

Tisztelt Professor Úr!

Megköszönöm, hogy a téma kiváló ismerőjeként elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, hogy munkámat mélyrehatóan tanulmányozta és véleményezte. Bírálatában megfogalmazott kérdések és a kritikai megjegyzések lehetőséget adtak számomra, hogy a munkámat külső szakértő nézőpontjából is lássam és jövőbeli kutatási terveimet velük kiegészítsem. Köszönöm, hogy összesítve munkámat nyilvános védésre alkalmasnak találta. Kérdéseire sorrendjükben válaszolok.

1. A csontmarker epidemiológiai (postmenopausalis) vizsgálatban a nőket eleve a csontsűrűségmérésre beutaltak közül választották ki, a férfiakat viszont a teljes népesség körében aktívan gyűjtötték, kampányszerűen, pl. betegtoborzó plakát, stb. A szerző korrektül diszkutálja a HunMen vizsgálat beválasztási metodikájának egyes korlátait, de kérdésem, hogy véleménye szerint a postmenopausalis és férfi kohorsz beválasztási körülmények különbözősége befolyásolhatta-e a férfi és női populáció eredményei között egyes különbségeket?

Mindkét tanulmányban csak azon alanyok eredményeit használtuk a végső statisztikai elemzésben akik megfeleltek az előre megfogalmazott besorolási kritériumoknak, valamint akik esetében nem állt fenn kizárási kritérium. Továbbá fontosnak gondolom részletezni a toborzási sémát, és az tanulmányi eredmény értékelése során. Az előre lefektetett protokollokhoz való ragaszkodás esetén is előfordulhat, hogy különböző klinikai tanulmányokhoz némileg eltérő beválasztási módszert kell választanunk. Ebből természetesen az eredményeket is befolyásoló különbségek következhetnek.

2. A 9. táblázatból kimaradtak a szignifikancia értékek.

Köszönöm szépen az észrevételt.

3. A BMD értékek mind a postmenopausalis, mind a HunMen csoportban szignifikáns fluktuációt mutattak az évszakok során. A szerző véleménye és irodalmi adatok alapján elképzelhető-e, hogy a csontdenzitás olyan gyorsan, az évszakok változását követve ingadozik, vagy a vizsgálat metodikája befolyásolta indirekt tényezőkön át a kapott szignifikáns fluktuációt?

A jelenséget több közleményben is leírták [Aitken JM et al. Nature 1973;241:59–60., Krolner B. Calcif Tissue Int 1983;35:145–147., Dawson-Hughes B et al. Ann Intern Med 1991;115:505–512., Rico H et al. Calcif Tissue Int 1994;54:385–388., Rosen CJ et al. Bone Miner 1994;25:83–92., Storm D et al. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3817–3825., Rapuri PB et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2024–2032.], azonban vannak akik nem tudtak a saját tanulmányaikban reprodukálni ezt a jelenséget [Overgaard K et al. Bone 1988;9:285–288., Vanderschueren D et al. Calcif Tissue Int 1991;49:84–89., Tsai KS et al. Bone 1997;20:371–374.]. Bár többen statisztikailag szignifikánsnak írták le a ingadozást, fontos a módszer (DXA) mérési bizonytalságával együtt értékelni a változások szignifikanciáját.

4. Mi lehet a magyarázata annak, hogy a D hypovitaminosis szignifikánsan korrelál a FRAX index értékével? Hiszen az index jellemzően statikus értékeket tartalmaz, melyek az aktuális D-vitamin ellátottsággal nem hozhatók általában közvetlen kapcsolatba. Indirekt összefüggések (pl. az indexben szereplő korábbi törés, secunder osteoporosis, rheumatoid arthritis) állhatnak-e a háttérben vagy más mechanizmus?

A FRAX algoritmus femurnyak BMD értéken kívül 11 egyéb adatot is értékel és a végső FRAX érték ezen tényezők összegzéséből származik populáció-specifikus módon. A FRAX értékekkel talált összefüggés a benne foglalt 12, különböző mértékben súlyozott paraméterrel talált összefüggés.

5. A fenti megfontolások alapján mi lehet a magyarázata a FRAX érték és az évszakok közötti korrelációnak a HunMen kohorszban?

A FRAX mozgó elemei közül a FN BMD irodalmi adatok és saját vizsgálataink szerint is szezonális változást mutat, téli-tavaszi mélyponttal. Ennek a jelenségnek háttérében a 25OHD vérszintek évszaki változása állhat (pl. a 92. old. 11. táblázatában látható), esetleg életmódbeli tényezők (táplálkozás) változása csontanyagcsere-következményekkel. További tényező lehet a testsúly változásából adódó BMI fluktuáció. Ez utóbbi vizsgálatáról nincs irodalmi adatom.

6. HunMen vizsgálatban az alacsony LS BMD-jű betegekben mindegyik csontanyagcsere-marker szintje alapján fokozott csont turnover volt a normál LS BMD-jűekhez képest, míg az FS BMD vonatkozásában nem volt semmi különbség a két csoport között. Mi a szerző véleménye, lehetséges-e, hogy erősebben korrelálnak a csontanyagcsere markerek az axialis csontsűrűséggel, mint a femurnyakéval? Esetleg, mivel a postmenopausalis kohorszban nem volt hasonló eltérés, ez a férfiakra jellemzőbb jelenség lehet?

A vérmintákból mért csontmarkerszintek az egész csontvázra vonatkozóan és nem lokálisan adnak képet a csontreszorpcióról és a csontformációról. A postmenopausalis kohorszban nem történt T-score szerinti alcsoportok összehasonlítása, így erről nem áll rendelkezésre adat. Egyébként a trabekuláris csontállomány metabolikus aktivitása ismertén erőteljesebb, mint a kortikálisé. Az axialis csontok magasabb a trabekuláris állomány-aránya, ez tükröződhet a BMD-értékekben.

7. A sclerostin ellenes antitestekkel kapcsolatban jelenleg már több mint 10 éves irodalmi hivatkozásokat említ (138, 139), azóta már számos későbbi tanulmány, fázis III. Vizsgálat is publikálásra került, ill. törzskönyvezés után közlemények is vannak már, pontosabb lett volna ezekre történő hivatkozást is beilleszteni.

Köszönöm szépen, valóban nem került említésre a III. fázisú vizsgálat és a készítmény forgalomba hozatala.

8. Ahogy a szerző röviden taglalja is, némileg váratlan eredmény, hogy a sclerostin szint nem korrelál a BMD-vel többváltozós modellben, ill. az LS BMD-vel és FN BMD-vel egyváltozós modellben egyenes arányosságot mutatott, valamint normál LS BMD esetén a sclerostin szint magasabb volt, mint a csökkent BMD-jű csoportban. Tekintve, hogy a csontképződés negatívan befolyásoló vegyületről van szó, elméletileg akár inverz korrelációt is várhattunk volna? Kérem, a dolgozatban írtaknál kicsit bővebben diszkutálja a szerző, mi lehet ennek a látszólagos ellentmondásnak az oka? Esetleg nem a sclerostin termelésben, hanem a sejtek sclerostinra történő válaszában lehet az eltérés egyik oka osteoporosis esetén? Van-e irodalmi adat, hogy a gerinc illetve a combnyak területén eltérő biológiai reakció állhat fenn a sclerostinra történő reagálásban?

Tudván, hogy a szklerosztint csaknem kizárólag az oszteociták képezik, és hatásos gátlói a csontépítésnek, a BMD és a szklerosztin szintek között inverz kapcsolat feltételezhető. Leleteink, összhangban legalább két másik közléssel [145,146], és az ellenkezőjét sugallják, vagyis a magasabb BMD emelkedett szklerosztin szintekkel társul.

A jelenség oka nem ismert, Cejka és mtsai [564] szerint a nagyobb csonttömeg több oszteocitát tartalmaz, ezért magasabb a szklerosztin-szint. Továbbá, a veseműködés növekvő életkorral bekövetkező hanyatlása fontos tényező lehet az idős férfiak emelkedett szérumszklerosztin-szintjeinek létrejöttében.

A csontszövet anyagcsere-folyamataiban betöltött szerepét ezért talán legjobban a csont mikrokörnyezetében végzett szklerosztin-mérésekkel lehetne megismerni.

Nem ismerek olyan irodalmi adat, hogy a gerinc illetve a combnyak területén eltérő biológiai reakció állhat fenn a szklerosztinra történő reagálásban.

9. Ugyan a szerző részletesen taglalja az OPG és RANKL szintek és az életkor ill. csontdenzitás kapcsolatát vizsgáló tanulmányok eredményeit, ellentmondásait, de megkérdezem, hogy véleménye szerint mi lehet a biológiai háttere annak, hogy alacsony RANKL (csontrezorptív vegyület) és magas OPG (csontrezorpciót gátló vegyület) szintek fordulnak elő idősödőkben a középkorúakhoz képest, illetve alacsony BMD-jű betegekben normális BMD-jű személyekhez képest?

Vizsgálati eredményeink igazolták, hogy a szérumszklerosztin szintek növekszenek, a sRANKL/OPG hányados pedig csökken az életkor növekedésével egészséges, 50 évnél idősebb férfiakban. Az OPG szintek és életkor kapcsolatáról bemutatott megállapításaink összhangban vannak több, mint 10 más szerzőével [119-121,122,124,126-131]. A különböző befolyásoló tényezők kapcsolatában egyedüli az OPG és életkor közötti pozitív korreláció, amelyre vonatkozóan napjainkig a különböző tanulmányok szerzői egyetértésre jutottak. Tudván, hogy az OPG messenger ribonukleinsav (mRNS) számos szerv szöveteiben expresszálódik, köztük a tüdőben, vesében és szívben, a keringő OPG-szint számos forrásból jön létre. A csontszövet anyagcsere-folyamataiban betöltött szerepét ezért legjobban a csont mikrokörnyezetében végzett OPG-mérésekkel lehetne megismerni. Bár különbséget találtunk a két életkor szerinti csoport között, az életkor és a sRANKL szint közötti korreláció hiányzott, mely összhangban van 6 munkacsoport által korábban közöltekkel [123-125,127,128,130].

10. Az SLE-s tanulmány során a fő kérdés véleményem szerint, hogy a postmenopausalis oestrogén terápia fokozza-e az SLE aktivitását ill. a thromboemboliás események kockázatát, különösen antifoszfolipid antitest-pozitív betegeknél. A viszonylag alacsony esetszám alapján ennek igazolására nem volt lehetőség, de célszerű lett volna a betegség-aktivitási jellemzőket (SLEDAI, anti-dsDNA antititer), valamint az antifoszfolipid antitesttitereket grafikusán ábrázolni, így könnyebben képet kaphattunk volna a szövegben elszórtan leírt szignifikáns változások kinetikájáról, mértékéről.

A betegbiztonság kiemelt fontosságú volt a vizsgálat során és minden vizit alkalmával megtörténtek az említett vizsgálatok. Az immunológiai paraméterek titerei fluktuáltak a vizitek során, azonban mindig a megfelelő referencia-határokon belül maradtak. Egy betegnél sem észleltünk klinikai relapszust és nem növekedett az átlagos betegség-aktivitás sem. Egyetérttek a bírálóval, szemléletes lett volna egy ábra formájában bemutatni a vizsgálat paraméterek alakulását a tanulmány során a különböző vizitek alkalmával.

11. PsA pQCT tanulmány: A disszertációnak ez a része kiemelkedik a nagy esetszámon, precízen tervezett, színvonalas metodikával gyűjtött eredmények alapján. Külön értéke, hogy rheumatoid arthritis-szel szemben PsA-ban jóval kevesebb adat áll fenn a csontanyagcsere és csontdenzitás vonatkozásába, illetve az, hogy itt ez olyan kórképről van szó, ahol a csontbontó folyamatok mellett csontépítő folyamatok fokozott aktivitása is része a betegségnek, ami meg érdekesebbé teszi a kérdés vizsgálatát. A dolgozat említi, hogy a csontdenzitás és csontmarker értékeket a BMI-vel is korreláltatták, de erre vonatkozó részletes adatok, nyilvánvalóan terjedelmi okokból, nem szerepelnek. Újabban került fókuszba a PsA betegek metabolikus zavarának fontos szerepe, az obesitas, insulin-rezisztencia, adipokinek gyakorisága és kihatása a klinikai kimenetelre, valamint ezek komplex összefüggése a csontanyagcserevel. A 31. táblázat adataiból feltételezhető, hogy az obesitas előfordulása viszonylag magas volt a betegcsoportban. Saját eredményeinkben találtak-e összefüggést a D-hypovitaminosis és obesitas, valamint a csont-metabolizmus markerek és a BMI között?

A vizsgálati kohorsz átlag (range) BMI értéke 29,6 (17-46) kg/m² volt. Összehasonlítottuk a nem obesez (< 30 kg/m²) (n=62) és az obesez (≥ 30 kg/m²) (n=56) betegeket. A nem obesez és az obesez betegek között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a 25OHD vitaminszintekben (55,6 nmol/L vs. 50,1 nmol/L; p=0,076). Továbbá a vizsgálat csontmarkerei (osteocalcin, PINP, CTx) nem korreláltak a BMI-vel. Irodalmi adatok szerint, az obesitasban a zsírszövet endocrin és metabolikus hatása is érvényesül, a bőr és ízületi érintettség esztétikai és fizikai okokból barriert képez a fizikai aktivitásban, ill. a zsírszövetben a TNFα overexpressziója és a Th17 sejtek expansziója miatt magasabb a PsO és PsA aktivitás. [Gupta S et al. Rheumatol Int. 2021;41:275-284].

12. Van-e adatuk arra, hogy a vizsgált betegek közül hánynál volt axiális, spondylitises érintettsége a betegségnek, esetleg arra, hogy a lumbális vagy felsőbb gerinc felvételeken hány betegnél voltak kimutathatók fokozott csontképződés jelei, parasyndesmophyták, szalagmeszesedések, melyek az LS gerinc területi BMD értékeket torzíthatták?

A PsA-ban fontos a doménszemlélet, (6 domén: synovitis, enthesitis, dactylitis, axiális érintettség, bőr, köröm), minden egyes beteg esetében ezen domének különböző mértékben jelennek meg, melyek aktivitását külön pontrendszerrel lehet objektívizálni. A reumatológiai domének közül csak a synovitis (DAS28) és az axiális (BASDAI) esetén van validált score. A beteganyagunkban 8 esetben fordult elő, hogy csak axiális érintettség volt jelen, ez az irodalmi megoszlásnak is megfelel. Mivel az axiális esetén más az aktivitás számértéke, statisztikailag nem volt összevethető a többi beteggel. A vizsgált betegcsoport kezelés alatt álló, real-life betegekből állt, akik esetében a klinikai képnek megfelelően megtörténtek a képalkotó vizsgálatok, a radiológiai követés, de ezek retrospektív elemzését nem végeztük el. A követésben elsődleges a sacroiliacalis ízület képalkotása, ill. a területi BMD értékelése szempontjából fontos lumbalis gerinc esetén nemcsak a parasyndesmophyták, hanem a degeneratív spondylophyták is álnegatív eredményt adhatnak a valódi denzitás virtuális növelésével. Betegeink átlagéletkora 57 év volt, így spondylosis esélyével legalább annyira számolni kell, ill. torzítás esetén ennek mértékét sem tudnánk megítélni. A femurnyak BMD értékével, ebből számolt FRAX értékkel vonhatók le következtetések.

13. A 32. táblázat adatai alapján konvencionális DMARD kezelés negatív korrelációt mutat a várható FRAX értékkel mindkét testtáj vonatkozásában, biológiai DMARD-dal összehasonlítva. Ugyanakkor a betegség-aktivitás egyenes arányosságban áll a major osteoporotikus törésekkel tanulmányuk szerint, és biológiai DMARD mellett általában alacsonyabb betegség-aktivitás lehet elérni, valamint több vizsgálat szerint, legalábbis rheumatoid arthritisben, a biológiai DMARD-os jótékony hatást fejtenek ki a csontdenzitásra. Kérem értékelje ezt a kérdéskört PsA vonatkozásában.

Vizsgálati eredményeink szerint a FRAX 10 éves törési kockázat %-os értéke a jelentős oszteoporotikus és a csípőtáji törésekre vonatkozóan magasabb volt azokban, akik konvencionális (cDMARD) kezelést kaptak.

A cDMARD és a bDMARD kezelésben részesülő betegek között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az FN BMD-ben (0,930 gm/cm² vs. 0,972 gm/cm²; p=0,125), LS BMD-ben (1,159 gm/cm² vs. 1,197 gm/cm²; p=0,147) és DAS28-ban (2,58 vs. 2.61; p=0,618).

Összességében azt lehet mondani, hogy a bDMARD-ok nagyobb hatékonyságú szerek, nagyobb eséllyel érhető el remisszió, mint a cDMARD-ok esetén. Ugyanakkor, ha a cDMARD-ot kapó betegnél aktivitást észlelünk, akkor indokolt a továbblépés a bDMARD kezelésre, ami általában szűrővizsgálatot követően meg is történik. Így valószínű, hogy a betegcsoportunkban ugyanolyan eséllyel találtunk aktív beteget cDMARD, vagy bDMARD terápián. A terápiás döntés a mindenkori kezelőorvos döntése volt. Látható, hogy nagyobb arányban voltak a bDMARD-ot kapó betegek.

14. A földrajzi szélesség és D-vitamin ellátottság kapcsolatát vizsgáló közlemények a szerző is kritikusan értékeli a diszkusszió részben. A kérdéskör fontos, és a módszertan – 15 ill. 19 ország adatainak összevetése – áttekintő, széles látószögű képet adhat a D-vitaminszint ellátottság meghatározóiról. Ugyanakkor az irodalmi hivatkozásokból és további forrásokból, pl. UV-B sugárzásra vonatkozó NASA adatok – gyűjtött információk együttes értékelése sok buktatóval jár, a szerző által is felvázolt problémák mellett nem ismert a vizsgálat személyek BMD értéke, komorbiditásai, akár a nemi oszlás, vagy egyes országokon belül a lakóhelyek hosszúsági fokok szerinti variabilitása is kihatással lehet étrendi, kulturális és egyéb különbségekre. Ezért ezen eredmények, bár érdekes adalékkal és tanulsággal szolgálnak, de korlátozottan használhatóak csak.

Tanulmányunk megvizsgálta a hipotézist, mely szerint az állati termékek az étrendben fontos forrásai a D-vitaminnak és hogy a kevés állati terméket tartalmazó étrend a Közel-Kelet és Észak-Afrika (MENA) régióban jelentős oka lehet az itt mérhető alacsony 25OHD vérszinteknek. Továbbá vizsgálatunk kapcsolatot tárt fel a földrajzi szélesség, az UVB-kitettség valószínűsége és a 25(OH)D vérszintek között Közel-Keleten és Európában. Elismerem, hogy az adatforrások természete az értékelés korlátait is jelenthetik.

Tisztelettel:



Dr. Bhattoa Harjit Pal

Debrecen, 2023.08.24.