig porc és csont károsodást indít el (51). Újabb kutatások egyre jelentősebb szerepet tulajdonítanak a Th17 típusú immunválasznak illetve az abban szerepet játszó IL23/IL17 tengelynek, a plazmacytoid dendritikus sejtek által termelt $IFN\alpha$ -nak, valamint a keratinocytaiból mechanikai stress illetve infekciók során felszabaduló antimicromiális peptidek (LL37) proinflammatorikus hatásainak. A bőrben és a synoviális membránban gyakran látható sejtes infiltrátum, melynek döntő többségét a T lymphocita populáció teszi ki (53). A synoviális folyadékban és az enthesisekben dominálón CD8+ T sejtek vannak jelen, a CD8+/CD4+ arány itt 2:1, szemben az epidermisben és a synoviális membránban észlelt CD4+ sejt dominanciával (54). Több bizonyíték szól amellett, hogy elsőként a CD8+ T sejtek telepsznek meg a bőrben és az ízületi struktúrákban és ezek indítják el a gyulladásos immunválaszt (55). Mindezen túlmenően az NK receptorokat hordozó T sejtek (NKT) pathogén szerepét is bizonyították. Ezen sejtek számára a nem klasszikus MHC molekulákat (CD1d-t) hordozó keratinocyta prezentálják az antigént, melynek hatására nagy mennyiségű $IFN\gamma$ és IL-13 termelődik az NKT sejtekben. (56). Az aktivált T sejtek az ízületekbe az aktivált

endothel sejtek intercelluláris adhézións molekuláihoz kötődve, majd az érpályából emigrálva kerülnek be. Úgy tűnik, hogy a bőr psoriasisos laesióiban termelő proinflammatorikus cytokinek hatására mind a bőr, mind a synoviális membrán ereinek endothel sejtjei "Intercellular Adhesion Molecule-1"-et (ICAM-1), E-szelektint és "Vascular Adhesion Molecule-1"-et (VCAM-1) expresszálnak, mely megteremti az ízületekbe való homing patológiai hátterét (57). A gyulladásos folyamatot a subchondrális csont eróziói követik, melyet az osteoblastok, a synoviális membránt infiltráló T sejtek és a csontvelői stroma sejtek felszínén kifejeződő RANKL-nak (receptor of activated T cells κ B ligand) és ennek az osteoclast/osteoclast prekursorok felszínén lévő receptorának (RANK) kapcsolódása indít el.

2.2.2 Komorbiditások és csonttömeg psoriasisban/arthritis psoriaticaban

A psoriasisban észlelhető bőr, ízületi és extraartikuláris manifesztációk sokasága teremtette meg a „psoriasis betegség” koncepciót, mely a szervezet különböző szerveit egyaránt érintheti (bőr, csontok, ízületek, körmök, szem, bél, máj). A psoriasis az egyik leggyakoribb bőrgyógyászati kórkép, a bőrbetegséggel orvoshoz fordulók között 8%-ban diagnosztizálják. A fejlett országokban - Amerikai Egyesült Államok és Európa – a teljes lakosság 2%-a szenved pikkelysömörben. Magyarországon előfordulása 1,5% körüli, számítások szerint így hazánkban 150 000 psoriasisos beteg él (58). A psoriasis egyik fontos jellegzetessége az egyéb betegségekkel (metabolikus X szindróma, obesitás, hypertonia, cardiovascularis betegség, tumorok, stroke, alkoholizmus, depresszió) való társulás (59-61). Különösen szembetűnő a psoriasis és az atherosclerosis valamint az elhízás kapcsolata. Arias-Santiago és mtsai a psoriasisos betegekben a carotisokon magasabb arányban találtak plakkokat illetve megnövekedett intima-média távolságot mint a korban-nemben illesztett populációban. Ugyanez volt észlelhető a metabolikus szindróma esetében, a gyakoriságot psoriasisos betegekben 40,3%-nak, míg a kontroll csoportban 13,1%-nak találták ($p < 0.001$). Mindezekon túlmenően egyéb, ischaemiás szívbetegségre hajlamosító laborparaméterek is

szignifikánsan magasabb szérumszintet mutattak (inzulin, aldosteron, homocystein, fibrinogén, D-dimer, CRP, We), mint a kontroll csoportban (62-63).

Az osteoporosis a csontok tömegének csökkenése és microarchitectúrájának károsodása révén azok fokozott törékenységehez vezető megbetegedés. A betegség gyakorisága és az általa okozott életminőség romlás következtében a daganatos és szív-érrendszeri betegségek mellett harmadik legjelentősebb népbetegségként 200 millió embert érint a világon (64). Eddig publikált adataink szerint Magyarországon hozzávetőlegesen 600 000 nő és 300 000 férfi szenved osteoporosisban, az ezzel kapcsolatos csípőtáji törések száma 15 000, a csigolyatest töréseké pedig 30-40 000 körül van (65). Kevés adat van az irodalomban arról, hogy a psoriasis illetve annak arthropathiával járóformája milyen kapcsolatban áll a csont anyagcsere illetve a csont denzitás változásaival. Hazánkban a lakosság D-vitamin ellátottsága Európa több országához hasonlóan nem megfelelő. Hazai szerzők adatai szerint az idős szociális otthonban élő személyek 2/5-énél és a postmenopauzas nők 56,7%-ánál mérhető a normálisnál alacsonyabb szérum 25(OH)D3-vitamin szint (66-67). Ennek alapján fontos lehet, hogy ismerjük a magyarországi psoriasisos/psoriasisos arthritises betegek D3 vitamin ellátottságát, csontdenzitását illetve azok kapcsolatát az alapbetegséggel valamint a társuló komorbiditásokkal.

A csonttömeg és a psoriasis/PsA kapcsolatára kevés és gyakran ellentmondásos adat van az irodalomban. Nolla és mts-ai aktív polyartikuláris típusú PsA-s betegeket vizsgáltak és nem találtak különbséget a nemben és korban illesztett egészséges populáció adataival összehasonlítva (68). Pedreira és mt-sai is hasonló következtetésre jutottak psoriasisos és PsA-s betegek csontdenzitását tanulmányozva (69), sőt arra is vannak adatok, hogy a rendszeresen UVB kezelést kapó postmenopauzas psoriasisos betegek csonttömege nagyobb mint a kornak és nemnek megfelelő átlag (70). Frediani és mts-ai nagyobb beteganyagot vizsgálva azt találták, hogy a PsA-s betegeknek szignifikánsan alacsonyabb volt a csonttömege, mint a kontrollként használt nem psoriasisos egyéneké, ezt erősítette meg Solak és munkacsoportja is friss tanulmányukban (71-72)

2.2.3 A D3 vitamin ellátottság és a psoriasis/arthritis psoriatica kapcsolata

Az elmúlt tíz év epidemiológiai adatai szerint világszerte járványszerű méreteket öltött az inadekvát D3 vitamin ellátottság, ennek fényében egyre gyakrabban merül fel a D3 vitaminhiány pathogenetikai szerepe az immunmediált kórképek kialakulásában. Már évtizedekkel ezelőtt is vizsgálták a psoriasis és a D3 vitamin ellátottság kérdését, számos szerző jelentetett meg különféle, sokszor egymásnak ellentmondó eredményeket ebben a témakörben. Már a legkorábbi közlemények is találtak negatív összefüggést a D3 vitamin status és a psoriasis súlyossága között (73). Ezt követően jelentős kutatók közöltek komoly lapokban adatokat arról, hogy a psoriasisos betegek D3 vitamin ellátottsága kritikusan alacsony, különösen igaz ez a téli-tavaszi hónapokban (74). Egészen friss közlemények adatai szerint a szérumban 25(OH)D3 szint a psoriasisos betegekben mélyen az optimálisnak tekintett érték (75 nmol/l) alatt van és a psoriasisos betegek perifériás vérében található regulatórikus T sejtek százalékos aránya pozitívan, a PASI score pedig negatívan korrelált a betegek D3 vitamin ellátottságával (75). Spanyol szerzők friss adatai szerint a psoriasisos betegek D3 vitamin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt egészséges társaikénál, a D3 vitamin koncentrációja valamint a CRP érték és a betegek testtömeg indexe fódítottan korrelált egymással, a 27 feletti BMI pedig fokozott rizikót jelentett a D3 vitamin hiány kialakulására (76). Mások RA-ban, PsA-ban és degeneratív ízületi betegségben szenvedők vizsgálatai során arra jutottak, hogy a 75 nmol/l alatti 25(OH)D3 vitamin szint mindhárom kórképben igen gyakori, de az osteoarthritis betegekben a legalacsonyabb. (77). Nagy esetszámú PsA-s beteganyagban Gladmann és munkacsoportja végeztek keresztmetszeti vizsgálatot, melyben magasnak találták az inadekvát D3 vitamin szint prevalenciáját, de a szérumban 25(OH)D3 szint csökkenésének mértéke nem függött össze a betegség klinikai aktivitásával (78).

A D3 vitamin ellátottság ismerete a psoriasisban/PsA-ban szenvedőkben többféle okból fontos: egyrészt a D3 vitamin valódi vagy funkcionális hiánya fokozza a csontvesztésre és törésre való hajlamot, másrészt rizikótényező egyéb betegségek kialakulására (diabetes, cardiovasculáris betegség, metabolikus szindróma, immunmediált kórképek), harmadrészt az alacsony szérumban 25(OH)D3 szint észlelése annak korrekciójára sarkallja a kezelőorvost. A D3 vitaminnak a bőrre gyakorolt immunmoduláns hatását (regulálja a keratinocyták növekedését, differenciálódását, a dendritikus sejtek antigén prezentáló és citokin termelő

funkcióját, csökkenti az NK sejt funkciót, a proinflammatorikus cytokinek szintjét, növeli a perifériás regulatív T sejtek arányát) figyelembe véve az orális D3 vitaminnal vagy aktivált D vitamin származékokkal való kezelésnek lehet szerepe a psoriasis/PsA terápiájában (79-80).

2.3 Célkitűzések

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

Vizsgálatunk során a következő kérdésekre kerestük a választ:

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

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

Jelen tanulmányunkban a következő kérdések megválaszolása volt a célunk:

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

3 Betegek és módszerek

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

3.1.1 A vizsgálat típusa

Jelen tanulmányunk prospektív, megfigyeléses nonintervenciós vizsgálat volt, egy centrum adatait felhasználva.

3.1.2 Bevonási és kizárási kritériumok

A tanulmányban az a beteg vehetett részt, akinél teljesültek az alábbi kritériumok:

- 1) Idiopathiás osteoporosis diagnózisa, a lumbalis gerincen és/vagy femurnyakon mért T-score érték $< -2,5$;
- 2) Újonnan felfedezett és gondozásba vett betegek;
- 3) Rendelkezésre álló laborparaméterek.

A vizsgálatba való bevonást kizárták a következők:

- 1) Szekunder osteoporosis diagnózisa;
- 2) Malignoma az anamnézisben;
- 3) Veseelégtelenség (Cockroft-Gault formula szerint számolva 65 ml/perc alatti GFR);
- 4) Súlyos májbetegség;
- 5) Hypo/hyperthyreosis;
- 6) Malabsorbtíós syndroma;

- 7) Hyper/hypocalcaemia;
- 8) Veseköves anamnézis;
- 9) Megelőző antiporotikus kezelés (biszfoszfonát, SERM, stroncium ranelát, teriparatid, calcitonin).

3.1.3 A vizsgált betegcsoport

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

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Regionális Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte.

Betegszám	138
Nő/férfi arány	116/22
Átlagéletkor	64.82 ± 10.51
Terápia	Alendronát:97 Risedronát: 19 Zolendronát: 7 Ibandronát:15

5.1. I. Táblázat A vizsgált betegcsoport kiindulási jellemzői

3.1.4 A vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatba való bevonáskor anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Valamennyiüknél a lumbalis (L1-L4) gerincszakaszról illetve a bal femurnyakról AP irányú kettős sugárelnyelésen alapuló röntgen denzitometriás vizsgálat (AP DEXA) történt Lunar Prodigy készüléks felhasználásával (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA), a háti-ágyéki gerincről oldalirányú röntgenfelvétel készült. A laboratóriumi vizsgálatok a következőkre terjedtek ki: vérsüllyedés (We), C-reaktív protein (CRP), vérkép, calcium, foszfát, urea, kreatinin, glutamát-oxalacetat transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT), alkalikus foszfatáz (AP), albumin, vizelet kalcium/kreatinin meghatározás, thyroidea stimuláló hormon (TSH), osteocalcin, I. típusú kollagén C-terminális telopeptid (CTX) és az intakt parathormon (iPTH) szintje. A szérum PTH-t elektrokemilumineszcenciás immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) módszerrel mértük, melynek inter-assay variabilitása <7%. Ezen módszer szendvics alapú technika, melynek során a biotinylált monoclonális antitestek a PTH N-terminális fragmentjével (1–37), a ruthinium complexxel jelzett monoclonális antitestek pedig a PTH C-terminális fragmentjével (38–84) reagálnak. Az antitestek a 26-32 és a 37-47 helyeken lévő aminosav szekvenciákat ismerik fel.

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

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

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

3.1.5 A statisztikai analízis

A terápia következtében bekövetkező csont denzitás változások (bone mineral density, BMD) alapján két csoportot képeztünk. A terápiára reszponderek csoportjába soroltuk azokat a betegeket akiknek a kiindulási értékhez képest BMD-je javult a

vizsgálati/kezelési idő végére, míg akiké romlott, azok a non-responder csoportba kerültek. Csontvesztésről akkor beszéltünk (non-responder status), ha a csontvesztés mértéke a kiindulási BMD értékhez képest az 1%-ot meghaladta. Ennek oka, hogy a DEXA mérésre használt Lunar Prodigy készülék variációs koefficiense 1% alatti, így az ennél nagyobb változások voltak klinikailag értékelhetők. Az adatcsoportok eloszlásának normalitását Kolmogorov-Szmirnov próbával ellenőriztük. Két független csoport adatait nemparaméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze. A gerinc és a femurnyak BMD változás mértékét befolyásoló tényezőket az általános lineáris modell segítségével kerestük.

A számolásokat az IBM SPSS Statistics 19 programcsomaggal végeztük.

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

3.2.1 A vizsgálat típusa

Jelen tanulmányunk keresztmetszeti, megfigyeléses nonintervenciós vizsgálat volt, melynek során két centrum adatait használtuk fel.

3.2.2 Bevonási és kizárási kritériumok

A tanulmányban az a beteg vehetett részt, akiknek szövettanilag/klinikai vizsgálattal igazolt psoriasis és/vagy a CASPAR kritérium rendszer (31) szerint diagnosztizált psoriasisos arthritise volt és aláírták a vizsgálat beleegyező nyilatkozatát. Nem vehettek rész azok a betegek, akiknél egyéb gyulladásos arthropathia (egyéb spondylarthropathia, RA, autoimmun vagy autoinflammatorikus betegség) illetve egyéb, a csontdenzitást befolyásoló betegség, (primer hyperparathyreosis, pajzsmirigy betegség, veseelégtelenség, felszívódási zavar, malignoma, excesszív alkoholfogyasztás) és/vagy megelőzőleg 3 hónapnál hosszabb ideig tartó kortikosteroid terápia, hormonpótlás, thyroxin vagy D3 vitamin szedés volt kideríthető.

3.2.3 A vizsgált betegcsoport

Keresztmetszeti megfigyeléses vizsgálatunkat a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztályának illetve a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának gondozásában álló betegeken végeztük.

3.2.4 A vizsgálat kivitelezése

A bevonási időszak 2013 áprilisa és szeptembere közötti időszak volt. Amiatt döntöttünk ezen periódus mellett, mert eddigi adataink szerint ebben az időszakban a legnagyobb a szérum 25(OH)D3 vitamin szintje és a legkisebb a vérszint ingadozás (82). Induláskor a betegektől írásos beleegyező nyilatkozatot nyertünk, majd anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat történt. Ennek során regisztráltuk az alapvető klinikai adatokat (nem, életkor, Body Mass Index-BMI), kitértünk a gyakoribb társbetegségekre (elhízás, dohányzás, hypertonia, ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség, diabetes, zsír anyagcsere zavar) és az alapbetegséggel kapcsolatos alapadatokra (kor-diagnózis, követési idő, a psoriasis/arthritis psoriatica típusa, súlyossága fejbőr, köröm, hajlati érintettség). Ezt követően rögzítettük az alapbetegséggel kapcsolatos illetve annak aktivitását jellemző klinikai változókat. A bőr érintettség kiterjedtségét a Body Surface Area (BSA), az axiális érintettség mértékét a Bath Ankylosig Spondilitis Disease Activity Index (BASDAI), a perifériás ízületi aktivitást a három változós, We-n alapuló, 28 ízületet vizsgáló Disease Activity Score (DAS28) alkalmazásával ítéltük meg (11,12). Meghatároztuk a gyulladásra utaló (We, CRP) és a csont anyagcserét jellemző laborparamétereket (Ca, P, AP, PTH, 25-OH D3 vitamin szint, TSH, osteocalcin, béta-srosslaps), ez utóbbiakat reggeli, üres gyomor mellett nyert vérmintából. Valamennyi betegnél a lumbalis (L1-L4) gerincszakaszon illetve a bal femurnyakon mért AP irányú DEXA vizsgálat történt. A DEXA vizsgálatot DPX Pro készülékkel végeztük (GE-Lunar Radiation Corporation, Madison, WI, USA) a gyártó által megadott protokoll szerint a lumbalis gerincen antero-posterior irányból az L1-L4 csigolyákról és a bal femurnyakról. Amennyiben megelőző csípőtáji törés, protézis implantáció vagy ízületi gyulladás utáni súlyos destrukció miatt ez nem volt kivitelezhető, a jobb combnyakon végeztük el a mérést.

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 32366/2011/EKU szám alatt engedélyezte.

3.2.5 A statisztikai analízis

Az egyes tünetek és betegség kategóriák alapján képzett csoportok összehasonlítása előtt a folyamatos változók (kor, csontdenzitás, laborparaméterek) tekintetében először azok eloszlását vizsgáltuk Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával. A normális (Gausz eloszlású) változók esetén az összefüggéseket Student féle t-próbával (különféle szórások esetén Welch-féle d-próbával), a nem-Gausz eloszlású változók esetén nonparametrikus Mann-Whitney és Kruskal-Wallis teszttel vizsgáltuk.

A kategorikus változók közötti összefüggések vizsgálatára Fisher féle exact tesztet használtunk. A csont denzitást befolyásoló tényezők elemzésére lépésenkénti lineáris regressziós analízist alkalmaztunk.

Az adatok megoszlásának ábrázolására „box and whiskers” diagrammokat használtunk. A diagrammokon a vízszintes vonal az ábrázolt változók mediánját, a szürke téglalap a negyedelőpontok közötti tartományt jelöli (ebbe az intervallumba esik a változók fele). A függőleges vonalak (a bajuszok) a legmagasabb és legalacsonyabb értékeket jelölik, az extrém módon kieső értékeket a pontok tüntetik fel.

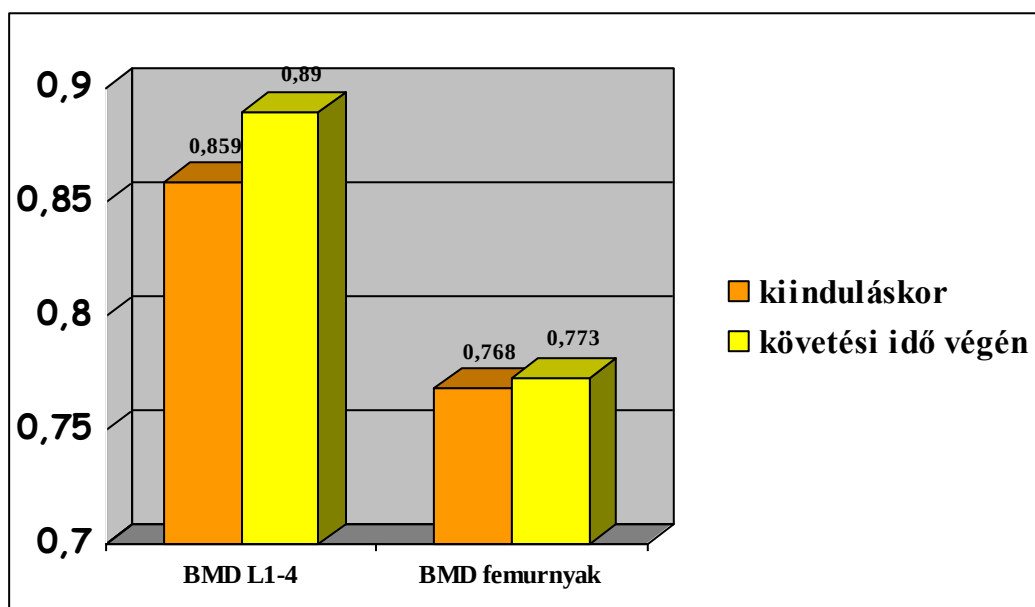
A statisztikai elemzésre az IBM SPSS Statistics 22 programcsomagot használtuk (SPSS, Chicago, IL, USA).

4 Eredmények

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

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

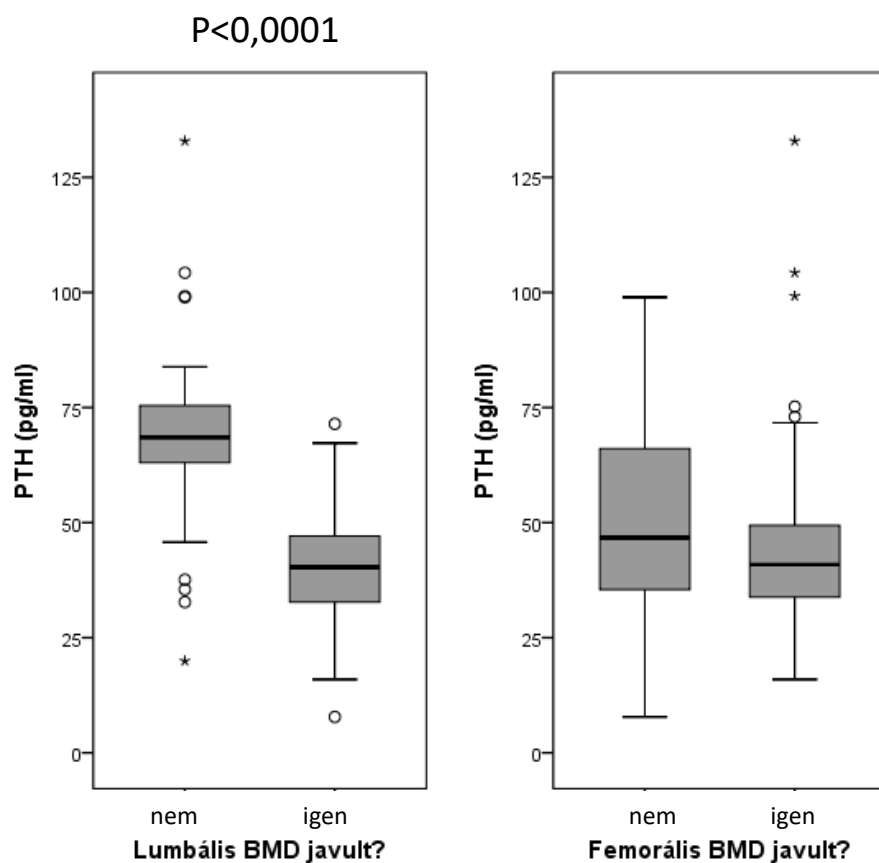
Átlagosan 1 év követési idő után az adekvát kezelés mellett mind a lumbalis gerincszakaszon, mind a femurnyakon mért csontdenzitás emelkedett. A lumbalis szakaszon a BMD $0,890 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek, a femuron mérve pedig $0,773 \pm 0,111 \text{ g/cm}^2$ -nek adódott, azaz a lumbalis szakaszon $0,036 \text{ g/cm}^2$, míg a femurnyakon $0,005 \text{ g/cm}^2$ volt az átlagos BMD-nyereség (4.1.1. ábra).



4.1.1. ábra A csontdenzitás átlagos változása (g/cm^2) a lumbális (L1-L4) gerincszakaszon illetve a bal femurnyakon mérve a követési idő során

Mivel mind a négy csontsűrűséget jellemző változó (lumbális és femoralis, BMD és T-score) szerinti javuló és romló csontsűrűségű részcsoporthoz legalább az egyiknek a PTH értékei nem normális eloszlásúak a Kolmogorov-Szmirnov próba szerint, a PTH-értékek összehasonlítását nemparaméteres Mann-Whitney próbával végeztük.

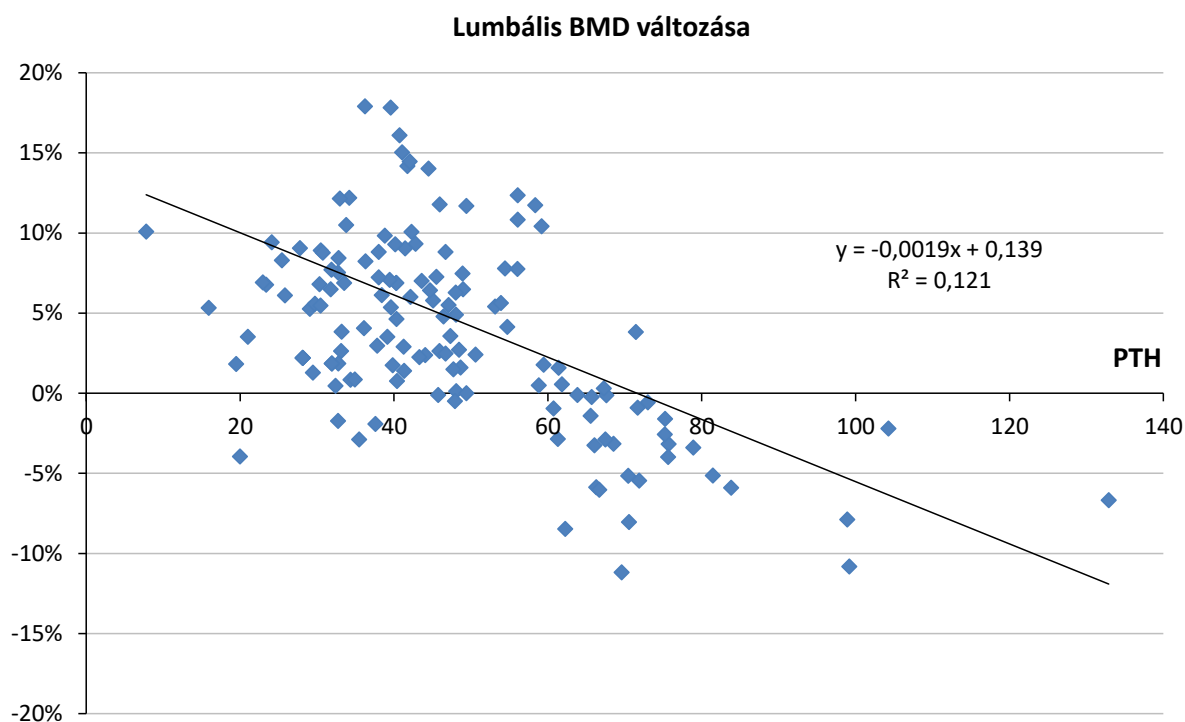
A Mann-Whitney próba eredménye szerint a romló és nem romló lumbális csontsűrűségű csoport (akár a BMD, akár T-score szerint végezzük a csoportalkotást) kiinduló PTH-értékei szignifikánsan különböztek ($p < 0,0001$). Ha viszont a csoportokat a femorális csontsűrűség változása szerint alakítottuk ki (akár a BMD, akár T-score alapján), a PTH értékek nem különböztek szignifikánsan (4.1.2. ábra).



4.1.2. ábra A javuló és romló csontdenzitású csoport kiinduláskori PTH értékei

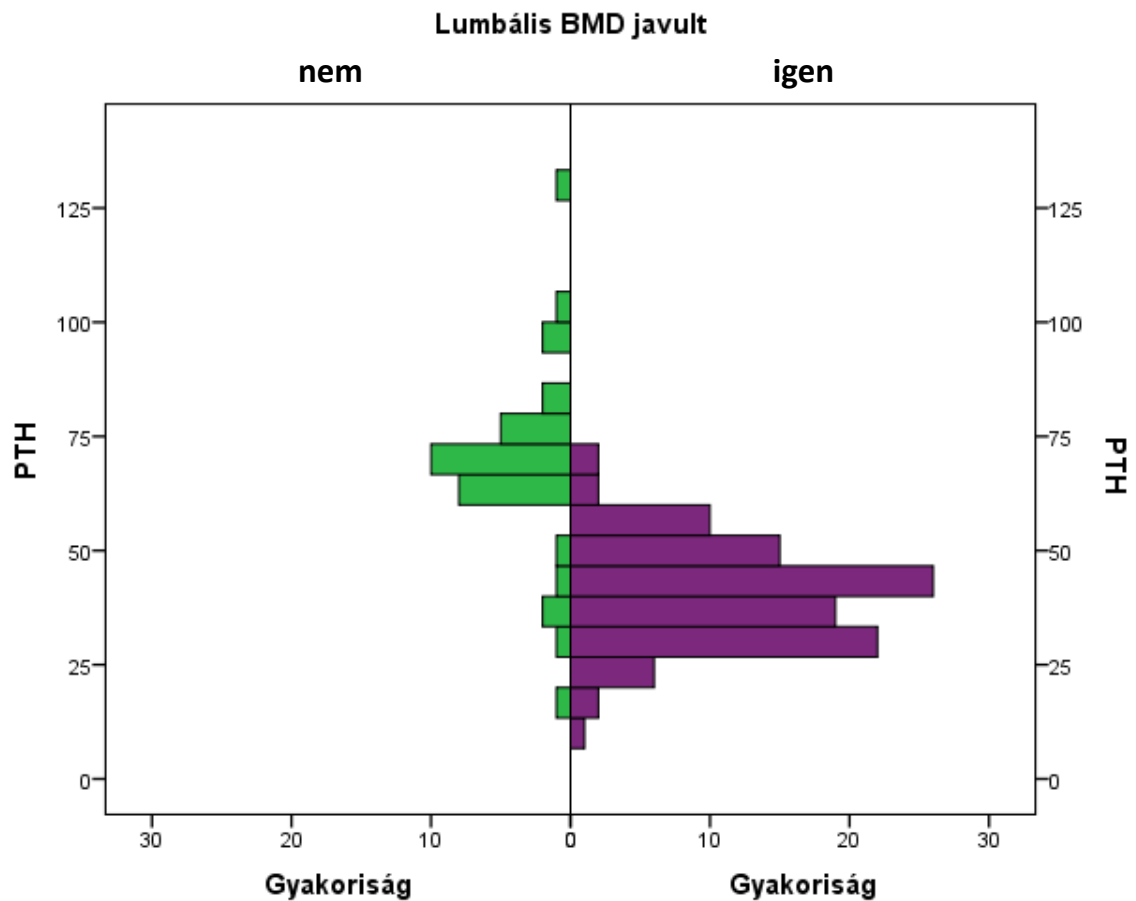
0: romló BMD, 1:javuló BMD. Az adatok megoszlásának ábrázolására doboz („box and whiskers”) diagramot használtunk (értelmezését lásd a 3.2.5 fejezetben).

Az általános lineáris modellben a lumbális gerinc BMD relatív változása erősen szignifikáns függést mutatott a kiindulási PTH szinttel ($p < 0,0001$) (4.1.3. ábra). A femurnyak esetében a BMD változás és a kiinduláskori szérum PTH szint között szignifikáns összefüggést nem találtunk. Egyéb változók (kor és a nem) és a BMD változás között szignifikáns összefüggést szintén nem találtunk ($p > 0,05$).



4.1.3. ábra A kiinduláskori PTH szint és a lumbális BMD százalékos változásának összefüggése

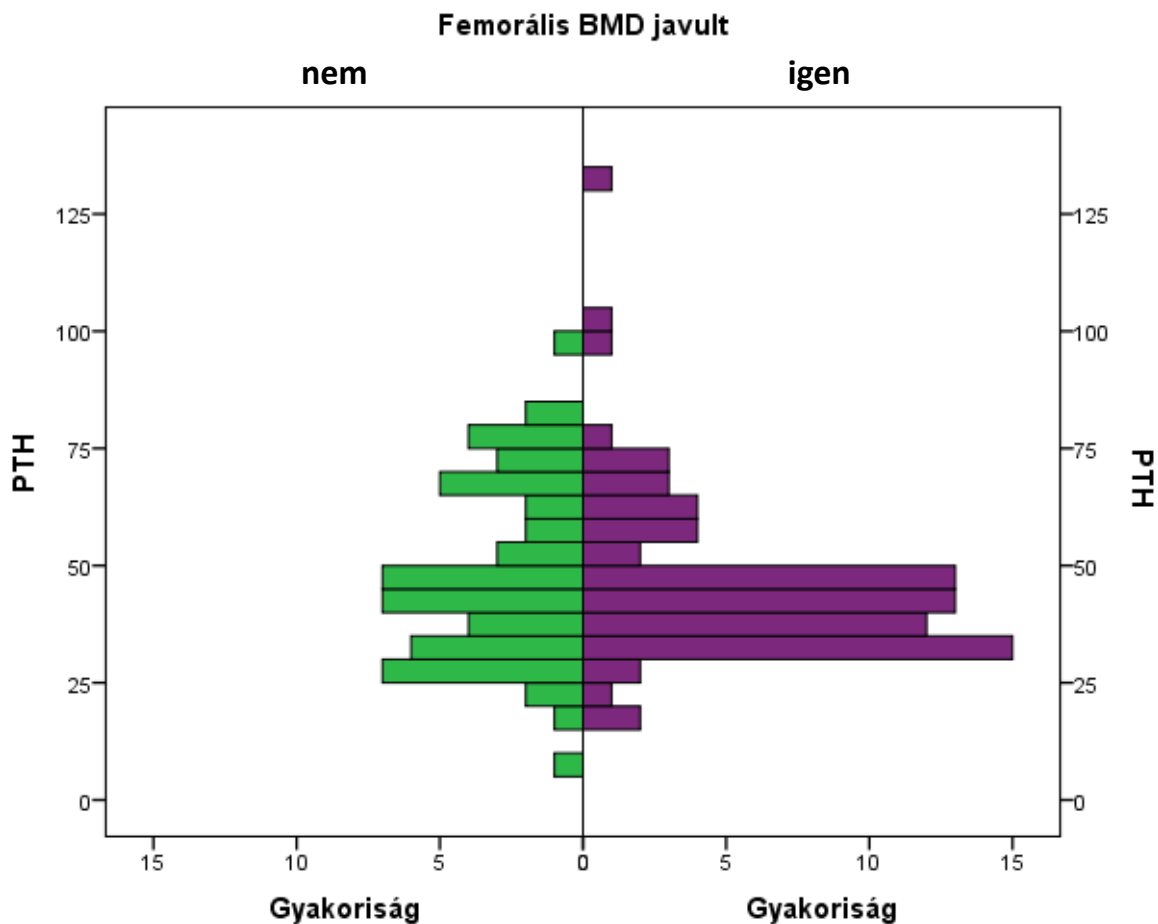
Kerestük a kiindulási PTH szint prognosztikai szempontból optimális határértékét, amely leginkább elválasztja a romló és javuló lumbális csontsűrűségű csoportot. A gyakorisági hisztogram (PTH érték 5 pg/ml egységenkénti bontásban) szerint a lumbális gerincen ez a 60-as pg/ml érték körül van (4.1.4. ábra).



4.1.4. ábra A lumbális gerincen mért csontdenzitás alapján a kezelésre javuló és romló csoportok PTH-értékeinek gyakorisági hisztogramja

A femurnyak esetében a gyakorisági hisztogram a javuló és romló csontsűrűségű csoport között érdemi különbséget nem igazolt (4.1.5. ábra)

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



4.1.5. ábra A femurnyakon mért csontdenzitás alapján a kezelésre javuló és romló csoportok PTH-értékeinek gyakorisági hisztogramja

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

4.2.1 Betegek

A vizsgálatba összesen 72, a Kenézy Kórház Reumatológiai Osztálya ill. a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikája által gondozott beteget vontunk be. A női/férfi arány 40/32, az átlagéletkoruk 58.5 ± 11.6 év volt. Minden beteg anamnézisében szerepelt a psoriasis, a vizsgálat időpontjában 18 betegnek (25%) bőrtünete, 31 betegnek (43%) csak

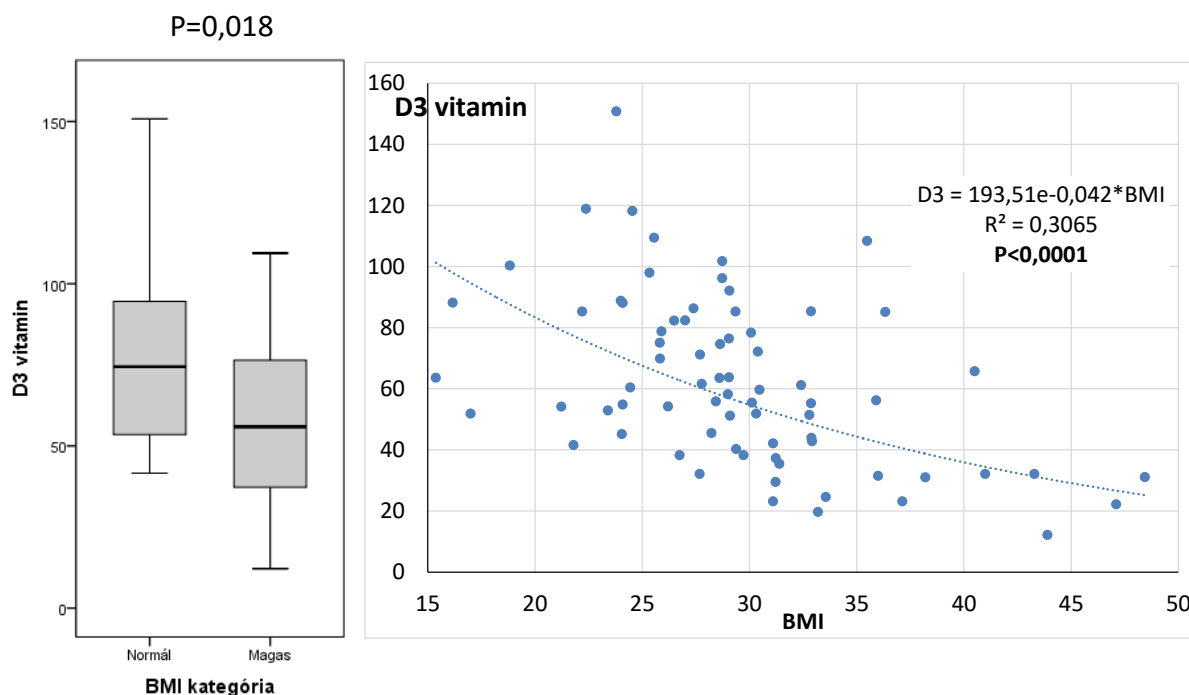
ízületi panasza, 23 betegnek (32%) mind ízületi, mind bőrtünete volt. A betegek átlagos életkora a diagnosis felállításakor 46.4 ± 13.6 év, a vizsgálatba való bevonáskor az átlagos követési idő 142.7 ± 147.7 hónap volt. A bőrtüneteket enyhének tekintettük akkor, ha csak lokális kezelésben részesültek és súlyosnak, ha szisztémás (orális vagy parenterális) gyógyszeres kezelést kaptak. Ennek megfelelően súlyos bőrtünet 34 beteg (47%) anamnézisében szerepel, hajas fejbőr érintettség 54 beteg (73%), a hajlatok érintettsége 34 beteg (47%), köröm érintettség 50 beteg (69.4%) esetén volt észlelhető. A súlyos bőrtünettel rendelkezők személyre szabott kezelésben részesültek, 5 beteg esetén ez biológiai terápiát jelentett (ustekinumab 1 beteg, infliximab 2 beteg, adalimumab 2 beteg). Az arthritis psoriatica 18 betegben axialis, 5 betegben oligoarticularis, 29 betegben polyarticularis típusú volt, 2 betegben distalis interphalangealis (DIP) ízületi érintettség volt észlelhető. A PsA gyógyszeres terápiája axiális és DIP ízületi érintettség esetén non-steroid gyulladáscsökkentők (NSAID-k), oligo- vagy polyartikuláris típusban methotrexat bázisterápiát és időszakos NSAID terápiát foglalta magába, egy oligoartikuláris formában szenvedő beteg részesült biológiai terápiában (golimumab kezelésben). A betegek átlagos BMI értéke 29.08 ± 6.88 kg/m² volt, a túlsúlyos (BMI 25 feletti) betegek száma 43 (60%), ezen belül 19 (24%) beteg BMI értéke 30 feletti volt. A betegek 37.5%-a dohányzott (27 beteg), hypertonia 52 (72%), ISZB 40 (55%), diabetes mellitus 27 (37%), hypercholesterinaemia 40 (55%), perifériás érbetegség 31 (43%) betegnél állt fenn.

4.2.2 A D3 vitamin ellátottság és annak összefüggései

Az optimálisnak tekintett 75 µmol/l-es szérum 25(OH)D3 vitamin szintet véve alapul, 45 betegnél (63%) találtunk inadekvát D3 vitamin ellátottságot, ezek 56%-ának (25 beteg) volt 50 nmol/l alatti a szérum 25(OH)D3 szintje.

A szérumban 25(OH)D3 szint és a BMD között a lépésenkénti lineáris regressziós analízis szerint statisztikailag szignifikáns összefüggést nem találtunk ($P > 0,1$).

A szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje és a BMI között erősen szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($p = 0,018$). A túlsúlyos betegekben ($BMI > 30$) az alsó negyedelő pont értéke 36,34 nmol/l, a median 55,88 nmol/l, a felső negyedelő pont értéke 77,395 nmol/l, míg a normál testsúlyúakban ugyanezek 53,205 nmol/l-nek, 74,43 nmol/l-nek és 97,425 nmol/l-nek adódtak. A szérumban 25(OH)D3 vitamin szintet és a BMI-t folyamatos változóként vizsgálva is szoros negatív korrelációt találtunk ($p < 0,0001$) (4.2.1. ábra).

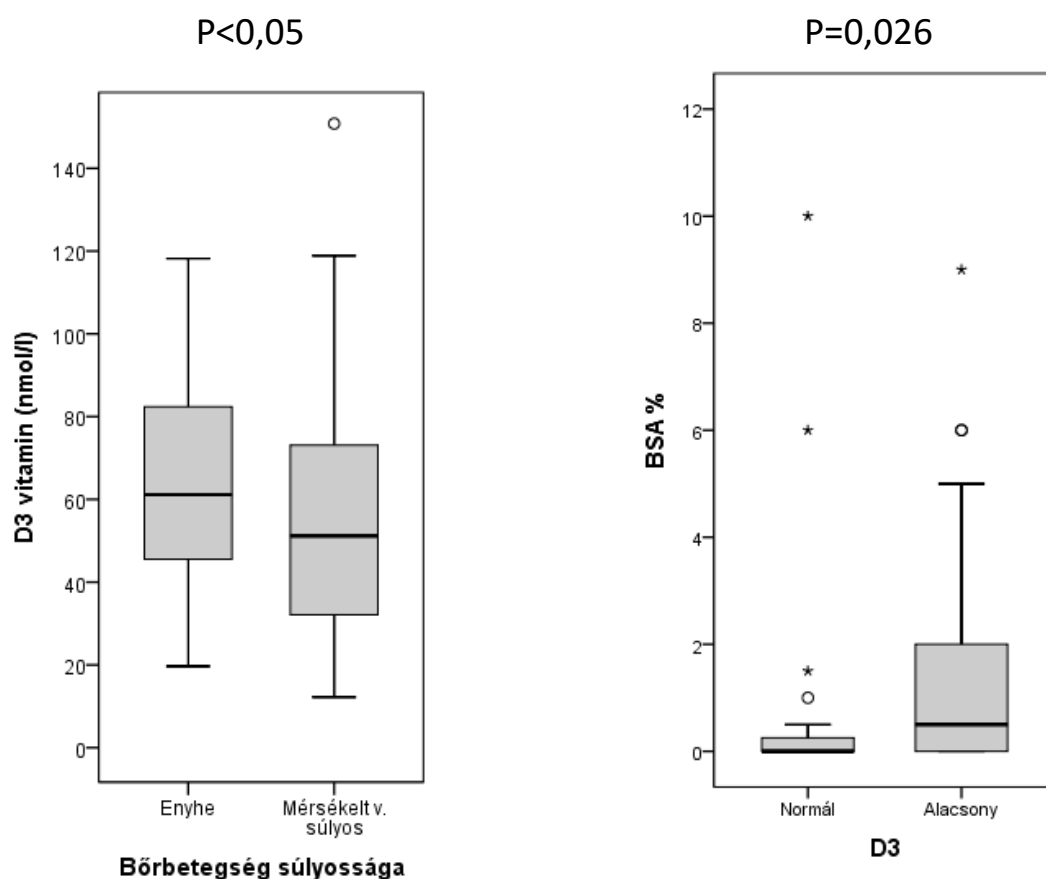


4.2.1. ábra. A testsúly és a D3 vitamin ellátottság szoros negatív korrelációban van egymással

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

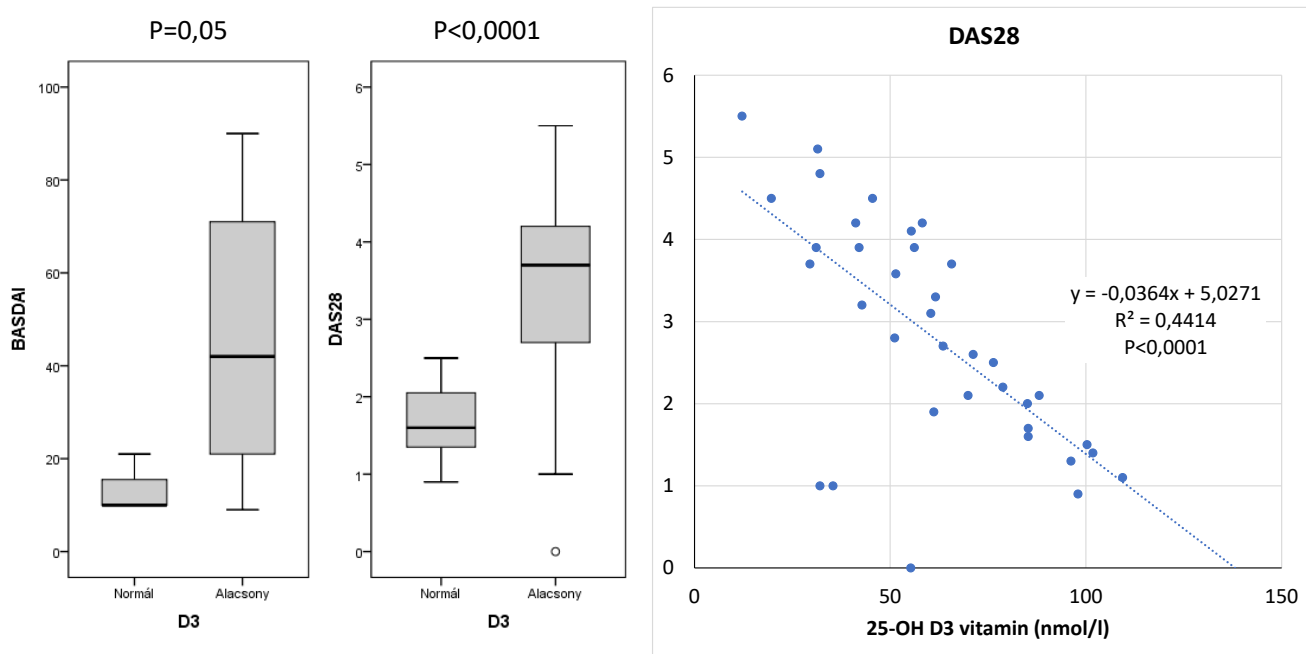
jellemezhető betegcsoportokban sem. A betegség klinikai jellemzői közül több változó is összefüggést mutatott viszont D3 vitamin ellátottsággal.

Azoknak a betegeknek, akiknek a bőrtünetei szisztémás kezelést igényeltek (súlyos psoriasis) a szérumban 25(OH)D3 vitamin szintje szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a csak helyi kezelésre szorulóké (alsó-median-felső negyedelőpontok értékei 32,1 nmol/l-51,19 nmol/l-75,03 nmol/l versus 45,33 nmol/l-61,17 nmol/l-83,75 nmol/l) ($p < 0,05$). Emellett az érintett bőrtérület nagysága (Body Surface Area, BSA) és a D3 ellátottság is negatív korrelációt mutatott ($p = 0,026$), normális 25(OH)D3 szint mellett szignifikánsan kisebb volt az érintett bőrtérület, mint alacsony 25(OH)D3 szint mellett (4.2.2.ábra).



4.2.2 Ábra A D3 vitamin ellátottság összefügg a bőrtünetek súlyosságával és az érintett bőrfelület nagyságával

Az axiális érintettséggel járó PsA alcsoportban az inadekvát (75 nmol/l alatti) 25(OH) D3 vitamin szint esetén magasabbnak találtuk a BASDAI score-t, de ez a különbség a statisztikai szignifikancia határán volt ($p=0,05$), elsősorban tendenciaként volt értékelhető. A polyartikuláris formát jellemző DAS28 aktivitási index viszont igen erős korrelációt mutatott az inadekvát D3 ellátottsággal: az alacsonyabb 25(OH)D3 vitamin szintekhez magasabb DAS28 értékek társultak (4.2.3.ábra).



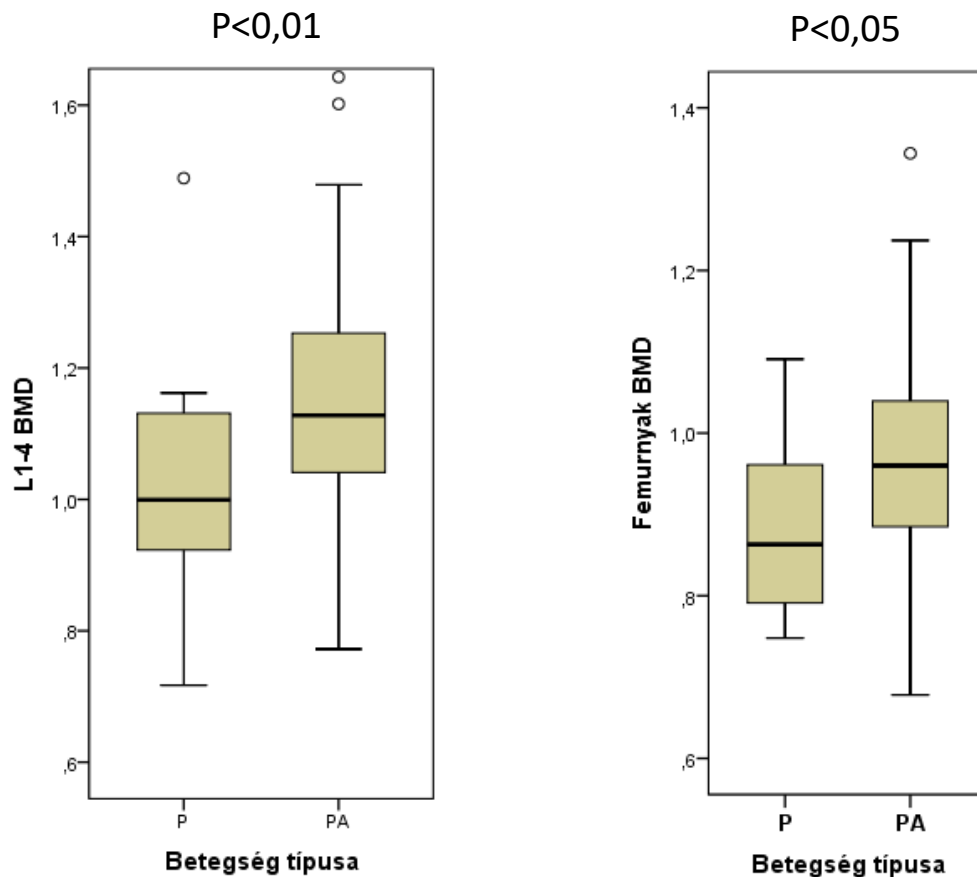
4.2.3. Ábra Az ízületi érintettséget jelző indexek és az inadekvát D3 ellátottság összefüggnek

Hasonló statisztikai analízist nem tudtunk végezni az oligoartikuláris és DIP ízületi érintettséggel járó forma esetén a kis betegszámok miatt.

4.2.3 A BMD és annak összefüggései

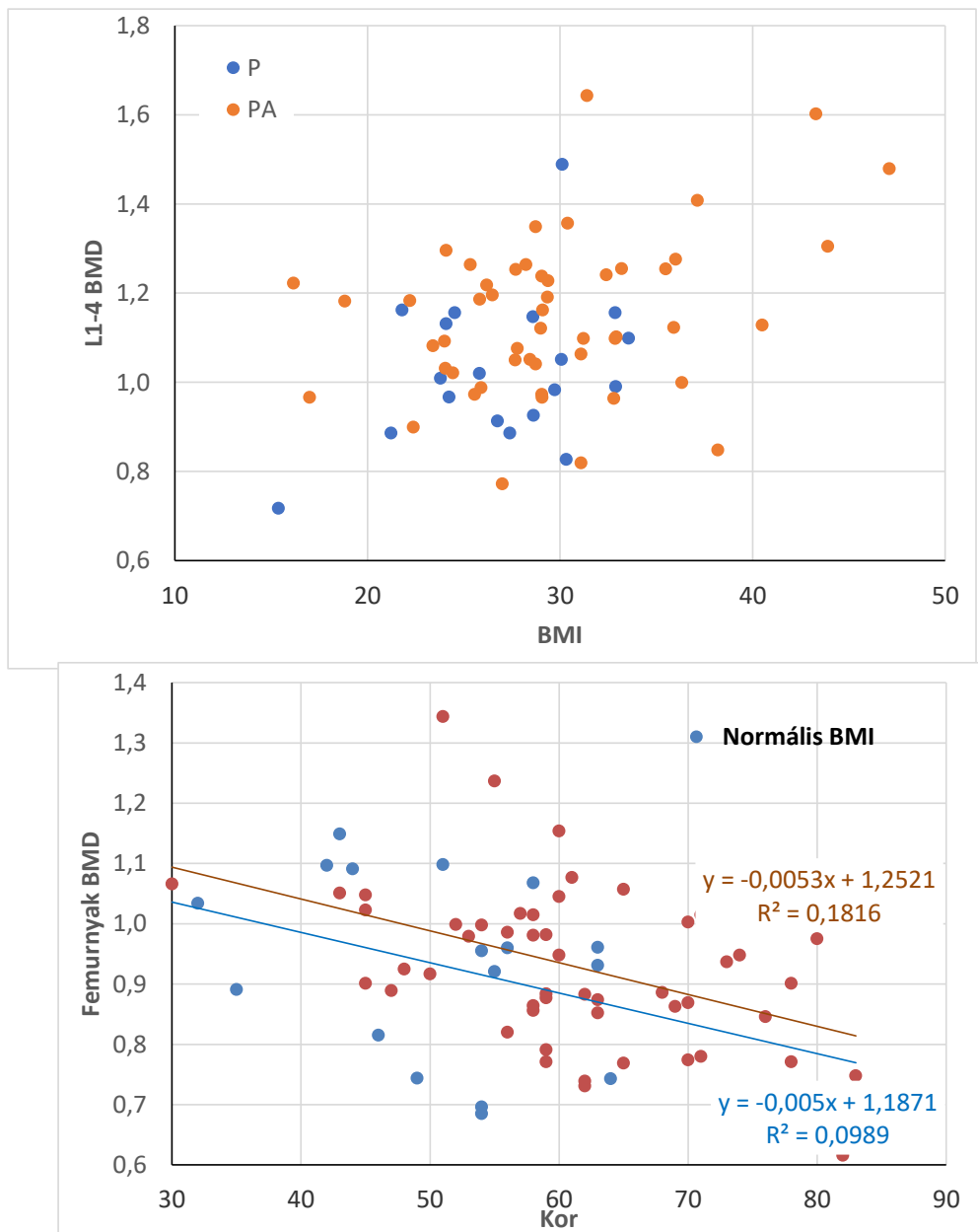
A vizsgált 72 beteg közül csökkent csontdenzitást (T-score < -1- -2,5) 44 esetben (61,1%-ban) észleltünk, 4 esetben (5,5%) ez elérte az osteoporotikus tartományt (T-score < -2,5).

Mind a lumbalis gerincen, mind a femurnyakon AP irányból mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával. A csak bőrtünettől rendelkező betegek (P) csontdenzitása szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét régióban, mint az ízületi gyulladásban vagy ízületi gyulladásban is szenvedő betegeké (PsA). Az ágyéki gerincen ez az összefüggés kifejezettebb volt ($p < 0,01$), de a femurnyak esetében is szignifikánsan magasabbnak találtuk ($p < 0,05$) az arthritises, mint a csak bőrtünettől bíró betegek csontdenzitását. Az ágyéki gerincen mért BMD tekintetében a psoriasisos arthritises betegekben az alsó-median-felső negyedelőpontok értékeit 0,920 g/cm²-0,999 g/cm²-1,135 g/cm²-nek, míg az arthritises populációban 1,036 g/cm²-1,128 g/cm²-1,253 g/cm²-nek találtuk. Ugyanez a femurnyak BMD esetében 0,763 g/cm²-0,869 g/cm²- 0,970 g/cm²-nek illetve 0,862 g/cm²-0,955 g/cm²-1,039 g/cm²-nek adódott (4.2.4. ábra).



4.2.4. Ábra A bőr és ízületi tünettel bíró betegek csontdenzitása jelentősen különbözik

Azt is vizsgáltuk, hogy az életkoron kívül az egyéb klinikai változók (BMI, szérumban 25(OH)D₃ szint, a betegség típusa, a nem) közül melyek befolyásolják legerősebben a betegek csontdenzitását. Azt találtuk, hogy a lumbális gerincen mért BMD korrelált a BMI-vel ($p=0.003$) és a betegség típusa is szignifikánsan befolyásolta azt (az arthritis fennállása ugyanolyan BMI mellett magasabb csontdenzitást eredményezett), ($p=0.015$; 5. ábra), míg az életkor hatása ezeken túl nem jelentős. A femurnyakon mért BMD ezzel szemben legszorosabban (és negatívan) az életkorral korrelált ($p=0.0002$), ezen felül csak a BMI-nek volt szignifikáns (pozitív) hatása a csontdenzitásra ($p=0.015$) (4.2.5. ábra).



4.2.5. Ábra A lumbális gerincen mért BMD-t a BMI-n kívül a betegség típusa (PsA), a femurnyakon mért BMD-t pedig az életkoron kívül a BMI befolyásolta jelentősen pozitív irányban

5 Megbeszélés, az eredmények gyakorlati jelentősége

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

A D3 vitamin deficiencia és az ehhez társult szekunder hyperparathyreosis igen gyakori a fejlett ipari országok idős korú lakosságában, függetlenül a helytől és a földrajzi magasságtól. (23). Ennek populáció szintjén legfőbb oka a fényvédők kiterjedt használata, a bőr pigmentációja (feketék), az öltözködési szokások (Közel-Kelet), a bőrben a D-vitamin szintézisét végző enzimrendszer csökkent aktivitása idős korban illetve a modern táplálkozás (csökkent D3 vitamin bevitel).

A probléma súlyát egyrészt az jelzi, hogy egy Ausztriát, az Egyesült Királyságot és Mexikót felölelő tanulmány szerint, calcium és vitamin D supplementációban Ausztriában a betegek 73%-a, az Egyesült Királyságban a betegek 15%-a, Mexikóban a betegek 12%-a részesül. Ausztriában, ahol a D3 vitamin ingyenes a betegeknek csak 20%-a szedi rendszeresen (81,82). Egyes közlemények adatai szerint az atraumatikus töréssel kórházba került betegek 98%-ának inadekvát 25(OH)D3 vitamin szintje van, melyhez gyakran társul az emelkedett PTH szint és a következményesen fokozott csontvesztés (83,84).

Deane és munkacsoportja a törési esély és a terápiahűség összefüggéseit vizsgálták, eredményeik szerint az osteoporózis talaján kialakult csípőtáji törések rizikója csökkent a D3-vitamin bevitel és az adherencia emelkedésével (85).

Egyre több közlemény szól amellett, hogy a biszfoszfonátokra nem megfelelően reagáló betegekben a „biszfoszfonát rezisztencia” egyik alapvető tényezője az inadekvát (<30ng/ml) 25(OH)D3 vitamin és az ennek következményként magasabb szérum PTH szint (20,21).

Adami és munkatársai vizsgálatai arra mutattak, hogy a D vitaminnal megfelelően ellátott betegek BMD nyeresége minden vizsgált régióban meghaladja a D vitamin hiányos

betegeket, valamint hogy a D3 vitamin hiányos betegek rizikója az új osteoporotikus törésekre 1,77-szer nagyobb mint a D3 vitaminnal megfelelően ellátottaké (86).

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

Vita folyik arról is, hogy D3 hypovitaminózisban érdemes-e egy kezdeti orális D-vitamin telítést (40000-300000 E) végezni az antirezorptív kezelés megkezdése előtt. Von Restorff és mtsai egyszeri 300 000 IU D3 vitamin adásával betegeikben a szérum 25(OH)D3 vitamin szintjének 3 hónapon belüli normalizálását érték el jelentős mellékhatások nélkül (87). Egy másik munkacsoport a szérum PTH szintet normál tartományban tartó 30 ng/ml (75 nmol/l) szérum 25(OH)D3 vitamin szintet tekintve célértéknek, terápiás ajánlást is megfogalmaztak az egyszeri telítő dózisa nézve (88).

Sanders és mtsai (szemben a napi 800-1000 IU D3 vitamin szupplementáció egyértelmű törésredukciót csökkentő hatásával), idős nőbetegekben évi egyszeri megadózisú (500 000 IU) orális D3 vitamin adása mellett az elesések és törések számának növekedését tapasztalták a placebo kapó kontroll csoporttal összehasonlítva (89). A jelenségre magyarázatot egyelőre nem tudtak adni, de a kezdeti magas szérum PTH szint visszaszorításának szükségességét egyik tanulmány sem vonta eddig kétségbe. Az mindenesetre bizonyos, hogy a szérum PTH szint, a D3 vitamin ellátottság illetve a D3 vitamin szupplementáció kérdésköre kiemelkedő jelentőséggel bír az osteológiában. Hogy az antiporotikus terápia elkezdése előtt észlelt magasabb (vizsgálatunk szerint 60 pg/ml feletti) PTH szint a terápia eredményességét befolyásolja az erősen valószínű. Azt illetően, hogy erre

hogyan célszerű reagálni (tartós orális D vitaminpótlás vagy egyszeri nagyobb adag) további, nagy esetszámú vizsgálatok tisztázhatják.

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

A psoriasis és az arthritis psoriatica az immun-mediált kórképek közé tartoznak, melyekre a bőrben és az ízületekben valamint az ízületek körüli struktúrákban zajló abnormális antigén prezentáció és gyulladásos reakció jellemző. Ennek keretében proinflammatorikus cytokinek szabadulnak fel és fejtik ki részben szisztémás, részben lokális hatásaikat (40). Kiemelkedő jelentőséggel bír ezek közül a RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) és a $TNF\alpha$, melyeknek fokozott termelődését mutatták ki psoriasisos betegek perifériás vér T és B sejtjeiben, valamint PsA-ban szenvedő betegek synovialis hártájának sejtjeiben (41). A $TNF\alpha$ és RANKL csontresorpciót fokozó hatása napjainkban már nem kérdéses, olyannyira hogy a RANKL gátlás a denosumab révén az antiporotikus terápia fegyvertárába is bekerült, RA-ban és spondylarthropathiákban pedig a TNF gátlók csontresorpciót csökkentő hatását több tanulmány is igazolta (90). A psoriasisal gyakran társulnak egyéb betegségek (elhízás, hypertonia, hypercholesterinaemia, csökkent glukóz tolerancia, kardiovaszkuláris betegség, dohányzás, depresszió) (91,92), ezen komorbid állapotok egy részének pathogenezisében is feltételezhető a proinflammatorikus cytokinek szerepe (93,94). A psoriasis és a csontdenzitás közötti összefüggést tekintve kevés adattal rendelkezünk és az eddigi vizsgálatok eredményei sem mutatnak feltétlenül egy irányba. Egyes szerzők a psoriasisban illetve PsA-ban szenvedő betegek csontdenzitása, és a bőrtünetek súlyossága között szignifikáns negatív, a szérum osteoprotegerin szint és a csontdenzitás között pozitív korrelációt mutattak ki (95), de sex-specifikus összefüggésre is vannak adataink. Dreier és munkatársai férfi psoriasisos betegek körében szignifikánsan gyakoribbnak találták az osteoporosis előfordulását, mint nem psoriasisos kontroll férfiakon, nők esetén a különbség nem volt szignifikáns (96), más vizsgálók az UV fény kezelésben részesülő postmenopausás nőbetegekben a korban illesztett átlagnál nagyobb csontdenzitást találtak (97), ismét mások a csontdenzitás és a PsA fennállási ideje között találtak negatív összefüggést (98).

Jelen tanulmányunkban először vizsgáltuk psoriasisban és PsA-ban szenvedő magyar betegekben a 25(OH)D3 vitamin ellátottságot, a csontsűrűséget illetve ezek összefüggését az alapbetegség klinikai jellemzőivel. A D vitamin ellátottság, a csontdensitás és a psoriasis/PsA kapcsolatára nézve kevés adat van az irodalomban. Az általunk vizsgált populációban az inadekvát D3 vitamin státusz arányát 63%-nak vagy 56%-nak találtuk attól függően, hogy a normális felső határát 75 nmol/l-nek vagy 50 nmol/l-nél húztuk meg. Vizsgálatunk idején friss adatok még nem álltak rendelkezésre a hazai D3 vitamin statuszt illetően. Bhattoa és munkatársai vizsgálták a magyar 60 év feletti női populáció D3 vitamin statusát 2004-ben. Adataik szerint (a normál limit alsó határát 50 nmol/l-nél meghúzáva) a D3 hypovitaminózis aránya 46,3% volt a tavaszi és 49,4% a nyári hónapokban (67), mindkét számarány alatta van az általunk talált 56%-os aránynak. Vizsgálatunk lezárása óta újabb adatok is napvilágot láttak, mely szerint a hazai lakosság D3 vitamin ellátottsága a téli hónapok végén még ennél is rosszabb lehet (99). Adataink különösen annak fényében érdekesen, hogy az alacsony 25(OH)D3 szint számos betegség aktivitásának fokozódásával jár. Ezek közé tartoznak bizonyos immunmediált gyulladásos kórképek (pl. RA, krónikus gyulladásos bélbetegségek) és több autoimmun kórkép is (p. a kevert kötőszöveti betegség, SLE) (100-103). Saját korábbi kutatásunk szerint a nem differenciált kötőszöveti betegség nagyobb valószínűséggel progrediál definitív autoimmun kórképbe inadekvát D3 vitamin ellátottság esetén (104). Továbbmenve ezen a vonalon, egy közelmúltban publikált metaanalízis adatai szerint nem megfelelő D3 vitamin ellátottság fokozza a PsA-val együtt szintén az immunmediált gyulladásos kórképek közé tartozó spondylitis ankylopoetica (SPA) kialakulására való hajlamot és a betegség aktivitását (105). Szintén saját munkacsoportunk eredményei szólnak amellatt, hogy a D3 vitamin analóg alfacalcidol csökkenti a PsA aktivitását (80). Mindezek mellett évek óta ismert a D3 vitaminnak és analógjainak a psoriasisos bőrre gyakorolt jótékony hatása is (106). Egy kis esetszámú vizsgálat adatai szerint psoriasisban alkalmazott nagy dózisú orális D3 vitamin (telítő dózis) szignifikánsan emelte a szérumban 25(OH)D3 szintet és csökkentette a bőrtünetek súlyosságát immunmediált bőrbetegségekből (vitiligo és psoriasisban) (107). Ezen előzetes adatokkal jó egyezést mutatnak saját eredményeink is, miszerint a közepesen súlyos-súlyos psoriasisos betegek szérumban 25(OH)D3 szintje szignifikánsan alacsonyabb mint a csak lokális terápiát igénylő enyhe bőrtünetekkel rendelkezőké. A PsA axiális formájának aktivitását jelző BASDAI indexet szintén magasabbnak észleltük az inadekvát D3 ellátottságú betegeknél, bár ez a különbség éppen a

szinnifikancia határán mozgott. Másrésről viszont a polyartikuláris típusú PsA betegekben a betegség aktivitása szignifikáns negatív korrelációt mutatott a D3 vitamin statussal, a DAS28 (mely lényegesen kevésbé függ a szubjektív tényezőktől) érték erős negatív összefüggésben volt a 25(OH)D3 szinttel. Eredményeink amellet szólnak, hogy –hasonlóan egyéb immunmediált gyulladásos kórképhez- az inadekvát D3 vitamin státusz fontos szereppel bír a psoriasis és a PsA tüneteinek kialakulásában és azok súlyosságában. Poór és munkatársainak adatai szerint Magyarországon az 50 év feletti populációban az osteoporosis prevalenciája a nők között 32,3%, a férfiak között 23,6% (65). Ennek kissé ellentmondani látszik az általunk vizsgált, durván 58 éves átlagéletkorú betegcsoportban észlelt alacsonyabb, a kornak és nemnek megfelelő átlagot el sem érő osteoporosis arány. Kicsit tovább vizsgálva a kérdést, ez korántsem tekinthető meglepőnek, hiszen számos vizsgálat igazolta már a testtömegnek a BMD-re gyakorolt pozitív hatását, bár ez az összefüggés magasabb BMI tartományban nem lineáris (108,109). Vizsgálataink szerint a BMI erősen befolyásolta mind a lumbális gerinc, mind pedig a femurnyak régiójában mért BMD-t, betegek jelentős részében pedig a kívánatosnál magasabb BMI-t mértünk, ami magasabb csontdenzitással társult.. Szintén a magas átlagos BMI zavaró hatásával magyarázzuk azt is, hogy nem találtunk szignifikáns összefüggést szérum 25(OH)D3 szint és a betegek csontdenzitása között. Az a tény, hogy a BMI és a szérum 25(OH)D3 vitamin szintje betegek esetében fordítottan korrelált, (legalábbis részben) magyarázhatja a D3 hypovitaminózis magas arányát is. Pedreira és munkatársai vizsgálták a BMD és a psoriasis/PsA kapcsolatát és nem találtak érdemi különbséget a csak bőrtünettel illetve az ízületi tünettel is rendelkező betegek csontdenzitásában, bár a PsA betegek zsírszázaléka magasabb volt, mint a csak bőrtünettel rendelkező betegeké, a BMI-ben ennek ellenére nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (110). Jelen vizsgálatunkban mi sem találtunk különbséget a csak psoriasisos és PsA-s betegek testtömeg indexében. Az irodalomban először írtuk le, hogy mind a gerinc mind a combnyak régióban mért BMD összefüggésben volt a betegség típusával, nevezetesen hogy az arthritis psoriaticában szenvedők csontdenzitása szignifikánsan magasabb volt a csak bőrtünettel rendelkező psoriasisos betegeknél. Összességében elmondható, hogy vizsgálatunk volt az első, mely a D3 vitamin status valamint a BMD és a psoriasis/PsA klinikai jellemzői közötti összefüggéseket vizsgálta a magyarországi beteganyagban.

6 Összefoglalás

Az osteoporosis, a D3 vitamin anyagcsere és a PTH szint kapcsolatának vizsgálata során kimutattuk, hogy újonnan diagnosztizált és gondozásba vett involúciós osteoporosisban szenvedő betegek antiporotikus kezelés hatékonysága magasabb PTH szint mellett rosszabb, a szérum PTH szint és a kezelés során elért BMD nyereség negatívan korrelál egymással. Az irodalomban először határoztuk meg azt a szérum PTH szintet (cut-off value), melyet meghaladó érték csökkenti a biszfoszfonát terápia hatékonyságát. Eredményeink alapján a 60 pmol/l feletti szérum PTH szint negatív prediktív értékkel bír a biszfoszfonát terápia hatékonyságára nézve. Az osteoporosisos betegek szérum PTH szintjének rutinszerű meghatározását illetően az álláspontok megoszlanak. Tekintve azonban, hogy 60pg/ml feletti PTH szint mellett a biszfoszfonát terápia hatékonysága eredményeink szerint csökken, a biszfoszfonát kezelés elindítása előtt a D3 vitamin státusz és a PTH szint meghatározása szóbajön. Magasabb (60pg/ml feletti) PTH szint esetén megfontolandó a D3 vitamin raktárak feltöltése egyszeri telítő dózissal vagy tartós emelt orális terápiával.

Psoriasisban/arthritis psoriaticaban szenvedő betegekben az inadekvát D3 ellátottság prevalenciája kifejezetten magas volt, a betegek csont denzitása nem volt alacsonyabb, mint a kornak és nemnek megfelelő magyar átlag. Statisztikailag szignifikáns negatív korrelációt találtunk a szérum 25(OH)D3 szintje és a bőrtünetek súlyossága valamint a BMI között. A PsA aktivitását (akár a BASDAI akár a DAS28 indexek vesszük számításba) magasabbnak találtuk az inadekvát D3 vitamin statusú betegekben. A PsA-ban szenvedő betegek csontdenzitása szignifikánsan magasabb volt mint a csak bőrtünettel rendelkező betegeké, a jelenségre egyelőre nem tudunk magyarázattal szolgálni. A komorbiditások aránya betegeink körében messze meghaladja a populációs átlagot.. Eredményeink felhívják a figyelmet a psoriasisos/PsA-s betegek D3 vitamin ellátottságának, a D3 vitamin status rendszeres rutinszerű monitorozásának és a komorbiditások irányában való rendszeres szűrővizsgálatok fontosságára. Ezek alapján megfontolandó a suboptimális D3 vitamin ellátottságú betegek rutinszerű D3 vitamin pótlásának beépítése a betegek gondozásának napi gyakorlatába.

Summary

In our first work we examined the impact of secondary hyperparathyroidism on the efficacy of antiresorptive therapy. The elevated PTH level decreased the effectivity of treatment in newly diagnosed osteoporotic patients, the serum PTH level and the relative change in BMD during treatment correlated negatively. We first determined a potential harmful cut off value for PTH, above which the effectivity of bisphosphonate therapy is decreased. Our results suggested that negative effects on bone might be expected above a PTH level of 60 pg/mL. There are different opinions on the routine measurement of PTH level before bisphosphonate treatment is initiated. On the basis of our results, we believe it would be important to determine PTH and D3 vitamin levels before bisphosphonate treatment is initiated. In case of elevated PTH level (above 60pg/ml) an initial, oral loading dose of Vitamin D3 is justified before initiating anti-resorptive therapy.

In our second study we studied the vitamin D3 level and bone mass density in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Although the prevalence of inadequate vitamin D3 status was extremely high among our patients, the proportion of subjects with low BMD values was similar to that seen in the general population. We found an inverse correlation between the serum level of vitamin 25(OH)D3 and body mass index, as well as between the former and the severity of skin involvement. The activity of PsA was significantly higher in patients with inadequate vitamin D3 status. BMD was significantly higher in patients with PA than in patients with skin involvement only. This phenomenon remains unexplained for the moment. Higher prevalence of co-morbidities were found compared to general population. The findings of our study draw attention to the importance of vitamin D3 status, as well as of its regular and routine monitoring in patients with psoriasis or PA, and stress the significance of screening for comorbidities. Making vitamin D3 supplementation a standard intervention in the follow-up care of this patient population should also be considered.

7 Irodalomjegyzék

7.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J., McCloskey E.V., Jönsson B., Kanis J.A. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos 2013; 8:136-161.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy: JAMA, 2001;285:785-95.
3. Poór G, Kiss C, Szilágyi M, Mituszova M, O'Neill TW, Felsenberg és mtsai.. A csigolyadeformitás prevalenciája hazánkban: Az Európai Vertebrális Osteoporosis Study. Orv Hetil 1997; 42:2647-52.
4. Lakatos Péter, Takács István, Szekeres László, Poór Gyula és a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium a korral járó és a kortikoszteroidok indukálta Osteoporosis diagnosztikus és terápiás protokollja – 2011
5. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone. 1999; 25: 97-106.
6. Benford HL, Frith JC. Auriola S et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. Mol Pharmacol 1999. 56. 131-140.
7. Somogyi P, Keszthelyi P, Gaál J. Biszfoszfónátok alkalmazása nem osteoporotikus eredetű ortopédiai és reumatológiai betegségekben Osteológiai Közlemények 2011/1 1-5.
8. Gaál J: Izomerő növelés és törésrizikó csökkentés: az aktivált D3 vitamin pótlás előnyei az időskori osteoporosis kezelésében Osteológiai Közlemények 2015/3-4:61-65.

9. Lakatos P, Speer G, Dombai P, Zajzon G, et al. A Ca-Intake.hu vizsgálat eredményei. Az osteoporosis bázisterápiájának részeként alkalmazott kalciumpótlás több, mint rutinlépés. LAM KID 2011;1(3):29-36.
10. Lakatos, P.: Az osteoporosis diagnosztikája és gyógyszeres kezelése. Orv Hetil 2003, 144, 1373-1379.
11. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. Curr Med Res Opin 2007 Aug;23(8):1939-44.
12. Horváth Cs, Novothny Gy, Mészáros Sz, Lakatos P, Szűcs J. A D-vitamin-hiány szerepe a gondozóintézetben ápoltság betegek osteopeniájában. Ca és Csont 1998;1:S10-16.
13. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. Osteoporos Int. 2004 Jun;15(6):447-51.
14. Sebba AI. Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. Clin Ther. 2008 Mar;30(3):443-52.
15. Barone A, Giusti A, Pioli G, Girasole G, Razzano M, Pizzonia M, Palummeri E, Bianchi G. (2007) Secondary Hyperparathyroidism Due to Hypovitaminosis D Affects Bone Mineral Density Response to Alendronate in Elderly Women with Osteoporosis: A Randomised Controlled Trial. J Am Geriatr Soc 55: 752 – 757
16. Joshua F, Epstein M, Major G. Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. Arthritis Rheum. 2003 Aug;48(8):2321-3.
17. Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO, Retallack RW, Will RK, Prince RL et al. Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another. J Bone Miner Res. 1999 Oct;14 Suppl 2:79-84.
18. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. J Bone Miner Res. 2006 Dec;21 Suppl 2:P94-8.

19. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2005 Mar;76(3):176-86.
20. Gaál J, Bender T, Varga J, Horváth I, Kiss J, Somogyi P, Surányi P: Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a one-year, open follow-up study. *Rheumatol Int* 2009; 30:25-31.
21. Barone A, Giusti A, Pioli G. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in the elderly: risk factors for hip fracture or markers of frailty? *Osteoporos Int*. 2007 Nov;18(11):1561-2.
22. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J Rheumatol Suppl*. 2005 Sep;76:33-40.
23. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA et al. Vitamine D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4125-30.
24. von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1721-6.
25. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005 Nov 9;294(18):2336-41.
26. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439-43.
27. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-95.

28. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 3:S29-39.
29. Gladman D, et al. Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Mar;15(3):316.
30. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55-78.
31. Taylor W, Helliwell P, Gladman D, et al. A validation of current classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis – preliminary results of the CASPAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl 3):107.
32. Kaipiainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1289.
33. Gladman D, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:ii14.
34. Gladman D, et al. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994 May;(2):379–94.
35. Love TJ, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1273–7.
36. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233–239.
37. Gladman DD, Farewell VT, Pellett F, Schentag C, Rahman P. HLA is a candidate region for psoriatic arthritis. Evidence for excessive HLA sharing in sibling pairs. *Hum Immunol.* 2003;64:887-9.
38. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13:586-92.
39. Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 406-412.

40. Veale D, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;65(suppl 2):ii26-ii29.
41. Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997;137:851–5.
42. Fearon U, Reece R, Smith J, et al. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:619–21.
43. Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R, Lebwohl M. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001;116:713–20.
44. Fearon U, Griosios K, Fraser A, Reece R, Emery P, Jones PF, et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:260–8.
45. Creamer D, Sullivan D, Bicknell R, Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis* 2002;5:231–6.
46. Veale DJ, Farrell M, Fitzgerald O. Mechanism of joint sparing in a patient with unilateral psoriatic arthritis and a longstanding hemiplegia. *Br J Rheumatol* 1993;32:413–16.
47. Mulherin D, Bresnihan B, FitzGerald O. Digital denervation associated with absence of nail and distal interphalangeal joint involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1211–12.
48. Lawry M.: Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther.* 2007;20:60-67.
49. McGonagle D, Tan L.A., Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease is psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann. Rheum. Dis.* (2008) 67, 1-4.

50. Mease P. TNF alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:755-8.
51. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today* 1995;16:145–9.
52. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights.* 2014 Jan 22;5(1):9-19.
53. Laloux L, Voisin MC, Allain J, Martin N, Kerboull L, Chevalier X, et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:316–21
54. Costello P, Bresnihan B, O’Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1117–24.
55. Paukkonen R, Naukarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8+ T cells and CD11c+ macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992;284:375–9.
56. Nickoloff BJ, Bonish B, Huang BB, Porcelli SA. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci* 2000;24:212–25.
57. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *Br J Dermatol* 1995;132:32–8.
58. Szegedi, A., Kiss, F., Gaál J.: Psoriasis napjainkban. *LAM.*, 2008; 18 (2):103-110.
59. Neimann, A.L., Shin, D.B., Wang, X., et al.: Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 55(5):829-835.
60. Brauchli, Y.B., Jick, S.S., Miret, M., et al.: Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J. Invest. Dermatol.*, 2009; 129: 2604-2612.

61. Richards, H.L., Fortune, D.G., Weidmann. A., et al.: Detection of psychological distress in patients with psoriasis: low consensus between dermatologist and patient. *Br. J. Dermatol.*, 2004; 151(6):1227-1233.
62. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, Ruiz JC, Naranjo-Sintes R, Zubiaur M, Sancho J, Buendía-Eisman A. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2012 May-Jun;22(3):337-44.
63. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Raya-Álvarez E, Arias-Santiago S. Vitamin D insufficiency is associated with higher carotid intima-media thickness in psoriatic patients. *Eur J Dermatol.* 2014 Jan-Feb;24(1):53-62
64. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.*, 2001; 285:785-795.
65. Poór, G.: Osteoporosis care in Hungary. *Bull. World. Health. Organ.* 1999; 77(5):429-430.
66. Horváth, Cs., Novothny, Gy., Mészáros, Sz., et al.: A D-vitamin-hiány szerepe a gondozóintézetben ápoltság betegek osteopeniájában. *Ca és Csont.*, 1998;1:S10-16.
67. Bhattoa, H.P., Bettembuk, P., Ganacharya, S., et al: Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos. Int.*, 2004; 15(6):447-451.
68. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Rodriguez-Moreno J, Roig-Escofet D. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999 Oct;66(10):457-61.
69. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011 Feb 7;13(1):R16
70. Osancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Mellström D, Wennberg AM, Hulthén L, Krogstad AL. Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal

women with psoriasis treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(3):240-6.

71. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, Filipponi P, Marcolongo R. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):138-43.
72. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016 May;32(3):153-60.
73. Morimoto S, Yoshikawa K, Fukuo K, Shiraishi T, Koh E, Imanaka S, Kitano S, Ogihara T. Inverse relation between severity of psoriasis and serum 1,25-dihydroxy-vitamin D level. *J Dermatol Sci.* 1990 Jul;1(4):277-82.
74. P. Gisondi; M. Rossini; A. Di Cesare; L. Idolazzi; S. Farina, G. Beltrami; K. Peris; G. Girolomon Vitamin D Status in Patients With Chronic Plaque Psoriasis *Br J Dermatol.* 2012;166(3):505-510.
75. Mattozzi C, Paolino G, Salvi M, Macaluso L, Luci C, Morrone S, Calvieri S, Richetta AG. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 May;20(9):1675-9
76. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Nov;67(5):931-8.
77. Grazio S, Naglić DB, Anić B, Grubišić F, Bobek D, Bakula M, Kavanagh HS, Kuna AT, Cvijetić S. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *Am J Med Sci.* 2015 Jan;349(1):46-9
78. Touma Z, Eder L, Zisman D, Feld J, Chandran V, Rosen CF, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Oct;63(10):1440-7.

79. Thivolet J, Martin-Bourret V. Treatment of psoriasis by oral calcitriol. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121:252.
80. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, Aleksza M, Kiss J, Horváth I, Horkay E, Nagy G, Szegedi A. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy. Results of an open, follow up pilote study. *Acta Dermato Venerol* 2009; 2:140-144
81. Resch H, Walliser J, Phillips S, Wehren LE, Sen SS. Physician and patient perceptions on the use of vitamin D and calcium in osteoporosis treatment: a European and Latin American perspective. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(6):1227–1237.
82. Castelo-Branco C, Cortés X, Ferrer M. UNICAD study investigators. Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric.* 2010;13(6):578–584.
83. Gallacher SJ, McQuillian C, Harkness M, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Scottish adults with non-vertebral fragility fractures. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1355–61;
84. Heaney RP: Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int* 2000;11:553–55.
85. Deane A, Constancio L, Fogelman I, Hampson G. The impact of vitamin D status on changes in bone mineral density during treatment with bisphosphonates and after discontinuation following long-term use in post-menopausal osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;10(8):3.
86. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2009;20(2):239–244.
87. von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone.* 2009;45(4):747–749.

88. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):805–811.
89. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;12;303(18):1815-1822.
90. Barnabe, C., Hanley, D.A. :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.
91. Augustin, M., Reich, K., Glaeske G., et al.: Comorbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta. Derm. Venereol.*, 2010; 90:147-151
92. Langan, S.M., Seminara, N.M., Shin D.B., et al.: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J. Invest. Dermatol.*, 2012; 132:556-562
93. Gasparyan, A.Y.: Cardiovascular Risk and Inflammation: Pathophysiological Mechanisms, Drug Design, and Targets. *Curr. Pharm. Des.* 2012; (18) 11:1447-1449.
94. Szekanecz, Z., Kerekes, G., Soltész, P.: Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5, 677–684.
95. Attia, E.A., Khafagy, A., Abdel-Raheem, S., et al.: Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int. J. Dermatol.*, 2011; 50(1):30-35.
96. Dreier, J., Weitzman, D., Cohen, A.D.: Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J. Invest. Dermatol.*, 2009; 129: 1643-1649.
97. Osancevic, A., Landin-Wilhelmsen, K., Larkö, O., et al.: Risk factors for osteoporosis and bone status in postmenopausal women with psoriasis treated with UVB therapy. *Acta. Derm. Venereol.*, 2008;88(3):240-246.

98. Borman, P., Babaoğlu, S., Gur, G., et al.: Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(4):443-7.
99. Szabó, B., Tabák, Á.G., Toldy, E., et al.: The role of serum total and free 25-hydroxyvitamin D and PTH values in defining vitamin D status at the end of winter: a representative survey. *J Bone Miner Metab.* 2015 Dec 10. [Epub ahead of print]
100. Cutolo, M.: Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2006; 24:702-704.
101. Holt, P.R., Arber, N., Halmos, B., et al.: Colonic epithelial cell proliferation decreases with increasing levels of serum 25-hydroxy vitamin D. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2002; 11(1), 113-119.
102. Hajas, A., Sandor, J., Csathy, L., Vitamin D insufficiency in a large MCTD population. *Autoimmun. Rev.*, 2011;10(6):317-324.
103. Cutolo, M., Otsa, K.: Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*, 2008; 17(1):6-10.
104. Zöld, É., Szodoray, P., Gaál, J., et al.: Vitamin D deficiency in Undifferentiated Connective Tissue Disease. *Arthritis. Res. Ther.* 2008; 10:R123
105. Zhao, S., Duffield, S.J., Moots, R.J., Goodson, N.J.: Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1595–1603.
106. Tremezaygues, L., Reichrath, J.: Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol* 2011; 3(3): 180–186.
107. Finamor, D.C., Sinigaglia-Coimbra, R., Neves, L.C., et al.: A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 222–234.

108. Felson, D.T., Zhang, Y., Hannan, M.T., Anderson, J.J.: Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567–573.
109. Gnudi, S., Sitta, E., Lisi, L.: Relationship of body mass index with main limb fragility fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 479–484.
110. Pedreira, P.G., Pinheiro, M.M., Szejnfeld, V.L.: Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(1): R16.

7.2 A Kenézy Élettudományi Könyvtár által ellenőrzött közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kincse, G.**, Bhattoa, H. P., Herédi, E., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., Gaál, J.: Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis.
J. Dermatol. 42 (7), 679-684, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/doi: 10.1111/1346-8138.12876>
IF: 1.577
2. **Kincse, G.**, Varga, J., Somogyi, P., Szodoray, P., Surányi, P., Gaál, J.: The impact of secondary hyperparathyroidism on the efficacy of antiresorptive therapy.
BMC Musculoskelet. Disord. 13 (1), 244-249, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-244>
IF: 1.875





További közlemények

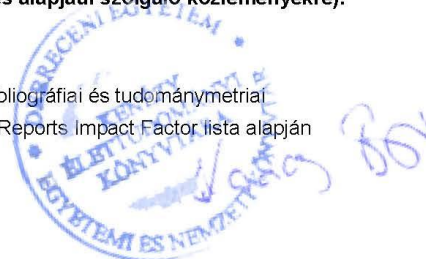
3. Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., **Kincse, G.**, Zeher, M., Szegedi, A., Gaál, J.: Subclinical cardiovascular disease and its improvement after long-term TNF-[alfa] inhibitor therapy in severe psoriatic patients.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 30 (9), 1531-1536, 2016.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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,69

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

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

Debrecen, 2017.01.24.



8 Tárgyszavak jegyzéke

osteoporosis, D3 vitamin, hyperparathyreosis, arthritis psoriatica, PTH

Keywords

osteoporosis, vitamin D3, hyperparathyroidism, psoriatic arthritis, PTH

9 Köszönetnyilvánítás

Legelőször is köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Gaál János Tanár Úrnak, aki magas szintű elméleti tudásával és tanácsaival segítette munkámat.

Hálás vagyok Dr. Surányi Péter Tanár Úrnak, aki lehetővé tette és mindig támogatta munkám elvégzését a Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztályán.

Külön hálás köszönet illeti Dr. Varga József Tanár Urat, aki a statisztikai vizsgálatok tervezésében, elvégzésében, az adatok elemzésében értékes, bartáti és önzetlen segítséget nyújtott.

Köszöneteltartozom Dr. Bhattoa Harjit Pál Adjunktus Úrnak a Klinikai Laboratóriumi Medicina Intézetből a szérum 25(OH)D3 meghatározások elvégzéséért.

Végezetül köszönöm családomnak, férjemnek és gyemekeimnek hogy munkámban mindvégig támogattak és megteremtették a megfelelő és nélkülözhetetlen családi hátteret.

10 Függelék