Mineralna gustoća kosti u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama

Prutki, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2010

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:111445

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository



Središnja medicinska knjižnica

Prutki, Maja (2010) ***Mineralna gustoća kosti u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama [Bone mineral density in patients with seronegative spondylarthropathies].*** **Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

http://medlib.mef.hr/756

University of Zagreb Medical School Repository
http://medlib.mef.hr/

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Prutki

Mineralna gustoća kosti u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i u Klinici za reumatologiju i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Kristina Potočki

Zahvaljujem se prvenstveno prof. dr .sc. Kristini Potočki za svestranu pomoć koju mi je nesebično pružila tijekom izrade ove disertacije

Zahvaljujem svim članovima Kliničkog zavoda za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju i Klinike za reumatologiju i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, i svima koji su mi bili podrška tijekom izrade ovog rada.

Zahvalna sam i dr. Marku Kraliku i dr. Ozrenu Polašeku na savjetima i kreativnosti u statističkoj obradi rezultata.

Ovaj rad posvećujem svojoj majci koja mi je oduvijek bila najveća moralna podrška!

SADRŽAJ

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica……..1

1. UVOD……..3

1.1. Ankilozantni spondilitis……....7

1.2. Psorijatički artritis……...11

1.3. Reaktivni artritis i Reiterov sindrom……...13

1.4. Enteropatski artritis…….16

1.5. Nediferencirana spondiloartropatija……17

1.6. Osteoporoza……19

1.6.1. Epidemiologija osteoporoze…….22

1.6.2. Epidemiologija prijeloma…….23

1.6.3. Patogeneza osteoporoze……...25

1.6.4. Čimbenici koji utječu na smanjenje koštane mase……..26

1.6.5. Mehanizmi gubitka koštane mase……32

1.6.6. Osteoporoza i seronegativne spondiloartropatije…….33

Svrha rada……..……....35

2. HIPOTEZA I CILJEVI……. ……36

2.1. Hipoteza……..36

2.2. Ciljevi……..36

3. BOLESNICI I METODE …….38

3.1. Bolesnici…….38

3.2. Klinički podaci……40

3.3. Mineralna gustoća kosti i denzitometrija……41

3.4. Analiza vertebralnih prijeloma i netraumatskih prijeloma…….43

3.5. Kortikosteroidi……43

3.6. Statistička analiza.……...44

4. REZULTATI……..46

4.1. Osnovna obilježja bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom……..46

4.2. Učestalost osteoporoze među bolesnicima sa seronegativnom spondiloartropatijom……..52

4.3. Usporedba mineralne gustoće kosti bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika u području lumbalne kralježnice, proksimalnom dijelu bedrene kosti i radijusu……54

4.4. Čimbenici koji su povezani s mineralnom gustoćom kosti kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom……...60

4.5. Povezanost između nalaz mineralne gustoće kosti i sindezmofita odnosno kalcifikacija enteza ……79

4.6. Učestalost javljanja netraumatskih prijeloma u bolesnika sa seronegativnom Spondiloartropatijom…….80

5. RASPRAVA…..……...85

6. ZAKLJUČAK……..122

Sažetak na hrvatskom jeziku……..……..124

Sažetak na engleskom jeziku……..……..……...125

Popis literature…….126

Životopis……..180

Popis oznaka i kratica

BMC - koštani mineralni sadržaj, engl. Bone Mineral Content

BMD - mineralna gustoća kosti, engl. Bone Mineral Density

CRP - C- reaktivni protein

DAS - indeks aktivnosti bolesti, engl. Disease Activity Score

DMARD - lijekovi koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti, engl. Disease Modifiying Antirheumatic Drug

DXA - dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija, engl. Dual X-ray Absroptiometry

ESSG - engl. European Spondyloarthropathy Study Group

EVOS - engl. European Vertebral Osteoporosis Study

HAQ - upitnik za aktivnost svakodnevnog života, engl. Health Assesment Questionaire

HLA - humani leukocitni antigen, engl. Human Leukocyte Antigen

IL - interleukin

IGF-I - čimbenik rasta sličan inzulinu, engl. Insulin-like growth factor I

ITM - indeks tjelesne mase

MR - magnetska rezonancija

NFκB - nuklear faktor – kappa B, engl. nuclear factor-kappa B

NSAIL - nesteroidni protuupalni lijekovi

OPG - osteoprotegerin

PBM - vršna koštana masa, engl. Peak Bone Mass

PCR - polimeraze lančana reakcija, engl. Polymerase Chain Reaction

PTH - paratiroidni hormon

PTHrP - paratiroidnom hormonu – sličnog peptida, engl. PTH-Related

Peptide

QCT - kvantitativna kompjutorizirana tomografija

RANKL - liganda čimbenika jezgrinog poticaja, engl. Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand

SD - standardna devijacija

SE - sedimentacija eritrocita

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

TGF-β - čimbenik poticanja rasta beta, engl. Transforming Growth Factor–beta

TNF-α - čimbenik tumorske nekroze tumora alfa, engl. Tumor Necrosis Factor-alfa

TRAIL - ligand povezan s TNF-om koji uzrokuje apoptozu, engl. TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

1. UVOD

Seronegativne spondiloartropatije su skupina upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije klinički obilježenih pojavom perifernog artritisa, promjenama na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici. Bolešću su zahvaćena hvatišta tetiva, a mogu se pojaviti i promjene na koži, očima, srčanim zaliscima i aorti (1)

Dvije osnovne kliničke značajke u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom su upalna bol u leđima (2) i asimetrični periferni artritis koji dominantno zahvaća donje ekstremitete (3, 4). Ti karakteristični klinički znakovi čine temelj dijagnoze (5) i klasifikacijskih kriterija seronegativne spondiloartropatije (3, 6). Upalna bol u leđima klinički se prezentira kao izmjenična noćna bol u leđima koja se smanjuje vježbanjem. U ranom stadiju uzrokovana je sakroiliitisom, a kasnije upalnim promjenama kralježnice (7). U nekih bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom, upalna bol u leđima može biti uzrokovana i entezitisom na drugim mjestima kostiju zdjelice, poput spine iliace (4, 8). Klinička slika upalne boli u leđima varira od izrazito teške pa sve do asimptomatske čak i kod bolesnika s radiološki verificiranim sakroiliitisom (7).

Primarno mjesto patologije u seronegativnih spondiloartropatija su enteze, odnosno mjesto hvatišta ligamenta i tetiva za kost. To se može manifestirati pretjeranom bolnom osjetljivošću na mjestu hvatišta plantarne fascije i ahilove tetive za petnu kosti, ili patelarnog ligamenta na hvatištu za tuberositas tibije (9). Istraživanja su pokazala da je značenje entezitisa u seronegativnim spondiloartropatijama isto kao i sinovitisa u reumatoidnom artritisu jer je prva promjena u seronegativnim spondiloartropatijama entezitis (10). Uz to, patohistološka analiza je dokazala da sakroiliitis u seronegativnim spondiloartropatijama nije posljedica entezitisa, već sinovitisa (11).

Sakroiliitis uvijek započinje na ilijačnoj strani sakroilijakalnog zgloba gdje se nalazi fibrozna hrskavica. Na strani sakralne kosti se nalazi hijalina hrskavica (8) i prvo mjesto

zahvaćeno upalom je sinovija, na mjestu hvatišta za zglobnu kapsulu (7). U početnom stadiju karakteriziran je infiltracijom lifmocita i makrofaga s posljedičnim sinovitisom i stvaranjem panusa. Postepeno dolazi do povećanja broja stanica i edema paraartikularnih dijelova kosti i subhondralnog dijela koštane srži, erozija hrskavice i subhondralnog dijela kosti, te osteoporoze. U kasnijem stadiju razvija se fibroza hrskavice i ankiloza sakroilijakalnih zglobova (7, 12-15).

Prije pedeset godina bilo je uobičajeno smatrati reumatsku bolest nespecifičnim idiopatskim sindromom koji može biti uzrokovan različitim etiološkim čimbenicima, poput psorijaze ili uretritisa. Bolesti koje se danas ubrajaju u seronegativne spondiloartropatije, ranije su se klasificirale kao 'atipični' ili 'posebni oblici reumatoidnog artritisa'. 1960. godine, Wright i Moll su u Leedsu (Velika Britanija) (16) uveli pojam 'seronegativne spondiloartropatije' kao grupu reumatskih bolesti koje imaju mnoge zajedničke kliničke, radiološke i serološke značajke, a uz to, još i obiteljsku i genetsku povezanost. Taj koncept je nastao prije otkrića snažne povezanosti pojedinih alela humanog leukocitnog antigena (HLA) i reumatskih bolesti.

Seronegativne spondiloartropatije uključuju ankilozantni spondilitis, psorijatički artritis, reaktivni artritis/Reiterov sindrom, enteropatski artritis i nediferenciranu spondiloartropatiju (17-20). Zajedničko obilježje svih bolesti iz ove skupine jest negativan nalaz reumatoidnog faktora u krvi, odsustvo potkožnih reumatoidnih čvorića, periferni upalni oligoartritis, radiološki sakroiliitis sa ili bez kliničkog ankilozantnog spondilitisa te često pojavljivanje bolesti među bliskim srodnicima (16).

Epidemiološka istraživanja seronegativnih spondiloartropatija su bila otežana zbog nedostatka adekvatnih klasifikacijskih kriterija, naročito za nediferenciranu spondiloartropatiju. Dva sustava kriterija su nastala početkom devedesetih godina prošlog

stoljeća: Amor (Tablica 1) (6) i ESSG (engl. European Spondyloarthropathy Study Group) (Tablica 2) (3) kriteriji.

Tablica 1. Amor kriteriji za seronegativne spondiloartropatije

Kriterij		**Bod**
A.	Klinički simptomi	
	1. bol grudne ili slabinske kralježnice, ili jutarnja ukočenost grudne ili slabinske kralježnice	1 2
	2. asimetrični oligoartritis	1 ili 2
	3. bol glutealne regije	2
	4. 'kobasičasti prst'	2
	5. bol u peti ili dobro definirana entezopatska bol	2
	6. iritis	1
	7. negonokokni uretritis ili cervicitis mjesec dana prije pojave artritisa	1
	8. akutna dijareja mjesec dana prije pojave artritisa	2
	9. psorijaza, balanitis, ili upalna bolest crijeva (ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest)	
B.	Radiološki nalaz	
	10. sakroiliitis (drugi stupanj obostrano ili treći stupanj jednostrano)	3
C.	Genetska predispozicija	
	11. pozitivan HLA-B27 i/ili pozitivna obiteljska anamneza za ankilozantni spondilitis, reaktivni artritis, psorijazu, uveitis ili upalnu bolest crijeva	2
D.	Odgovor na terapiju	
	12. poboljšanje statusa unutar 48 sati od primjene NSAIL i/ili brzi povrat simptoma nakon prestanka uzimanja terapije	2
Bolesnik ima seronegativnu spondiloartropatiju ako je ukupni zbroj bodova najmanje 6; NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi		

Tablica 2. ESSG kriteriji za seronegativne spondiloartropatije

Kriterij	**Definicija**
Upalna bolest kralježnice sa barem četiri od pet obilježja: Trajanje najmanje 3 mjeseca Početak prije 45 godine života Postepen početak Poboljšanje nakon vježbanja Jutarnja zakočenost	Bolovi u kralježnici
Sinovitis	Asimetrični artritis, ili artritis u donjim ekstremitetima
Spondiloartropatija	Prisutnost upalne bolesti kralježnice ili sinovitisa i jedno ili više od navedenih obilježja: • Pozitivna obiteljska anamneza: prvo ili drugo koljeno sa ankilozantnim spondilitisom, psorijazom, akutnim iridociklitisom, reaktivnim artritisom, ili upalnom bolesti crijeva. • Prisutnost psorijaze, ulceroznog kolitisa ili Crohnove bolesti • Bol u području sakroilijakalnih zglobova • Spontana bol ili osjetljivost pri pregledu na mjestu hvatišta ahilove tetive ili plantarne aponeuroze (entezitis) • Epizode proljeva koje su se javljale unutar mjesec dana prije pojave artritisa • Urogenitalne infekcije unutar mjesec dana od pojave artritisa • Sakroiliitis 2.-4. stupnja obostrano, ili 3. ili 4. stupnja s jedne strane*

* 0 – normalan nalaz; 1 – mogući; 2 – minimalni; 3 – umjereni; 4 – kompletna ankiloza

Bolest se dijagnosticiramo na temelju ESSG kriterija, jer uključuje širi spektar bolesti, a osjetljivost i specifičnost klasifikacije iznose 87% (5, 18, 21-24). U podskupinama bolesnika s ranom bolesti (klinički znakovi i simptomi koji su se javili unazad godinu dana) osjetljivost pada na 68%, ali specifičnost iznosi 93% (3).

Prevalencija seronegativnih spondiloartropatija varira od 1,9-2,5% (25, 26). Ne postoje podaci o incidenciji seronegativnih spondiloartropatija. Postoje podaci o incidenciji podskupina kao što su ankilozantni spondilitis, reaktivni artritis i psorijatički artritis. Danas dostupni podaci nisu dostatni za određivanje prave incidencije seronegativne spondiloartropatije jer ne postoji konsenzus vezan uz nosologiju ranog reumatoidnog artritisa i rane seronegativne spondiloartropatije. Nadalje, klasifikacija atipičnog ranog artritisa nije riješena trenutno postojećim kriterijima za reumatoidni artritis i seronegativnu spondiloartropatiju (27), jer značajan broj bolesnika s ranim artritisom zadovoljava kriterije i za reumatoidni artritis i za seronegativnu spondiloartropatiju (28).

Sedam kliničkih obilježja utječe na težinu bolesti u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom koji zadovoljavaju ESSG kriterije i koji boluju najmanje 10 godina: artritis koksofemoralnih zglobova; sedimentacija eritrocita (SE) veća od 30 mm/h; loš terapijski odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL); ograničena pokretljivost lumbalne kralježnice; 'kobasičasti prst'; oligoartritis; početak bolesti prije 16 godine života (5).

1.1. Ankilozantni spondilitis

Ankilozantni spondilitis je karakteriziran upalom enteza s dominantnim promjenama u području aksijalnog skeleta s mogućim lokaliziranim erozijama kosti i osteoporozom u ranom stadiju. Unatoč tome, u kasnijem stadiju bolesti, formira se nova kost i dolazi do progresivne ankiloze (4, 26).

Ankilozantni spondilitis se podjednako učestalo javlja u žena i muškaraca. Dijagnoza ankilozantnog spondilitisa se postavlja na temelju modificiranih New York kriterija (Tablica 3) koji imaju osjetljivost 83%, a specifičnost 98% (29). U bijeloj rasi, prevalencija ankilozantnog spondilitisa varira od 67,7/100000 u starijih od 20 godina u Nizozemskoj do 197/100000 u Sjedinjenim Američkim Državama (30, 31), a incidencija ankilozantnog spondilitisa u Minnesoti iznosi 7,3/100000 osoba na godinu (32).

Tablica 3. Modificirani New York kriteriji za ankilozantni spondilitis

Klinički kriteriji
1. bol u donjem dijelu kralježnice i ukočenost koja traje najmanje 3 mjeseca i koja se smanjuje vježbanjem, ali ne prolazi mirovanjem
2. ograničena pokretljivost lumbalne kralježnice u sagitalnoj (lijevo-desno) i frontalnoj ravnini (naprijed-nazad)
3. smanjena ekspanzija prsnog koša u odnosu na normalne vrijednosti
Radiološki kriteriji
4a. jednostrani sakroiliitis trećeg ili četvrtog stupnja
4b. obostrani sakroiliitis drugog do četvrtog stupnja
Dijagnoza je postavljena ako postoji 4a ili 4b i bilo koji klinički kriterij (1-3)

Već davno uočena obiteljska povezanost ankilozantnog spondilitisa dobila je svoju znanstvenu osnovu nalazom antigena HLA-B27 u oko 90% bolesnika. U općoj populaciji, ankilozantni spondilitis se javlja u 1-2% HLA-B27 pozitivnih odraslih osoba (33). Pozitivna obiteljska anamneza snažan je rizični čimbenik za ankilozantni spondilitis. Neovisno o HLA-B27, i pozitivan HLA-Bw60 povećava rizik razvoja ankilozantnog spondilitisa (34).

Najranije su upalom zahvaćeni sakroilijakalni zglobovi, zatim apofizealni i kostovertebralni zglobovi te kostosternalne sinhondroze i hvatišta pojedinih tetiva i ligamenata, u prvom redu na petnoj kosti. Na rubu trupova kralježaka pojavljuju se upalno-

destruktivne promjene, odnosno spondilitis anterior (Slika 1). Okoštavanjem perifernog dijela anulusa fibrozusa s okolnim vezivnim tkivom nastaju nježni vertikalni obruči, sindezmofiti, koji međusobno povezuju trupove kralježaka što čine i okoštali vertebralni ligamenti.

Katkad se razvije opsežna destrukcija prednjih rubova dvaju kralježaka i intervertebralnog diska između njih – spondilodiscitis (Slika 2). Na 'korijenskim' zglobovima (ramena i kukovi), a rjeđe i na ostalima, također je vidljiva tendencija okoštavanju, osobito u području zglobne kapsule (1).



Slika 1. Magnetska rezonancija (MR) torakolumbalnog prijelaza u T2 mjerenoj slici kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom pokazuje trokutasto oblikovan hiperintenzitet prednjeg dijela trupa kralješka što odgovara nalazu spondilitis anterior

Ankilozantni spondilitis počinje najčešće već u adolescenciji, a očituje se bolovima i zakočenošću u križima. Intenzitet simptoma je najjači rano ujutro i smanjuje se nakon što bolesnik ustane iz kreveta i razgiba kralježnicu. Prateći simptomi su umor, anoreksija,

mršavljenje i noćno znojenje. S napredovanjem bolesti pojavljuje se tendencija pogrbljenom držanju tijela, slično stavu skijaša. Dio kliničke slike su i recidivirajući iridociklitis u oko trećine bolesnika, miokarditis sa smetnjama provođenja u oko 5% bolesnika te aortitis s aortalnom insuficijencijom i cistična fibroza ili kronični prostatitis u oko 80% bolesnika, a katkad amiloidoza i IgA nefritis. Iznenadna oštra bol u leđima može biti znak razvoja spondilodiscitisa ili frakture osteoporotične kralježnice. To su ozbiljne komplikacije koje mogu uzrokovati opsežne neurološke ispade, pa i smrt (1).



Slika 2. MR torakalnog segmenta kralježnice pokazuje spondilodiscitis u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom

Pozitivni su testovi upalne aktivnosti s ubrzanom SE. Reumatoidni faktor je negativan (može biti pozitivan u niskom titru, u postotku koji odgovara onome u zdravoj populaciji), a koncentracija i aktivnost komponenti komplemenata u serumu su normalne.

Tipične radiološke promjene nalaze se na sakroilijakalnim zglobovima. Patološke promjene su simetrične i u rasponu su od lažnog proširenja zglobne pukotine i osteoporoze do uzura ('fenomen krunice'), nepravilnih zona paraartikularne skleroze i diskretnih koštanih premoštenja zglobnih pukotina, te konačno do parcijalne ili potpune ankiloze.

Na grudnim i slabinskim kralješcima rano se nalazi 'skvering' (izravnanje prednje konture trupa kralježaka zbog koštane metaplazije veziva), spondilitis anterior i tipični sindezmofiti, koji s duljim trajanjem bolesti postaju masivniji te kralježnica u terminalnom stadiju poprima izgled 'bambusova štapa'. Usto se nalazi ankiloza apofizealnih zglobova i vertebralnih ligamenata, kao daljnji tipičan radiološki znak ankilozantnog spondilitisa (1).

Gubitak normalne pokretljivosti postepeno se razvija u većine bolesnika s ankilozantnim spondilitisom unutar prvih 10 godina od početka bolesti i povezano je s perifernim artritisom, radiološki verificiranim promjenama na kralježnici i razvojem kralježnice poput 'bambusova štapa' (35).

Liječenje se provodi istodobnom primjenom lijekova i medicinskih vježbi (36). Od lijekova daju se NSAIL. Bolesnici s težim oblikom ankilozantnog spondilitisa liječe se lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (DMARD, engl. Disease modifiying antirheumatic drug). Sulfasalazin je najčešće upotrebljavan DMARD, no njegov učinak je umjeren i ograničen na periferne zglobove (37). Metotreksat se nije pokazao osobito učinkovit u liječenju ankilozantnog spondilitisa (38).

1.2. Psorijatički artritis

Psorijatički artritis je kronični recidivirajući seronegativni asimetrični erozivni oligoartritis pridružen kožnoj psorijazi s time da se u jedne četvrtine bolesnika opisuje asimetrični sakroiliitis i atipični spondilitis.

Prevalencija psorijatičkog artritisa kreće se od 0,02 do 0,1% dok se izolirana kožna psorijaza nalazi u 1 do 2% populacije. Psorijatički artritis se pojavljuje u 7-42% bolesnika sa psorijazom (39-44), a psorijaza u 20% bolesnika sa seronegativnim i 1% bolesnika sa seropozitivnim artritisom. Incidencija psorijatičkog artritisa u Finskoj iznosi 6,1/100000 odraslih osoba (45).

Psorijatički artritis pojavljuje se podjednako u osoba obaju spolova. Učestalost je 50 puta češća u krvnih srodnika nego u ostaloj populaciji (33).

Iako je etiologija nepoznata, smatra se da je za pojavu psorijatičkog artritisa značajan međusobni odnos imunih, genetskih i vanjskih čimbenika. Tome u prilog govori često povišena razina IgG i IgA te nalaz cirkulirajućih imunokompleksa u 60% bolesnika, obiteljska povezanost, značajno češća prisutnost HLA-B13, HLA-B17, HLA-Cw6 i HLA-B27, te odsutnost antigena HLA-B12. U bolesnika sa zahvaćenosti perifernih zglobova češće se nalazi i HLA-B38 ili HLA-B39, dok se HLA-B27 češće nalazi pri afekciji aksijalnog skeleta.

Psorijatički artritis pojavljuje se u svakoj životnoj dobi, ali najčešće između 30. i 50. godine života. Kožne promjene obično prethode promjenama na zglobovima, ali mogu se pojaviti i istodobno ili kasnije. Artritis počinje monoartikularno ili oligoartikularno asimetrično i može se pojaviti na bilo kojem zglobu. Češće su zahvaćeni distalni zglobovi prstiju šaka ili stopala, ili svi zglobovi jednog prsta s popratnim tenosinovitisom, pa je prst u cijelosti zadebljan ('kobasičasti prst'). S vremenom se razvijaju kontrakture i nepravilne deformacije zglobova. Afekcija aksijalnog skeleta (sakroiliitis češće u žena, a spondilitis u muškaraca) obično ne pravi bolesniku većih teškoća. Ekstraartikularne lezije lokomotornog sustava mogu izazivati jake boli i ograničenje funkcije zahvaćenog područja, kao što je to slučaj s entezitisom na petnoj kosti. Promjene parenhimskih organa pojavljuje se rijetko, i to u obliku kardijalne bolesti, aortitisa, upale oka, plućne fibroze, i amiloidoze, u prvom redu u bolesnika sa zahvaćenom kralježnicom i antigenom HLA-B27 (46).

U studijama koje su istraživale mortalitet u bolesnika s psorijatičkim artritisom, rezultati su pokazali da je omjer smrtnosti 1,65 za muškarce i 1,59 za žene, što pokazuje 65% i 59% veću smrtnost u usporedbi s općom populacijom. Smrt uzrokovana respiratornim bolestima bila je izuzetno česta u toj skupini bolesnika (47, 48). Nedostatak tih istraživanja (47, 48) uključivanje je bolesnika s težim oblikom bolesti, zbog čega je vjerojatno i mortalitet viši od stvarnih vrijednosti. Za razliku od toga, istraživanje provedeno na Mayo klinici nije našlo nikakve razlike u preživljavanju između bolesnika s psorijatičkim artritisom i opće populacije (49).

U liječenju boli i upale kod psorijatičkog artritisa primjenjuju se NSAIL i fizikalne mjere. Kod jače upalne aktivnosti bolesti primjenjuje se DMARD i to najčešće metotreksat (50). U najtežim oblicima bolesti dolazi u obzir sistemska terapija kortikosteroidima te ciklosporini (1).

1.3. Reaktivni artritis i Reiterov sindrom

Reaktivni artritis je sterilni artritis koji se razvija nakon infekcije na nekom drugom udaljenom mjestu u tijelu. Obično se radi o urogenitalnim i intestinalnim infekcijama pa se govori o postveneričnom i postenteričkom obliku reaktivnog artritisa. U skupinu reaktivnih artritisa treba ubrojiti i Reiterov sindrom. Reiterov sindrom je seronegativna spondiloartropatija koja se pojavljuje nakon infekcije mokraćnog ili probavnog sustava, a obilježena je trijasom što ga čine uretritis, artritis i konjunktivitis (1).

Bolest se 10 do 20 puta češće dijagnosticira u muškaraca nego u žena. Pojavljuje se obično između 16. i 35. godine, ali i u djetinjstvu (tada najčešće kao postenteritički oblik) te u starosti. 25% HLA-B27 pozitivnih bolesnika će razviti reaktivni artritis nakon enteritisa (33).

Akutna urogenitalna i gastrointestinalna infekcija precipitirajući su faktori u genetski predodređenih osoba, nosilaca antigena HLA-B27 (prisutan u 80 do 90% oboljelih) ili s njim

udruženog nekog nepoznatog gena. Nakon urogenitalnih ili intestinalnih epidemija 2 do 4% osoba oboli od reaktivnog artritisa (33). Urogenitalne infekcije uzrokuju Chlamydia trachomatis i Ureaplasma urealyticum, a intestinalne Shigella flexneri, Salmonella typhimurium i enteritidis, Campylobacter jejuni i Yersinia entorcolitica. Na hvatištima tetiva reaktivni osteoblastični proces stvara novu kost, što se događa i subperiostalno u dijafizama dugih kostiju i falanga prstiju. U kroničnom obliku reaktivnog artritisa pojavljuju se teške destruktivne promjene, osobito medijalnih metatarzofalangealnih zglobova.

Sinovijalna membrana zahvaćena je nespecifičnom upalom koja u sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici ima sklonost koštanoj metaplaziji (1).

Za postavljanje dijagnoze reaktivnog artritisa mora postojati povezanost infekcije gastrointestinalnog ili urogenitalnog sustava i artritisa. Prema tome, dijagnoza ovisi o kliničkoj slici i dokazu nedavne upale. Povišena vrijednost serumskih antitijela na mikroorganizme doprinosi postavljanju dijagnoze, no nema visoku specifičnost. Na primjer, određivanjem antitijela ne može se razlikovati nekomplicirana upala uzrokovana Yersiniom od reaktivnog artritisa uzrokovanog Yersiniom (51). Početku bolesti obično prethodi infekcija urogenitalnog ili intestinalnog sustava, a zatim se u roku od nekoliko dana do nekoliko tjedana pojavljuje (obostrani) konjunktivitis, pa odmah zatim ili nešto kasnije artritis. Mukokutane lezije kao što su balanitis circinata, stomatitis, nodozni eritem ili blenoragička keratodermija na dlanovima ili tabanima, pojavljuju se nekoliko tjedana nakon ostalih manifestacija bolesti. Artritis zahvaća pretežno zglobove donjih udova, asimetričan je i oligoartikularan, katkad monoartikularan i karakteriziran čestom pojavom 'kobasičastog prsta' na stopalu.

Javlja se i bol u donjem dijelu leđa te sakroilijakalnim zglobovima. Postoji anamnestički podatak o uretritisu ili proljevu.

U oko 50% bolesnika pojavljuje se već u početku bolesti entezitis u području jedne ili obje pete i katkad traje godinama, dok se rijetko zastupana križobolja obično smiri za nekoliko tjedana. Iako većina bolesnika spontano ozdravi unutar godine dana, u stanovitog broja bolesnika bolest bez remisije ili nakon više recidiva artritisa prelazi u kronični oblik kojim dominira poliartikularni destruktivni artritis većine zglobova donjih ekstremiteta s patognomoničnom lokalizacijom na prva tri metatarzofalangealna zgloba obostrano. Razvijaju se deformacije i kontrakture zglobova koje uz jaku mišićnu atrofiju znatno oštećuju sposobnost kretanja čemu pridonose i kronični entezitisi na petama (1). Kronični artritis se razvije u 2-18% bolesnika, sakroiliitis u 14-49% bolesnika i ankilozantni spondilitis u 12-26% bolesnika (52).

Pozitivni su testovi upalne aktivnosti, testovi na reumatoidni faktor su negativni, a nalazi se i povišena razina IgA. Određivanje DNA ili RNA uzročnog mikroorganizma može se postići polimeraza lančanom reakcijom (PCR, engl. polymerase chain reaction), no otkriveni patogen ne mora nužno biti i uzročnikom artropatije (53). Određivanje DNA enterobakterije u zglobu pomoću PCR-a je vrlo rijetko rezultiralo pozitivnim nalazom (54).

Radiološki znakovi su periostitis, tendinozne i paravertebralne osifikacije, i asimetrični sakroiliitis. U akutnom stadiju bolesti može se naći eventualno paraartikularna osteoporoza. Pri recidivima, nalaze se entezitisi na petnoj kosti i periostitis na falangama prstiju stopala te asimetrični sakroiliitis. U kroničnoj bolesti dominira erozivni artritis sa subluksacijama, luksacijama i ostalim deformacijama, osobito u području medijalnih metatarzofalangealnih zglobova. Jukstaartikularne periostalne reakcije i bizarno promijenjen oblik petne kosti, asimetrična ankiloza sakroilijakalnih zglobova i atipični sindezmofiti, asimetrično i segmentalno raspoređeni, karakteristični su za kronični reaktivni artritis.

U liječenju reaktivnog artritisa primjenjuje se NSAIL, lokalna infiltracija kortikosteroida u zglobove, nakon eventualne evakuacije izljeva, i uz zahvaćena hvatišta

tetiva. Pri težim oblicima bolesti, osobito u njezinu kroničnom obliku daje se povremeno ili stalno i sistemska kortikosteroidna terapija (1). Antibiotska terapija je učinkovita samo za bolesnike kod kojih je infekcija prouzročena Chlamydiom (55).

1.4. Enteropatski artritis

Enteropatski artritis je u pravilu neerozivni, oligoartikularni, epizodični, nerijetko migrirajući artritis pretežno na donjim udovima, koji se pojavljuju tijekom različitih bolesti: ulceroznog kolitisa, Crohnove i Whippleove bolesti ili kao postenteritični reaktivni artritis. Često je istodobno zahvaćen aksijalni skelet pa se ne razlikuje od ankilozantnog spondilitisa i s ekstraartikularnim manifestacijama bolesti.

Multicentrična studija koja je evaluirala prevalenciju i klinički spektar muskuloskeletnih promjena u bolesnika s upalnom bolesti crijeva pokazala je da je 33% bolesnika imalo neki od simptoma vezanih uz muskuloskeletni sustav (56), 18% bolesnika je zadovoljilo ESSG kriterije za seronegativnu spondiloartropatiju (3) i 3,1 % je zadovoljilo modificirane New York kriterije za ankilozantni spondilitis (29). Periferni artritis je bio zabilježen u 11% bolesnika (56).

Studija provedena u Belgiji pokazala je da više do trećine (39%) bolesnika s upalnom bolesti crijeva ima zglobne simptome: 30% je imalo upalnu bolest kralježnice, 10% sinovitis i 7% perifernu entezopatiju (57). Periferni artritis je zabilježen u 12% Norveških bolesnika sa upalnom bolesti crijeva (58).

Artritis i sakroiliitis pojavljuju se u 11 do 20% bolesnika, a spondilitis u 4 do 5% bolesnika s ulceroznim kolitisom, Crohnovom i Whippleovom bolesti (59-72).

Antigen HLA-B27 nalazi se u 50 do 75% bolesnika sa spondilitisom, dok se u bolesnika s perifernim artritisom nalazi u istom postotku kao i u ostaloj populaciji.

Enteropatski artritis pojavljuje se podjednako u osoba oba spola, između 25. i 40. godine života.

Pretpostavlja se da oštećena sluznica crijeva ili bakterijska flora s klamidijom, jersinijom i salmonelom može predstavljati antigene koji u genetski predisponiranih osoba potiču imunološki odgovor.

Artritis je obično kasna manifestacija crijevne bolesti, pojavljuje se oligoartikularno, u pravilu na koljenu ili gležnju, počinje akutno i prati egzacerbaciju crijevne bolesti, a traje jadan do više tjedana, rijetko godinu dana. Česte su ekstraartikularne manifestacije, kao što su nodozni eritem, aftozni stomatitis, jetrena bolest, vaskulitis, amiloidoza, nefritis, endokarditis i iridociklitis. Spondilitis se može pojaviti ranije nego crijevna bolest.

Pozitivni su testovi upalne aktivnosti, a radiološki se vidi osteoporoza, male, uglavnom prolazne erozije na zglobovima i sasvim rijetko periostalna reakcija (1).

Liječenje osnovne bolesti (ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti) glukokortikoidima i sulfasalazinom djeluje povoljno. Whippleova bolest liječi se antibioticima. Zbog lokomotornih tegoba daju se NSAIL i eventualno lokalna infiltracija kortikosteroida u upalom zahvaćen zglob (1).

1.5. Nediferencirana spondiloartropatija

Veliki broj bolesnika s anamnestičkim podacima, genetskom predispozicijom te kliničkim, laboratorijskim i radiološkim nalazima, karakterističnim za spondiloartropatiju ne može se svrstati u neki od definiranih entiteta iz ove skupine. Ti se bolesnici svrstavaju u skupinu nediferenciranih spondiloartropatija.

Nediferencirana spondiloartropatija ne čini pravu podskupinu seronegativne spondiloartropatije, već predstavlja privremenu dijagnozu za razlikovanje bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom od ostalih reumatskih upalnih bolesti (73).

Nediferenciranu spondiloartropatiju imaju bolesnici koji ne ispunjavaju u cijelosti uvjete za neku od definiranih seronegativnih spondiloartropatija (na primjer: reaktivni artritis bez upalnog 'okidača', psorijatički artritis bez psorijaze), rani stadij bolesti (na primjer: preerozivna faza sakroiliitisa u ankilozantnom spondilitisu) i oni koji imaju oblik seronegativne spondiloartropatije dugi vremenski period (73-77). U većine ovih bolesnika tijekom određenog vremena praćenja razviju se znakovi karakteristični za neku od definiranih bolesti iz skupine seronegativnih spondiloartropatija.

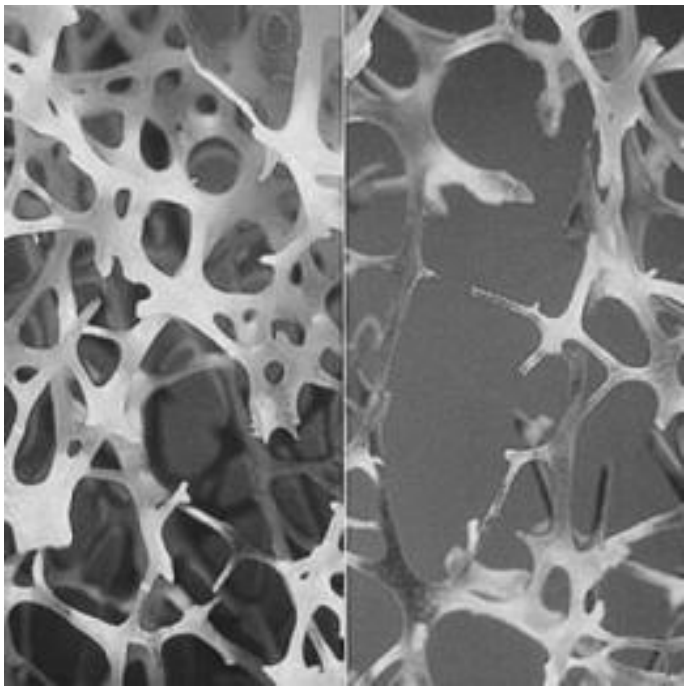
Prevalencija kasnije definiranih bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom razlikuje se među različitim populacijama. Tako se na primjer, u većine Eskima nediferencirana spondiloartropatija kasnije razvije u reaktivni artritis (22), dok se u populaciji gdje prevladava psorijatički artritis većina nediferenciranih spondiloartropatija razvije u psorijatički artritis (76).

Nediferencirana spondiloartropatija javlja se u bilo kojoj dobi, od djetinjstva do starosti (78-81). Djeca s nediferenciranom spondiloartropatijom većinom imaju periferni artritis i entezitis u početku bolesti, te sindrom seronegativne spondiloartropatije i entezopatije (SEA, engl. seronegative enthesopathy and arthropathy) (80). Jednakom se učestalošću nediferencirana spondiloartropatija javlja među muškarcima i ženama (82). Teži oblik bolesti se javlja u muškaraca, što objašnjava zbog čega se u prošlosti seronegativna spondiloartropatija smatrala bolešću koja je češća u muškaraca (82).

Klinička slika nediferenciranih spondiloartropatija je raznolika, poput perifernog artritisa, perifernog entezitisa, daktilitisa, upalne bolesti kralježnice, sakroiliitisa, konjunktivitisa, akutnog anteriornog uveitisa, i promjena na aorti (83).

1.6. Osteoporoza

Osteoporoza, najčešća metabolička bolest kosti, sistemska je bolest skeleta karakterizirana smanjenom masom koštanog tkiva i poremećenom mikroarhitekturom koštanih gredica (Slika 3). Posljedično je povećan rizik za nastanak prijeloma, što je uzrok morbiditeta i mortaliteta, osobito u starijoj populaciji (84).



Slika 3. U osteoporozi dolazi do postepenog gubitka koštane mase koji se očituje u stanjenju i gubitku koštanih gredica, osobito horizontalnih, s posljedičnim poremećajem mikroarhitekture i povećanom lomljivosti kosti

Smanjenje koštane mase znači da je sadržaj minerala i organske supstance smanjen. Smanjenje mase ne prati značajno smanjenje omjera mineralne prema organskoj supstanci niti poremećaj mineralnog ili organskog matriksa kosti.

Histološki, dolazi do stanjenja kortikalnog dijela kosti, smanjenja broja i veličine gredica spužvaste kosti. Gredice su tanje i često, i to najprije horizontalne, a potom i vertikalne, što bitno utječe na čvrstoću kosti (84).

Dijagnoza osteoporoze postavlja se određivanjem mineralne gustoće kosti (BMD, engl. Bone Mineral Density). Gustoću kosti procjenjujemo denzitometrijom. Danas je najčešće primjenjivana denzitometrijska metoda za određivanje mineralne gustoće kosti dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija – DXA (engl. Dual X-ray Absorptiometry). DXA je metoda koja koristi dvije X-zrake različitih frekvencija, malih energija koje prolaze kroz kost. Iza kosti senzori mjere X-zrake koje su prošle kroz kost, a rezultat se obrađuje u elektroničkom računalu. Razlika energije propuštenih i apsorbiranih X-zraka omogućuje procjenu gustoće minerala kosti koja se izražava u apsolutnim vrijednostima u g/cm^2.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1993. godine definirala osteoporozu u postmenopauzalnih žena kao mineralnu gustoću kosti mjerenu DXA metodom u području kralježnice, vratu bedrene kosti ili podlaktice s izmjerenim vrijednostima manjima od vrijednosti mlade odrasle populacije za više od 2,5 standardne devijacije (SD). Za manji gubitak koštane gustoće, tj. rezultatima DXA mjerenja mineralne gustoće kosti koji odgovaraju -1 do -2,5 SD za mladu odraslu populaciju postavlja se dijagnoza osteopenije (85). Godinu dana kasnije navedeni su kriteriji dopunjeni postojanjem “osteoporotičnog prijeloma“ , usprkos DXA nalazu, što znači uznapredovanu, odnosno tešku osteoporozu (Tablica 4). Zbog često lažno pozitivnih DXA nalaza podlaktice u starijoj populaciji sve se više isključuje kao dijagnostički kriterij (86).

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji za osteoporozu prema SZO-u

Dijagnoza	DXA kriterij
Uredan nalaz	BMD ne niži od 1 SD prosjeka za mladu odraslu populaciju
Osteopenija	BMD između -1 i -2,5 SD prosjeka za mladu odraslu populaciju
Osteoporoza	BMD niži od -2,5 SD prosjeka za mladu odraslu populaciju
Teška osteoporoza	BMD niži od -2,5 SD prosjeka za mladu odraslu populaciju uz postojanje jednog ili više osteoporotičnih prijeloma

BMD – mineralna gustoća kosti (engl. Bone mineral density)

Dva najčešća tipa, postmenopauzalna i senilna osteoporoza, javljaju se u starijoj životnoj dobi. Tip I, postmenopauzalna osteoporoza, nastaje u žena 15 do 20 godina nakon menopauze. Prijelomi se javljaju u spužvastim kostima, i to obično na distalnoj podlaktici i kralješcima. Sve bolesnice s tipom I osteoporoze imaju nisku razinu estrogena u krvi (87).

Tip II, senilna osteoporoza pojavljuje se u osoba obaju spolova u dobi iznad 70 godina života. Mehanizam nastanka tog tipa osteoporoze očituje se smanjenom aktivnosti osteoblasta u osoba starije dobi, odnosno smanjenom sposobnosti matične stromalne stanice za diferencijaciju u osteoblaste. Također je smanjeno stvaranje 1,25 dihidroksi vitamina D_3, što dovodi do smanjene apsorpcije kalcija i sekundarnog hiperparatireoidizma (88).

Praktično je razlikovati još sekundarnu osteoporozu, tj. gubitak mineralne gustoće kosti zbog neke druge poznate bolesti (npr. hiperkortizolizam, hiperparatireoidizam, hipertireoza, malnutricija, hipogonadizam, kronična bubrežna insuficijencija i dr.) ili uzimanja nekih lijekova, poput kortikosteroida, heparina, ciklosporina, kemoterapeutika i dr. (89-91).

Idiopatsku osteoporozu nalazimo uglavnom u ranijoj životnoj dobi i nismo u mogućnosti otkriti njen uzrok (85).

1.6.1. Epidemiologija osteoporoze

Osteoporoza je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u razvijenim zemljama s tendencijom rasta, sukladno starenju populacije. Bolest zahvaća, iako ne podjednakom učestalošću, oba spola. Rezultati istraživanja u Rochesteru, Minnesota, su pokazali da 13,6% žena i 15,8% muškaraca starijih od 50 godina ima osteoporozu kada se za dijagnozu koristi kriterij T≤-2,5 u području vrata bedrene kosti. No, ukoliko osteoporozu definiramo kao T≤-2,5 u bilo kojoj od mjerenih regija (lumbalna kralježnica, vrat bedrene kosti, podlaktica) 34,7% žena i 19,4% muškaraca starijih od 50 godina ima osteoporozu (92).

Najučestalija je postmenopauzalna osteoporoza, stoga je ženski spol važan rizik za osteoporozu, iako su jedna trećina bolesnika s osteoporozom muškarci. Gubitak estrogena u menopauzi je najvažniji uzročni čimbenik.

Porast životne dobi jedan je od najvećih rizika za osteoporozu. Niska mineralna gustoća kosti i osteoporotični prijelomi vrlo su rijetki u premenopauzalnih žena, uglavnom se tada radi o sekundarnim uzrocima osteoporoze (gubitak estrogena, hiperkortizolizam, hiperparatireoidizam i sl.). SZO je izmjerila prevalenciju osteoporoze u zapadnim razvijenim zemljama prema dobnim skupinama u ženskoj populaciji, uzimajući u obzir sva područja mjerenja. Rezultati su pokazali da osteoporozu ima 14,8% žena u dobi od 50 do 59 godina, 21,6% žena u dobi od 60 do 69 godina, 38,5% žena u dobi od 70 do 79 godina, te čak 70% žena u dobi od 80 i više godina (93).

Nekoliko različitih čimbenika utječe na porast prevalencije osteoporoze u zadnjih 10-ak godina. Čovječanstvo je demografski sve brojnije i starije (očekivano trajanje života se unatrag 100 godina povećalo za više od 50%). Medicina je naprednija, a populacija je zdravija

i stoga se udvostručio broj starijih i smanjio udio mladih, a učestalost osteoporoze progresivno raste s dobi.

Napredak tehnologije omogućio je rano otkivanje osteoporoze, prije pojave simptoma ili komplikacija bolesti. Sve je veći broj uređaja koji mogu brzo, jednostavno i precizno izmjeriti mineralnu gustoću kosti, te procijeniti rizik od prijeloma. Ranim liječenjem mogu se spriječiti komplikacije, tj. prijelomi i invalidnost.

Promjena dobne granice u populaciji i način života u slijedećih 50 godina udvostručiti će broj bolesnika s osteoporozom. Potvrđene su spoznaje o neadekvatnoj zbrinutosti bolesnika, iako potrošnja nacionalnih fondova za liječenje osteoporoze i njenih komplikacija bilježi veliki rast.

40% žena i 13% muškaraca starijih od 50 godina s osteoporozom doživjet će barem jedan klinički značajan osteoporotični prijelom (94). Učestalost osteoporotičnih prijeloma u muškaraca je značajno manja nego u žena zbog nekoliko razloga; u muškaraca je veći periostalni rast kosti što rezultira smanjenjem opterećenja po jedinici površine, pa je kost manje podložna prijelomu i muškarci tijekom života sporije i manje gube koštanu masu i u svakoj dobi muškarci imaju 20-30% veći BMD od žena. Veći BMD nosi sa sobom i određene mehaničke prednosti skeleta muškaraca.

1.6.2. Epidemiologija prijeloma

Glavno kliničko obilježje osteoporoze je prijelom kosti koji nastaje kao rezultat minimalne povrede osteoporotične kosti, a naziva se atraumatski osteoporotični prijelom. To je prijelom u odrasle osobe, koji nastaje padom iz stojećeg položaja ili s još manje visine koja bi mogla opravdati prijelom. Najčešće se događa u torakalnoj i lumbalnoj kralježnici, vratu bedrene kosti i podlaktici. Godišnje se u Sjedinjenim Američkim Državama dogodi 1,3 mil. osteoporotičnih prijeloma, od kojih je polovina u području kralježnice, četvrtina u području

vrata bedrene kosti i četvrtina u području podlaktice (92). Iako BMD ne pokazuje promjene u arhitektonici kosti koje doprinose većoj sklonosti prijelomu, on dobro korelira sa čvrstoćom kosti, te je i dobar pokazatelj rizika prijeloma.

Veliko kliničko značenje osteoporotičnog prijeloma ogleda se u činjenici da nastali prijelom značajno povećava rizik novog prijeloma (95, 96). Sukladno tome, osobe s postojećim prijelomom kralješka imaju 7-10 puta veći rizik za nastanak novog prijeloma (95). Isto tako, rizik prijeloma kuka je 1,4 puta veći u žena, odnosno 2,7 puta veći u muškaraca, koji su prethodno imali prijelom distalnog dijela podlaktice (96). Incidencija prijeloma kuka eksponencijalno raste s dobi, a omjer učestalosti u muškaraca i žena starijih od 50 godina iznosi 1:2 (97). U svijetu je 1990. godine zabilježeno 1,66 milijuna prijeloma kuka (98), a procjenjuje se da će u 2050. godini ovaj broj biti oko 6,26 milijuna. Najozbiljnija komplikacija osteoporoze je prijelom kuka jer 20-30% osoba umire unutar godinu dana nakon prijeloma, dok u ostalih zaostaje značajan stupanj invaliditeta. Prijelom kralješka je povezan s povećanim morbiditetom (99) i mortalitetom (100-102).

Prijelomi kralježaka najčešći su osteoporotični prijelomi, točna procjena njihove učestalosti u populaciji je otežana činjenicom da je značajan broj prijeloma kralježaka bez simptoma, pa ostaje neprepoznat. Uz to, još uvijek ne postoji jedinstveni stav oko definicije prijeloma kralješka, pa se razlikuje klinički prijelom od deformiteta kralješka. Ipak, korištenje morfometrijskih i semikvantitativnih tehnika u velikim epidemiološkim istraživanjima unaprijedilo je naše spoznaje o incidenciji i prevalenciji deformiteta kralježaka. Prema rezultatima studije EVOS (engl. European Vertebral Osteoporosis Study) koja je uključivala 15570 muškarca i žena u dobi od 50-79 godina iz 36 Europskih zemalja, prevalencija deformiteta kralježaka prema morfometrijskim kriterijima iznosila je 12% u oba spola (103). Utvrđena je i čvrsta povezanost između pojavnosti deformiteta kralježaka i bolova u leđima, te smanjenja visine ispitanika (104). No, samo je manji broj deformiteta kralježaka klinički

prepoznatljiv. Rezultati istraživanja u Rochesteru su pokazali da je 30% deformiteta kralježaka klinički prepoznato (105), dok je u epidemiološkoj studiji provedenoj u Engleskoj i Walesu samo 8% prijeloma kralježaka bilo i klinički dijagnosticirano (106). Ovi podaci ukazuju na činjenicu da velik broj starijih muškaraca i žena koji već imaju deformirane kralješke, a time i povećan rizik od novih prijeloma, ostaju klinički neprepoznati.

Epidemiologija prijeloma podlaktice pokazuje drugačiji obrazac od prijeloma kuka i kralježaka, čija učestalost eksponencijalno raste s dobi. Naime, u žena incidencija ovih prijeloma linearno rase od 40. do 65. godine života, nakon čega zadržava stalnu razinu, dok je u muškaraca krivulja incidencije ravna nakon 20. godine života.

Incidencija prijeloma nadlaktice, zdjelice, rebara i potkoljenice također raste s dobi, ali je značajno niža od incidencije prijeloma kuka, kralježaka i podlaktice.

Žene u starije od 50 godina imaju tri puta veći rizik prijeloma kralješka ili vrata bedrene kosti u odnosu na muškarce (16% i 18% u odnosu na 5% i 6%) i šest puta veći rizik prijeloma podlaktice (16% prema 2,5%) (84).

1.6.3. Patogeneza osteoporoze

Koštana masa se stvara u djetinjstvu i mladosti, do tridesetih godina života kada postiže svoj maksimum, a potom se smanjuje s dobi, značajno više u žena nego u muškaraca i određena je ponajviše genetskim čimbenicima (107). Nizak BMD može biti posljedica smanjene izgradnje kosti u djetinjstvu i pubertetu (niska vršna koštana masa) ili povećanog gubitka kosti u kasnijoj dobi. Tijekom života kost se neprekidno pregrađuje. Razgrađuje se stara i manje vrijedna koštana struktura, oštećena mikroprijelomima, a zamjenjuje novom i otpornijom, što je osobito važno na mjestu pojačanog naprezanja (108). Nasljedni čimbenici, ovisno o dijelu skeleta, određuju 50-85% različitosti u koštanoj masi. Od čitavog niza gena koji utječu na vršnu koštanu masu (PBM, engl. Peak bone mass) čini se da najveću ulogu

imaju gen za tip 1 kolagena i gen za receptor vitamina D (107). Ostali čimbenici koji su uzrok niske vršne koštane mase uključuju nedovoljan unos kalcija u djetinjstvu, nisku tjelesnu masu, slabu uhranjenost, zakašnjeli pubertet, te nedovoljnu fizičku aktivnost.

Gubitak kosti u kasnijoj životnoj dobi nastaje kao posljedica ubrzane koštane pregradnje i neravnoteže između funkcije osteoblasta i osteoklasta. Proces koštane pregradnje započinje razgradnjom kosti koju potom slijedi koštana izgradnja. Trajanje jednog ovakvog ciklusa iznosi do 8 mjeseci, s tim da izgradnja traje značajno duže od razgradnje. Ukoliko izgradnja i razgradnja kosti nisu u ravnoteži, kao što je to slučaj u žena u postmenopauzi uslijed poticanja većeg broja ciklusa pregradnje, što dovodi do gubitka kosti (108). Smatra se da ubrzana pregradnja kosti ima najveći utjecaj na povećani rizik za prijelom kosti (109, 110).

1.6.4. Čimbenici koji utječu na smanjenje koštane mase

Manjak estrogena jedan je od glavnih čimbenika koji utječe na smanjenje koštane mase što je posebno izraženo u postmenopauzalnih žena. Točan mehanizam djelovanja estrogena na kost još nije u potpunosti razjašnjen. Izgleda da se glavni učinak na funkciju osteoblasta i osteoklasta odvija putem modulacije faktora rasta i citokina na lokalnoj razini: estrogen povećava sekreciju čimbenika rasta, sličnog inzulinu (IGF-I, engl. Insulin-like growth factor I), osteoprotegerina (OPG), čimbenika poticanja rasta beta (TGF-β, engl. transforming growth factor–β), a smanjuje sintezu interleukina 1 (IL-1) i čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-α, engl. tumor necrosis factor- α) (111).

Gubitak koštane mase povezan sa starenjem može biti i posljedica povećane koncentracije paratiroidnog hormona (PTH). Naime, i u muškaraca i u žena u starijoj su dobi zabilježene više vrijednosti PTH (112). Povišena koncentracija PTH posljedica je smanjene reapsorpcije kalcija u tubulima bubrega i smanjene apsorpcije kalcija u gastrointestinalnom sustavu. U starijoj je dobi česta rezistencija na vitamin D, kao i deficit vitamina D uslijed

smanjenog izlaganja sunčevim zrakama. Smanjena je i aktivnost 1-α hidroksilaze u bubregu, a time i sinteza aktivnog oblika vitamina D, sve to doprinosi porastu koncentracije PTH. Porast koncentracije PTH sa starijom dobi u žena, može biti indirektna posljedica manjka estrogena (111).

Koštana masa u bilo kojem trenutku života rezultanta je izgradnje kosti tijekom intrauterinog rasta, djetinjstva i adolescencije, te gubitka kosti tijekom starenja. Brojni su čimbenici koji utječu na vrijednosti PBM-a, a njihovo bi nam poznavanje omogućilo primjenu preventivnih mjera za povećanje vrijednosti PBM-a do genetski zadanog maksimuma. Točna dob u kojoj se postiže PBM ovisi o dijelu skeleta i spolu. Čini se da u aksijalnom skeletu PBM se postiže pri kraju trećeg desetljeća života (113) dok podaci za apendikularni skelet nisu jednoznačni. Longitudinalne studije u kojima je korištena DXA pokazale su da se PBM u vratu bedrene kosti, jednako kao i u kralježnici, postiže pri kraju puberteta (114), i to znatno ranije u žena nego u muškaraca. Porast koštane mase osobito je velik u vrijeme adolescencije tako da se oko 25% PBM-a stekne tijekom dvogodišnjeg perioda ubrzanog rasta (115).

Istraživanja su nadalje pokazala da se tri četvrtine različitosti u PBM-u može pripisati nasljednim čimbenicima, a ostatak čimbenicima okoline kao što su prehrana i fizička aktivnost. Djelovanje genetskih čimbenika ovisi o dobi i dijelu skeleta; izraženije je u mlađoj dobi, i na kralježnici (116). Spoznaje o djelovanju gena na PBM-a temelje se na istraživanjima koja su ukazala na nižu koštanu masu u djevojaka čije majke boluju od osteoporoze (117), kao i u muškaraca i žena čiji prvi rođaci imaju osteoporozu (118). Usprkos činjenici da geni imaju značajniju ulogu u postizanju PBM-a nego na gubitak koštane mase u kasnijoj dobi, broj genetskih istraživanja u odraslih još uvijek premašuje broj istraživanja u djece i adolescenata.

Kako se sve više vremena provodi sjedeći pred televizorom i radeći za kompjutorom, udio fizičke aktivnosti u svakodnevici sve se više smanjuje, što predstavlja ozbiljnu prijetnju postizanju optimalnog PBM-a.

Povoljan učinak fizičke aktivnosti na PBM dokazan je brojnim opservacijskim i retrospektivnim istraživanjima. Tako je nedavno opisano da je razina fizičke aktivnosti u predškolske djece povezana sa sadržajem minerala u kostima i s PBM-om (119). Istraživanja o utjecaju različitih oblika fizičke aktivnosti na kost pokazala su da ispitanici koji se bave sportskim aktivnostima kao što su ragbi, nogomet ili borbene vještine ('weight bearing') imaju veći BMD nego oni koji se bave sportovima kao što su plivanje ili ronjenje ('weight lifting') (120). Ostaje otvoreno pitanje odražava li se ovaj povoljan utjecaj fizičke aktivnosti na skelet u razvoju i u starijoj dobi budući da do sada nije bilo prospektivnih istraživanja u tom smislu. Rezultati nekih retrospektivnih analiza ukazuju da je taj pozitivni učinak dugotrajan. Naime, perimenopauzalne i postmenopauzalne žene koje su tijekom adolescentne dobi aktivno vježbale imale su značajno veći BMD lumbalne kralježnice i bedrene kosti nego one koje tijekom mladosti nisu sudjelovale u redovitoj fizičkoj aktivnosti (121).

Navika pušenja cigareta koja se uobičajeno pojavljuje u adolescentnoj dobi, udružena je s nižim BMD-om (122). Negativan učinak pušenja na PBM relativno je malen, a osobe koje počnu rano pušiti cigarete češće postaju teški dugogodišnji pušači i podložni su većem, kumulativnom negativnom učinku pušenja cigareta na BMD (123).

Trudnoća i dojenje mogu uzrokovati prolazni gubitak koštane mase (124, 125), osobito u žena koje su prisiljene ležati zbog održavanja trudnoće (126). Tijekom dojenja žena izgubi 1,5-4,0% koštane mase kralježnice i vrata bedrene kosti (127). Nisu poznati anabolički mehanizmi, no potrebno je 18 mjeseci do nekoliko godina da se koštana masa spontano oporavi nakon prestanka dojenja (128, 129). Gubitak koštane mase povezan je s pojačanim potrebama za kalcijem i amenorejom (prolaktin) zbog dojenja. Vjeruje se da paratiroidnom

hormonu sličan peptid (PTHrP, engl. PTH-related peptide), koji se luči iz dojke u trudnoći i tijekom dojenja, ima važnu ulogu u brzom gubitku koštane mase, bez obzira na unos kalcija. U pretkliničkim studijama na miševima potvrđeno je da se uklanjanjem PTHrP tijekom kasne trudnoće i dojenja smanjuje pregradnja kosti i gubitak koštane mase (130). Izgleda da prolazni gubitak koštane mase tijekom trudnoće i dojenja, bar u ranijoj životnoj dobi, ne uzrokuje povećani rizik od prijeloma u postmenopauzi (131, 132).

Kako se granica spolne zrelosti i stupanja u spolne odnose pomiče prema mlađoj dobi, sve je veći broj trudnoća u djevojaka mlađih od 20 godine života. Poznato je da se tijekom trudnoće i laktacije povećava potreba za kalcijem, budući da se kalcij iz cirkulacije majke koristi za mineralizaciju fetalnog skeleta. Stoga trudnoća u adolescentnoj dobi može imati negativan učinak na PBM, i povećati rizik nastanka osteoporoze u kasnijoj dobi.

Pijenje alkohola u količini većoj od dvije čaše dnevno dovodi do povećanja BMD-a, i isto tako do povećanog rizika za razvoj prijeloma, a količina od jedne čaše alkohola na dan smanjuje rizik za nastanak prijeloma (133).

Indeks tjelesne mase (ITM) je okvirni pokazatelj debljine. Pozitivna korelacija ITM-a i BMD-a uočena je već 1980. godine (134-138). ITM odražava odnos tjelesne mase i visine tijela, međutim ne uzima u obzir tjelesnu građu pojedinca, pa je njegova korist ograničena. ITM ne uzima u obzir postotak masnog tkiva u odnosu na mišićnu ili koštanu masu – što su osnovni kriteriji za procjenu debljine ili mršavosti. Pojedinci s velikom tjelesnom masom i visokim ITM-om ne mogu se automatski kategorizirati kao pretili; na primjer, kod bodybuildera i krupno građenih ljudi, udio mišićne i koštane mase u odnosu na visinu je velik, ali to ne znači da su debeli. S druge strane, stariji ljudi s manjom mišićnom i koštanom masom mogu biti klinički pretili i s manjim ITM-om. Uhranjenost čovjeka može se ocjenjivati indeksom od 15 (blizu izgladnjelosti), pa sve do 40 i više (morbidna pretilost) (Tablica 5).

Tablica 5. Kategorizacija indeksa tjelesne mase

Indeks tjelesne mase (g/cm^2)	Klasifikacija
<20	Pothranjenost
20 - 25	Idealna tjelesna masa
25 - 30	Pretjerana tjelesna masa
>30	Pretilost

NSAIL, DMARD i kortikosteroidi su najčešće primjenjivani lijekovi u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Oprečni su rezultati o utjecaju NSAIL-a na vrijednosti BMD-a. *In vitro* je dokazano da NSAIL inhibira proliferaciju osteoblasta (139, 140) te se može pretpostaviti da terapija NSAIL-om uzrokuje snižene vrijednosti BMD-a. Međutim, dosadašnja istraživanja su pokazala da primjena NSAIL u ljudi ili ne mijenja ili povećava vrijednost BMD-a, ovisno o tome je li se u liječenju koriste derivati octene ili propionske kiseline u liječenju (141).

Metotreksat je najčešće korišten DMARD u liječenju seronegativnih spondiloartropatija. Većina studija je pokazala da metotreksat u niskim dozama ne utječe na koštanu masu (142-145).

Kortikosteroidima uzrokovana osteoporoza otkrivena je prije više od 70 godina u bolesnika s učestalim prijelomima kostiju kao posljedica pretjerane količine izlučenog endogenog kortikosteroida (146). Učinak oralne primjene kortikosteroida na vrijednosti BMD-a ostao je dugo vremena nerazjašnjen. Meta analize o utjecaju oralno primijenjene kortikosteroidne terapije na BMD i prijelome pokazale su snažnu povezanost kumulativne doze kortikosteroida i smanjenja BMD-a, te između dnevne doze kortikosteroida i rizika nastanka prijeloma. Rizik nastanka prijeloma bio je najveći 3-6 mjeseci nakon početka

uzimanja kortikosteroida i nestao je nakon prestanka terapijske primjene. Rizik za prijelom bio je neovisan o osnovnoj bolesti, spolu i dobi. Terapija kortikosteroidima *per os* u dozi većoj od 5 mg dnevno rezultira smanjenjem BMD-a i povećanjem rizika za nastanak prijeloma tijekom terapijske primjene. Zbog toga se preporuča primjena preventivnih mjera u sprječavanju nastanka osteoporoze uzrokovane kortikosteroidima (147) u bolesnika koji su na kortikosteroidnoj terapiji većoj od 5mg/dan, u bolesnika koji imaju veći rizik za nastanak prijeloma, odnosno onih starijih od 65 godina, ili u bolesnika sa početno niskim vrijednostima BMD-a, odnosno ranije zabilježenim prijelomima (147).

Pojedini citokini potiču razgradnju, izgradnju kosti ili stvaranje prostaglandina (Tablica 6). IL-1 i TNF-α jaki su stimulatori razgradnje, a mogu blokirati izgradnju kosti. Stvaraju se u stanicama koštane srži, osobito u makrofagima, dok IL-1 mogu stvarati i stanice kosti (148). Blokiranjem IL-1 i TNF-α u ovarijektomiranih životinja smanjuje se razgradnja kosti (149, 150), a supernatant kulture koštane srži stimulira razgradnju kosti, ovisnu o prostaglandinu koja se može inhibirati antagonistima IL-1 receptora (151). IL-6 je glavni citokin koji se stvara u osteoblastima i drugim stanicama koštane srži.

Tablica 6. Citokini s mehanizmom utjecaja na kost (razgradnja i izgradnja kosti)

Citokini	Razgradnja	Izgradnja	Stvaranje prostaglandina
IL-1	+	-	+
TNF-α	+	-	+
IL-4	-	-	-
IL-6	+	+	+
IL-7	+	?	?
IL-11	+	+	?
IL-13	-	?	-
IL-18	-	?	?
Interferon-γ	-	-	-

IL – interleukin; TNF-α – čimbenik tumorske nekroze alfa.

Stimulatori razgradnje kosti (PTH, prostaglandin E2 i IL-1) potiču stvaranje IL-6 u osteoblastima (152). IL-6 stimulira osteoklastogenezu i razgradnju kosti, najvećim dijelom preko prostaglandinskog mehanizma (153). Prostaglandini su snažni regulatori funkcije koštanih stanica, osobito prostaglandin E2, i oni pojačavaju razgradnju i izgradnju kosti u životinja i ljudi (154). Prekomjerno stvaranje prostaglandina pojačava razgradnju kosti, a smanjeno oštećuje odgovor na izgradnju kosti. Prostaglandini uzrokuju pojačanu razgradnju, a ne smanjuju izgradnju kosti u imobilizaciji (155).

1.6.5. Mehanizmi gubitka koštane mase

Postupni gubitak koštane mase počinje oko tridesete godine života, a može nastati povećanom razgradnjom i/ili usporenom izgradnjom kosti s posljedičnim gubitkom trabekularne kosti i stanjenjem kortikalne kosti. Proces koštane pregradnje uvijek započinje razgradnjom kosti koju potom slijedi koštana izgradnja. Sekvenca pregradnje jednaka je u spužvastoj i kortikalnoj kosti, trajanje pregradnje iznosi do 8 mjeseci, a razgradnja je značajno brža od izgradnje (156). U zdravih osoba povećanje aktivacijskih mjesta razgradnje dovodi do prolaznog gubitka koštane mase, što onda izaziva kompenzatorno povećanje stvaranja kosti i do povratka u ranije stanje koštane mase. Ukoliko razgradnja kosti uzrokuje pucanje trabekularnih ploča ili prekid koštanih gredica gubi se 'model' stvaranja nove kosti, značajno se usporava stvaranje nove kosti s posljedično ireverzibilnim manjkom koštane mase i značajno većim gubitkom čvrstoće kosti. Ukoliko proces izgradnje i razgradnje kosti nije u ravnoteži, kao što je slučaj u postmenopauzalnih žena s ubrzanom pregradnjom kosti i do 10 puta, nepovratno dolazi do gubitka i to prvenstveno trabekularne kosti, a stanjenja kortikalnog dijela kosti.

1.6.6. Osteoporoza i seronegativne spondiloartropatije

Osteoporoza se javlja u većine kroničnih upalnih bolesti zglobova, poput reumatoidnog artritisa, sistemskog eritemskog lupusa, pseudomijalgije reumatike i gigantocelularnog arteritisa (157, 158).

Uzrok osteoporozi u toj skupini bolesti temelji se na nekoliko hipoteza:

- Smanjena pokretljivost i ukočenost u ranoj fazi bolesti, i ankiloza kralježnice u kasnijem stadiju (iako je osteoporoza opisana i kod bolesnika koji nisu imali smanjenu pokretljivost) (159).
- Kortikosteroidi koji se koriste u liječenju tih bolesti (unatoč tome opisana je osteoporoza u bolesnika koji nisu liječeni kortikosteroidima) (160). NSAIL uzrokuje gubitak koštane mase u miševa, no nije dokazan učinak na vrijednosti BMD-a u ljudi (161).
- Upalni citokini prema nekim istraživanjima dovode do gubitka koštane mase. Upala enteza i sinovije rezultira otpuštanjem protuupalnih citokina, od kojih TNF-α, IL-1 i IL-6 imaju centralnu ulogu, jednako kao i dušikov oksid, uzrokujući disbalans koštanog metabolizma kod ljudi i životinja (162). U nekoliko studija opisana je značajna povezanost između markera koštane pregradnje (piridinolin, dekosipiridinolin, C- i N-telopeptidi i osteokalcin) i razine protuupalnih citokina ili njihovih markera (sedimentacija eritrocita i CRP) (163).
- 'Tiha' crijevna bolest koja se javlja u dvije trećine bolesnika s ankilozantnim spondilitisom može uzrokovat gubitak mineralne gustoće kosti (164, 165).

Gubitak mineralne gustoće kosti najvjerojatnije je kombinacija svih tih navedenih čimbenika (20). Prema tome, osteoporoza u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom je vjerojatno multifaktorijalno uzrokovana i povezana s genetskim

čimbenicima, upalom, lijekovima, 'tihom' bolesti crijeva, i postepenim smanjenjem pokretljivosti kralježnice.

Osteoporoza je odavno poznata u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, Fagge je 1877. godine opisao osteoporozu u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (166). Prisutnost osteoporoze u ankilozantnom spondilitisu potvrđena je brojnim istraživanjima s frekvencijom osteopenije i osteoporoze od 50-92% (167-169).

Nedovoljno se zna o mineralnoj gustoći kosti u bolesnika koji boluju od psorijatičkog artritisa (170). Španjolska studija iz 1999. godine je analizirala mineralnu gustoću kosti lumbalne kralježnice i vrata natkoljenične kosti DXA metodom u 52 bolesnika s aktivnim perifernim psorijatičkim artritisom. Iako nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika s psorijatičkim artritisom i kontrolne skupine, žene u postmenopauzi su imale smanjenu mineralnu gustoću kosti u području vrata natkoljenične kosti. Prema tome, u psorijatičkom artritisu osteoporoza ima tipične karakteristike postmenopauzalne osteoporoze (171).

Prema vlastitim spoznajama ne postoje objavljena istraživanja o koštanoj masi u bolesnika s reaktivnim artritisom/Reiterovim sindromom, enteropatskim artritisom i nediferenciranom spondiloartropatijom. Bolesnici s upalnom bolesti crijeva imaju nižu mineralnu gustoću kosti što se povezuje s kortikosteroidnom terapijom, malnutricijom, malapsorpcijom vitamina D i kalcija, smanjenom pokretljivosti te upalnim promjenama (172).

Svrha rada

U posljednjih je desetak godina osteoporoza postala jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Iako je poznato da je mineralna gustoća kosti u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa smanjena, nedovoljno je istražena mineralna gustoća kosti u ostalim reumatskim upalnim bolestima, prvenstveno seronegativnim spondiloartropatijama.

Učestalost prijeloma je veća u bolesnika koji imaju smanjenu mineralnu gustoću kosti, a ukoliko je došlo do osteoporotičnog prijeloma povećava se rizik nastanka novog prijeloma, kako kralježaka tako i vrata bedrene kosti i distalnog dijela podlaktice. Najozbiljnija komplikacija osteoporoze je prijelom kuka jer 20-30% osoba umire unutar godinu dana nakon prijeloma, dok u ostalih zaostaje značajan stupanj invalidnosti.
Mogući uzroci osteopenije i osteoporoze u seronegativnim spondiloartropatijama su kombinacija nekoliko različitih faktora, kao što su priroda bolesti, tjelesna neaktivnost, hormonski status, i terapija steroidima.

Proučavanje utjecaja pojedinih čimbenika na mineralnu gustoću kosti, kao što su aktivnost bolesti, duljina trajanja bolesti, spol, dob, stanje uhranjenosti i način liječenja, pridonijeti će boljem razumijevanju etiopatogeneze poremećaja koštanog metabolizma te učinka liječenja na koštani metabolizam i koštanu masu. Rano otkrivanje osteoporoze i poznavanje rizika vertebralnih prijeloma omogućilo bi pravovremeno uvođenje odgovarajućih preventivnih i terapijskih mjera za sprječavanje ili usporavanje gubitka koštane mase čime bi se prevenirala pojava novih prijeloma i očuvala kvaliteta života bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.

Dobiveni rezultati trebali imali bi veliko kliničko značenje, ne samo zbog mogućnosti pravovremenog liječenja osteoporoze, već i zbog mogućeg otkrivanja novih rizičnih čimbenika, koji utječu na mineralnu gustoću kosti, te aktivnog utjecaja na njih.

2. HIPOTEZA I CILJEVI

2.1. Hipoteza

Osteoporoza se javlja češće u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom nego u kontrolnoj skupini ispitanika, zbog lokalne i sistemske upale u svim stadijima bolesti i nepokretljivost koja se javlja uglavnom u kasnijem stadiju.

2.2. Ciljevi

Primarni ciljevi:

1. Odrediti učestalost javljanja osteoporoze u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama.
2. Odrediti da li se u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama razlikuje mineralna gustoća kosti u lumbalnoj kralježnici, proksimalnom dijelu bedrene kosti i radijusu u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika.
3. Odrediti čimbenike koji utječu na mineralnu gustoću kosti u ovoj populaciji.

Sekundarni ciljevi:

1. Utvrditi da li se mineralna gustoća kosti razlikuje među pojedinim skupinama seronegativnih spondiloartropatija: ankilozantni spondilitis, psorijatički artritis, reaktivni artritis/Reiterov sindrom, enteropatski artritis, nediferencirana spondiloartropatija.
2. Usporediti nalaze denzitometrije i konvencionalne radiološke snimke lumbalnog segmenta kralježnice u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama i utvrditi povezanost između nalaza mineralne gustoće kosti i sindezmofita odnosno kalcifikacija enteza.

3. Odrediti učestalost javljanja netraumatskih prijeloma u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom.

3. BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

U istraživanje je uključeno 200 bolesnika liječenih u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji zadovoljavaju ESSG kriterije za dijagnozu seronegativne spondiloartropatije: upalna bolest kralježnice sa barem četiri od pet čimbenika: trajanje najmanje 3 mjeseca, početak prije 45 godine života, postepen početak, poboljšanje nakon vježbanja, jutarnja ukočenost; sinovitis (asimetrični artritis, ili artritis u donjim ekstremitetima); spondiloartropatija (prisutnost upalne bolesti kralježnice ili sinovitisa i jedna ili više od navedenih obilježja: pozitivna obiteljska anamneza, psorijaza, ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest, bol u području sakroilijakalnih zglobova, spontana bol ili osjetljivost pri pregledu na mjestu hvatišta Ahilove tetive ili plantarne aponeuroze (entezitis), epizode proljeva unutar mjesec dana prije pojave artritisa, negonokokni uretritis ili cervicitis unutar mjesec dana od pojave artritisa, obostrani sakroiliitis 2-4. stupnja ili jednostrani sakroiliitis 3. ili 4. stupnja) (3).

Obiteljska anamneza je pozitivna ukoliko rođak u prvom ili drugom koljenu ima dijagnozu ankilozantnog spondilitisa, psorijaze, akutnog iritisa, reaktivnog artritisa, ili upalne bolesti crijeva.

Bolesnici su podijeljeni u skupine ovisno o tome boluju li od ankilozantnog spondilitisa (klinički kriteriji: bol u donjem dijelu kralježnici i ukočenost koja traje najmanje 3 mjeseca i koja se smanjuje vježbanjem ali ne prolazi mirovanjem, ograničena pokretljivost lumbalne kralježnice u sagitalnoj (lijevo-desno) i frontalnoj ravnini (naprijed-nazad), smanjena ekspanzija prsnog koša u odnosu na normalne vrijednosti; radiološki kriteriji: obostrani sakroiliitis drugog stupnja ili jednostrani sakroiliitis trećeg ili četvrtog stupnja), psorijatičkog artritisa (artritis povezan s psorijazom koju je dijagnosticirao dermatolog),

reaktivnog artritisa ili Reiterovog sindroma (oligoartritis i enterokolitis ili infekcija urotrakta u trajanju od jednog mjeseca), enteropatskog artritisa (artritis, sakroiliitis, i/ili entezitis povezan s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom koji je dijagnosticirao gastroenterolog na temelju radioloških nalaza, endoskopije i/ili patohistološkog nalaza) ili nediferencirane spondiloartropatije (prisutnost simptoma u donjem dijelu kralježnice sa artritisom i/ili entezitis) (3, 16, 29).

Ekspanzija prsnog koša manja od 2,5 cm mjerena u nivou četvrtog interkostalnog prostora smatrana je smanjenom ekspanzijom prsnog koša (173, 174). Pokretljivost lumbalnog dijela kralježnice je analizirana Macraeovom modifikacijom Schoberovog testa (175).

Aksijalni artritis je definiran klinički prisutnošću upalne boli u donjem dijelu leđa i/ili radiološki promjenama na sakroilijakalnim zglobovima, kralježnici ili oboje (2). Utvrđivanje trenutne ili ranije upalne bolesti kralježnice bilo je temeljeno na postepenom početku simptoma koji traju najmanje tri mjeseca, poboljšavaju se vježbanjem i pogoršavaju mirovanjem (2). Periferni artritis je definiran kao trenutna ili ranija prisutnost otečenosti i/ili ograničena pokretljivost najmanje jednog perifernog zgloba, potvrđena od reumatologa (ne uključujući kuk ili rame) (3). Entezitis je upala i/ili bol perifernih enteza, kao što su hvatišta Ahilove tetive i plantarne fascije na kalkaneusu, ili hvatišta patelarnog ligamenta na tuberositas tibije (176, 177).

Dijagnoza sakroiliitisa temeljena je na kliničkom i radiološkom nalazu. Klinički nalazi koji upućuju na sakroiliitis su naizmjenična bol glutealne regije (4, 8). Radiološki nalaz sakroiliitisa je jednostran ili obostran, sa jednom ili više slijedećih karakteristika: difuzna osteoporoza zdjelice, neoštre konture subhondralnih rubova zglobnih površina, erozije, reaktivna skleroza, suženje zglobnog prostora, i ankiloza sakroilijakalnog zgloba (173, 178).

Okularni simptomi su se prezentirali kao uveitis, akutna, jednostrana bol, fotofobija i zamućenje vida. Uveitis je opći pojam koji se koristi kako bi se definirala upala uvealnog trakta, što je srednji sloj oka (179) i bio je definiran samo oftalmološkim nalazom anteriornog uveitisa. Kožne promjene su uključivale crvene mrlje pokrivene krljuštima na laktovima, koljenima i/ili vlasištu, daktilitis, brazdasto korodiranje noktiju, svrbež karakterističan za psorijazu (180).

Gastrointestinalni simptomi su bol u abdomenu, dijareja, anoreksija, abdominalna osjetljivost ili palpabilna masa, krv u stolici, gubitak tjelesne mase, i zastoj u rastu.

U kontrolnu skupinu je uključeno 100 osoba s nalazom denzitometrije koje prema dobi i spolu odgovaraju ispitivanoj skupini bolesnika. Iz istraživanja su isključene osobe koje koriste ili su ranije koristile lijekove s poznatim utjecajem na koštanu masu, poput kortikosteroidne terapije, imunosupresivne terapije, antiresorptivne terapije, hormonske nadomjesne terapije, kemoterapije, tiroksin, ili vitamin D, ili koje imaju neku od demineralizirajućih bolesti poput osteomalacije, hiperparatireoidizam, kroničnu bubrežnu bolest, ili bolest štitnjače.

Svi ispitanici su bili upoznati s protokolom i ciljevima istraživanja, a prije uključivanja u istraživanje su potpisali informirani pristanak. Istraživanje su odobrili: Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

3.2. Klinički podaci

Za sve bolesnike određena je duljina trajanja bolesti (izražena u mjesecima i godinama), upalni parametri (SE, normalna vrijednost od 5-28 mm/h i C-reaktivni protein (CRP), normalna vrijednost <5 mg/L), HLA tipizacija, te aktivnost bolesti i funkcionalni

status. Aktivnost bolesti je definirana DAS (engl. Disease Activity Score) (181) upitnikom koji uzima u obzir broj otečenih i bolnih zglobova, sedimentaciju eritrocita i subjektivnu procjenu bolesnika o svojoj bolesti (mjereno skalom od 0 do 100). Na temelju DAS indeksa aktivnost bolesti je podijeljena u tri stupnja: <3,2 – laka, 3,2 –5,1 srednje teška i >5,1 – teška. Funkcionalni status je određen pomoću HAQ (engl. The Health Assessment Questionnaire) upitnika (182). Fizička nesposobnost je podijeljena na temelju HAQ vrijednosti: 0-1 – umjereno teška; 1-2 – umjereno teška do teška; 3 – teški invaliditet. Iz dostupne medicinske dokumentacije svim ispitanicima je utvrđeno: spol, dob; vrijeme nastupa menarhe, vrijeme nastupa menopauze i trajanje postmenopauze; pušenje cigareta; konzumiranje alkohola; broj bolnih i otečenih zglobova; primjena kortikosteroidne terapije i drugih lijekova koji utječu na mineralnu gustoću kosti (kalcij, vitamin D, bisfosfonati, pripravci spolnih hormona, imunomodulatori, antitumorski lijekovi...). Za ITM (omjer tjelesne mase (u kilogramima) i kvadrat tjelesne visine (u metrima)) se koristila sljedeća kategorizacija: <20 kg/m^2 – pothranjenost; 20-25 kg/m^2– idealna tjelesna masa; 25-30 kg/m^2– pretjerana tjelesna masa; >30 kg/m^2– pretilost.

3.3. Mineralna gustoća kosti i denzitometrija

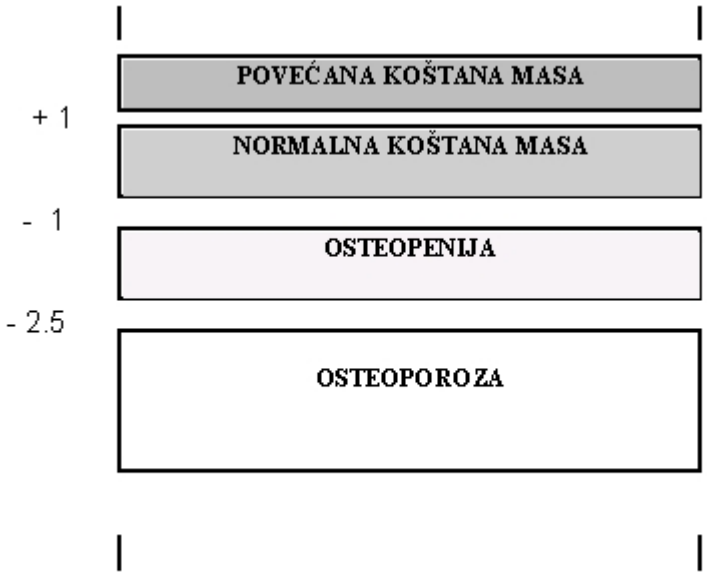
Mineralna gustoća kosti je mjerena u području lumbalne kralježnice (L1 kralježak, L2 kralježak, L3 kralježak, L4 kralježak, te zbirni rezultat od L1-L4 kralježaka), proksimalnog dijela bedrene kosti (vrat bedrene kosti, trohanter, zbirni rezultat za proksimalni dio bedrene kosti i Wardov trokut) i donje trećine radijusa (ultradistalni dio radijusa, 33% distalnog dijela radijusa i ukupni radijus) denzitometrijom dvoenergetskim rendgenskim zrakama (DXA) uređajem Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, SAD). Denzitometrija se vršila u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

DXA je metoda koja se koristi X-zrakama dvije jačine u vrlo maloj dozi koje se propuštaju kroz kost. Iza kosti detektori mjere X-zrake koje su prošle kroz kost, a rezultat se obrađuje u elektroničkom računalu. Razlika energije propuštenih i apsorbiranih X-zraka omogućuje izračun mineralne gustoće kosti.

Rezultati mjerenja su izraženi: kao BMD (u g/cm^2) i kao T vrijednost (predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti BMD-a od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama (SD)) (183, 184).

Dijagnoza osteoporoze se, prema SZO, temelji na konceptu T vrijednosti (Slika 4) (85). Bolesnici su s obzirom na T vrijednost podijeljeni u tri skupine: normalan nalaz (T vrijednost između -1 i +1), osteopenija (T vrijednost između -1 i -2,5) i osteoporoza (T vrijednost manja od – 2,5 ili Z vrijednost manja od – 1,0) prema klasifikaciji SZO-a (85).

T vrijednost

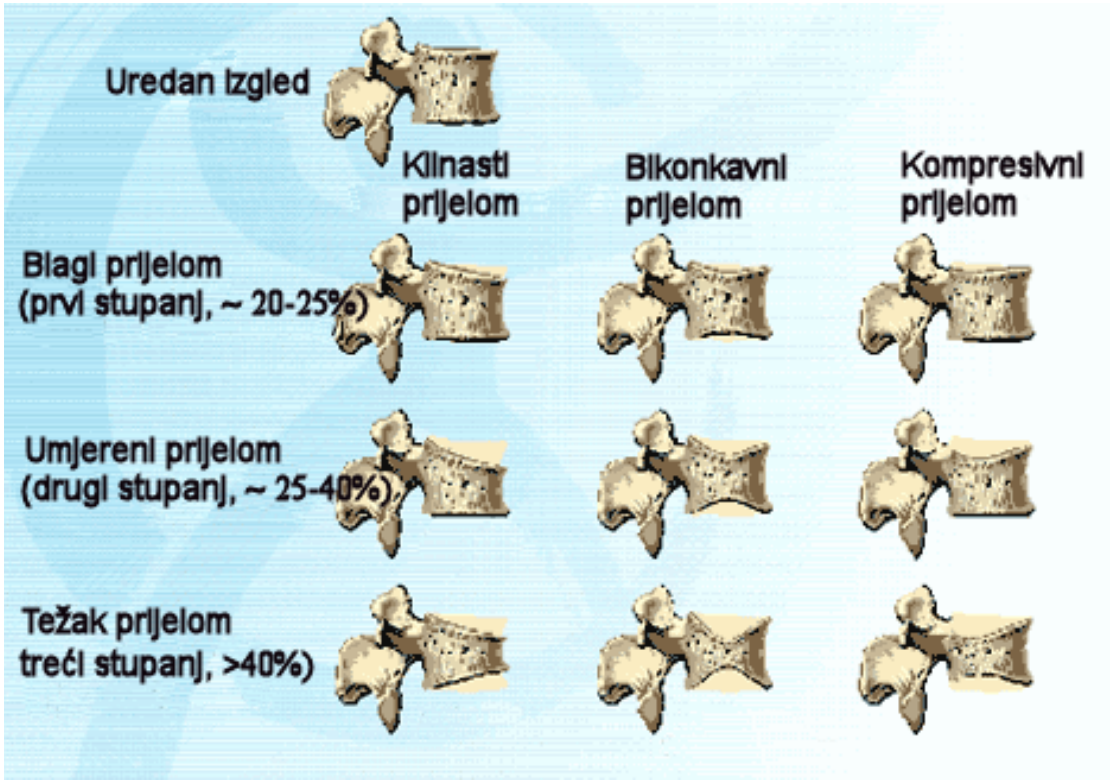


Slika 4. Koštana masa ovisno o T vrijednosti

3.4. Analiza vertebralnih prijeloma i netraumatskih prijeloma

Analiza vertebralnih prijeloma učinjena je svakom ispitaniku od Th7 do L4 kralješka na standardiziranoj anteroposteriornoj i laterolateralnoj radiografskoj snimci torakalne i lumbalne kralježnice semikvantitativno vizualnom Genantovom metodom (185). Svaki kralježak je bodovan: 0 (nema prijeloma), 1 (blagi prijelom), 2 (umjereni prijelom), ili 3 (težak prijelom) ovisno o vizualno procijenjenom gubitku visine kralješka (Slika 5).

U obzir su uzeti samo prijelomi koji su se dogodili nakon početka bolesti i koji nisu bili povezani s traumom.



Slika 5. Stupanj prijeloma kralješka prema Genantovoj metodi

3.5. Kortikosteroidi

Kod svakog bolesnika koji je prethodno liječen kortikosteroidnom terapijom utvrđeno je kumulativno uzimanje kortikosteroida prema modificiranoj metodi (186) koja uključuje bodovanje tri varijable: prosječnu dnevnu dozu steroida (mg/kg), trajanje terapije u

mjesecima, i način primjene (kontinuirano ili intermitentno). Doza kortikosteroida je bodovana za svakih 10 mg povećanja, od 0 (nisu korišteni) do 5 (više od 40 mg/dan). Trajanje terapije je bodovano od 0 (nije davana), 1 (do 6 mjeseci), 2 (do 1 godinu), 3 (do 2 godine), 4 (do 3 godine) i 5 (duže od 3 godine). Način primjene je kategoriziran kao 0 (nisu primijenjeni), 1 (intermitentna primjena) ili 2 (kontinuirana primjena). Ukupna vrijednost se dobiva množenjem pojedinih vrijednosti sve tri varijable.

3.6. Statistička analiza

Brojčani podaci u ovoj disertaciji prikazani su kao apsolutni i relativni brojevi u slučaju kategorijskih podataka, a u slučaju numeričkih podataka korišten je prosjek i standardna devijacija, pa je posljedično i analiza numeričkih podataka provedena korištenjem parametrijskih metoda. Analiza normalne raspodjele podataka provedena je korištenjem Kolmogorov-Smirnovljevog testa za uzorke veće od 50 slučajeva, dok je za manje uzorke bio korišten Shaipiro-Wilkov test. U analizi je korišten t-test za neovisne uzorke u analizi dvije skupine, a analiza varijance (ANOVA) za analizu više skupina. Kao *post-hoc* test analize varijance korišten je Games-Howellov test, koji se koristi u slučaju kad pojedine klase nemaju istu varijancu, što je bila pretpostavka temeljem veličine i raspodjele podataka, a potvrđena je i Levenovim testom jednakosti varijance. U nekoliko slučajeva je zabilježena raspodjela podataka koja je odstupala od normalne, pri čemu su korišteni neparametrijski testovi ekvivalentni parametrijskima: Mann-Whitney za analizu dvije skupine, a Kruskal-Wallis za analizu tri i više skupina. Kategorijski podaci su bili analizirani hi-kvadrat testom, osim u slučajevima kada je očekivana frekvencija u više od 20% polja iznosila manje od 5, kada je korišten Fisherov egzaktni test. U analizi korelacije korišten je Pearsonov test. Analiza trenda smanjivanja mineralne koštane gustoće ovisno o dobi provedena je korištenjem analize varijance u sklopu analize linearnog trenda u kojem je kao neovisna varijabla korištena dob, a

kao ovisna varijabla mineralna koštana gustoća. Analiza granične vrijednosti dobi pri kojoj se događa smanjenje mineralne koštane gustoće provedena je korištenjem klasifikacijskog stabla u kojem je dob korištena kao obvezatna varijabla za analizu. Statistička analiza provedena je u programskom paketu SPSS verzija 13, a razina statističke značajnosti bila je podešena na $P<0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

U ovo istraživanje bilo je uključeno ukupno 337 osoba, od kojih su 237 bili bolesnici sa seronegativnom spondiloartropatijom (tj. imali su postavljenu jednu od dijagnoza koja se odnosila na seronegativnu spondiloartropatiju), a preostalih 100 su bili kontrolna skupina zdravih ispitanika. Usporedba osnovnih obilježja (dob, visina, tjelesna masa i indeks tjelesne mase) između bolesnika i kontrola, na razini cijelog pod-uzorka i prilikom podjele prema spolu nije ukazala na postojanje statistički značajnih razlika ni u jednom slučaju (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz osnovnih obilježja bolesnika i kontrola, skupno i podjela prema spolu

Obilježje	Bolesnici	Kontrole	Ukupno	P
Spol; n (%)				
Muški	80 (33,8)	34 (34,0)	114 (33,8)	0,965*
Ženski	157 (66,2)	66 (66,0)	223 (66,2)	
Dob (godina); prosjek ± SD	51,1±12,7	50,6±15,0	51,0±13,4	0,791
Muškarci	49,1±12,3	50,0±14,9		0,732
Žene	52,1±12,8	51,0±15,2		0,589
Visina (m); prosjek ± SD	1,67±0,1	1,69±1,0	1,67±0,9	0,686
Muškarci	1,75±0,1	1,78±0,1		0,074
Žene	1,62±0,1	1,64±0,1		0,118
Težina (kg); prosjek ± SD	77,6±14,9	78,3±14,8	77,8±14,9	0,072
Muškarci	84,1±13,6	85,3±11,1		0,652
Žene	74,2±14,5	74,7±15,2		0,840
ITM (kg/m^2); prosjek ± SD	27,9±5,1	27,5±4,8	17,8±5,0	0,476
Muškarci	27,4±4,4	26,8±2,5		0,337
Žene	28,2±5,4	27,8±5,6		0,695
Ukupno	237	100	337	-

*U analizi je korišten t-test za neovisne uzorke, osim u analizi spola, koja je bila provedena korištenjem hi-kvadrat testa; ITM – indeks tjelesne mase ; SD – standardna devijacija.

Prema dijagnozi seronegativne spondiloartropatije u istraživanje je bilo uključeno 42 (17,7%) bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 63 (26,6%) bolesnika sa psorijatičkim artritisom, 41 (17,3%) bolesnik s reaktivnim artritisom/Reiterovim sindromom, 14 (5,9%) bolesnika s enteropatskim artritisom i 77 (32,5%) bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom.

Srednja vrijednost dobi bolesnika bila je 51,1 godina (raspon 18-85 godina). Odnos muškog i ženskog spola u cijelom uzorku bio je 1:2 (Tablica 7). Raspodjela prema dijagnozama ukazala je na najveći omjer (tj. najveći udio muškaraca) u ankilozantnom spondilitisu, u omjeru 1,3:1. Najveći omjer ženskih i muških bolesnika bio je prisutan u reaktivnom artritisu i nediferenciranoj spondiloartropatiji, 1:3,1 odnosno 1:3,8, koji je u oba slučaja bio statistički značajan, pod pretpostavkom da je očekivani odnos spolova bio jednak. Nisu zabilježene druge statistički značajne razlike u osnovnim obilježjima bolesnika, ovisno o dijagnozi. (Tablica 8).

Tablica 8. Prikaz osnovnih obilježja bolesnika prema dijagnozi

Obilježje	Ankilozantni spondilitis	Psorijatički artritis	Reaktivni artritis	Enteropatski artritis	Nediferencirana spondiloartropatija	P
Spol; n (%)						
Muški	24 (57,1)	25 (39,7)	10 (24,4)*	5 (35,7)	16 (20,8)*	0,001
Ženski	18 (42,9)	38 (60,3)	31 (75,6)*	9 (64,3)	61 (79,2)*	
Dob (godina); prosjek ± SD	49,1±12,8	50,1±13,5	50,1±12,5	46,1±10,9	54,5±11,8	0,052
Visina (m); prosjek ± SD	1,68±0,10	1,67±0,09	1,66±0,09	1,72±0,09	1,65±0,08	0,286
Težina (kg); prosjek ± SD	81,1±15,7	77,8±14,8	74,1±16,9	74,9±10,4	77,7±13,9	0,059
ITM (kg/m^2); prosjek ± SD	28,7±5,8	27,8±5,0	26,9±5,5	25,4±3,2	28,5±4,7	0,120
Ukupno	42	63	41	14	77	-

*statistički značajna razlika prema spolu unutar pojedine dijagnoze, uz pretpostavku jednakog očekivanog udjela za oba spola; SD – standardna devijacija; ITM – indeks tjelesne mase.

Bolest je prosječno trajala 10,6 godina, u rasponu od 2 mjeseca do 44 godine. Najveća srednja vrijednost trajanja bolesti zabilježena je u ankilozantnom spondilitisu (15,4 godina; u rasponu od 2 mjeseca do 35 godina), a najmanja u reaktivnom artritisu (6,7 godina; u rasponu od 3 mjeseca do 30,4 godine), što je na razini cijelog uzorka bolesnika bila statistički značajna razlika (ANOVA F=4,26; P=0,002), pri čemu je korištenjem *post-hoc* testa najveća razlika zabilježena između ankilozantnog spondilitisa i psorijatičkog artritisa (P<0,001).

Srednja vrijednost dobi pri postavljanju dijagnoze bila je 40,5 godina (raspon od 5 do 78,5 godina). Bolest je najkasnije započela u bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom (44,5 godina), a najranije u bolesnika sa ankilozantnim spondilitisom (33,8 godina), što je na razini cijelog uzorka bolesnika bila statistički značajna razlika (P<0,001).

Prosječna vrijednost SE bila je 36 mm/h (raspon 3-130 mm/h), a CRP-a 17,1 mg/L (raspon 0-208 mg/L). Pri tome nije zabilježena statistički značajna razlika za SE (ANOVA F=2,36, P=0,054), dok je za CRP zabilježena statistički značajna razlika (Kruskal-Wallis P=0,012).

U bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom srednja vrijednost DAS-a iznosila je 4,8 (raspon 1,1-8,3). Najveća srednja vrijednost DAS-a zabilježena je u bolesnika s psorijatičkim artritisom (5,2), a najnižu su imali bolesnici s enteropatskim artritisom (4,3). Nije zabilježena statistički značajna razlika u vrijednosti DAS-a (P=0,06). Srednja vrijednost HAQ-a iznosila je 1,2 bez statistički značajne razlike na razini cijelog uzorka.

Srednja vrijednost dobi nastupa menarhe među ženama iznosila je 13,4 godine, u rasponu od 10 do 18 godina. Srednja dob nastupa menopauze bila je 48,2 godine, u rasponu od 26 do 59 godina. Srednje vrijeme trajanja menopauze bilo je 11,4 godine, u rasponu od 1 do 43 godine.

56 (23,6%) bolesnika je pušilo prosječno 18 cigareta dnevno (raspon 4-40) kroz 25,8 godina u rasponu od 3 mjeseca do 50 godina. Alkohol je konzumiralo 26 (11,0%) bolesnika.

Prosječno je bilo zabilježeno 12 bolnih (raspon 0-44) i 3 otečena zgloba (raspon 0-22). Za bolne i za otečene zglobove na razini cijelog uzorka bolesnika zabilježena je statistički značajna razlika ($P<0,001$ za bolne zglobove, odnosno $P=0,007$ za otečene zglobove). Najviše bolnih i otečenih zglobova su imali bolesnici s psorijatičkim artritisom (15 bolnih i 4 otečena), najmanje bolnih su imali bolesnici s enteropatskim artritisom (5), a najmanje otečenih zglobova bolesnici s ankilozantnim spondilitisom.

NSAIL je koristilo 145 (61,2%) bolesnika, DMARD je koristilo 95 (40,1%), a 102 (43,0%) bolesnika su koristila kortikosteroidnu terapiju (Tablica 9).

Uretritis je bio prisutan u svih bolesnika s reaktivnim artritisom. Postojanje kožne psorijaze je zabilježeno u 54 (22,8%) bolesnika: 52 (82,5%) bolesnika sa psorijatičkim artritisom, 1 (2,4%) s ankilozantnim spondilitisom i 1 (1,2%) bolesnik s nediferenciranom spondiloartropatijom. Gastrointestinalne simptome su imali bolesnici s enteropatskim artritisom i reaktivnim artritisom/Reiterovim sindromom.

Pozitivnu obiteljsku anamnezu je imalo 53 (22,4%) bolesnika: 10 (18,9%) bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 26 (49,0%) bolesnika s psorijatičkim artritisom, 7 (13,2%) s reaktivnim artritisom/Reiterovim sindromom, 3 (5,7%) bolesnika s enteropatskim artritisom, 7 (13,2%) bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom.

Sakroiliitis je zabilježen kod 199 (84%) bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom bez statistički značajne razlike na razini cijelog uzorka bolesnika. Najveću učestalost sakroiliitisa su imali bolesnici s ankilozantnim spondilitisom (95,2%) (Tablica 9).

Tablica 9. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

	Seronegativne spondiloartropatije	Ankilozantni spondilitis	Psorijatički artritis	Reaktivni artritis	Enteropatski artritis	Nediferencirana spondiloartropatija	P
Trajanje bolesti (godine); prosjek±SD	10,6±10,1	15,4±10,4	10,9±9,7	6,7±8,7	10,0±10,1	10,0±10,0	0,002
Dob pri postavljanju dijagnoze (godine); prosjek±SD	40,5±13,9	33,8±13,7	39,1±13,4	43,4±13,7	36,1±12,8	44,5±13,2	<0,001
Sedimentacija eritrocita (mm/h); prosjek±SD	36±26	47±31	34±25	35±25	33±26	33±24	0,054
C-reaktivni protein (mg/L); prosjek±SD	17,1±31,4	23,5±34,8	19,0±25,7	19,5±43,2	19,4±54,7	10,2±17,4	0,199
DAS; prosjek±SD	4,8±1,5	4,4±1,4	5,2±1,6	4,9±1,7	4,3±1,4	4,8±1,4	0,059
HAQ; prosjek±SD	1,2±0,7	1,2±0,7	1,3±0,8	1,2±0,7	1,4±0,7	1,2±0,7	0,721
Dob nastupa menarhe (godine); prosjek±SD	13,4±1,5	12,9±1,4	13,6±1,4	13,2±1,6	13,0±0,9	13,6±1,5	0,244
Dob nastupa menopauze (godine); prosjek±SD	48,2±5,4	47,3±5,4	47,0±7,2	49,8±4,0	51,0±1,4	48,2±5,0	0,481
Trajanje menopauze (godine); prosjek±SD	11,4±9,1	12,8±12,6	11,3±6,4	8,3±6,5	13,5±13,4	12,3±10,1	0,566
Pušenje cigareta; n (%)	56 (23,6)	14 (33,3)	18 (28,6)	10 (24,4)	3 (21,4)	11 (14,3)	0,146**
Konzumiranje alkohola; n (%)	26 (11,0)	8 (19,1)	11 (17,5)	3 (7,3)	1 (7,1)	3 (3,9)	<0,001***
Broj bolnih zglobova; prosjek±SD	12±11	6±7	15±11	13±11	5±4	13±11	<0,001
Broj otečenih zglobova; prosjek±SD	3±4	1±3	4±5	3±5	2±4	2±3	0,007
NSAIL; n (%)	145 (61,2)	34 (81,0)	38 (60,3)	28 (68,3)	4 (28,6)	41 (53,2)	0,003**
DMARD; n (%)	95 (40,1)	23 (54,8)	26 (41,3)	13 (31,7)	8 (57,1)	25 (32,5)	<0,001**
Kortikosteroidna terapija; n (%)	102 (43,0)	17 (40,5)	21 (33,3)	21 (51,2)	9 (64,3)	34 (44,1)	0,180**
Pozitivna obiteljska anamneza; n (%)	53 (100)	10 (18,9)	26 (49)	7 (13,2)	3 (5,7)	7 (13,2)	<0,001**
Sakroiliitis; n (%)	199 (84,0)	40 (95,2)	54 (85,7)	32 (78,0)	12 (85,7)	61 (79,2)	0,165***

*Statistička analiza provedena je korištenjem analize varijance, osim u slučajevima analize kategorijskih varijabli kada je korišten (*) Kruskal-Wallisov test, (**) hi-kvadrat test ili (***) Fisherov egzaktni test; SD – standardna devijacija, DAS – indeks aktivnosti bolesti (engl. Disease Activity Score); HAQ – upitnik za procjenu funkcionalnog statusa (engl. Health Assesment Questionaire); NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi, DMARD – lijekovi koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti

Prema DAS podijeli na težinu bolesti, lagani oblik (DAS vrijednost manja od 3,2) je imalo 36 (15,2%) bolesnika, srednje težak oblik (DAS vrijednost između 3,2-5,1) je zabilježen kod 100 (42,2%) bolesnika, a 101 (42,6%) bolesnik je imao težak oblik bolesti (DAS vrijednost veća od 5,1) (Tablica 10). Uredan funkcionalni status prema HAQ vrijednostima zabilježen je u 12 bolesnika (5,1%). Umjereno otežanu funkcionalnu sposobnost imala su 104 (43,9%) bolesnika, a teško oštećena funkcionalna sposobnost je zabilježena kod 36 (15,2%) bolesnika (Tablica 11). U distribuciji stupnja DAS-a i HAQ-a na razini cijelog uzorka bolesnika nije bilo statistički značajne razlike.

Tablica 10. DAS vrijednosti kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

DAS	< 3,2	3,2 –5,1	>5,1
Seronegativne spondiloartropatije; n (%)	36 (15,2)	100 (42,2)	101 (42,6)
Ankilozantni spondilitis; n (%)	9 (21,4)	20 (47,6)	13 (31.0)
Psorijatički artritis; n (%)	9 (14,3)	18 (28,6)	36 (57,1)
Reaktivni artritis; n (%)	6 (14,6)	18 (43,9)	17 (41,5)
Enteropatski artritis; n (%)	3 (21,4)	7 (50,0)	4 (28,6)
Nediferencirana spondiloartropatija; n (%)	9 (11,7)	37 (48,0)	31 (40,3)

p=0,188

Tablica 11. HAQ vrijednosti kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

HAQ	0	1	2	3
Seronegativne spondiloartropatije; n (%)	12 (5,1)	92 (38,8)	97 (40,9)	36 (15,2)
Ankilozantni spondilitis; n (%)	3 (25)	17 (18,5)	18 (42,9)	4 (9,5)
Psorijatički artritis; n (%)	1 (8,3)	26 (28,3)	25 (39,7)	11 (17,5)
Reaktivni artritis; n (%)	3 (25)	15 (16,3)	19 (46,3)	4 (9,8)
Enteropatski artritis; n (%)	0 (0)	4 (4,3)	6 (42,8)	4 (28,6)
Nediferencirana spondiloartropatija; n (%)	5 (41,7)	30 (32,6)	29 (37,7)	13 (16,9)

p=0,776

4.2. Učestalost osteoporoze među bolesnicima sa seronegativnom spondiloartropatijom

Bolesnici su ovisno o BMD vrijednostima lumbalnog segmenta kralježnice i/ili proksimalnog dijela bedrene kosti (izraženoj preko T vrijednosti) bili podijeljeni u tri skupine: u prvoj skupini su bili bolesnici čija je T vrijednost bila veća od -1 (normalan nalaz); u drugoj skupini su bili bolesnici koji su imali T vrijednost između -1 i -2.5 (osteopenija); a u trećoj skupini su bili bolesnici koji su imali T vrijednost manju od -2.5 (osteoporoza).

Denzitometrijom je utvrđen uredan nalaz kod 92 (38,8%) bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom, osteopenija je zabilježena kod 88 (37,1%) bolesnika, i osteoporozu je imalo 57 (24,1%) bolesnika (χ^2=12,42; P=0,134). Statistički značajna razlika je zabilježena u učestalosti urednog nalaza mineralne gustoće kosti, osteopenije i osteoporoze usporedbom bolesnika i kontrolne skupine zdravih ispitanika (χ^2=40,85; P<0,001). U kontrolnoj skupini uredan nalaz mineralne gustoće kosti imalo je 74% ispitanika, osteopeniju 24%, a osteoporozu 2% (Tablica 12).

Od 42 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 12 (28,6%) ih je imalo osteoporozu, 17 (40,5%) osteopeniju i 13 (30,9%) bolesnika je imalo uredan nalaz. 31 (49,2%) bolesnik s psorijatičkim artritisom je imalo uredan nalaz, 21 (33,3%) osteopeniju i 11 (17,5%) bolesnika osteoporozu. U skupini bolesnika s reaktivnim artritisom 11 (26,8%) bolesnika je imalo osteoporozu i osteopeniju, a uredan nalaz 19 (46,4%) bolesnika. Osteoporoza je dijagnosticirana kod 5 (35,7%) bolesnika s enteropatskim artritisom, osteopenija kod 3 (21,4%) bolesnika i uredan nalaz kod 6 (42,9%) bolesnika. Od 77 bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom, uredan nalaz je imalo 27

(22,1%) bolesnika, osteopeniju 36 (46,7%) bolesnika i osteoporozu 24 (31,2%) bolesnika (Tablica 12 i Slika 6).

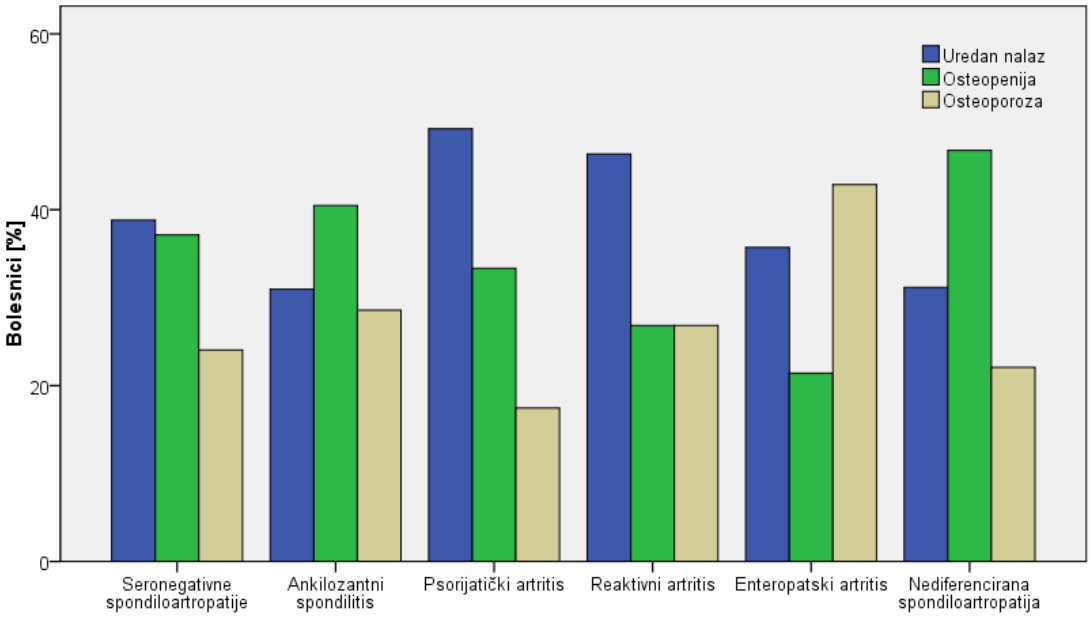
Tablica 12. Učestalost uredne mineralne koštane gustoće, osteopenije i osteoporoze kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kod kontrolne skupine ispitanika

		Uredna mineralna koštana gustoća	Osteopenija	Osteoporoza	Ukupno
Bolesnici	N	92	88	57	237
	%	38,8%	37,1%	24,1%	100,0%
Kontrole	N	74	24	2	100
	%	74,0%	24,0%	2,0%	100,0%
Ukupno	N	166	112	59	337
	%	49,3%	33,2%	17,5%	100,0%

$\chi 2=40,85$; $P<0,001$

		Uredna mineralna koštana gustoća	Osteopenija	Osteoporoza	Ukupno	P*
Ankilozantni spondilitis	N	13	17	12	42	<0,001
	%	31,0%	40,5%	28,6%	100,0%	
Psorijatički artritis	N	31	21	11	63	<0,001
	%	49,2%	33,3%	17,5%	100,0%	
Reaktivni artritis	N	19	11	11	41	<0,001
	%	46,3%	26,8%	26,8%	100,0%	
Enteropatski artritis	N	5	3	6	14	<0,001
	%	35,7%	21,4%	42,9%	100,0%	
Nediferencirana spondiloartropatija	N	24	36	17	77	<0,001
	%	31,2%	46,8%	22,1%	100,0%	
Kontrole	N	74	24	2	100	-
	%	74,0%	24,0%	2,0%	100,0%	
Ukupno	N	92	88	57	237	-
	%	38,8%	37,1%	24,1%	100,0%	

*usporedba svake dijagnoze s kontrolnom skupinom
$\chi 2=12,42$; $P=0,134$ za cijeli uzorak bez kontrola



Slika 6. Učestalosti urednog nalaza, osteopenije i osteoporoze kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

4.3. Usporedba mineralne gustoće kosti bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika u području lumbalne kralježnice, proksimalnog dijela bedrene kosti i radijusa

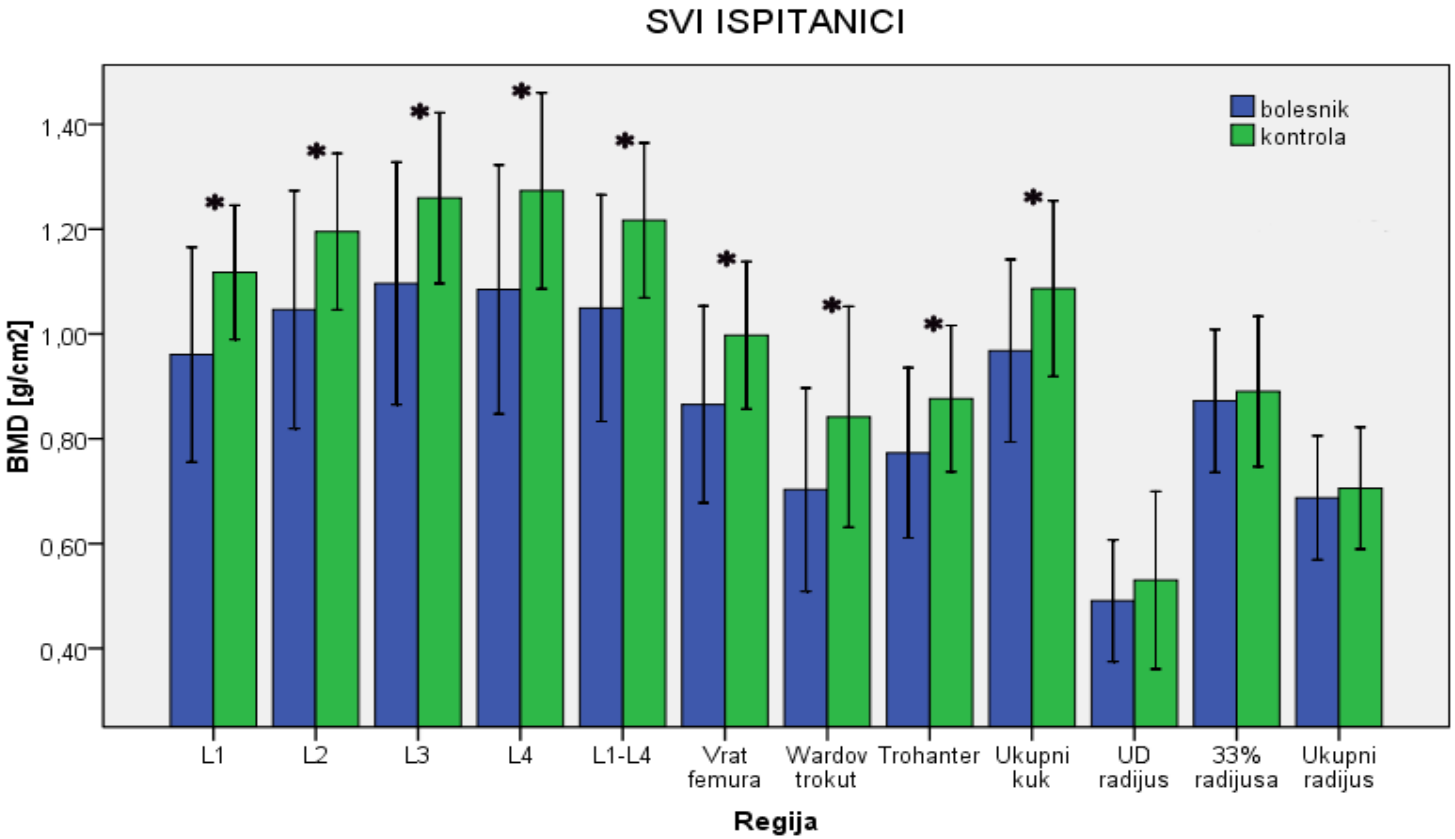
Mineralna gustoća kosti u području lumbalne kralježnice, proksimalnog dijela bedrene kosti i radijusa kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika prikazana je u tablici 13. U bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom, a u usporedbi sa kontrolnom skupinom ispitanika, mineralna gustoća kosti u lumbalnom segmentu kralježnice i proksimalnom dijelu bedrene kosti bila je statistički značajno manja ($P<0,001$ za obje regije). Isto je nađeno i

nakon podjele ispitanika prema spolu, osim za vrijednost BMD-a trohantera bedrene kosti muškaraca (P=0,156), te radijusa kod oba spola koja se nije razlikovala u odnosu na kontrolnu skupinu. Mineralna gustoća kosti je najveća u području lumbalne kralježnice, a najmanja u području Wardovog trokuta i trohanterne regije bedrene kosti, odnosno ukupnog područja radijusa (Slika 7, 8 i 9).

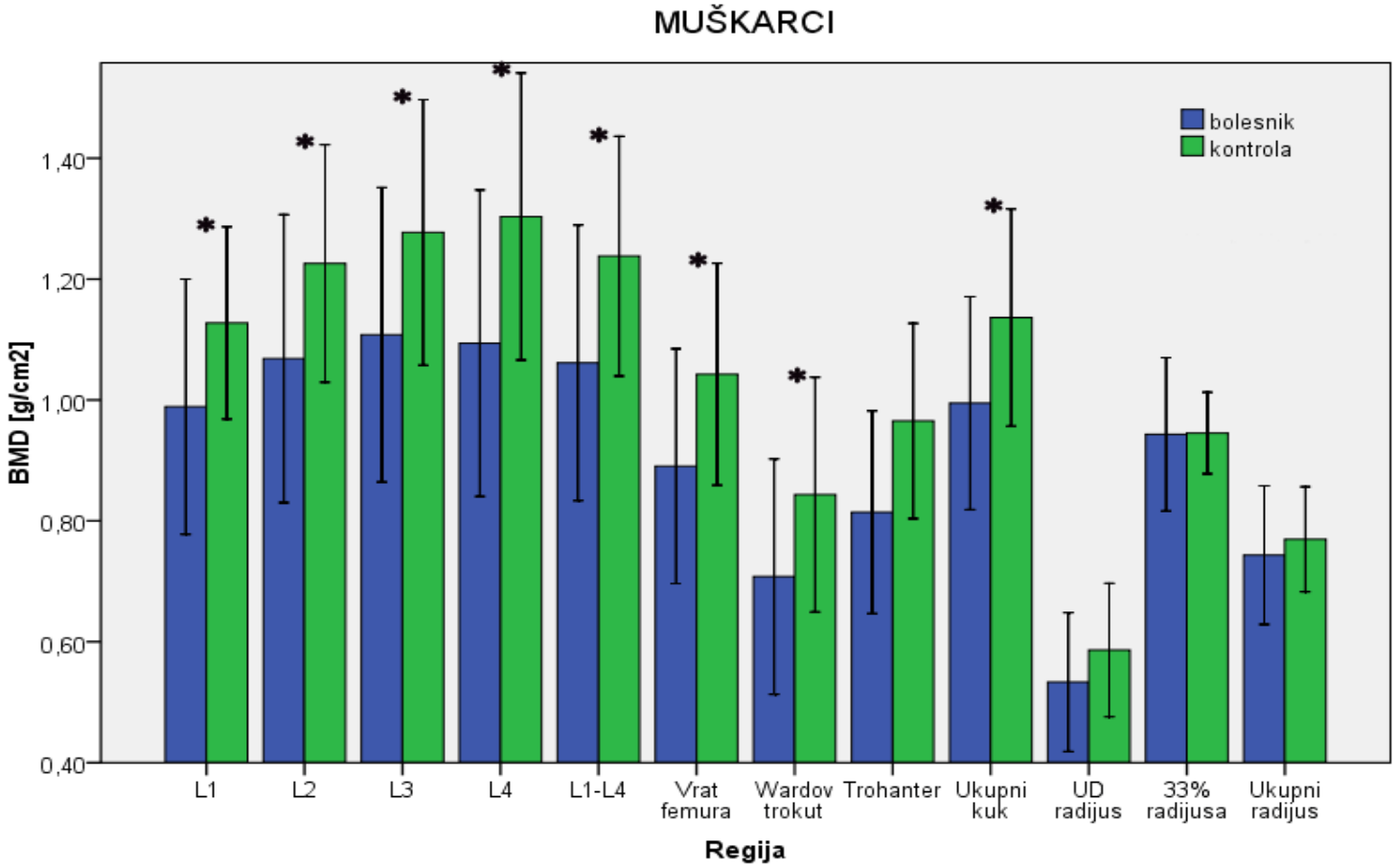
Tablica 13. Mineralna gustoća kosti (g/cm^2) kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika u području lumbalne kralježnice, proksimalnog dijela bedrene kosti i radijusa

Mineralna gustoća kosti; prosjek ± SD	Bolesnici	Kontrole	t	P
L1 (g/cm^2)	0,960±0,205	1,118±0,128	-7,11	<0,001
L2 (g/cm^2)	1,046±0,231	1,195±0,149	-3,13	<0,001
L3 (g/cm^2)	1,096±0,231	1,259±0,163	-6,39	<0,001
L4 (g/cm^2)	1,085±0,237	1,273±0,187	-7,06	<0,001
L1-L4 (g/cm^2)	1,049±0,216	1,217±0,148	-7,07	<0,001
Vrat bedrene kosti (g/cm^2)	0,859±0,195	0,997±0,140	-6,42	<0,001
Ward (g/cm^2)	0,703±0,194	0,842±0,211	-5,84	<0,001
Trohanter (g/cm^2)	0,775±0,169	0,876±0,140	-5,29	<0,001
Ukupni kuk (g/cm^2)	0,968±0,174	1,086±0,168	-5,77	<0,001
Ultradistalni dio radijusa (g/cm^2)	0,491±0,116	0,530±0,167	-1,40	0,082
33% distalnog radijusa (g/cm^2)	0,872±0,136	0,890±0,143	-0,59	0,279
Ukupni radijus (g/cm^2)	0,687±0,118	0,706±0,116	-0,70	0,243

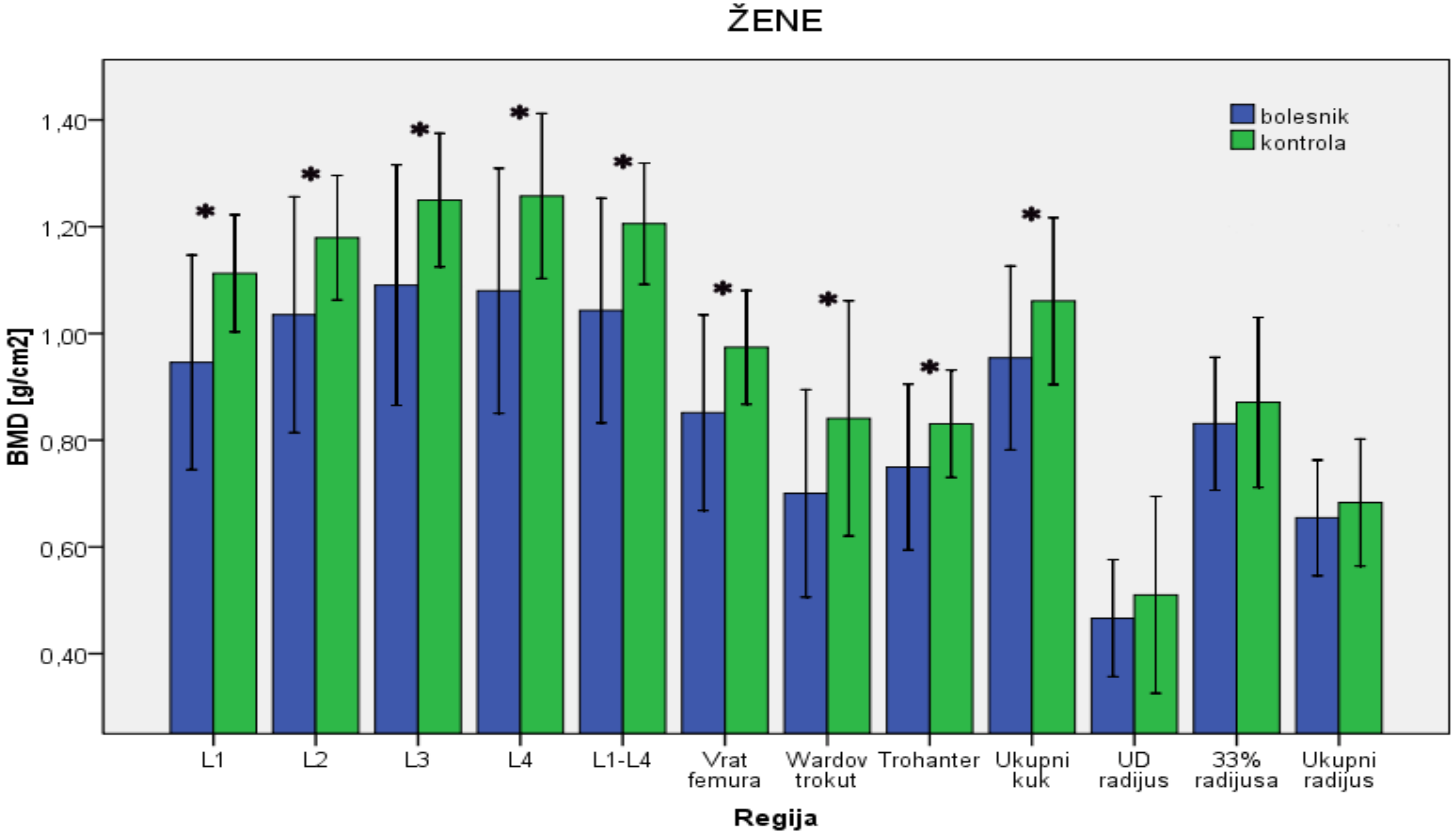
SD – standardna devijacija.



Slika 7. BMD vrijednosti kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kod kontrolne skupine zdravih ispitanika; UD – ultradistalni dio; *P<0,001



Slika 8. BMD vrijednosti kod muških bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kod kontrolne skupine zdravih muških ispitanika; UD – ultradistalni dio; *P<0,001



Slika 9. BMD vrijednosti kod ženskih bolesnica sa seronegativnom spondiloartropatijom i kod kontrolne skupine zdravih ženskih ispitanica; UD – ultradistalni dio; *P<0,001

Nije zabilježena statistički značajna razlika među pojedinim podskupinama seronegativnih spondiloartropatija niti u jednoj od mjerenih regija. U svim mjerenim regijama lumbalnog segmenta kralježnice bolesnici s psorijatičkim artritisom su imali najveće srednje vrijednosti BMD-a. Najmanju BMD vrijednost ukupnog dijela lumbalnog segmenta kralježnice imali su bolesnici s reaktivnim artritisom. BMD vrijednost ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti je bila najveća kod bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom, a najmanja kod bolesnika s enteropatskim artritisom (Tablica 14).

Tablica 14. Mineralna gustoća kosti u pojedinim podskupinama seronegativnih spondiloartropatija u području lumbalne kralježnice, proksimalno dijela bedrene kosti i radijusa

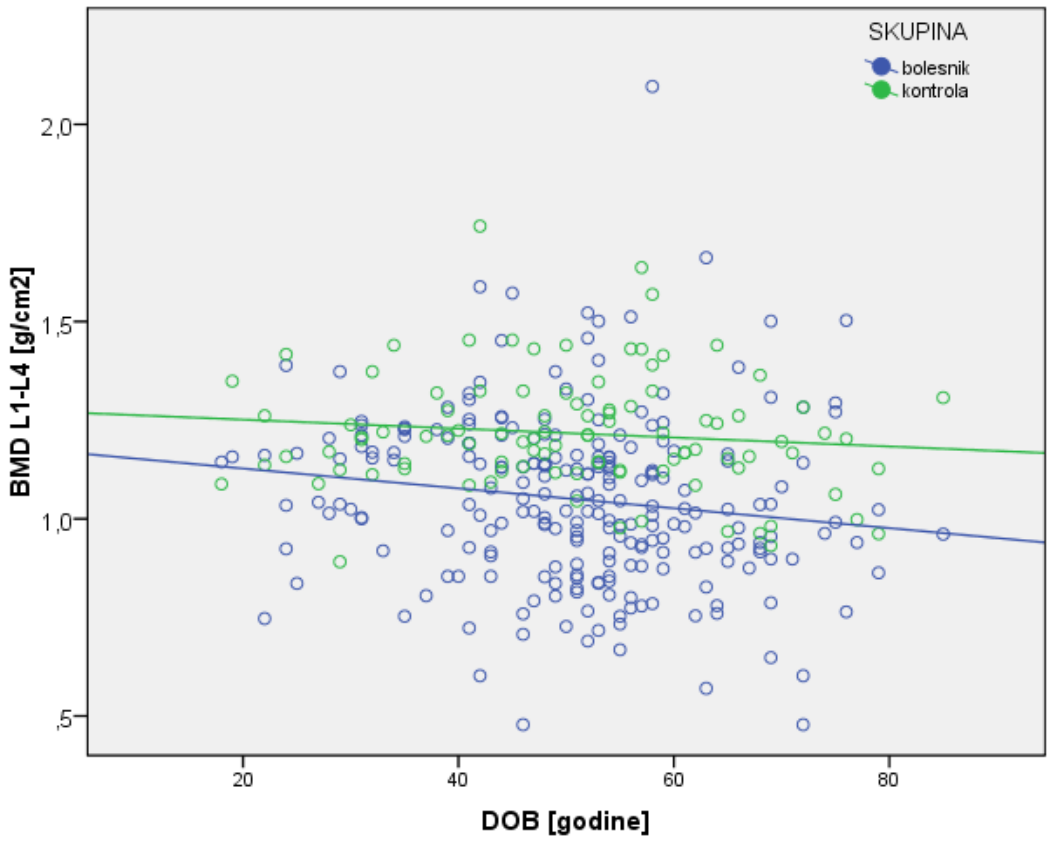
BMD; prosjek±SD	Ankilozantni spondilitis	Psorijatički artritis	Reaktivni artritis	Enteropatski artritis	Nediferencirana spondiloartropatija	P
L1 (g/cm^2)	0,933±0,196	1,005±0,209	0,955±0,216	0,984±0,250	0,938±0,190	0,301
L2 (g/cm^2)	1,025±0,237	1,084±0,240	1,023±0,222	1,044±0,275	1.040±0,205	0,638
L3 (g/cm^2)	1,090±0,244	1,129±0,228	1,081±0,230	1,098±0,260	1,080±0,226	0,771
L4 (g/cm^2)	1,077±0,271	1,114±0,250	1,060±0,206	1,096±0,189	1,076±0,234	0,817
L1-L4 (g/cm^2)	1,038±0,232	1,088±0,222	1,028±0,218	1,059±0,227	1,033±0,201	0,572
Vrat (g/cm^2)	0,853±0,216	0,878±0,173	0,852±0,194	0,879±0,209	0,848±0,200	0,893
Ward (g/cm^2)	0,688±0,191	0,703±0,192	0,706±0,212	0,709±0,212	0,708±0,189	0,987
Trohanter (g/cm^2)	0,797±0,195	0,785±0,155	0,759±0,155	0,727±0,178	0,771±0,173	0,679
Ukupni kuk (g/cm^2)	0,966±0,209	0,965±0,165	0,956±0,181	0,943±0,194	0,982±0,156	0,915
UD radijusa (g/cm^2)	0,506±0,120	0,487±0,100	0,465±0,136	0,520±0,096	0,493±0,122	0,671
33% radijusa (g/cm^2)	0,895±0,136	0,873±0,112	0,848±0,145	0,886±0,160	0,867±0,151	0,798
Ukupni radijus (g/cm^2)	0,714±0,119	0,689±0,099	0,656±0,131	0,705±0,133	0,681±0,125	0,495

SD – standardna devijacija

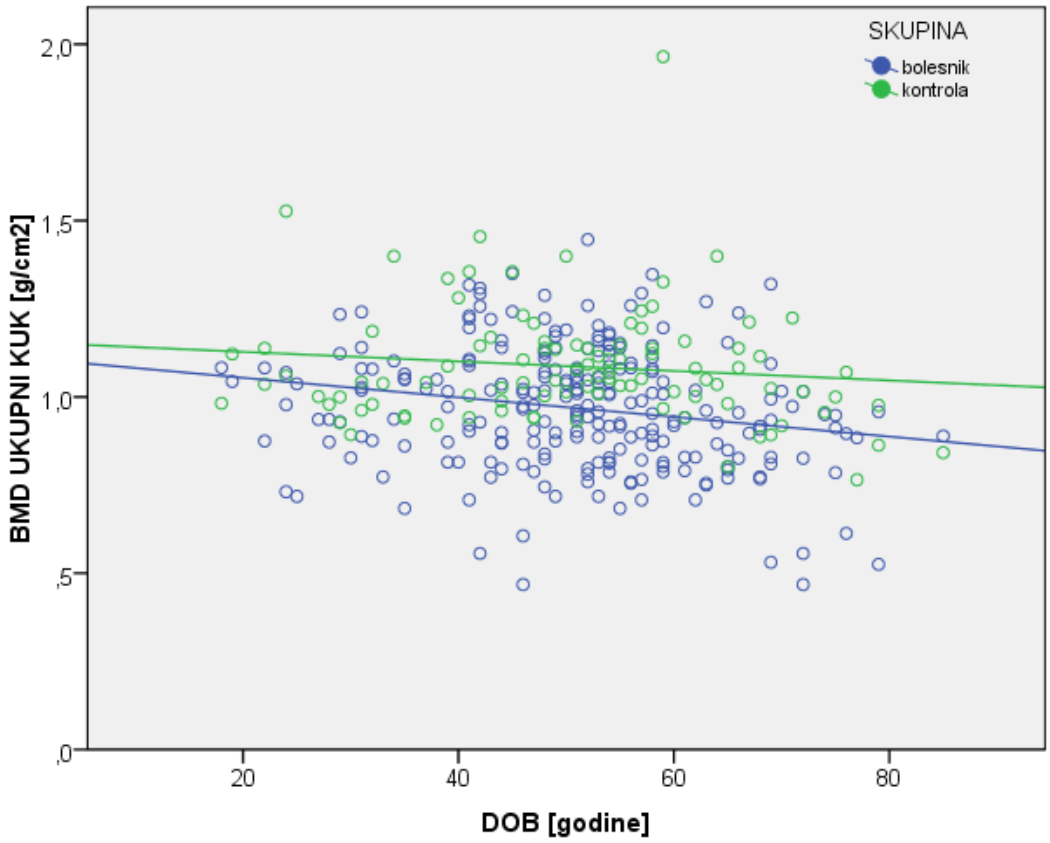
4.4. Čimbenici koji su povezani s mineralnom gustoćom kosti kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

Dob bolesnika

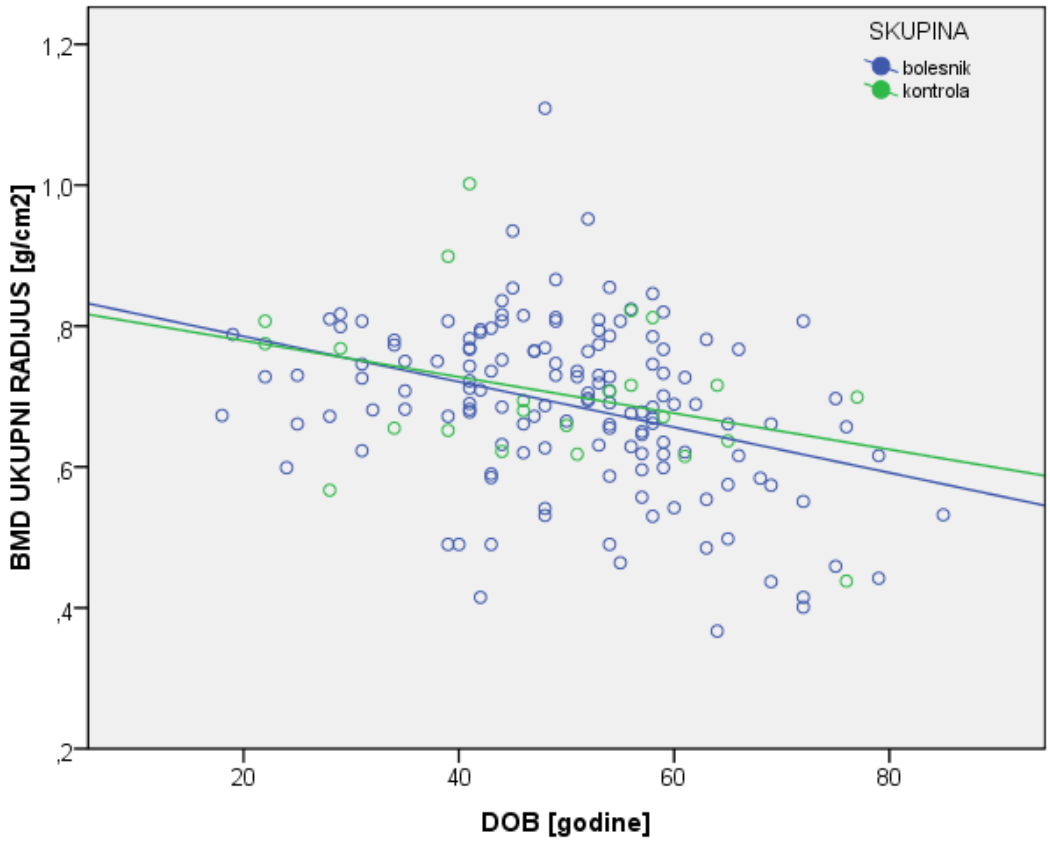
Primjena linearnog trenda smanjivanja mineralne koštane gustoće ovisno o dobi ukazala je na nešto snažnije izražen pad kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom (β=-0,14) nego kontrola (β=-0,12) za lumbalnu kralježnicu, kuk i radijus, no ova razlika nije bila statistički značajna (P=0,405) (Slika 10, 11 i 12).



Slika 10. Raspršeni prikaz BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice u ovisnosti o dobi kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.

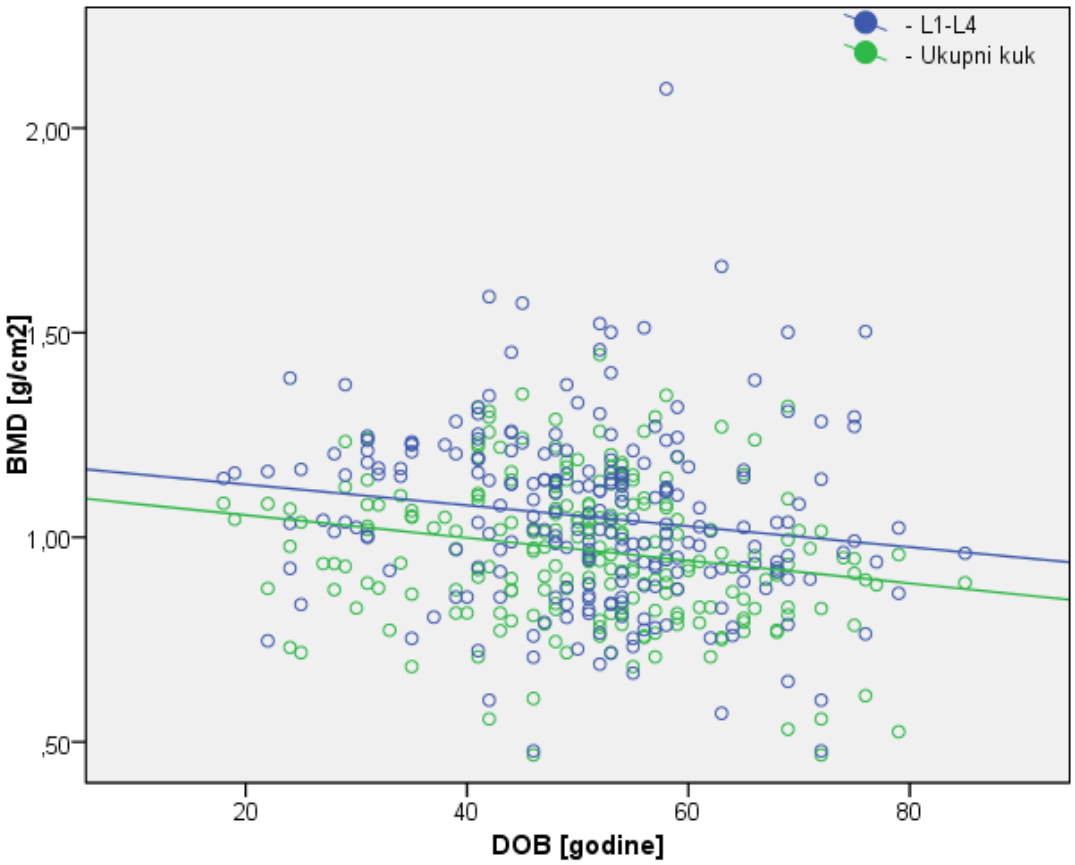


Slika 11. Raspršeni prikaz BMD ukupne vrijednosti proksimalnog dijela bedrene kosti u ovisnosti o dobi kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.



Slika 12. Raspršeni prikaz BMD ukupne vrijednosti radijusa u ovisnosti o dobi kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kontrolne skupine zdravih ispitanika. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.

Kod muškaraca nije bila zabilježena statistički značajna granična dob u kojoj se događa najveća promjena mineralne koštane gustoće. Za razliku od toga, kod žena je kao granična dob određena dob od 46 godina, pri čemu je u žena mlađe dobi prosječni BMD ukupnog dijela lumbalne kralježnice iznosio 1,151 g/cm^2, a kod starijih žena 1,054 g/cm^2 (P=0,030). U analizi kuka nije zabilježena statistički značajna promjena mineralne koštane gustoće ovisna o dobi bolesnika, što ukazuje na približno linearno smanjenje BMD-a povezano s porastom dobi bolesnika (Slika 13).



Slika 13. Raspršeni prikaz BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupne vrijednosti proksimalnog dijela bedrene kosti u ovisnosti o dobi bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.

Spol bolesnika

Mineralna gustoća kosti se nije statistički značajno razlikovala ovisno o spolu bolesnika mjerena u području lumbalne kralježnice te u proksimalnom dijelu bedrene kosti, osim za trohanternu regiju (P=0,01). Isto tako, statistički značajna razlika u

vrijednosti BMD-a između muškaraca i žena zabilježena je u distalnoj trećini radijusa (P<0,001) i ukupnog radijusa (P<0,001) (Tablica 15).

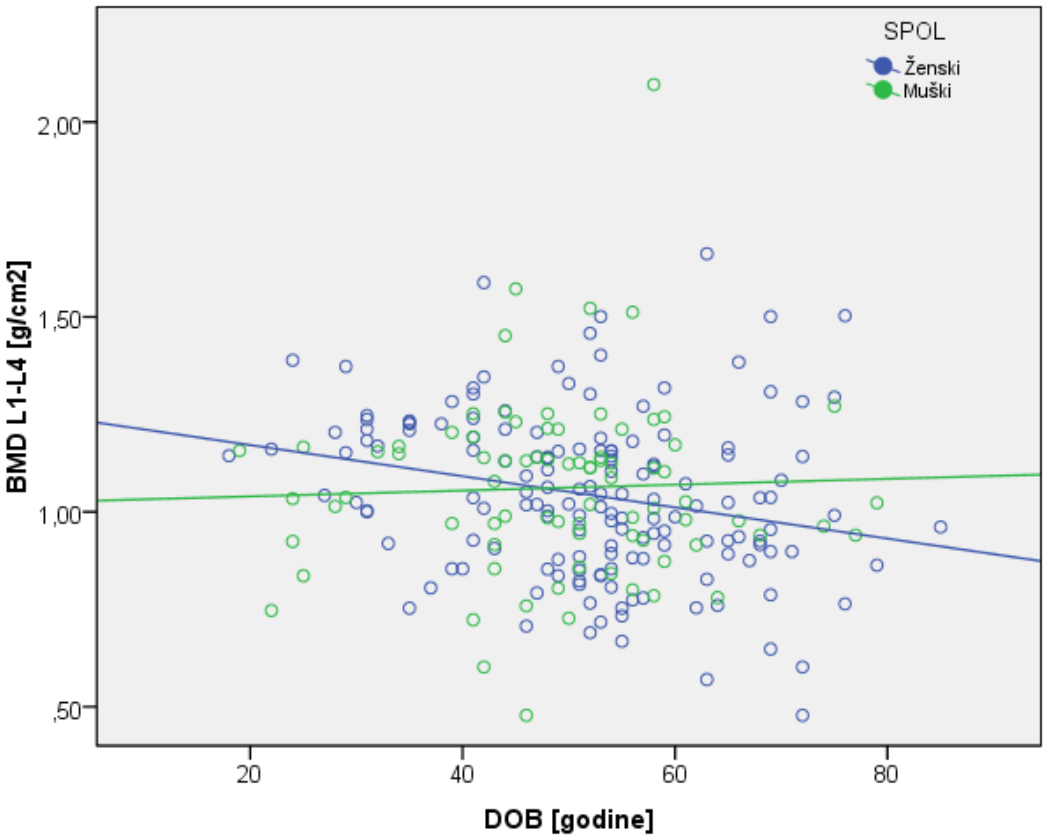
Tablica 15. BMD vrijednosti lumbalnog segmenta kralježnice, proksimalnog dijela bedrene kosti i radijusa kod muškaraca i žena sa seronegativnom spondiloartropatijom

Mineralna gustoća kosti	Muškarci		Žene		P
	Prosjek	SD	Prosjek	SD	
L1 (g/cm^2)	0,989	0,211	0,946	0,201	0,126
L2 (g/cm^2)	1,068	0,238	1,035	0,221	0,289
L3 (g/cm^2)	1,108	0,244	1,091	0,225	0,586
L4 (g/cm^2)	1,094	0,254	1,080	0,230	0,677
L1-L4 (g/cm^2)	1,061	0,228	1,043	0,211	0,536
Vrat bedrene kosti (g/cm^2)	0,890	0,194	0,843	0,193	0,077
Ward (g/cm^2)	0,708	0,195	0,700	0,194	0,781
Trohanter (g/cm^2)	0,814	0,168	0,755	0,167	0,01
Ukupni kuk (g/cm^2)	0,995	0,176	0,954	0,172	0,089
Ultradistalni dio radijusa (g/cm^2)	0,533	0,115	0,466	0,110	0,001
33% distalnog dijela radijusa (g/cm^2)	0,943	0,127	0,831	0,125	<0,001
Ukupni radijus (g/cm^2)	0,743	0,115	0,654	0,108	<0,001

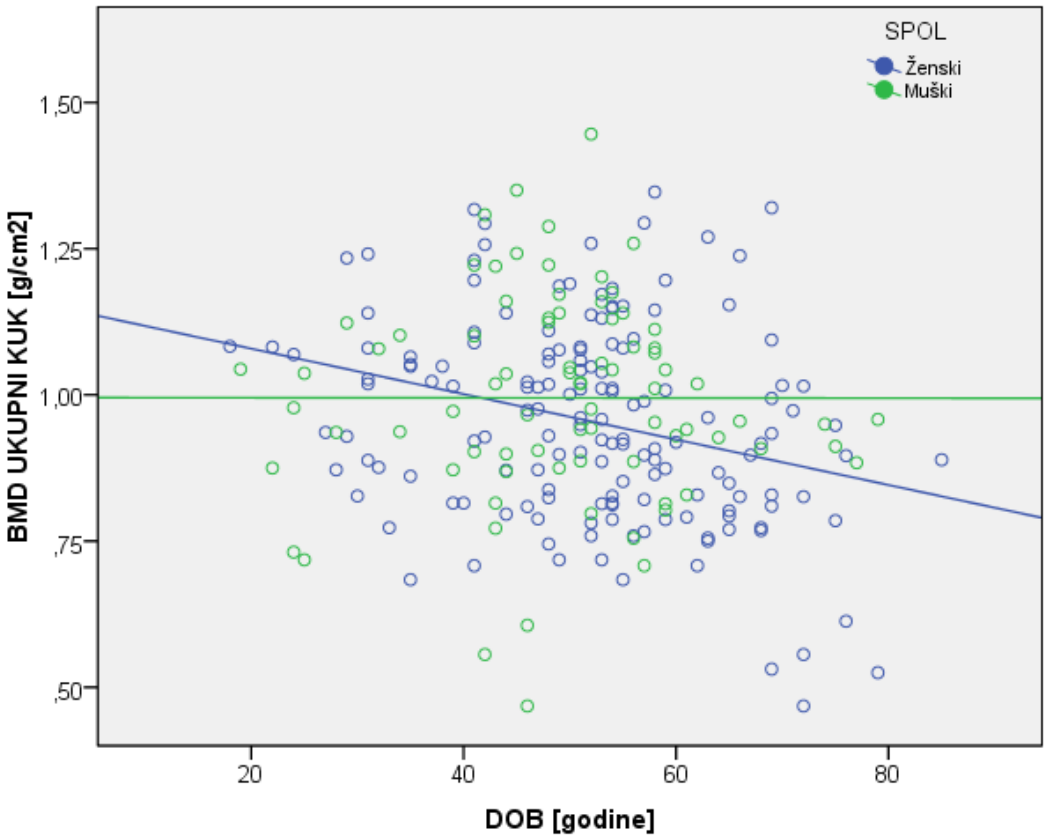
SD – standardna devijacija

Slike 14 i 15 pokazuju da su se vrijednosti BMD-a mjerene u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice i proksimalnom dijelu bedrene kosti u žena smanjivale proporcionalno dobi, dok se u muškaraca nije značajnije mijenjala s dobi.

Oko 50. godine života mineralna gustoća kosti je bila približno jednaka kod muškaraca i žena. U ranijoj dobi su žene imale veću mineralnu gustoću kosti, a u kasnijoj manju u usporedbi s muškarcima.



Slika 14. Raspršeni prikaz BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice u ovisnosti o dobi kod muških i ženskih bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.



Slika 15. Raspršeni prikaz BMD ukupne vrijednosti proksimalnog dijela bedrene kosti u ovisnosti o dobi kod muških i ženskih bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.

Analiza mineralne koštane gustoće ovisno o spolu provedena je na stratificiranim pod-uzorcima. Korištena je podjela u četiri skupine, temeljem ranije izračunate granične dobi. Tako su ispitanici bili podijeljeni u skupine 18-32, 33-46, 47-61, 62 i više godina (Tablica 16).

Tablica 16. Mineralna gustoća kosti u kod muškaraca i žena sa seronegativnom spondiloartropatijom u području lumbalne kralježnice i proksimalnog dijela bedrene kosti ovisno o dobi bolesnika

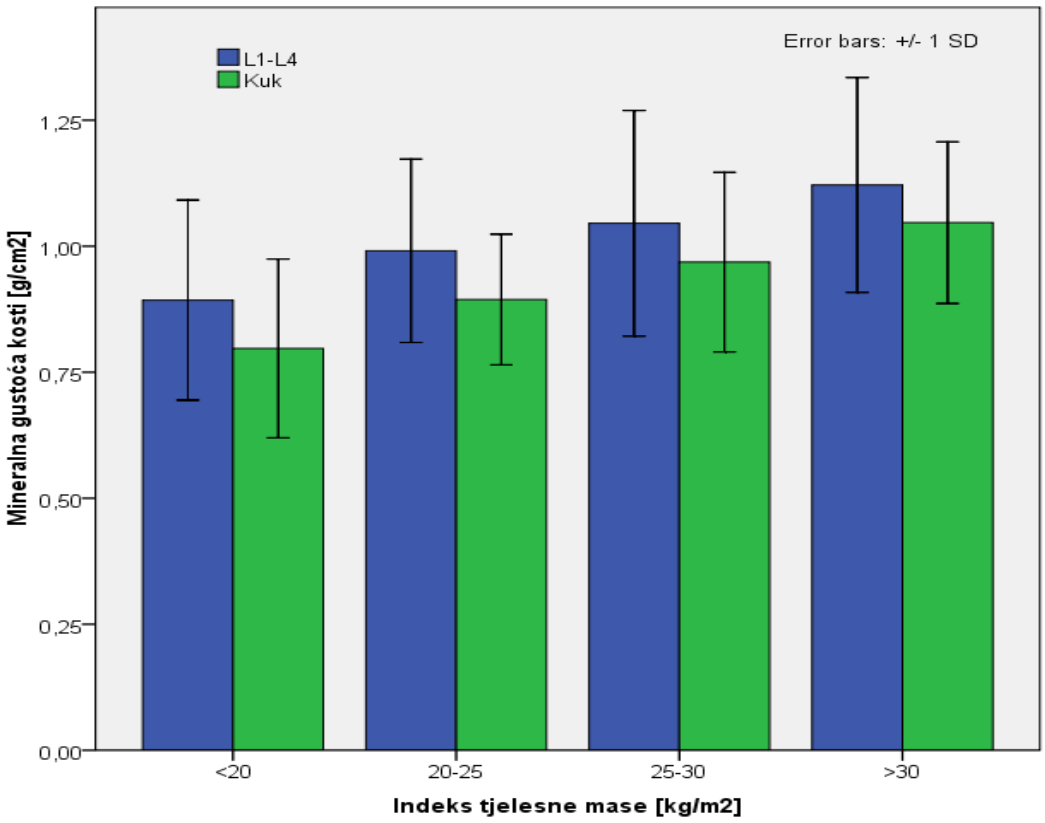
Mineralna gustoća kosti	Dobna skupina	Muškarci		Žene	
		Prosjek	SD	Prosjek	SD
L1 (g/cm^2)	18-32	1,03	0,19	1,08	0,12
	33-46	1,03	0,26	1,04	0,19
	47-61	1,04	0,19	0,99	0,19
	62+	0,98	0,18	0,94	0,22
L2 (g/cm^2)	18-32	1,10	0,20	1,18	0,11
	33-46	1,14	0,27	1,13	0,18
	47-61	1,12	0,24	1,06	0,19
	62+	1,01	0,18	1,02	0,25
L3 (g/cm^2)	18-32	1,12	0,22	1,22	0,12
	33-46	1,17	0,31	1,19	0,18
	47-61	1,18	0,24	1,13	0,21
	62+	1,08	0,18	1,08	0,26
L4 (g/cm^2)	18-32	1,09	0,21	1,19	0,11
	33-46	1,16	0,31	1,18	0,19
	47-61	1,18	0,28	1,11	0,24
	62+	1,08	0,19	1,11	0,26
L1-L4 (g/cm^2)	18-32	1,06	0,19	1,17	0,10
	33-46	1,13	0,28	1,14	0,18
	47-61	1,13	0,23	1,08	0,20
	62+	1,04	0,17	1,04	0,24
Vrat bedrene kosti (g/cm^2)	18-32	0,98	0,25	0,97	0,13
	33-46	0,98	0,25	0,96	0,18
	47-61	0,92	0,16	0,88	0,15
	62+	0,90	0,17	0,79	0,22
Ward (g/cm^2)	18-32	0,85	0,23	0,86	0,14
	33-46	0,79	0,23	0,84	0,22
	47-61	0,72	0,18	0,73	0,20
	62+	0,67	0,19	0,63	0,19
Trohanter (g/cm^2)	18-32	0,80	0,19	0,80	0,11
	33-46	0,86	0,23	0,80	0,16
	47-61	0,88	0,15	0,79	0,13
	62+	0,81	0,15	0,71	0,19
Ukupni kuk (g/cm^2)	18-32	1,01	0,20	1,02	0,11
	33-46	1,04	0,25	1,02	0,16
	47-61	1,05	0,16	1,00	0,17
	62+	0,98	0,15	0,91	0,19

SD – standardna devijacija

Indeks tjelesne mase

Srednja vrijednost ITM-a u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom iznosila je 27,9 kg/m^2.

Podjela prema vrijednostima ITM-a (<20 kg/m^2 – pothranjenost; 20-25 kg/m^2 – idealna tjelesna masa; 25-30 kg/m^2 – pretjerana tjelesna masa; >30 kg/m^2 – pretilost) ukazala je na postojanje statistički značajne razlike i najvećim vrijednostima BMD-a kod pretilih bolesnika, manjima kod onih s povećanom i normalnom tjelesnom masom i najmanja kod pothranjenih bolesnika. To je bila statistički značajna promjena i za ukupni mjereni dio lumbalne kralježnice i za ukupnu vrijednost proksimalnog dijela bedrene kosti (oba P<0,001). Prosječni BMD ukupnog dijela lumbalne kralježnice u osoba normalne tjelesne mase iznosio je 1,043 g/cm^2 ± 0,192 SD, kod povećane tjelesne mase 1,112 g/cm^2 ± 0,231 SD, a kod pretilih osoba 1,142 g/cm^2 ± 0,201 SD. BMD ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti u osoba normalne tjelesne mase bio je 0,931 g/cm^2 ± 0,161 SD, kod povišene tjelesne mase 1,004 g/cm^2 ± 0,207 SD, a kod pretilih osoba 1,069 g/cm^2 ±0,153 SD (Slika 16).



Slika 16. Mineralna gustoća kosti u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom podijeljenih ovisno o indeksu tjelesne mase (<20 kg/m^2 – pothranjenost; 20-25 kg/m^2 – idealna tjelesna masa; 25-30 kg/m^2 – pretjerana tjelesna masa; >30 kg/m^2 – pretilost); P<0,001

Menarha i menopauza

Dob u kojoj nastupa menarha nije bila statistički značajno povezan s mineralnom koštanom gustoćom niti u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice (Pearson r=-0,15; P=0,068) niti u ukupnom proksimalnom dijelu bedrene kosti (r=-0,06; P=0,442), no u oba

slučaja je smjer korelacije išao u prilog pojavi manje koštane gustoće u žena koje su dobile menarhu u starijoj životnoj dobi.

U postmenopauzi je bilo 95 (41,1%) bolesnica. Trajanje menopauze statistički je značajno koreliralo s mineralnom koštanom gustoćom u ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti (r=-0,25; P=0,016), ali nije bilo povezano s koštanom gustoćom u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice (r=0,05; P=0,658). Bolesnice u premenopauzi imale su statistički značajno veću mineralnu gustoću kosti i u lumbalnoj kralježnici (P=0,002) i u ukupnom proksimalnom dijelu bedrene kosti (P=0,003) uspoređujući s bolesnicama u postmenopauzi (Tablica 17).

Pušenje

Analiza mineralne koštane gustoće između pušača i nepušača ukazala je na postojanje statistički značajne razlike i u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice i ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti (t=-4,09 za područje L1-L4; t=-4,20 za područje ukupnog kuka, obje P<0,001) (Tablica 17). Međutim, analiza prema količini popušenih kutija/godina nije ukazala na postojanje učinka doze pušenja na mineralnu koštanu gustoću (Pearson r=-0,22; P=0,104 za područje kuka i r=0,05; P=0,740 za područje L1-L4) (Tablica 17).

Alkohol

Usporedba mineralne koštane gustoće između bolesnika koji su izjavili kako konzumiraju alkoholna pića i onih koji ne konzumiraju nije pokazala statistički značajan

rezultat niti za lumbalnu kralježnicu (t=-0,96; P=0,336) niti za područje proksimalnog dijela bedrene kosti (t=-1,96; P=0,052) (Tablica 17).

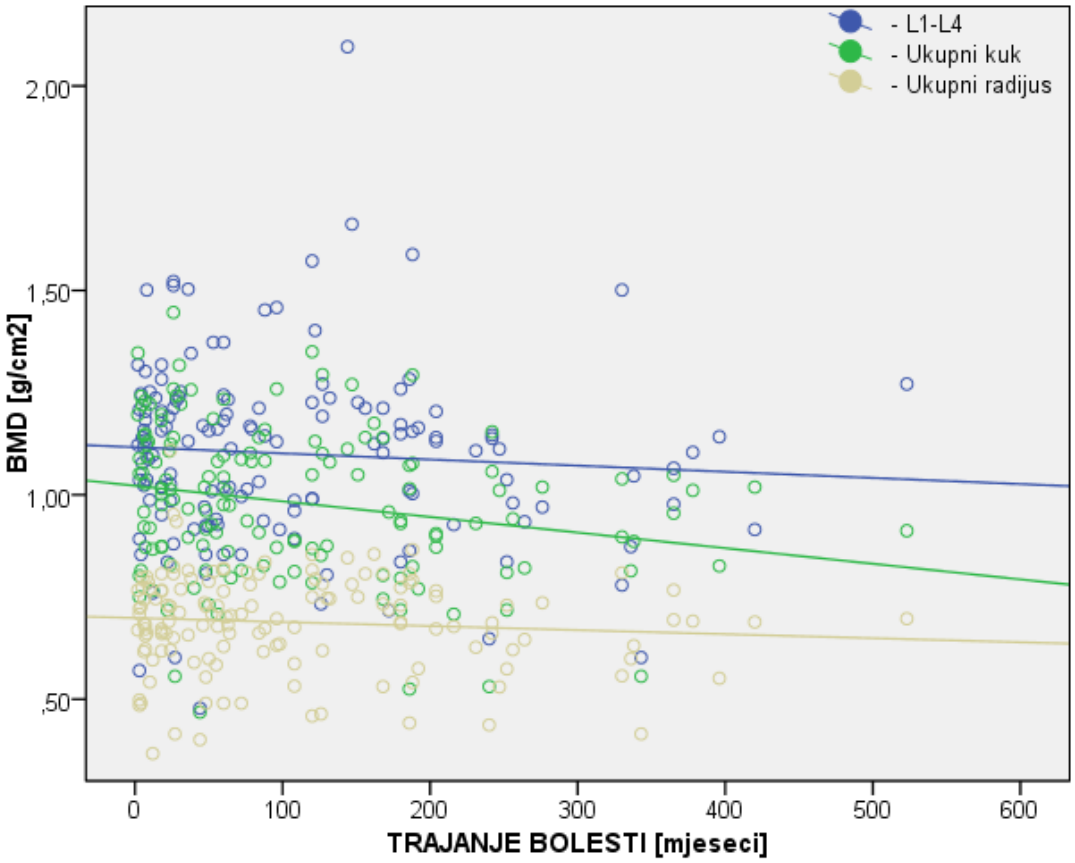
Tablica 17. Razlike u BMD vrijednostima ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupne vrijednosti proksimalnog dijela bedrene kosti ovisno o menopauzi, pušenju i konzumaciji alkohola kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

	BMD L1-L4 (g/cm^2) ± SD		BMD ukupni kuk (g/cm^2) ± SD	
	Srednja vrijednost ± SD	P	Srednja vrijednost ± SD	P
Menopauza				
Premenopauza	1,144±0,181	0,002	0,996±0,152	0,003
Postmenopauza	0,997±0,216		0,927±0,179	
Pušenje				
Da	0,995±0,172	<0,001	0,913±0,152	<0,001
Ne	1,066±0,226		0,985±0,177	
Alkohol				
Da	1,088±0,205	0,336	1,030±0,162	0,052
Ne	1,045±0,218		0,960±0,174	

SD – standardna devijacija

Trajanje bolesti

Trajanje bolesti u mjesecima bilo je inverzno i statistički značajno povezano s mineralnom koštanom gustoćom mjerenom u ukupnom području proksimalnog dijela bedrene kosti, a nije bilo statistički značajno povezano s mineralnom koštanom gustoćom u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice i ukupnom radijusu (Pearson r=-0,12; P=0,060 za područje L1-L4; r=-0,18; P=0,006 za područje kuka; Pearson r=-0,09; P=0,274 za područje ukupnog radijusa) (Slika 17).



Slika 17. Raspršeni prikaz BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice, ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti i ukupnog radijusa u ovisnosti o trajanju seronegativne spondiloartropatije. Linije predstavljaju linearnu interpolaciju.

Bolni i otečeni zglobovi

Broj bolnih ili otečenih zglobova nije statistički značajno korelirao s mineralnom koštanom gustoćom niti u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice niti u ukupnom proksimalnom dijelu bedrene kosti (bolni zglobovi r=0,01; P=0,980 i r=0,09; P=0,184 za lumbalnu kralježnicu i kuk; otečeni zglobovi r=-0,01; P=0,922 i r=0,11; P=0,89 za lumbalnu kralježnicu i kuk).

HAQ i DAS

Podjela bolesnika prema HAQ i DAS klasifikaciji ukazala je na postojanje statistički značajnih rezultata analize linearnog trenda za HAQ u području proksimalnog dijela bedrene kosti (β=-0,03; P=0,610 za BMD L1-L4 i β=-0,15; P=0,024 za BMD kuka), dok za DAS niti jedno mjerno mjesto nije pokazalo statistički značajnu povezanost (β=0,09; P=0,174 za BMD lumbalne kralježnice i β=-0,03; P=0,657 za BMD kuka).

Lijekovi

NSAIL je koristilo 145 (61,2%) bolesnika najmanje godinu dana prije uključivanja u istraživanje. Statistički značajne razlike nisu bile zabilježene za ukupni dio lumbalne kralježnice (t=0,73; P=0,464) i područje proksimalnog dijela bedrene kosti (t=0,80; P=0,424) usporedbom BMD vrijednosti bolesnika koji su koristili NSAIL i onih koji nisu (Tablica 18). Najveći broj bolesnika je koristio indometacin (50,3%). Korišteni NSAIL-ovi koji su derivati octene kiseline bili su indometacin (66,4%) i diklofenak (33,6%), a derivati propionske kiseline bili su ibuprofen (58,1%) i ketoprofen (41,9%). Srednje vrijeme upotrebe NSAIL-ova bilo je 7 godina u rasponu od mjesec dana do 37 godina.

Tablica 19 pokazuje mineralnu gustoću kosti kod bolesnika koji su koristili NSAIL-ove koji su derivati octene kiseline i srodnih spojeva (diklofenak i indometacin) i derivati propionske kiseline (ibuprofen i ketoprofen). Bolesnici liječeni NSAIL-ovima koji su derivati propionske kiseline imali su manji BMD i u području lumbalne

kralježnice i u proksimalnom dijelu bedrene kosti iako razlika nije bila statistički značajna.

95 (40,1%) bolesnika je koristilo DMARD. Od toga je sulfasalazin uzimalo 72 bolesnika (74,2%), metotreksat 59 (60,8%) i 3 bolesnika su uzimala leflunomid (3,1%). Bolesnici koji su koristili DMARD imali su mineralnu koštanu gustoću usporedivu s onima koji nisu koristili taj oblik terapije, i za ukupni dio lumbalne kralježnice (t=0,07; P=0,941) i područje proksimalnog dijela bedrene kosti (t=-1,07; P=0,285) (Tablica 18.).

Kortikosteroidnu terapiju je koristilo 102 (43,0%) bolesnika u prosječnoj dozi od 11,9 mg (raspon od 2,5 do 100 mg). Korištenje kortikosteroidne skupine lijekova nije bilo statistički značajno koreliralo s mineralnom koštanom gustoćom mjerenom u ukupnom dijelu lumbalne kralježnice (Pearson r=0,01; P=0,934) niti u području proksimalnog dijela bedrene kosti (r=-0,07; P=0,310) (Tablica 18).

Korištenje nadomjesne terapije hormona štitne žlijezde, izraženo kao umnožak doze hormona i trajanje terapije izraženog u mjesecima nije statistički značajno koreliralo s mineralnom koštanom gustoćom (Pearson r=-0,06; P=0,344 za L1-L4 i r=-0,07; P=0,272 za kuk) (Tablica 18).

Tablica 18. Razlike u BMD vrijednostima ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupne vrijednosti proksimalnog dijela bedrene kosti ovisno o primijenjenoj terapiji (NSAIL, DMARD, kortikosteroidi, i levotiroksin)

	BMD L1-L4 (g/cm^2)		BMD ukupni kuk (g/cm^2)	
	Srednja vrijednost ± SD	P	Srednja vrijednost ± SD	P
NSAIL				
Da	1,059±0,199	0,464	0,975±0,173	0,424
Ne	1,033±0,244		0,956±0,176	
DMARD				
Da	1.051±0,188	0,941	0,953±0,165	0,285
Ne	1,048±0,235		0,978±0,180	
Kortikosteroidi				
Da	1,059±0,197	0,943	0,950±0,167	0,310
Ne	1,042±0,231		0.980±0,179	
Levotiroksin				
Da	0,987±0,238	0,344	0,888±0,198	0,272
Ne	1,052±0,216		0,971±0,173	

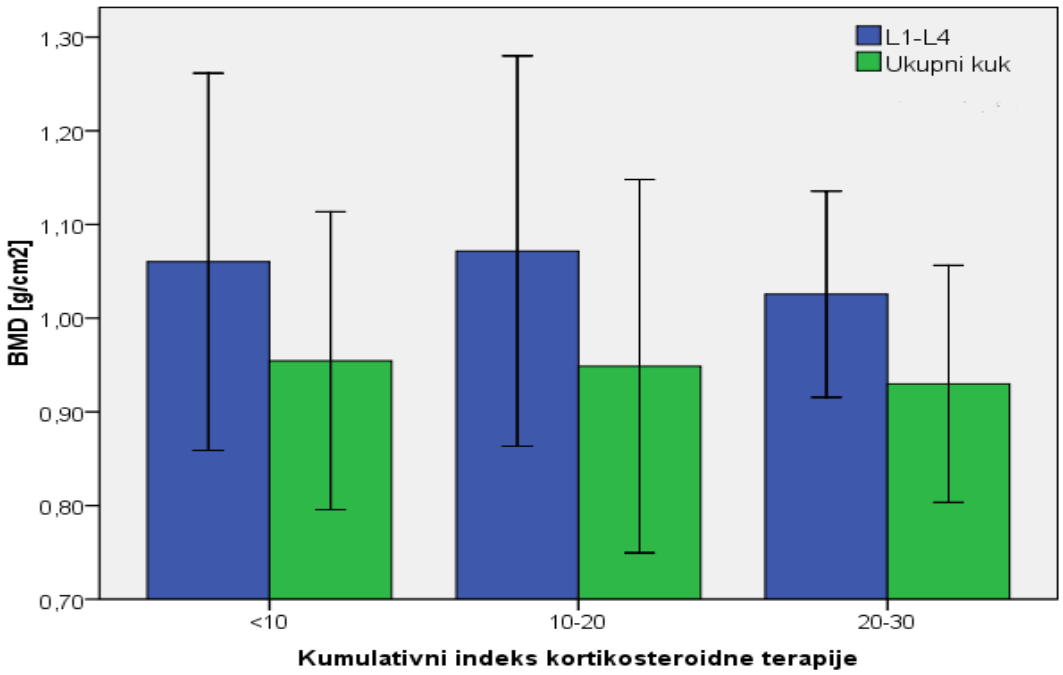
NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi; DMARD – lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske upalne bolesti, BMD – mineralna gustoća kosti; SD – standardna devijacija

Tablica 19. Razlike u BMD vrijednostima ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupne vrijednosti proksimalnog dijela bedrene kosti kod bolesnika koji su koristili NSAIL-ove derivate octene kiseline i onih koji su koristili derivate propionske kiseline

	Derivati octene kiseline	Derivati propionske kiseline	P
BMD L1-L4 (g/cm^2); srednja vrijednost ± SD	1,071±0,207	1,037±0,184	0,391
BMD ukupni kuk (g/cm^2); srednja vrijednost ± SD)	0,980±0,166	0,960±0,136	0,571

SD-standardna devijacija

Analiza BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupne vrijednosti bedrene kosti ovisno o kumulativnom indeksu kortikosteroidne terapije pokazuje da su BMD vrijednosti niže u bolesnika s kumulativnim indeksom od 20 do 30 (Slika 18).



Slika 18. BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti ovisno o kumulativnom indeksu kortikosteroidne terapije kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

SE i CRP

Povišene vrijednosti SE i CRP-a nisu utjecale na vrijednosti BMD-a u lumbalnoj kralježnici niti u kuku u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Bolesnici s enteropatskim artritisom i povišenim vrijednostima CRP-a su imali statistički značajno povišene vrijednosti BMD-a ukupnog dijela lumbalne kralježnice (P=0,01) i ukupnog

proksimalnog dijela bedrene kosti (P=0,002) u usporedbi s bolesnicima koji su imali vrijednosti CRP-a u granicama normale. U ostalim podskupinama bolesnika nije zabilježena statistički značajna razlika BMD-a ovisno o povišenim vrijednostima SE i CRP-a (Tablica 20).

Tablica 20. BMD vrijednosti ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti u bolesnika s vrijednostima SE i CRP u granicama normale i kod bolesnika s povišenim vrijednostima SE i CRP

		SE			CRP		
	BMD (g/cm^2)	5-28 mm/h	>28 mm/h	P	<5 mg/L	>5 mg/L	P
Seronegativne spondiloartropatije	L1-L4; prosjek ± SD	1,058±0,223	0,982±0,210	0,255	1,052±0,218	1,050±0,216	0,432
	Ukupni kuk; prosjek ± SD	1,026±0,157	0,953±0,190	0,096	0,974±0,161	0,962±0,186	0,307
Ankilozantni spondilitis	L1-L4; prosjek ± SD	1,044±0,246	1,035±0,228	0,451	1,094±0,195	1,016±0,245	0,166
	Ukupni kuk; prosjek ± SD	0,996±0,207	0,945±0,212	0,224	1,038±0,198	0,937±0,210	0,08
Psorijatički artritis	L1-L4; prosjek ± SD	1,102±0,247	1,072±0,194	0,302	1,097±0,261	1,080±0,189	0,385
	Ukupni kuk; prosjek ± SD	0,981±0,145	0,947±0,185	0,201	0,952±0,158	0,975±0,172	0,293
Reaktivni artritis	L1-L4; prosjek ± SD	1,031±0,158	1,026±0,268	0,469	1,035±0,180	1,029±0,251	0,432
	Ukupni kuk; prosjek ± SD	0,976±0,137	0,937±0,217	0,245	0,973±0,148	0,945±0,209	0,290
Enteropatski artritis	L1-L4; prosjek ± SD	1,037±0,264	1,088±0,188	0,346	0,958±0,175	1,240±0,208	0,010
	Ukupni kuk; prosjek ± SD	0,878±0,157	1,048±0,217	0,064	0,837±0,152	1,114±0,113	0,002
Nediferencirana spondiloartropatija	L1-L4; prosjek ± SD	1,048±0,217	1,015±0,179	0,241	1,039±0,215	0,994±0,177	0,374
	Ukupni kuk; prosjek ± SD	1,000±0,153	0,959±0,159	0,132	1,024±0,151	0,963±0,166	0,204

SD – standardna devijacija; BMD – mineralna gustoća kosti; SE – sedimentacija eritrocita; CRP – C-reaktivni protein

HLA tipizacija

HLA-B27 tipizacija je učinjena u 122 (51,5%) bolesnika. 67 (54,9%) bolesnika je imalo HLA-B27 pozitivan nalaz: 26 (83,9%) bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 6 (26,1%) bolesnika sa psorijatičkim artritisom, 9 (39,1%) s reaktivnim artritisom, 5 (62,5%) bolesnika s enteropatskim artritisom, i 21 (56,8%) bolesnik s nediferenciranom spondiloartropatijom.

Tipizacija HLA-B27, HLA-DR15, HLA-DQ6, i HLA B7 ukazala je na postojanje statistički značajnih razlika na razini cijelog uzorka ispitanika, uz ograničenje malog broja bolesnika u svim biljezima osim HLA B27 (Tablica 21).

Tablica 21. Prikaz HLA tipizacije kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

	Ankilozantni spondilitis	Enteropatski artritis	Nediferencirana spondiloartropatija	Psorijatički artritis	Reaktivni artritis	Ukupno	P*
HLA B27; n	26	5	21	6	9	67	<0,001
%	83,9	62,5	56,8	26,1	39,1	54,9	
HLA DR15; n	1	1	3	1	2	8	0,017
%	16,7	33,3	15,8	7,7	18,2	15,4	
HLA DQ6; n	0	0	2	3	3	8	0,028
%	0,0	0,0	16,7	33,3	30,0	22,9	
HLA B7; n	1	1	6	2	1	11	0,003
%	4,5	20,0	17,6	9,5	4,8	10,7	

*Analiza je provedena korištenjem Fisherovog egzaktnog testa, osim za HLA B27 gdje je korišten hi-kvadrat test

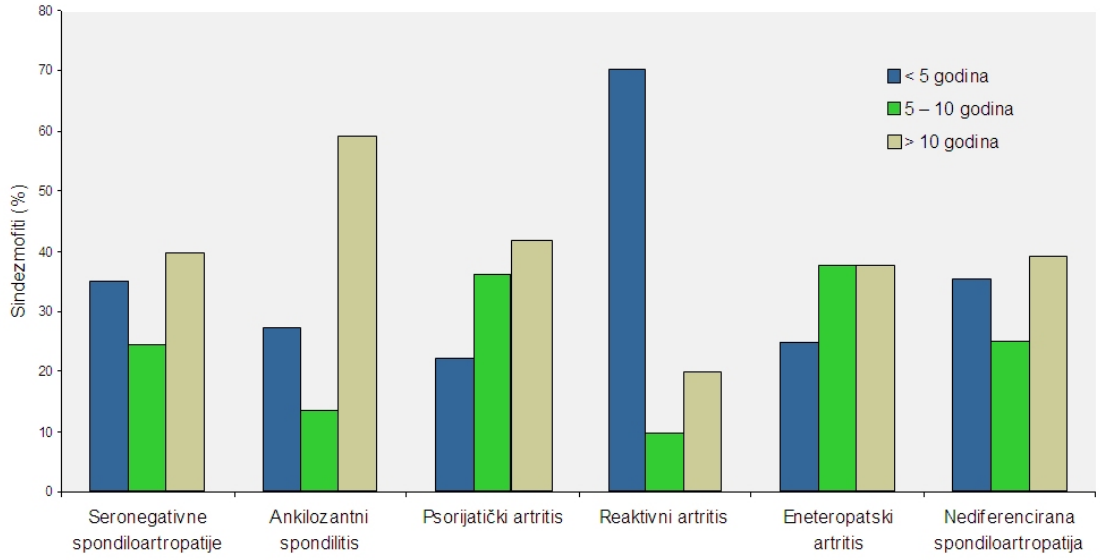
4.5. Povezanost između nalaza mineralne gustoće kosti i sindezmofita odnosno kalcifikacija enteza

Na postraničnoj radiografskoj snimci kralježnice sindezmofite je imalo 114 (48,1%) bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom: 22 (52,4%) bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 36 (57,1%) bolesnika s psorijatičkim artritisom, 20 (48,8%) bolesnika s reaktivnim artritisom, 8 (57,1%) bolesnika s enteropatskim artritisom, i 28 (36,4%) bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom. Nije zabilježena statistički značajna razlika među pojedinim podskupinama seronegativnih spondiloartropatija.

U analizi povezanosti sindezmofita s mineralnom koštanom gustoćom korišten je omjer vrijednosti mineralne koštane gustoće u ukupnom dijelu lumbalnog segmenta kralježnice i mineralne koštane gustoće ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti. Zatim je provedena analiza statističke značajnosti ovog omjera između bolesnika koji su imali sindezmofite i onih kod kojih sindezmofiti nisu bili viđeni. Prosječna vrijednost ovog omjera kod bolesnika koji nisu imali sindezmofite iznosila je 0,981 g/cm^2 ±0,103 SD, dok je kod onih koji su imali zabilježene sindezmofite prosječna vrijednost omjera bila 1,225 g/cm^2 ±0,144 SD. Ova razlika je bila statistički značajna ($t=14,98$; $P<0,001$), što je ukazalo na veću izmjerenu koštanu gustoću ukupnog dijela lumbalnog segmenta kralježnice kod osoba kod kojih su zabilježeni sindezmofiti.

Veći broj bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom je imao sindezmofite ukoliko je bolest trajala duže od 10 godina u usporedbi sa skupinom bolesnika kod kojih je bolest trajala kraće od 5 godina.

Bolesnici s reaktivnim artritisom su jedina podskupina bolesnika kod kojih je bio veći broj sindezmofita ukoliko je bolest trajala kraće od 5 godina (Slika 19).



Slika 19. Učestalost javljanja sindezmofita kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom ovisno o duljini trajanja bolesti

4.6. Učestalost javljanja netraumatskih prijeloma u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

Netraumatski prijelom je imalo 106 (44,7%) bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Prijelom kralješka je imalo 99 (41,8%) bolesnika. Nije zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti javljanja prijeloma kralježaka među pojedinim podskupinama seronegativnih spondiloartropatija (Tablica 22).

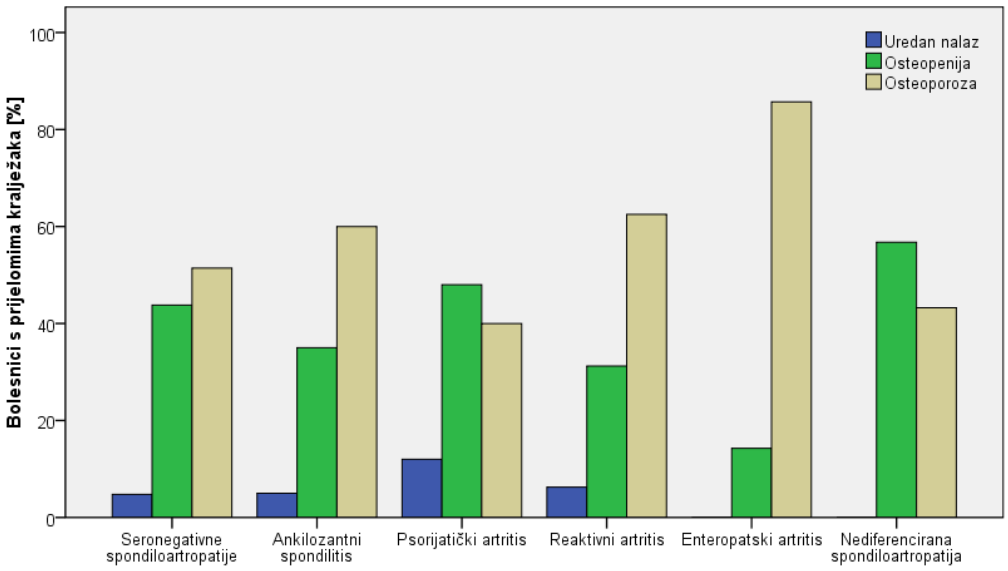
Tablica 22. Učestalost javljanja prijeloma kralježaka kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom

	Prijelom; n (%)	Bez prijeloma; n (%)
Seronegativne spondiloartropatije	99 (41,8)	138 (58,2)
Ankilozantni spondilitis	20 (20,2)	22 (15,9)
Psorijatički artritis	22 (22,2)	41 (29,7)
Reaktivni artritis	15 (15,2)	26 (18,8)
Enteropatski artritis	7 (7,1)	7 (5,1)
Nediferencirana spondiloartropatije	35 (35,4)	42 (30,4)

$\chi 2=3,08$; P=0,545

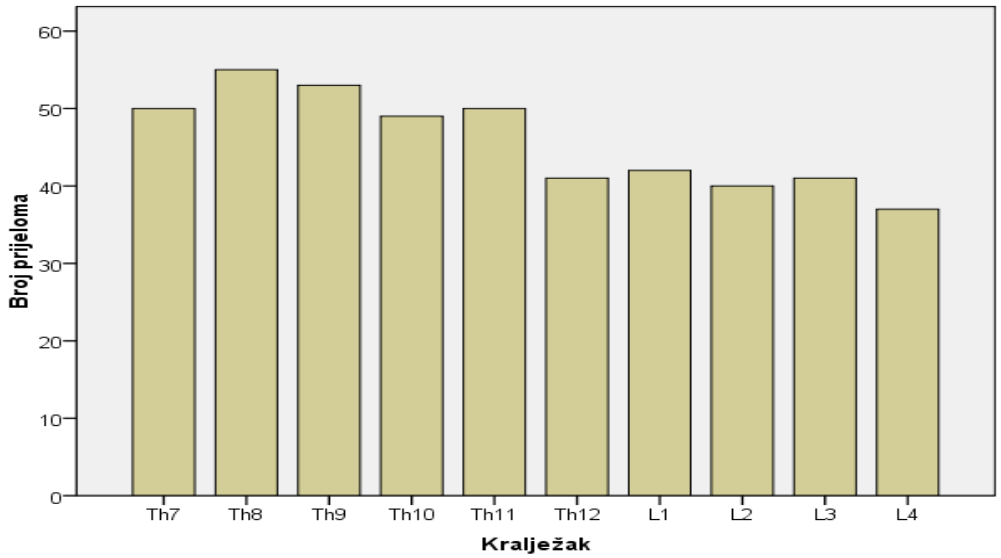
Prijelom je zabilježen u 458 kralježaka. 276 (60,3%) prijeloma kralježaka prema Genantovoj klasifikaciji bilo je prvog stupnja, 130 (28,4%) prijeloma kralježaka bilo je drugog stupnja, a 50 (11,4%) prijeloma kralježaka je bilo trećeg stupnja. Analiza povezanosti prijeloma i koštane mineralne gustoće ukazala je na manju vrijednost BMD-a u području bedrene kosti među osobama kod kojih su zabilježeni prijelomi. Prosječna vrijednost mineralne koštane gustoće u ovoj skupini iznosila je 0,796 g/cm^2 ±0,141 SD, dok je kod osoba kod kojih nisu zabilježeni netraumatski prijelomi ta vrijednost bila 1,023 g/cm^2 ±0,141 SD, što je bila statistički značajna razlika (t=10,71; P<0,001).

Bolesnici koji su imali osteopeniju ili osteoporozu imali su veću učestalost prijeloma kralježaka u usporedbi s bolesnicima koji su imali uredan nalaz mineralne gustoće kosti (Slika 20).



Slika 20. Učestalost javljanja prijeloma kralježaka kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom ovisno o urednom nalazu, osteopeniji i osteoporozi

Veći je broj zabilježenih prijeloma kralježaka u torakalnom segmentu kralježnice nego u lumbalnom segmentu kralježnice (Slika 21).



Slika 21. Broj prijeloma kralježaka u torakalnoj i lumbalnoj kralježnici

Veću učestalost prijeloma kralježaka su imale žene (61,6%) u odnosu na muškarce (38,4%), iako nije zabilježena statistički značajna razlika među spolovima. Bolesnici stariji od 51,2 godine su imali statistički značajno veću učestalost prijeloma kralježaka u usporedbi s bolesnicima mlađim od 51,2 godine (62,2%; hi-kvadrata test P=0,002). Broj bolesnika s prijelomom kralješka nije se značajno razlikovao ovisno o vrijednostima ITM-a. Statistički značajno veća učestalost prijeloma (43,3%) je zabilježena kod bolesnika sa duljim trajanjem bolesti u usporedbi s bolesnicima kod kojih je bolest trajala kraće od 10,6 godina (hi-kvadrata test P=0,039). Bolesnice u postmenopauzi su imale značajno veći broj prijeloma (76,3%) u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile u postmenopauzi (23,7%; hi-kvadrata test P<0,001), ali zato duljina trajanja menopauze nije utjecala na broj bolesnika s prijelomom kralješka. Bolesnici koji su pušili ili konzumirali alkohol nisu imali veći broj prijeloma u usporedbi s bolesnicima koji nisu pušili ili konzumirali alkohol. Terapija NSAIL-om, DMARD-om i kortikosteroidima nije imala utjecaja na broj bolesnika s prijelomom kralješka (Tablica 23). Od primijenjenim DMARD-ova, jedino je statistički značajno veći broj bolesnika imalo prijelom kralješka ukoliko su bili liječeni metotreksatom u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili liječeni metotreksatom (hi-kvadrata test P=0,031). Nije zabilježena statistički značajna razlika među podskupinama bolesnika podijeljenih ovisno o kumulativnom indeksu kortikosteroida (P=0,715).

Tablica 23. Učestalost javljanja prijeloma kralježaka u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom ovisno o spolu, dobi, ITM-u, trajanju bolesti, menopauzi, trajanju menopauze, pušenju, alkoholu, te liječenju NSAIL-om, DMARD-om i kortikosteroidima

	Prijelom; n (%)	P
Spol		
Muški	61 (61,6)	0,208
Ženski	38 (38,4)	
Dob		
< 51,2 godina	37 (37,4)	0,002
> 51,2 godina	62 (62,6)	
ITM		
< 20 kg/m^2	5 (5,1)	
20-25 kg/m^2	31 (31,3)	0,108
25-30 kg/m^2	39 (39,4)	
> 30 kg/m^2	24 (24,2)	
Trajanje bolesti		
< 10,6 godina	43 (43,4)	0,039
> 10,6 godina	56 (56,6)	
Menopauza		
Da	29 (76,3)	<0,001
Ne	9 (23,7)	
Trajanje menopauze		
< 11,4 godina	19 (50)	0,156
> 11,4 godina	19 (50)	
Pušenje		
Da	26 (26,3)	0,500
Ne	73 (73,7)	
Alkohol		
Da	11 (11,1)	0,840
Ne	88 (88,9)	
NSAIL		
Da	58 (58,6)	0,217
Ne	41 (41,4)	
DMARD		
Da	42 (42,4)	0,550
Ne	57 (57,6)	
Kortikosteroidi		
Da	38 (38,4)	0,170
Ne	61 (61,6)	

ITM – indeks tjelesne mase, NSAIL – nesteroidni protuupalni lijekovi, DMARD – lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske upalne bolesti

5. RASPRAVA

Seronegativne spondiloartropatije čine skupina međusobno povezanih kroničnih upalnih reumatskih bolesti koje uključuju ankilozantni spondilitis, psorijatički artritis, reaktivni artritis/Reiterov sindrom i enteropatski artritis. Ako bolesnik ima upalnu bolest kralježnice ili karakterističnu nalaz perifernog artritisa u kombinaciji s entezitisom ili pozitivnom obiteljskom anamnezom, a ne može se svrstati niti u jednu od četiri podskupine seronegativnih spondiloartropatija, na temelju ESSG kriterija, bolest se klasificira kao nediferencirana spondiloartropatija (17-20).

Seronegativna spondiloartropatija je dijagnosticirana kod 237 bolesnika liječenih u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prema ESSG kriterijima najveća je bila učestalost nediferencirane spondiloartropatije (32,5%). 26,6% bolesnika je imalo psorijatički artritis, a najmanje bolesnika je imalo enteropatski artritis (5,9%). Dijagnoza ankilozantnog spondilitisa je postavljena temeljem modificiranih New York kriterija (29) i ustanovljeno je da 17,7% bolesnika ima ankilozantni spondilitis. Jedan od kriterija za postavljanje dijagnoze ankilozantnog spondilitisa je ograničena pokretljivost lumbalne kralježnice i smanjena ekspanzija prsnog koša koji se javljaju u kasnijem stadiju bolesti (187). To znači da će dio bolesnika sa nediferenciranom spondiloartropatijom kasnije u tijeku bolesti razviti sliku ankilozantnog spondilitisa. Nadalje, sakroiliitis temeljen je na kliničkim i radiološkim nalazima. Radiološki nalaz sakroiliitisa mora biti najmanje drugog stupnja što je obavezan kriterij za postavljanje dijagnoze ankilozantnog spondilitisa (29). Prema tome, svi bolesnici koji su imali bol u sakroilijakalnom zglobu i radiološki sakroiliitis prvog ili

drugog stupnja s jedne strane sakroilijakalnog zgloba nisu mogli biti klasificirani kao bolesnici s ankilozantnim spondilitisom.

Sakroilijakalni zglobovi mogu biti zahvaćeni u svim podskupinama seronegativnih spondiloartropatija. Sakroiliitis u ranoj i akutnoj fazi seronegativne spondiloartropatije je opisan u 41% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 16,6% s psorijatičkim artritisom, 40% bolesnika s reaktivnim artritisom, i u 27% bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom (3, 188-191). U kroničnoj fazi bolesti simetrični sakroiliitis je imalo 89% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, 67% bolesnika s reaktivnim artritisom i 67% bolesnika s psorijatičkim artritisom (104). U ovom istraživanju, sakroiliitis je imalo 84% bolesnika: 95,2% s ankilozantnim spondilitisom, 85,7% sa psorijatičkim artritisom, 78,0% s reaktivnim artritisom, 85,7% s enteropatskim artritisom, i 79,2% bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom. Veća učestalost sakroiliitisa u odnosu na dosadašnje podatke je posljedica uključivanja i jednostranog sakroiliitisa prvog stupnja u rezultate. Upala sakroilijakalnih zglobova je najčešća i najteža u ankilozantnom spondilitisu što pokazuju i rezultati ovog istraživanja jer je najveća učestalost sakroiliitisa (95,2%) bila u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Upalom može biti zahvaćen jedan ili oba sakroilijakalna zgloba, a intenzitet zahvaćenosti varira od slabe do izrazito jake upale što rezultira u djelomičnoj ili potpunoj ankilozi zglobova. U reaktivnom artritisu, psorijatičkom artritisu, enteropatskom artritisu i nediferenciranoj spondiloartropatiji sakroiliitis je slabije izražen i češće jednostran i asimetričan u usporedbi s ankilozantnim spondilitisom (59, 186, 189, 192-198). Jednostrani oblik sakroiliitisa može biti samo jedan od razvojnih stadija reaktivnog artritisa, psorijatičkog artritisa, enteropatskog artritisa ili nediferencirane

spondiloartropatije prema ankilozantnom spondilitisu što se javlja u 10-20% slučajeva (188, 190, 191, 193, 199). S obzirom da konačna dijagnoza ankilozantnog spondilitisa zahtijeva prisutnost radiološki potvrđenog sakroiliitisa koji se manifestira od 5 do 10 godina nakon pojave bolesti (79, 200-203). Bolesnici bi morali biti praćeni najmanje toliko godina prije nego što se postavi konačna dijagnoza.

MR sakroilijakalnih zglobova omogućio bi raniju dijagnozu jer se patološke promjene na sakroilijakalnim zglobovima mogu ranije uočiti u usporedbi s konvencionalnom radiološkom snimkom (203).

Najveći udio bolesnika u ovom istraživanju imao je nediferenciranu spondiloartropatiju. Kasnije u tijeku bolesti može se razviti jasnija klinička slika neke od podskupina seronegativne spondiloartropatije. Istraživanje bolesnika sa sumnjom na rani ankilozantni spondilitis pokazalo je da se nakon 10 godina trajanja bolesti ankilozantni spondilitis razvio u 70% bolesnika a nediferencirana spondiloartropatija u drugih 20% od ukupno 41 bolesnika koji su bili HLA-B27 pozitivni (79). Ranija klasifikacija seronegativne spondiloartropatije omogućila bi ranije uvođenje ciljane terapije a time i poboljšanje izlječenja (4).

Bolesnici sa seronegativnom spondiloartropatijom su klasificirani prema ESSG kriterijima zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti (5, 21-24, 204). ESSG i Amor klasifikacijski kriteriji omogućili su određivanje prevalencije seronegativnih spondiloartropatija. Rezultati su pokazali da je prevalencija bolesti puno veća nego što se ranije mislilo. Prevalencija seronegativne spondiloartropatije u eskimskoj populaciji je bila 2,5% prema ESSG i Amor kriterijima, što je dva puta više u usporedbi s ranijim istraživanjima (25). Reaktivni artritis i nediferencirana spondiloartropatija su bile

učestalije nego ankilozantni spondilitis, a psorijatički artritis je bio izuzetno rijedak. Analiza dobrovoljnih davatelja krvi u Berlinu pokazala je učestalost seronegativne spondiloartropatije od 1,9% (26) prema ESSG kriterijima. Ankilozantni spondilitis i nediferencirane spondiloartropatije su bili najčešći sa prevalencijom od 0,87%, odnosno 0,67%. Prevalencija psorijatičkog artritisa bila je 0,29%, dok je reaktivni artritis/Reiterov sindrom bio manje učestao. Prevalencija ankilozantnog spondilitisa varira ovisno o populaciji, ali je proporcionalna učestalosti pozitivnog HLA-B27 antigena u populaciji. Ne postoje podaci o incidenciji seronegativnih spondiloartropatija. U ESSG kriterije za klasifikaciju seronegativne spondiloartropatije nije uključen čitav spektar kliničkih simptoma kojim se manifestiraju seronegativne spondiloartropatije. ESSG kriteriji imaju nisku osjetljivost za uključivanje bolesnika s početnim ili blagim oblikom bolesti koji pokazuje samo jednu od manifestacija seronegativne spondiloartropatije (78, 205).

Seronegativna spondiloartropatija najčešće započinje između 20. i 40. godine života. Srednja vrijednost dobi pri pojavi bolesti kod bolesnika uključenih u ovo istraživanje bila je 40,5 godina. Raspon dobi bolesnika pri postavljanju dijagnoze od 5 do 78,5 godina potvrđuje dosadašnje spoznaje da se bolest može pojaviti i u ranoj mladosti (201), ali i u kasnoj starosti (78).

Bilo je dva puta više žena sa seronegativnom spondiloartropatijom u odnosu na muškarce. Veći udio muških bolesnika bio je jedino u ankilozantnom spondilitisu što može biti posljedica teže prirode bolesti u muškaraca pa se ona lakše dijagnosticira (1).

Pozitivnu obiteljsku anamnezu za reumatsku upalnu bolest imalo je 22,4% bolesnika što upućuje na značenje genetske predispozicije u nastanku i razvoju bolesti. Osim što se seronegativne spondiloartropatije uglavnom javljaju u genetski

predisponiranih osoba, one su isto tako potaknute i okolišnim čimbenicima, staničnim i molekularnim mehanizmima upale čija uloga u etiopatogenezi još nije do kraja jasna.

Klamidija i mnoge enterobakterije mogu uzrokovati reaktivni artritis.

Upalni pokretač ankilozantnog spondilitisa još nije poznat. HLA-B27 važan je za pojačanje genetske preosjetljivosti.

Specifičan suspektni gen za Crohnovu bolest, NOD2, je lociran na kromosomu 16q12, i jedan od gena kandidata za psorijazu, PSOR1, je mapiran na 60-kb fragmentu kromosoma 6p, koji je telomer za HLA-C lokus (206).

HLA-B27 tipizacija je učinjena u 122 bolesnika. 54,9% bolesnika je bilo HLA-B27 pozitivno. Najveća učestalost pozitivnog HLA-B27 antigena bila je u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (83,9%). Najmanji udio HLA-B27 pozitivnih bolesnika bilo je u podskupini bolesnika sa psorijatičkim artritisom (26,1%). Zabilježena je visoka zastupljenost antigena HLA-B27 iako nemaju svi bolesnici sa seronegativnom spondiloartropatijom pozitivan nalaz ovog antigena tkivne podudarnosti. Povezanost između antigena HLA-B27 i pojave seronegativne spondiloartropatije nije sasvim razjašnjena. Za izravnu ulogu ove molekule u etiopatogenezi govori podatak da prijenos humanog antigena HLA-B27 i $beta_2$-mikroglobulina u miševa rezultira razvojem bolesti koja nalikuje seronegativnim spondiloartropatijama u ljudi. Pretpostavlja se da važnu ulogu u patogenezi igra i molekularna mimikrija (između HLA-B27 i potencijalnog infektivnog agensa). Neki su istraživači jasno dokazali sličnost strukture HLA-B27 i dijelova pojedinih bakterija. Nejasno je, međutim, na koji bi način ovaj mehanizam doveo do lokalizirane bolesti uzimajući u obzir proširenost molekula prvog razreda tkivne podudarnosti u cijelom organizmu. Budući da je fiziološka uloga molekula prvog

razreda tkivne podudarnosti predočavanje stranog antigena, brojni istraživači pretpostavljaju da molekula HLA-B27 omogućuje vezanje jednog ili više patogenih peptida što pak uzrokuje pojavu bolesti (23, 207).

Osteoporoza je stanje smanjene koštane mase i njena je pouzdana procjena važan dio dijagnostičkog postupka. Postoji više metoda mjerenja BMD-a i BMC-a, koje se podudaraju s koštanom masom i na temelju kojih se može s visokom sigurnošću procijeniti koštana masa i dijagnosticirati osteoporoza. Te metode koriste različite izvore energije, primjerice x-zračenje, foto-energiju, ultrazvuk. Preciznost DXA metode je 1-2%. To nije visoka preciznost, ako se uzme u obzir da zdrave osobe srednje životne dobi godišnje gube samo 0,25-0,50% koštane mase, a žene nakon menopauze prosječno godišnje gube 1-2%. Samo rijetki bolesnici gube godišnje više od 3% koštane mase (engl. fast looser). Liječenjem je moguće samo u manjem broju bolesnika postići povećanje koštane mase veće od 2%. Zbog toga se tek u manjeg broja bolesnika, i to u onih u kojih se koštana masa godišnje mijenja više od 3%, nakon godinu dana može sa sigurnošću ustanoviti promjena koštane mase. U većine se nakon 2 ili više godina sa sigurnošću može procijeniti učinak liječenja.

Osteoporoza je dijagnosticirana kod 57 (24,1%) bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Ostepeniju je imalo 88 (37,1%) bolesnika, a uredan nalaz 92 (38,8%) bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Najveća učestalost osteoporoze je bila u skupini bolesnika s enteropatskim artritisom. U ankilozantnom spondilitisu i nediferenciranoj spondiloartropatiji najveći broj bolesnika je imao osteopeniju, dok je kod reaktivnog artritisa i u psorijatičkog artritisa najveći postotak bolesnika imao uredan nalaz.

Vrijednosti BMD-a su bile statistički značajno niže u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom u usporedbi sa kontrolnom skupinom zdravih ispitanika. Ta razlika je bila izražena u svim mjerenim regijama lumbalne kralježnice i proksimalnom dijelu bedrene kosti.

Nije zabilježena statistički značajna razlika u vrijednostima BMD-a radijusa između bolesnika i kontrolne skupine ispitanika. Jednaki rezultati potvrđeni su u ranijim istraživanjima (208-210). Navedeno ukazuje da je osteoporoza u seronegativnoj spondiloartropatiji posljedica lokalizirane upale i nepokretljivosti, a ne sistemske bolesti, i da se u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom javlja difuzna osteoporoza koja jače zahvaća spužvastu kost (211).

Najniže vrijednosti BMD-a bile su zabilježene u području kuka što može biti uzrokovano sakroiliitisom, iako nije moguće isključiti niti nalaz sindezmofita koji daje lažno povišene vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice.

Učinak seronegativne spondiloartropatije na koštani metabolizam i gustoću kosti još nije do kraja razjašnjen, no poznat je utjecaj reumatoidnog artritisa na gubitak koštane mase (212-215). Gubitak koštane mase u ranom stadiju reumatoidnog artritisa ograničen je na paraartikularni dio kosti (216-219), ali s vremenom dolazi do gubitka koštane mase u svim kostima što je posljedica različitih čimbenika, uključujući upalu i smanjenju pokretljivost (157, 220, 221). U reumatoidnom artritisu medijatori upale, kao što su prostaglandini, IL-1 i IL-6 utječu na koštani metabolizam (222-224). Uz to, makrofazi proizvode metaloproteinazu koja dovodi do pojačane koštane resorpcije (225). Smanjena pokretljivost, te lijekovi poput kortikosteroida i ciklosporina A, isto mogu pojačati gubitak kosti u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa (226, 227). Seronegativna

spondiloartropatija se razlikuje od reumatoidnog artritisa u genetskoj osnovi, u zahvaćenosti sakroilijakalnih zglobova, i u negativnom reumatoidnom faktoru. Seronegativna spondiloartropatija karakterizirana je stvaranjem kosti (7, 171) a glavno mjesto upale su enteze, a ne sinovija (10, 228-230) koja je mjesto upale u reumatoidnom artritisu.

U seronegativnoj spondiloartropatiji osnovu poremećaja koštanog metabolizma čini narušena ravnoteža funkcije osteoblasta i osteoklasta. Sprega koštanih zbivanja se odvija putem molekularnog mehanizma receptora i liganda čimbenika jezgrinog poticaja (engl. RANKL, Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand) koji potiče diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta, te osteoprotegerina OPG suprotnog učinka sa sprječavanjem diferencijacije i aktivacije osteoklasta te poticanjem njihove apoptoze (231, 232). OPG i RANKL su moguća poveznica između aktivacije T limfocita, kronične upale i gubitka kosti (233). RANKL se nalazi na površini osteoblasta, sinovijalnih stromalnih stanica i aktiviranih T limfocita. OPG proizvode osteoblasti (234).

Iako je glavni ligand OPG-a RANKL, OPG se može vezati i na ligand srodan s TNF-om, koji uzrokuje apoptozu (TRAIL; prema engl. TNF-related apoptosis inducing ligand) (235). Osim kod tumorskih stanica, TRAIL inducira apoptozu i kod normalnih stanica, poput hepatocita (236). OPG se veže na TRAIL kao lažan receptor i neutralizira njegov biološki učinak (237). U modelu miša kod kojeg je induciran artritis, TRAIL je inhibirao upalu i suprimirao proliferaciju sinovije djelujući na imunološke stanice i apoptozu sinovijalne stanice (238, 239). To objašnjava zaštitni mehanizam TRAIL-a u artritisu. Prema tome, povišene vrijednosti TRAIL-a mogu biti kompenzatorni mehanizam kako bi se očuvao integritet zgloba (240). Osim TRAIL-a i OPG-a, postoje i

drugi citokini koji povezuje koštani metabolizam i seronegativne spondiloartropatije, poput IL-1, IL-6, TNF-α i RANKL.

Drugi ligand RANKL-a je i aktivator receptora nuklearnog faktora – kappa B (RANK, engl. receptor activator nuklear faktor – kappa B) kojeg proizvode osteoblasti. Ako dođe do interakcije RANKL-a i RANK-a, osteoklasti se diferenciraju i maturiraju što rezultira povećanim gubitkom koštane mase. OPG sprječava tu interakciju i na taj način inhibiraju proizvodnju osteoklasta (234). Omjer RANKL:OPG povišen je u sinovijalno smještenim fibroblastima kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (225).

Osim toga, B i T limfociti proizvode upalne citokine koje simuliraju formiranje i aktivaciju osteoklasta što može biti poveznica između imunološkog sustava i koštanog metabolizma (233).

Vrijednosti BMD-a su se smanjivale ovisno o dobi u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i kod kontrolne skupine zdravih ispitanika u svim mjerenim regijama. BMD se značajnije smanjivao u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom nego u kontrolnoj skupini zdravih ispitanika.

Starenje uzrokuje gubitak koštane mase počevši od 4. i 5. dekade života i to sporim gubitkom kortikalne i spužvaste kosti u muškaraca i žena (241). Razlozi gubitka koštane mase objašnjavaju se porastom razine PTH i slabosti osteoblasta. U starijoj dobi je smanjena reapsorpcija kalcija u bubrezima i smanjena apsorpcija kalcija u crijevima, zbog deficita vitamina D3 što sve doprinosi porastu koncentracije PTH (sekundarni hiperparatireoidizam). Također se često nalazi rezistencija na vitamin D, kao i deficit vitamina D, uslijed smanjenog izlaganja sunčevim zrakama (111). Kod muškaraca nije

zabilježena granična dob pri kojoj dolazi do izraženije promjene mineralne gustoće kosti, dok je u žena granična dob iznosila 46 godina starosti.

Vrijednosti BMD-a se nisu statistički značajno razlikovale kod muškaraca i žena, osim u trohanteru, što može biti posljedica većeg vlaka mišića, izraženija u muškaraca pa prema tome i veća koštana masa trohantera.

Većina istraživanja potvrđuje tvrdnju da se BMD ne razlikuje u muškaraca i žena sa seronegativnom spondiloartropatijom (242, 243). Donnelly i suradnici (244) su opisali niže vrijednosti BMD-a u muških bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, a Juanola i suradnici (245) otkrili su da upalni parametri, nepokretljivosti, i interleukini koju uzrokuju resorpciju kosti bili niži u žena u odnosu na muškarce. Vrijednosti BMD-a za lumbalnu kralježnicu i proksimalni dio bedrene kosti bile su veće kod žena u odnosu na muškarce do 50. godine života. U toj dobi su vrijednosti BMD-a približno jednake za žene i muškarce, a nakon te dobi žene imaju manju vrijednost BMD-a i u području lumbalne kralježnice i u proksimalnom dijelu bedrene kosti. Opisano može biti povezano sa smanjenjem razine estrogena u ženi te izraženijeg pada vrijednosti BMD-a, a odnos vrijednosti BMD-a muških i ženskih bolesnica ovisi o dobi.

Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna razlika u BMD vrijednostima ovisno o vrijednostima ITM-a u lumbalnoj kralježnici i proksimalnom dijelu bedrene kosti. Pretili bolesnici su imali najveću mineralnu gustoću kosti, a pothranjeni bolesnici najmanju mineralnu gustoću kosti. Tjelesna masa je bitan čimbenik koji određuje BMD, i gubitak tjelesne mase je povezan sa smanjenim vrijednostima BMD-a (134-138). Izraženiji gubitak tjelesne mase je povezan s izraženijim gubitkom BMD-a u starijih osoba (246). Nedostatak ITM-a je što ne uzima u obzir individualnu građu tijela i stoga je

primjeren za statističku procjenu uhranjenosti stanovništva neke države, međutim neprecizan je za osobnu procjenu pretilosti. Osoba može imati vrijednosti ITM-a preko 30 kg/m^2, ali ne mora biti pretila. S druge strane, stariji ljudi s manjom mišićnom i koštanom masom mogu biti klinički pretili, a da vrijednost ITM-a ne ukazuje na pretilost.

Dob nastupa menarhe nije utjecala na BMD kod bolesnica sa seronegativnom spondiloartropatijom. Bolesnice koje su bile u postmenopauzi imale su značajnije nižu vrijednost mineralne gustoće kosti u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile u postmenopauzi što je povezano s nižim vrijednostima estrogena u postmenopauzi. Trajanje menopauze bilo je povezano s vrijednostima BMD-a mjerenim u području kuka, odnosno BMD se smanjivao proporcionalno trajanju menopauze. Količina kosti koja će biti stvorena ili razgrađena u pojedinom ciklusu koštanog preoblikovanja ovisi ne samo o djelovanju koštanih stanica, nego i o njihovom broju. Broj koštanih stanica je odraz nastajanja zrelih stanica te odumiranja dvije trećine osteoblasta i svih osteoklasta koje podliježu apoptotskoj smrti (247-249). U postmenopauzalnoj osteoporozi bitan patofiziološki činitelj je poremećaj apoptoze koštanih stanica (250, 251). Gubitkom estrogena nestaje i njegov pro-apoptotički učinak na osteoklaste (247). Na taj način se životni vijek osteoklasta produžava te se njihov broj povećava dva do tri puta (252) pa se posljedično povećava i njihov učinak (253). S druge strane, raste učestalost apoptoze osteoblasta i osteocita (254-256).

Bolesnici koji su pušili imali su značajnije nižu mineralnu gustoću kosti u usporedbi sa bolesnicima koji su bili nepušači, no broj popušenih cigareta nije imao značajan učinak na mineralnu gustoću kosti. Ne postoje definitivni dokazi da je pušenje povezano s niskim BMD-om. Tri istraživanja nisu pokazala povezanost pušenja i BMD-a

(257-259), jedna prospektivna studija je pokazala da pušenje kroz dvije godine ne utječe na promjenu vrijednosti BMD-a (260). Jedno istraživanje pokazalo je niže BMD vrijednosti lumbalne kralježnice u pušača u usporedbi s nepušačima (261).

Konzumacija alkohola nije utjecala na BMD lumbalne kralježnice i proksimalnog dijela bedrene kosti. Nejasan je točan učinak alkohola na mineralnu gustoću kosti. Meta-analiza povezanosti konzumacije alkohola, BMD-a i frakture kuka pokazala je da osobe koje konzumiraju najviše jedno piće na dan imaju manji rizik od nastanka frakture, u komparaciji s osobama koje konzumiraju 2 ili više pića dnevno, a koje imaju povećani rizik razvoja frakture. Konzumacija više od dva pića na dan je linearno povezana s većom mineralnom gustoćom kosti. Prema dosadašnjim podacima nije moguće odrediti koja je količina alkohola optimalna kako bi se postigla maksimalna gustoća kosti i najmanji rizik nastanka frakture (133). Upitna je vjerodostojnost podataka o konzumaciji i količini alkohola u ovoj skupini ispitanika, što utječe na točnost procjene utjecaja konzumiranja alkohola na mineralnu gustoću kosti. U grupi bolesnika koji su konzumirali alkohol uključeni su svi bolesnici neovisno o količini koju su pili i duljini konzumacije alkohola.

Duljina trajanja bolesti obrnuto je korelirala s vrijednostima BMD-a u području kuka, dok nije nađena povezanost s BMD vrijednostima u području lumbalne kralježnice. Sindezmofiti, koji su karakterističan nalaz u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i uzrokuju lažno povišenu vrijednost BMD-a u lumbalnoj kralježnici, mogu biti uzrok izostanka korelacije vrijednosti BMD-a i duljine trajanja bolesti. Istraživanja potvrđuju ove rezultate, odnosno negativnu korelaciju vrijednosti BMD-a ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti i trajanja bolesti (242). BMD lumbalne kralježnice ima niže vrijednosti kod bolesnika s kraćim trajanjem bolesti, a više

vrijednosti kod dužeg trajanja bolesti (159, 243, 244, 262). Iako ima rezultata u kojima nije pronađena povezanost između vrijednosti BMD-a i trajanja seronegativne spondiloartropatije (245, 263).

Praćenje promjene broja otečenih i bolnih zglobova kod bolesnika sa reumatskim upalnim bolestima pruža dodatne podatke o tijeku bolesti (264), odnosno povećanje broja otečenih i bolnih zglobova je prediktor zglobnog oštećenja. Temeljem ovih rezultata može se zaključiti da povećani broj bolnih i/ili otečenih zglobova nema utjecaja na vrijednosti BMD-a u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom.

Ne postoji zlatni standard kojim bi se određivala aktivnost bolesti i funkcionalni status u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom, te je ovom istraživanju korišten HAQ (182) i DAS (181) indeks u svrhu procjene funkcionalnog statusa, odnosno aktivnosti bolesti. HAQ upitnikom su obuhvaćeni podaci o 20 dnevnih aktivnosti podijeljenih u osam kategorija. U DAS mjerenje je uključen: broj bolnih i otečenih zglobova, sedimentacija eritrocita i vrijednost VAS-a koja se temelji na subjektivnom osjećaju boli. DAS nije imao utjecaja na mineralnu gustoću kosti, dok je povećana vrijednost HAQ-a obrnuto korelirala s mineralnom gustoćom kosti proksimalnog dijela bedrene kosti. Stoga je smanjena pokretljivost bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom povezana sa smanjenom mineralnom gustoćom kosti.

Za liječenje bolesnika s blagim oblikom seronegativne spondiloartropatije primjenjuju se NSAIL, za umjerene i teške oblike bolesti koriste se DMARD i kortikosteroidi.

Većina bolesnika (61,2%) je koristila NSAIL. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da primjena NSAIL-a nije utjecala na mineralnu gustoću u bolesnika sa

seronegativnom spondiloartropatijom. Većina NSAIL-a djeluje kao neselektivni inhibitori enzima ciklooksigenaze. Oni inhibiraju obje forme ciklooksigenaze: ciklooksigenazu-1 i cikloksigenazu-2. Ciklooksigenaza djeluje kao katalizator formiranja prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline. NSAIL smanjuje proliferaciju osteoblasta inhibirajući DNA sintezu *in vitro* (139, 140). Prostaglandini mogu stimulirati formiranje kosti (265-267), a isto tako i povećati osteoklastičnu resorpciju kosti (141). Različite vrste NSAIL-a imaju različiti učinak na BMD. Pokazano je da su NSAIL-ovi koji su derivati propionske kiseline (npr. ibuprofen, naproksen) povećavaju BMD, dok derivati octene kiseline i srodnih spojeva (npr. diklofenak i indometacin) ne utječu na BMD (139). Usporedbom bolesnika liječenih NSAIL-ovima, koji su derivati octene kiseline, i onih koji su uzimali derivate propionske kiseline, nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima BMD-a kako u lumbalnoj kralježnici tako i u proksimalnom dijelu bedrene kosti.

Metotreksat i sulfasalazini su najčešće primjenjivani DMARD-ovi u liječenju seronegativne spondiloartropatije (268). Visoke doze metotreksata uzrokuju gubitak koštane mase u onkoloških bolesnika. Negativan učinak metotreksata na kost je prvi put opisan kod djevojčice koja je bolovala od leukemije, te primala visoke doze metotreksata i posljedično tome imala bolove u kostima, osteoporozu i frakturu (269). Pokazana je povezanost između stres frakture tibije i metatarzalne kosti kod bolesnika s reumatoidnim artritisom koji uzimaju niske doze metotreksata u terapiji reumatoidnog artritisa (270-272). Istraživanja na životinjama su pokazala da metotreksat smanjuje mineralnu gustoću kosti poticanjem aktivnost osteoklasta (273), a Van Der Veen je u pokazao da metotreksat inhibira proliferaciju osteoblasta (274). Međutim, rezultati kliničkih studija o

utjecaju metotreksata na BMD su različiti i oprečni. Presječno istraživanje je pokazalo da metotreksat smanjuje kortikalnu koštanu masu (275), a druge prospektivne studije su pokazale da ne postoji značajna razlika u kortikalnoj i spužvastoj koštanoj masi kod bolesnika koji uzimaju metotreksat, u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (142-145). Nedostaci navedenih istraživanja su bila heterogena skupina ispitanika, odnosno širok raspon dobi ispitanika, spol, i trajanje bolesti koje same po sebi utječu na koštanu masu.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da kontinuirana primjena niskih doza metotreksata ne uzrokuju smanjenje BMD-a u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom što je dokazano i ranijim istraživanjima u kojima su bili uključeni bolesnici s reumatoidnim artritisom i psorijatičkim artritisom (143, 144, 276-279). Moguć je zaštitni učinak metotreksata na koštanu masu, jer je pokazano da tijekom tromjesečne upotrebe metotreksata u bolesnika s reumatoidnim artritisom dolazi do pada razine koštanih resorptivnih markera i povećanja markera za stvaranje kosti (279) i da metotreksat reducira stvaranje interleukina-1, koji stimulira razgradnju kosti (219).

S obzirom da se kortikosteroidi učestalo koriste u liječenju reumatskih upalnih bolesti bitno je prepoznati njihov učinak na remodeliranje kosti. Pokazano je da kortikosteroidi inhibiraju funkciju osteoblasta, induciraju apoptozu osteoblasta, reduciraju apsorpciju intestinalnog kalcija, i povećavaju bubrežno izlučivanje kalcija (147, 280) i na taj način uzrokuju gubitak mineralne gustoće kosti i povećavaju rizik za nastanak prijeloma. Gubitak koštane mase najveći je u prvih 6 mjeseci terapije i kortikosteroidi uzrokuju jači gubitak spužvastog dijela kosti. Učinak kortikosteroida ovisi i o dozi i o duljini primjene. Doza veća od 5 mg uzrokuje značajan gubitak koštane mase

i povećava rizik nastanka frakture. Osim doze i duljine vremena korištenja kortikosteroida, objavljeni podaci pokazuju da je kumulativna doza kortikosteroida isto tako bitna te da utječe na gubitak koštane mase (281, 282). Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima BMD-a u bolesnika liječenih kortikosteroidima i onih koji nisu uzimali kortikosteroide, vjerojatno zato što je većina bolesnika bila liječena dozom kortikosteroida do 5 mg. Analiza učinka kumulativne doze kortikosteroida je pokazala da indeks kumulativne doze veći od 30 doprinosi smanjenju koštane mase.

Deset bolesnika je uzimalo levotiroksin koji se koristi u liječenju hipotireoze uzrokovane različitim bolestima (guša, stanje po operaciji karcinoma štitnjače, difuzna ili nodularna struma…). Dosadašnja saznanja o utjecaju levotiroksina na BMD su izrazito kompleksna. Negativan učinak levotiroksina na BMD dokazan je u 9 istraživanja, 31 istraživanje je pokazalo da levotiroksin ne utječe na BMD, dok je u 23 istraživanja pokazano da levotiroksin ima dijelom negativan i/ili pozitivan učinak na mineralnu gustoću kosti (283). U bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom koji su bili liječeni levotiroksinom nije nađena statistički značajna razlika u BMD-u uspoređujući s bolesnicima koji nisu bili liječeni, uz ograničenje male skupine ispitanika liječenih levotiroksinom.

Nije dokazana povezanost između povišenih vrijednosti upalnih čimbenika (SE) i CRP) i BMD-a u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom što je pokazano i u ranijim istraživanjima (208, 209, 284). Vrijednosti upalnih parametara su bili određeni u jednom trenutku dok su vrijednosti BMD-a rezultat kumulativnog učinka bolesti kroz vrijeme (208, 285) što može objasniti izostanak korelacije između razine upalnih parametara i BMD vrijednosti.

Koštana masa i koštana pregradnja su genetski određene (116, 286, 287). Istraživanje povezanosti HLA tipizacije i osteoporoze je pokazalo veću učestalost HLA-DR15, HLA-DQ6 i HLA-B7 kod žena koje su imale osteoporozu (288, 289). S obzirom da postoji povezanost između HLA-B7 i spondiloartropatija (290), jedna od mogućih hipoteza koja bi objasnila povezanost HLA-B7 i niskog BMD može biti da su alele B27 i B7 svrstane u različite grupe unakrsno reagirajućih antigena (291). HLA-B27 se češće javlja kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, a ti bolesnici imaju niži BMD u lumbalnoj kralježnici i vratu natkoljenične kosti. α3 domena je jednaka i kod HLA-B7 i kod HLA-B27 molekule, i stoga mogući je jednaki utjecaj na BMD (292). Prepoznavanje alela koje sudjeluju u patogenezi osteoporoze moglo bi omogućiti otkrivanje osoba kod kojih postoji rizik za razvoj osteoporoze. Ovi rezultati nisu pokazali veću učestalost HLA-DR15, HLA-DQ6 i HLA-B7 pozitivnih bolesnika sa osteoporozom, no mali je broj ispitanika imao pozitivan neki od navedenih alela što ograničava analizu povezanosti.

Svi ovi rezultati pokazuju da je na snižene vrijednosti BMD-a kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom utjecala starija dob bolesnika, pothranjenost, postmenopauza, dulje trajanje menopauze, pušenje, dulje trajanje bolesti i smanjena pokretljivost bolesnika.

Ankilozantni spondilitis je reumatska upalna bolest karakterizirana entezitisom koji u ranom stadiju bolesti uzrokuje lokalnu eroziju kosti ili osteoporozu na mjestu hvatišta enteza za kost, no tijekom vremena nastati će nova kost i razvit će se ankiloza.

Osteoporoza ili osteopenija je zabilježena u 69% bolesnika, a uredan nalaz mineralne gustoće kosti je imalo 31% bolesnika. Prema definiciji osteoporoze SZO-a, najveći udio bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (40,5%) je imao osteopeniju, pa

prema tome gubitak koštane mase u ankilozantnom spondilitisu je umjeren sa vjerojatno umjerenim rizikom za frakturu u ovoj skupini bolesnika. U uznapredovanom ankilozantnom spondilitisu bolesnici razvijaju kifozu, radiološki manifestiranu kao anteklinasto formirane trupove kralježaka na mjestu najvećeg gibusa (293). Anteklinasta i bikonkavna struktura kralješka, koja je također česta u ankilozantnom spondilitisu, mogu biti znakovi umjerene ili teške osteoporoze (294).

Osteoporoza je dobro poznata kod bolesnika koji boluju od ankilozantnog spondilitisa, čak i u ranom stadiju bolesti (1, 159, 168, 169, 262, 295-297). Capaci i suradnici su objavili da 61,6% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom ima osteoporozu ili osteopeniju lumbalne kralježnice, dok je 46,6% bolesnika imalo osteoporozu ili osteopeniju u području kuka (242). El Maghraoul (167) je opisao osteoporozu kod 18,7% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Meirelles i suradnici (168) su utvrdili osteoporozu i osteopeniju u 86% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Gratacos i suradnici su u 19-mjesečnoj longitudionalnoj studiji (298) u koju je bilo uključeno 34 bolesnika sa aktivnim ankilozantnim spondilitisom, otkrili gubitak koštane mase u kralježnici u 5% bolesnika i u vratu bedrene kosti u 3% bolesnika.

BMD je sniženih vrijednosti u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (159, 169, 244, 262, 296, 299) s malim razlikama ovisno o stadiju bolesti. Toussirot i suradnici (300) su pokazali snižene vrijednosti BMD-a i BMC-a u cijelom tijelu kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i temeljem tih rezultata pretpostavljaju da se u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom javlja generaliziran gubitak kosti i da nije samo ograničen na lumbalnu regiju, odnosno na bedrenu kost. Nadalje, pokazali su da je snižena vrijednost BMD-a u području vrata

bedrene kosti povezana s duljim trajanjem bolesti što je sukladno i rezultatima i ovog istraživanja. Unatoč tome, drugo istraživanje je pokazalo da se gubitak koštane mase javlja i u mlađih bolesnika s kraćim trajanjem ankilozantnog spondilitisa (159) u kojih je bila klinički i radiološki slabo izražena bolest u području lumbalne kralježnice i kuka. U ranom stadiju ankilozantnog spondilitisa javlja se osteopenija (159) i osteoporotične frakture imaju povećanu prevalenciju u bolesnika sa ankilozantnim spondilitisom (295). Razlog tome može biti lokalna i sistemska upala u svim stadijima bolesti i nepokretljivost koja se javlja uglavnom u kasnijem stadiju. Don Santos i suradnici (301) su pokazali da bolesnici s ankilozantnim spondilitisom imaju gubitak koštane mase pretežno u lumbalnoj kralježnici što je bilo potvrđeno i u ranijim istraživanjima koja su uključila isključivo bolesnike s ranim stadijem ankilozantnog spondilitisa (125, 128, 194). No, u uznapredovanom ankilozantnom spondilitisu koji je karakteriziran sindezmofitima i ankilozom, vrijednosti BMD-a su u granicama normale (159, 168, 302, 303), ili povećane (194). Dvogodišnje praćenje bolesnika s ankilozantnim spondilitisom je pokazalo postepeni gubitak koštane mase u vratu bedrene kosti, no za razliku od toga nije zabilježena promjena u lumbalnoj kralježnici (299) zbog stvaranja nove kosti u lumbalnoj kralježnici (sindezmofiti, ankiloza malih zglobova). Lažno povećana vrijednost BMD u kralježnici kod uznapredovanog ankilozantnog spondilitisa ne bi smjela 'maskirati' stvarni gubitak spužvaste kosti, jer je kvantitativna kompjutorizirana tomografija potvrdila proporcionalan gubitak mineralne gustoće kosti u kralježnici s duljinom trajanja bolesti (169, 303). Analiza koštane mase u ankilozantnom spondilitisu kvantitativnim ultrazvukom petne kosti nije dala pouzdane rezultate kada se uspoređuje s rezultatima DXA mjerenja (304).

Etiologija osteoporoze u ankilozantnom spondilitisu i nadalje je sporna. Pretpostavlja se da je uvjetovana lokalnim ili sistemskim otpuštanjem upalnih citokina. Dosadašnje studije su pokazale da nizak BMD u ranom stadiju ankilozantnog spondilitisa pozitivno korelira s povišenom razinom upalnih parametara (SE, CRP) (263, 298). Akutna upala enteza uzrokuje oslobađanje citokina, od kojih neki imaju lokalni ili sistemski učinak na kost. Na primjer, IL-1, TNF-α i TNF-β *in vitro* stimuliraju resorpciju kosti (305, 306). Geni koji kodiraju TNF su smješteni na kratkom kraku šestog kromosoma (307) unutar glavnog histokompaktibilnog kompleksa uz HLA-B lokus (159). Moguća interakcija između tih gena može objasniti osteoporozu u seronegativnoj spondiloartropatiji, i isto tako može objasniti moguću povezanost HLA-B27 antigena i seronegativne spondiloartropatije. Negativna povezanost između serumskog osteokalcina i serumskih upalnih parametara (263), te pozitivna povezanost između markera koštane resorpcije i serumskih upalnih parametara (167, 263, 284, 308, 309) govore u prilog te hipoteze. Pretpostavlja se da upalni citokini (IL-1, IL-6, i TNF-α) uzrokuju gubitak koštane mase. Protuupalni citokini stimuliraju koštanu resorpciju putem RANKL – OPG sistema što čini osnovu hipoteze nastanka osteoporoze u ankilozantnom spondilitisu (284, 302, 310). U prilog toj hipotezi govori visoka razina markera koštane resorpcije i niska razina serumskog OPG-a koje uzrokuju povećanu koštanu resorpciju u ankilozantnom spondilitisu (311). Unatoč tome, brojna istraživanja su pokazala da snižen BMD kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom nije povezan s povišenim vrijednostima upalnih parametara (284, 298, 300). Razlog tome može biti određivanje upalnih parametara u trenutku provođenja istraživanja dok je BMD longitudionalna varijabla, a longitudinalna istraživanja su pokazala gubitak koštane mase u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom

koji imaju kontinuirano aktivnu bolest, odnosno povišene vrijednosti SE i CRP (298, 299). Prema tome, upalni medijatori imaju glavnu ulogu u javljanju osteoporoze u ankilozantnom spondilitisu.

Uloga osteoblasta u smanjenju mineralne gustoće kosti u ankilozantnom spondilitisu nije do kraja razjašnjena. Stvaranje osteoblasta je, između ostalog pod utjecajem, osteokalcina i deoksipirodolina. Kontradiktorni su rezultati objavljenih istraživanja o razini serumske koncentracije osteokalcina koje variraju od sniženih (208, 263, 312-314), preko normalnih (262, 284, 309) pa sve do povišenih (209, 315) vrijednosti u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom. Pokazano je da su vrijednosti deoksipiridolina u urinu povišene u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (208, 284, 308). Povišene vrijednosti upalnih parametara pozitivno su korelirale s količinom izlučenog deoksipiridolina (167, 284, 308, 316). Nije dokazana povezanost između sniženih (208) niti povišenih (209) vrijednosti serumske koncentracije osteokalcina s upalom. Pretpostavlja se da snižene vrijednosti osteokalcina i povišene vrijednosti deoksipiridolina sprječavaju stvaranje osteoblasta, odnosno da smanjeno stvaranje kosti i povećana resorpcija uzrokuju osteoporozu (208, 314). Osobe koje imaju povišene upalne parametre imaju veći rizik nastanka osteoporoze zbog povezanosti čimbenika upale i deoksipiridolina (209), iako su ti rezultati opovrgnuti u drugim istraživanjima (208, 284).

Terapija NSAIL-om je također pretpostavljeni čimbenik uzroka osteoporoze u ankilozantnom spondilitisu. NSAIL inhibiraju sintezu prosteoglandina koji ima anabolički učinak na kost. Dugotrajna terapija indometacinom smanjuje koštanu masu kralježaka u ovariektomiranih štakora (317). U ovom istraživanju nije posebno analiziran učinak terapije NSAIL-om na mineralnu gustoću kosti u bolesnika s ankilozantnim

spondilitisom, već je analiziran učinak NSAIL-a na BMD u svih bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom i rezultati su pokazali da upotreba NSAIL ne utječe na mineralnu gustoću kosti kada se usporedi sa skupinom bolesnika koji nisu koristili NSAIL.

Psorijatički artritis je spondiloartropatija karakterizirana artritisom i entezitisom koja može i ne mora biti karakterizirana psorijazom kože ili noktiju (318, 319). Zglobne manifestacije bolesti (poliartritis 30-70%, spondilitis 10-50%, periferni entezitis 30%, DIP artritis 5-15%, mono- i oligoartritis 20-50%, daktilitis 5-10%, spondilodiscitis 10%) su posljedica entezitisa (320), a sinovitis u psorijatičkom artritisu je posljedica oslobođenih protuupalnih medijatora iz enteza. Uloga HLA antigena ili mikroorganizama je prvenstveno usmjerena na enteze, a ne na sinoviju.

Od 53 bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom, 49% ih je imalo psorijatički artritis. Paternalni prijenos bolesti je dominantan u bolesnika s psorijatičkim artritisom (321).

Mineralna gustoća kosti je nedovoljno istražena u bolesnika koji boluju od psorijatičkog artritisa (170). Psorijatički artritis je karakteriziran paraartikularnom osteoporozom (322, 323) i sistemskim gubitkom koštane mase (172, 315, 324-326).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je osteoporozu imalo 17,5% bolesnika, osteopeniju 33,3% bolesnika i uredan nalaz je imalo 49,2% bolesnika sa psorijatičkim artritisom. Rezultati objavljenog istraživanja o vrijednostima BMD-a određivani denzitometrijom i ultrazvukom petne kosti kod 186 bolesnika s psorijatičkim artritisom pokazali su da je osteoporozu imalo 30% bolesnika, a osteopeniju 51,6% bolesnika (koštana masa bila smanjena u 2/3 premenopauzalnih žena (osteopeniju je imalo 56%

bolesnica, a osteoporozu njih 11%), 100% menopauzalnih žena (53% bolesnica je imalo osteopeniju, a 47% osteoporozu), i 80% muškaraca (51% muških bolesnika je imalo osteopeniju, a 29% osteoporozu)) (170). Iz studije su bili isključeni bolesnici koji su uzimali kortikosteroide. Tako veliki udio bolesnika s osteoporozom može biti uzrokovan starijom populacijom uključenom u istraživanje (srednja dob pri postavljanju dijagnoze je iznosila 63,4 godine). U usporedbi s mladim odraslim osobama koštana masa je bila smanjena u svim skeletnim regijama čak i u mladih premenopauzalnih žena, iako je to smanjenje bilo najizraženije u području kralježnice i petne kosti, koji su parcijalno (kralježnica) ili potpuno (petna kost) spužvaste građe. Autori su na temelju rezultata zaključili da osteoporoza u psorijatičkom artritisu ima tipične karakteristike postmenopauzalne osteoporoze, odnosno uvjetovana je istim rizičnim faktorima koji su karakteristični za sve primarne oblike osteoporoze (170).

Druga istraživanja su pokazala da potencijalni faktori koji doprinose gubitku koštane mase u bolesnika s psorijatičkim artritisom uključuju dulje trajanje bolesti, povišeni upalni parametri, terapija lijekovima, poput metotreksata ili kortikosteroida, te duža imobilizacija zbog disfunkcije zglobova i teške boli (270, 324).

BMD je bio snižen i u lumbalnoj kralježnici i u proksimalnom dijelu bedrene kosti kod bolesnika s psorijatičkim artritisom u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. Taj je podatak sukladan objavljenim radovima o naglašenoj demineralizaciji kosti kod bolesnika s psorijatičkim artritisom (172, 315, 325, 327, 328), premda postoje istraživanja u kojima nije otkrivena razlika u mineralnoj gustoći kosti u bolesnika s psorijatičkim artritisom u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika (171, 325).

Hofbauer i suradnici su pokazali da su vrijednosti TRAIL-a bile podjednake u muškaraca i žena koji boluju od psorijatičkog artritisa, no vrijednosti TRAIL-a su bile više u bolesnika koji boluju od psorijatičkog artritisa u usporedbi sa kontrolnom skupinom muškaraca. Vrijednosti OPG-a se nisu značajno razlikovale kod bolesnika i kontrolne skupine zdravih ispitanika, no analiza podskupina je pokazala da su žene koje boluju od psorijatičkog artritisa imali više vrijednosti OPG-a u odnosu na muškarce koji boluju od psorijatičkog artritisa (240), što je po svemu posljedica stimulirajućeg učinka estrogena na serumsku vrijednost OPG-a. U tom istraživanju, jedna trećina bolesnika je imala osteopeniju, 10% muškaraca je imalo osteoporozu i svega jedna bolesnica (1,75%) je imala osteoporozu (240). Time se može objasniti niska prevalencija osteoporoze u žena koje boluju od psorijatičkog artritisa u tom istraživanju koja može biti posljedica povišene vrijednosti OPG-a. Za razliku od toga, muški bolesnici koju su imali niske vrijednosti OPG-a su imali veću učestalost osteoporoze (240).

Različiti su rezultati objavljeni o povezanosti gubitka koštane mase i razine markera koštane pregradnje (serumski kalcij, fosfat, alkalna fosfataza, C-terminalni telopeptidi kolagena tip 1) u bolesnika sa psorijatičkim artritisom (170, 315, 321-326). Grisar i suradnici su pokazali da je u bolesnika s psorijatičkim artritisom povećana razina markera koštane pregradnje u akutnoj fazi bolesti (315) no vrijednosti BMD-a se nisu razlikovale između bolesnika s psorijatičkim artritisom i kontrolne skupine zdravih ispitanika. Magaro i suradnici su opovrgnuli tezu povišenih markera koštane pregradnje u bolesnika s psorijatičkim artritisom jer je u njihovom istraživanju razina markera koštane pregradnje bila u granicama normalnih vrijednosti unatoč sniženim vrijednostima BMD-a (323).

Prema vlastitim spoznajama ne postoje objavljena istraživanja o koštanoj masi u bolesnika s reaktivnim artritisom. Najveći udio bolesnika (46,3%) s reaktivnim artritisom je imao uredan nalaz mineralne gustoće kosti. Osteoporoza i osteopenija su bile dijagnosticirane kod jednakog udjela bolesnika (26,8%).

Enteropatski artritis je seronegativna spondiloartropatija karakterizirana migrirajučim artritisom koji dominantno zahvaća donje ekstremitete. Pojavljuje se tijekom ulceroznog kolitisa, Crohnove i Whippleove bolesti ili kao postenteritični reaktivni artritisi često uz istodobnu zahvaćenost aksijalnog skeleta što se ne razlikuje od ankilozantnog spondilitisa i uz ekstraartikularne manifestacije (1). Ne postoje objavljeni podaci o učestalosti javljanja osteoporoze ili osteopenije u bolesnika s enteropatskim artritisom, ali je analizirana mineralna gustoća kosti kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva.

Bolesnici s upalnom bolesti crijeva imaju veći rizik za razvoj osteoporoze i osteopenije u usporedbi s općom populacijom. Rizik za frakturu je 40% veći u toj skupini bolesnika (329). Istraživanja o prevalenciji osteopenije i osteoporoze variraju ovisno o populaciji, mjestu, i dizajnu studije. Učestalost osteopenije varira od 22-77% , a osteoporoze od 17-41% (330-332).

U ovom istraživanju nešto manja učestalost osteopenije (21,4% bolesnika) po svemu je uvjetovana većom učestalosti osteoporoze (42,9%) što može biti posljedica dodatnog učinka seronegativne spondiloartropatije na samu kost uz ograničenje malog broja bolesnika s enteropatskim artritisom.

Etiologija osteoporoze u upalnim bolestima crijeva je multifaktorijalna; glavni čimbenici rizika su starija dob, kortikosteroidna terapija, malnutricija, malapsorpcija vitamina D i kalcija, smanjena pokretljivost te upalne promjene (172).

U upalnim bolestima crijeva, imunološki odgovor posredovan T limfocitima i drugim upalnim stanicama, poput makrofaga, dovodi do proizvodnje različitih protuupalnih citokina poput IL-2 i TNF. U mononuklearnim stanicama, osnovi nuklearni transkripcijskih čimbenik je nuklear faktor – kappa B (NFκB, engl, nuclear factor-kappa B) koji regulira transkripciju IL-1, IL-6 i IL-8 te drugih peptida odgovornih za imunološki odgovor (333). Osim navedenog, NFκB regulira ekspresiju i TNF-α, adhezijskih molekula i kemokina (334). TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-11, IL-17, TGF-α, epidermalni čimbenik rasta, i prostaglandin E_2 su povišenih vrijednosti u bolesnika s upalnom bolesti crijeva, a upravo su svi oni aktivatori funkcije osteoklasta (172, 335, 336).

Povezanost RANK-RANKL-OPG interakcije koja je ranije opisana bitna je i za koštani metabolizam u bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Nedavna istraživanja su pokazala da je u toj skupini bolesnika promijenjen RANKL:OPG omjer. Razina OPG-a i RANKL-a u plazmi korelira s mineralnom gustoćom kosti u bolesnika s upalnom bolesti crijeva koji uzimaju terapiju (337), a razina OPG-a u plazmi je 2,4 puta veća kod bolesnika s Crohnovom bolesti i 1,9 puta veća kod bolesnika s ulceroznim kolitisom (338). Povišena razina OPG-a može predstavljati nastojanje održavanja homeostatske ravnoteže, odnosno osteoklastogeneze i normalne koštane mase (339).

Nediferencirane spondiloartropatije čine podskupinu seronegativnih spondiloartropatija gdje bolesnici ispunjavaju ESSG kriterije (17, 74), ali nedovoljno

specifične za postavljanje dijagnoze ankilozantnog spondilitisa, psorijatičkog artritisa, reaktivnog artritisa/Reiterovog sindroma ili enteropatskog artritisa. Od 77 bolesnika s nediferenciranom spondiloartropatijom, uredan nalaz je imalo 27 (22,1%) bolesnika, ostepeniju 36 (46,7%) bolesnika i osteoporozu 24 (31,2%) bolesnika.

Usporedbom mineralne gustoće kosti u lumbalnoj kralježnici, bedrenoj kosti i podlaktičnoj kosti, mineralna gustoća kosti je bila najveća u lumbalnom segmentu kralježnice. Bolesnici sa sindezmofitima su imali veću vrijednost omjera BMD-a ukupnog dijela lumbalne kralježnice i ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali sindezmofite.

U seronegativnim spondiloartropatijama promjene se javljaju primarno na entezama, odnosno hvatištu ligamenata, tetiva i fibrozne zglobne čahure za kost (340). Entezopatija je karakterizirana upalom i stvaranjem nove kosti (7). Upala enteza intervertebralnih diskova uzrokuje eroziju kosti i destrukciju Sharpeyevih niti anulusa fibrozusa koje su nježno pričvršćene za kralježak što rezultira stvaranjem nove kosti (294, 340, 341). Karakteristična kombinacija erozije i stvaranja nove kosti uzrokuje gubitak ventralnog konkaviteta i stvaranje karakterističnog 'skveringa' kralježaka. Osim 'skveringa' kralježaka, nastaju i sindezmofiti. Stvaranje sindezmofita prolazi kroz dvije faze: 'nekoštano' razdoblje (kronična upala, stvaranje granulacijskog tkiva, fibroza i hondroidna metaplazija) i 'koštano' razdoblje. Tijekom stvaranja sindezmofita, dolazi do progresivne fibroze i osifikacije kralježnice što umanjuje pokretljivost kralježnice (294, 342, 343).

Iako su sindezmofiti karakteristični nalaz na postraničnoj radiografskoj snimci torakolumbalne kralježnice kod bolesnika koji boluju od seronegativne

spondiloartropatije, oni nisu jedan od kriterija za postavljanje dijagnoze, i to zato što njihov kasni razvoj onemogućuje postavljanje rane dijagnoze (344). Sindezmofiti i spondilitis se u ranoj fazi bolesti javljaju u prednjem dijelu trupova od Th10 do L2 kralješka (7).

U analizi sindezmofita korištena je postranična konvencionalna radiografska snimka kralježnice i sindezmofite je imalo 48,1% bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom. Najveći udio bolesnika sa psorijatičkim i enteropatskim artritisom je imao sindezmofite (57,1%) iako nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika sa sindezmofitima među pojedinim podskupinama bolesti. Učestalost javljanja sindezmofita kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom varira od 42,4-75% (345, 346). Ne postoje objavljeni podaci o učestalost pojave sindezmofita u ostalim seronegativnim spondiloartropatijama.

U određivanju BMD-a denzitometrijom koristila se anteroposteriorna snimka lumbalnog segmenta kralježnice. Bolesnici sa sindezmofitima imali su veću mineralnu gustoću kosti u području lumbalne kralježnice u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali sindezmofite. Sindezmofiti uzrokuju lažno veće vrijednosti BMD-a u lumbalnoj kralježnici i uzrokuju teškoće u analizi stvarne spužvaste koštane mase kralježaka (97).

Značajno veći broj bolesnika sa sindezmofitima je bio zabilježen ukoliko je seronegativna spondiloartropatija trajala dulje od 5 godina. DXA je nepouzdana metoda za određivanje BMD-a kralježnice u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom u uznapredovanoj bolesti zbog sindezmofita (347, 348). Isto se može zaključiti na temelju rezultata dobivenih ovim istraživanjem. Gubitak koštane mase u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom je bolje procjenjivati na temelju vrijednosti BMD-a

bedrene kosti (299, 302). Bolje je koristiti postraničnu snimku lumbalne kralježnice kada se denzitometrijom određuje BMD u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom jer se može odvojiti trup kralješka od sindezmofita i ankiloziranih dijelova kralježnice. Pokazana je dobra korelacija vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice i natkoljenične kosti određenoj DXA metodom iz postranične snimke lumbalne kralježnice (209) i veća je osjetljivost denzitometrije kada se koristi postranična snimka lumbalne kralježnice u usporedbi s anteroposteriornom snimkom (349).

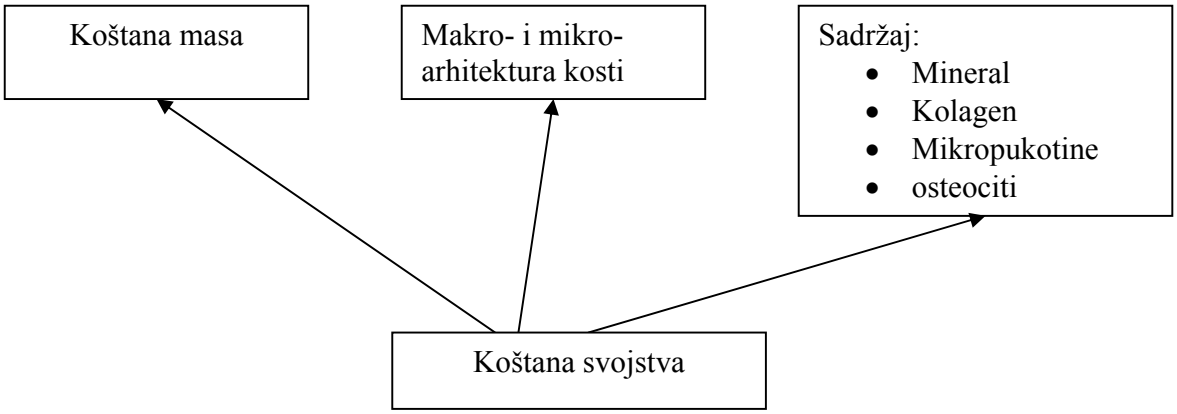
Rane promjene u kralježnici u seronegativnim spondiloartropatijama se manifestiraju kao anteriorni spondilitis. Rane lezije nastaju na mjestu spoja intervertebralnog diska, anteriornog ligamenta i ruba kralješka. Mogu se manifestirati kao erozije, a mnogo češće kao sklerozacija što, kao i sindezmofiti, može dati lažno negativne rezultate na denzitometriji prilikom određivanja mineralne gustoće kosti (7, 177).

Sve navedeno upućuje da bi se prilikom određivanja BMD-a kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom trebalo uzeti u obzir i korištenje drugih radioloških metoda poput kvantitativne kompjutorizirane tomografije (QCT) (347). Iako je DXA standardna radiološka metoda za dijagnozu osteoporoze, rezultati ovog istraživanja su pokazali da DXA tehnikom vrijednosti BMD-a su značajno veće u bolesnika sa sindezmofitima. Prema tome, DXA daje pouzdane rezultate u proksimalnom dijelu bedrene kosti, ali ne i u lumbalnoj kralježnici. QCT daje vjerodostojne podatke o BMD vrijednosti spužvaste kosti u kralježnici i kod bolesnika sa sindezmofitima. Prednosti QCT-a su jednostavna primjena, minimalna izloženost zračenju, i sastavni je dio suvremenih CT uređaja (162). Ultrazvuk petne kosti je metoda određivanja BMD koja je jednostavna za transport, niski su troškovi pregleda i nema ionizirajućeg zračenja,

međutim BMD određen ultrazvukom petne kosti kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom nije korelirao s nalazima DXA mjerenja zbog toga što se promjena koštane gustoće kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom prvenstveno događa u području kralježnice, a ne u petnoj kosti te nije moguća procjena BMD vrijednosti kralježnice na temelju nalaza petne kosti (300, 313).

Osteoporoza je karakterizirana povećanim rizikom za nastanak netraumatskih prijeloma. Jačina kosti ovisi o količini i kvaliteti kosti, uključujući mikroarhitekturu i makroarhitekturu (350, 351).

Kost mora biti tvrda i čvrsta kako bi se oduprijela deformaciji, i podnijela opterećenje. Ako kost nije dovoljno čvrsta, doći će do pretjerane deformacije pri opterećenju i nastati će prijelom. Osim čvrstoće, bitna je i elastičnost kosti, jer je neelastična kost podložnija prijelomu. Osim čvrstoće i elastičnosti, kost mora biti dovoljno lagana kako bi se omogućili pokreti (352). Te naizgled kontradiktorne karakteristike, čvrstoća i fleksibilnost, lakoća i jačina, određeni su koštanim sadržajem i načinom na koji je taj materijal oblikovan u trodimenzionalnom prostoru sa geometrijskim svojstvima koje daju čvrstoću kosti. Promjena u sadržaju ili strukturi kosti ili nemogućnost modeliranja i remodeliranja koštanog tkiva kako bi se podnijelo opterećenje dovodi do koštane krtosti (Slika 22) (353).



Slika 22. Čimbenici koji određuju jačinu kosti

44,7% bolesnika je imalo netraumatski prijelom, a prijelom kralješka je zabilježen u 41,8% bolesnika. Bolesnici kod kojih su zabilježeni prijelomi imali su statistički značajno manju vrijednost BMD-a u području ukupnog proksimalnog dijela bedrene kosti u usporedbi s bolesnicima u kojih nije zabilježen prijelom. Nije pokazana statistički značajna razlika u vrijednosti BMD-a ukupnog dijela lumbalnog segmenta kralježnice kod bolesnika s prijelomom i bolesnika bez prijeloma. Sindezmofiti i posljedično tome lažno povišena vrijednost BMD-a lumbalnog segmenta kralježnice mogu biti razlog što nije zabilježena statistički značajna razlika u području lumbalne kralježnice što je opisano i u ranijim istraživanjima (244, 263, 302, 354).

Snižen BMD je povezan s povećanim rizikom za nastanak prijeloma kosti zbog smanjene sekundarne mineralizacije, odnosno povećanog sadržaja kolagena i povećane sklonosti nastanku mikrotraume. Svako smanjenje BMD-a za jednu standardnu devijaciju povezano je s porastom rizika novog prijeloma kralješka 1,4-1,6 puta (353).

Ukoliko je visina trupa manja od 20% u odnosu na prednji, srednji ili stražnji dio trupa kralješka, povećan je rizik nastanka novih prijeloma i to u vrlo kratkom periodu (354, 355).

Prijelom je zabilježen u 458 kralježaka, a prema Genant-ovoj klasifikaciji najveći broj prijeloma je bio prvog stupnja (60,3%), a najmanji trećeg stupnja (11,4%). Kod bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazana je nešto manja učestalost prijeloma drugog i trećeg stupnja (9,1% prijeloma drugog stupnja i 5,2% prijeloma trećeg stupnja) što može biti objašnjeno kraćim trajanjem bolesti u usporedbi s ovim istraživanju (356).

Kod muških bolesnika je bila manja učestalost prijeloma jer je kod muškaraca gubitak spužvaste kosti karakteriziran stanjenjem koštanih trabekula, dok se kod žena javlja prekid kontinuiteta trabekula, a što kod muškaraca daje još jednu mehaničku prednost u zaštiti kralježaka (241).

Statistički značajno veća učestalost prijeloma je zabilježena kod bolesnika starijih od 51,2 godine, kod bolesnika sa duljim trajanjem bolesti, i bolesnica u postmenopauzi.

Broj bolesnika s prijelomom kralješka se nije značajno razlikovao ovisno o vrijednostima ITM-a, iako je pokazano da su u općoj populaciji niska težina ili niski ITM poznati faktor rizika za nastanak prijeloma, dok je visoki ITM zaštitni čimbenik (357-366). Rizik za nastanak prijeloma raste proporcionalno smanjenju ITM-a (361). Nekoliko studija je pokazalo povezanost niske tjelesne mase i niskog ITM-a s niskim vrijednostima BMD-a i brojem prijeloma (357, 363, 368-370). Vrijednosti ITM-a iznad 26-28 kg/cm^2 pružaju zaštitu od prijeloma dok ITM vrijednosti niže od 22-24 kg/cm^2 povećavaju rizik za nastanka prijeloma (371).

Bolesnici liječeni NSAIL-om, i/ili DMARD-om nisu imali veću učestalost prijeloma kralježaka. Od primijenjenim DMARD-ova, jedino je statistički značajno veći broj bolesnika imalo prijelom kralješka ukoliko su bili liječeni metotreksatom u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili liječeni metotreksatom. Van Staa i suradnici u proveli istraživanje u povezanosti NSAIL-a i prijeloma kralježaka. U istraživanje je bilo uključeno 214577 bolesnika koji redovito uzimaju NSAIL i rezultati su pokazali da u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika nije bilo razlike u broju prijeloma te da NSAIL nema učinka na koštani metabolizam (372). Iako ovi rezultati nisu pokazali veću učestalost prijeloma u bolesnika liječenih kortikosteroidima u usporedbi s bolesnicima koji nisu uzimali kortikosteroide, pokazano je da kortikosteroidna terapija povećava rizik nastanka prijeloma, i da je taj rizik ovisan o dozi i duljini primjene kortikosteroidne terapije (373). Incidencija prijeloma kralježaka je dva puta veća u bolesnika koji se liječe kortikosteroidima u komparaciji s kontrolnom skupinom bolesnika koji ne uzimaju kortikosteroide. Rizik nastanka prijeloma se smanjuje nakon obustave terapije (374). Zanimljivo je da je prevalencija prijeloma neproporcionalno veća u odnosu na smanjenje BMD-a uzrokovano kortikosteroidima (375), te je za pretpostaviti da je smanjena jačina kosti uvjetovana kortikosteroidima dijelom nezavisna o BMD-u (376, 377). Kortikosteroidi uzrokuju apoptozu osteocita kod ljudi i životinja (378-382). Uloga osteocita na jačinu same kosti nije još do kraja razjašnjena, pretpostavlja se da osteociti djeluju u prepoznavanju i popravljanju mikropukotina (376, 377). Osim na osteocite, kortikosteroidi djeluju na funkciju osteoblasta, balans kalcija u organizmu, i na razinu spolnih hormona u muškaraca i žena. Isto tako kortikosteroidi uzrokuju miopatiju kod koje postoji povećan rizik za pad te posljedično tome prijelom (383). Kortikosteroidi

reduciraju razinu OPG-a i stimuliraju ekspresiju RANKL što uzrokuje povećanu resorpciju u kosti (384). U bolesnika s prijelomom kuka, broj osteocita je smanjen za 25%, i ne nalazi se stvaranje kalusa kod prijeloma, ukoliko je nizak broj osteocita (385). Glavno djelovanje kortikosteroida na kost je inhibicija aktivnosti osteoblasta, sa posljedičnim stanjenjem trabekula (386) i povećanjem koštane resorpcije (387-389) te stoga povećanom sklonosti prijelomu. 20% starijih muškaraca i žena u postmenopauzi je imalo prijelom kralješka u prvoj godini korištenja kortikosteroidne terapije (390, 391), a nedavno provedeno presječno istraživanje je pokazalo prevalenciju od 37% asimptomatskih prijeloma kralježaka kod žena u postmenopauzi koje dugotrajno uzimaju kortikosteroide (392). Metaanaliza je pokazala relativni rizik kod bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji za prijelom od 1,91: kuk – 2,01, kralježak – 2,86 i podlaktica – 1,13 (147).

47,6% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom je imalo prijelom kralješka. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je većina bolesnika s prijelomom kralješka imala umjereno težak i/ili težak oblik bolesti određen na temelju DAS vrijednosti. Prijelomi kralježaka su prepoznata komplikacija kod bolesnika s uznapredovanim ankilozantnim spondilitisom (393, 394). Prevalencija prijeloma kralježaka varira od 1,4-58% (169, 262, 295-297, 311, 348, 355, 395) što znači da je prijelom kralježaka uobičajen nalaz u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom.

1971. godine, Hansen i suradnici (396) su u istraživanje uključili 10 muškaraca i 40 žena s ankilozantnim spondilitisom i trajanjem bolesti od 3 mjeseca do 50 godina. Dva bolesnika (4%) su imala prijelom kralješka. Raltson i suradnici (397) su analizirali učestalost vertebralnih prijeloma u 111 bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (98

muškaraca i 13 žena) prosječne dobi od 41 godine i s prosječnim trajanjem bolesti 17 godina. Prijelom kralješka je imalo 20 (18%) bolesnika. Borman i suradnici (398) su ustanovili osteoporozu kod 34% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i prijelom kralješka kod 31,2% bolesnika. Rizik frakture u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom je bio četiri puta veći u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika (398). Mitra i suradnici su zabilježili 16,7% bolesnika s prijelomom kralješka kod umjereno teškog oblika ankilozantnog spondilitisa (263). Donnelly i suradnici su dijagnosticirali prijelom u 10,3% bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (244). Tursko istraživanje je zabilježilo prijelom kralješka u 9 (40,9%) bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (297). Širok raspon prevalencije prijeloma može biti posljedica različitih metoda određivanja prijeloma, različitih skupina bolesnika uključenih u studije, te različita dob ili spol bolesnika (399). Rizik nastanka prijeloma je 7,7 puta kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom i incidencija je veća u muškaraca nego u žena (295).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da na povećan rizik prijeloma kralješka kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom utječe muški spol, starija dob, nizak ITM, nizak BMD, dulje trajanje bolesti, izraženiji sindezmofiti, veći stupanj aktivnost bolesti, periferni artritis, i smanjena pokretljivost kralježnice (295, 311, 348, 395, 399-403).

34,9% bolesnika s psorijatičkim artritisom je imalo prijelom kralježaka. Bolesnici koji boluju od psorijatičkog artritisa imaju povećani rizik za nastanak osteoporotičnog prijeloma (46, 322, 324, 404, 405).

Rizik nastanka prijeloma kralješka kod 273 bolesnika s ulceroznim kolitisom bio je jednak riziku kod kontrolne skupine zdravih ispitanika (406), a ovi rezultati su pokazali

da je 50% bolesnika s enteropatskim artritisom imalo prijelom kralježaka, uz ograničenje male skupine ispitanika s enteropatskim artritisom.

U ranom stadiju seronegativne spondiloartropatije kod bolesnika dolazi do gubitka trabekula u kralješcima (407). U kasnijem stadiju bolesti, kombinacija gubitka trabekularne kosti (160, 347), povećanja kortikalnog BMD-a (347), ankiloza malih zglobova i stvaranje sindezmofita dovodi do toga da se kralježnica ponaša kao duga kosti gdje je fleksibilnost prepustila mjesto krutosti što povećava rizik nastanka prijeloma (400).

Prijelomi kralježaka se mogu klinički prezentirati kao akutna ili kroničnu bol u leđima, ali isto tako bolesnik može biti bez simptoma (104). Klinasti oblik kralješka uzrokuje pojačanu kifozu koja je indirektni znak prijeloma kralješka (311, 401).

Postavljanje dijagnoze prijeloma kralješka je otežano iz nekoliko razloga. Klinički se prepozna jedan od četiri prijeloma zbog nastanka akutne boli (104), no čak i kod klinički jasnih znakova akutnog prijeloma, on često bude neprepoznat zbog kroničnih bolova u leđima karakterističnih za bolesnike sa seronegativnom spondiloartropatijom. Osim prijeloma trupa kralješka, u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom nastaju i prijelomi lukova i pedikla kralješka što je dosta teško otkriti konvencionalnom radiološkom snimkom zbog lokalizacije prijeloma (408, 409). Otežana je dijagnoza prijeloma kralježaka torakalnog dijela kralježnice na temelju konvencionalnih radioloških snimaka zbog superpozicije mekih česti i rebara. Postoji nekoliko definicija prijeloma kralješka i još uvijek ne postoji konsenzus za dijagnozu prijeloma (410).

Rizik osteoporotičnog prijeloma kralješka trenutno se procjenjuje na temelju vrijednosti BMD-a koji je niži u bolesnika s prijelomom u odnosu na kontrolnu skupinu

ispitanika (411). Unatoč tome, netraumatski prijelomi može nastati i u bolesnika koji ne boluju od osteoporoze. Prema tome, etiologija fraktura je multifaktorijalna i BMD nije dovoljan kao jedini prediktor rizika za nastanak prijeloma (412). Dimenzija kralješka, odnosno mala površina i mali volumen povećavaju rizik nastanka prijeloma kralješka (413, 414). Ti rezultati potvrđuju ranije poznate rezultate *ex vivo* istraživanja koja su pokazala da jačina kosti pozitivno korelira sa veličinom kosti (415-418).

Mjerenje BMD-a lumbalne kralježnice i proksimalnog dijela bedrene kosti treba u ranom stadiju bolesti učiniti denzitometrijom. U uznapredovanom stadiju BMD kralježnice nije pouzdani pokazatelj rizika za nastanak prijeloma, već je u tom slučaju BMD proksimalnog dijela bedrene kosti stvarni pokazatelj rizika za nastanak prijeloma.

Ukoliko se sumnja na prijelom kralješka potrebno je učiniti konvencionalnu radiološku snimku kralježnice. Dodatna radiološka obrada je potrebna ako postoji dugotrajna posttraumatska bol kako bi se na vrijeme postavila dijagnoza (400). Još je uvijek većina prijeloma kralježaka neprepoznata, te nove prospektivne studije su potrebne kako bi se analiziralo da li se primijenjenom terapijom može spriječiti nastanak prijeloma.

6. ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje je pokazalo da bolesnici sa seronegativnom spondiloartropatijom imaju značajno manje vrijednosti BMD-a u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika. Iako je patogeneza smanjene mineralne gustoće kosti multifaktorijalna, rezultati su pokazali da su najvažniji čimbenici koji utječu na mineralnu gustoću kosti starija dob, pothranjenost, postmenopauza, dulje trajanje postmenopauze, pušenje, smanjena pokretljivost bolesnika, i dulje trajanje bolesti. Ti bolesnici imaju veći rizik za razvoj osteoporoze i stoga je neophodna preventivna terapija sprečavanja razvoja osteoporoze i posljedično tome vertebralnih prijeloma.

BMD vrijednosti lumbalne kralježnice za procjenu osteoporoze DXA tehnikom su nepouzdane zbog kalcifikacija ligamenata i stvaranja sindezmofita koji uzrokuju lažno povišene vrijednosti. Druge radiološke metode, poput QCT trebaju se koristiti kao metode za praćenje BMD-a u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom.

Zbog visoke učestalosti osteoporoze i osteopenije imperativ je prepoznavanje bolesnika s rizikom za razvoj osteoporoze, primjena odgovarajuće dijagnostičke metode te prevencija odnosno liječenje sukladno nalazu.

Trenutno ne postoje smjernice za liječenje osteoporoze bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom, osim empirijskog liječenja (419). Bisfosfonati, osim što se koriste u terapiji osteoporoze jer inhibiraju učinak osteoklasta, isto tako imaju i protuupalni učinak. Dok se ne naprave kontrolirane studije, liječenje osteoporoze u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom treba biti jednako liječenju bilo kojeg drugog oblika osteoporoze (420). Terapija TNF-α inhibitorima ima povoljan učinak i na

upalne bolesti i na osteoporozu, no još uvijek nije u širokoj primjene zbog izuzetno visoke cijene.

Mineralna gustoća kosti u bolesnika sa seronegativnim spondiloartropatijama

Svrha rada. Svrha istraživanja je analiza mineralne gustoće kosti (BMD, engl. bone mineral density) kod bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom, odrediti učestalost osteoporoze, analizirati povezanost BMD-a i kliničkih, laboratorijskih i radioloških čimbenika u toj skupini bolesnika, definirati povezanost između gubitka koštane mase i sindezmofita, i odrediti učestalost vertebralnih prijeloma.

Bolesnici i metode. U istraživanje je bilo uključeno 237 bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom (157 žena i 80 muškaraca) i 100 zdravih ispitanika. BMD lumbalne kralježnice, proksimalnog dijela bedrene kosti i radijusa su određene denzitometrijom dvoenergetskim rendgenskim zrakama. Sindezmofiti i vertebralni prijelomi su analizirani na konvencionalnim snimkama kralježnice.

Rezultati. Bolesnici su u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika imali značajno niže vrijednosti BMD-a u lumbalnoj kralježnici (1,049±0,216 g/cm^2 vrs 1,217±0,148 g/cm^2) i bedrenoj kosti (0,968±0,174 g/cm^2 vrs 1,086±0,168 g/cm^2), ($p<0,001$). 57 (24,1%) bolesnika je imalo osteoporozu. Učestalost javljanja sindezmofita i prijeloma kralježaka bila je povezana s BMD vrijednostima. 99 (41,8%) bolesnika je imalo prijelom kralješka.

Zaključak. BMD je niži u bolesnika sa seronegativnom spondiloartropatijom nego u kontrolnoj skupini zdravih ispitanika. Demineralizacija je bila povezana s duljim trajanjem bolesti, nižim ITM-om, pušenjem i trajanjem menopauze. BMD je bolje procjenjivati na temelju proksimalnog dijela bedrene kosti, jer su sindezmofiti čest nalaz u toj skupini ispitanika.

Bone mineral density in patients with seronegative spondylarthropathies

Objective. The aim of this study was to analyze bone mineral density (BMD) in patients with seronegative spondylarthropathy, to determine the frequency of osteoporosis, to investigate the relationship between BMD and clinical, laboratory, and radiological variables in patients with seronegative spondyloartropathy, to define the relationship between bone growth (syndesmophytes) and bone loss, and to determine the frequency of vertebral fractures.

Methods. 237 patients with seronegative spondyloartropathy (157 women, 80 men) and 100 healthy controls were recruited to the study. Lumbar spine, hip and forearm BMD were measured by dual energy X-ray absorptiometry. Radiographs of the lumbar spine were used to analyze syndesmophytes and vertebral fractures.

Results. Compared with age-matched controls, patients with seronegative spondyloartropathy had a significantly lower BMD in the lumbar spine (1,217±0,148 g/cm^2 vrs 1,049±0,216 g/cm^2) and in the total hip (1,086±0,168 g/cm^2 vrs 0,968±0,174 g/cm^2), ($p<0,001$). Osteoporosis was observed in 57 (24,1%) patients. Presence of syndesmophytes and vertebral fractures significantly correlated with BMD. Vertebral fracture was observed in 99 (41,8%) patients.

Conclusion. Patients with seronegative spondyloartropathy had lower BMD in comparison with healthy controls. The demineralization was related to the disease duration, low bone mass index, smoking and the number of years since menopause. Bone mass loss in seronegative spondyloartropathy is better evaluated at the femur because syndesmophytes are common finding in this group of patients.

Maja Prutki, 2010

Popis literature:

1. Pučar I, Anić B. Seronegativni spondiloartritisi. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. Naklada Naprijed, Zagreb (1997) str. 1468-74
2. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977;237:2613-4
3. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, i sur. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34:1218-27
4. Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. Curr Opin Rhuem 1996;8:275-87
5. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. J Rheumatol 1994;21:1883-7
6. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critère diagnostique des spondyloarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-90
7. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:697-735
8. Bellamy N, Park W, Rooney P. What do we know about the sacroiliac joint? Semin Arthritis Rheum 1983;12:282-313
9. Edwards JC, Bowness P, Archer JR. Jekyll and Hyde: the transformation of HLA-B27. Immunol Today 2000;21:257-60

10. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. Lancet 1998;352:1137-40
11. Francois RJ, Gardner DL, Degrave EJ, Bywaters EGL. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. Arthritis Rheum 2000;43:2011-24
12. Dihlmann W, Lindenfelser R, Selberg W. Histomorphology of the sacroiliac joint in ankylosing spondylitis and relevance to treatment. Dtsch Med Wochenschr 1977;102:129-32
13. Eulderink F. Pathology of ankylosing spondylitis. Spine State of the Art Reviews 1990;4:507-28
14. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1995;38:499-505
15. Shichikawa K, Tsujimoto M, Nishioka J. Histopathology of early sacroiliitis and enthesitis in ankylosing spondylitis: Advances in inflammation research. U: Ziff U, Cohen SB (ur.) The spondyloarthropathies. Raven Press, New York 1985
16. Wright V, Moll JMH. Seronegative Polyarthritis. North Holland Publishing Company, Amsterdam (1976)
17. Khan MA. An overview of clinical spectrum and heterogeneity of spondyloarthropathies. U: Khan MA (ur) Spondyloarthropathies. WB Saunders, Philadelphia (1992) str. 1-10

18. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. Semin Arthritis Rheum. 1990;20:107-13
19. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:187-202
20. Moll JMH, Haslock I, Wright V. Seronegative spondarthritides. U: Scott JT (ur.) Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases, 2nd edn. Churchill Livingstone, London (1986) str. 723-744
21. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical features. U: Klippel JH, Dieppe PA (ur) Rheumatology. 2nd ed. Mosby-Wolfe, London (1998) str. 103-9
22. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, Lawrence RC, Heyse SP, Everett DF, Cornoni-Huntley JC. Spondyloarthropathy in the community: clinical syndromes and disease manifestations in Alaskan Eskimo populations. J Rheumatol 1999;26:1537-44
23. Collantes E, Veroz R, Escudero A, Munoz E, Munoz MC, Cisnal A, Perez V. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine 2000;67:516-20
24. Ertürk M, Alaca R, Tosun E, Duruöz MT. Evaluation of the Amor and ESSG classification criteria for spondyloarthropathies in a Turkish population. Rev Rhum Engl Ed 1997;64:293-300

25. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF, Miller MM, Goring WP. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. J Rheumatol 1994;21:2292-7

26. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum 1998;41:58-67

27. Berthelot JM, Klarlund M, McGonagle D, Bernelot-Moens HJ, Calin A, Harrison B, Schumacher HR, Kaarela K, Drosos AA, Hülsemann JL, Koh WH, Konttinen YT, Punzi L, Tanimoto K, Williams HJ, Wolfe F, Zerbini CA, Saraux A; Club Rheumatismes et Inflammation Group. Lessons from an international survey of paper cases of 10 real patients from an early arthritis clinic. CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) Group. J Rheumatol 2001;28:975-81

28. El-Gabalawy HS, Goldbach-Mansky R, Smith D 2nd, Arayssi T, Bale S, Gulko P, Yarboro C, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher HR Jr. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Rheum 1999;42:1696-705

29. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984;27:361-8

30. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984;27:241-9

31. Ahearn JM, Hochberg MC. Epidemiology and genetics of ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1988;16:22-8

32. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1992;35:1476-82

33. Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. Seronegative spondyloarthritides. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:723-39

34. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, Thomson G. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. Arthritis Rheum 1989;329:1135-41

35. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. Br J Rheumatol 1997;36:766-71

36. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2002;61:S40-50

37. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, Mahowald ML, Schumacher HR Jr, Taylor T, Budiman-Mak E, Cohen MR, Vasey FB, Luggen ME, Mejias E, Silverman SL, Makkena R, Alepa FP, Buxbaum J, Haakenson CM, Ward RH, Manaster BJ, Anderson RJ, Ward JR, Henderson WG. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arthritis Rheum 1996;39:2004-12

38. Chen J, L. C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004:4

39. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Torella M, Vignone L, Riccio A, Biondi Oriente C. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Br J Rheumatol 1984;23:246-50

40. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. J Rheumatol 1985;12:315-20

41. Green L, Meyers OL, Gordon W, Briggs B. Arthritis in psoriasis. Ann Rheum Dis 1981;40:366-9

42. Little H, Harvie JN, Lester RS. Psoriatic arthritis in severe psoriasis. Can Med Assoc J 1975;112:317-9

43. Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. Mayo Clin Proc 1978;53:511-8

44. Leczinsky CG. The incidence of arthropathy in a 10 year series of psoriasis cases. Acta Derm Venereol 1948;28:483-7

45. Kaipiainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. Br J Rheumatol 1996;35:1289-91

46. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78

47. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthritis Rheum 1998;41:1103-10

48. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. Arthritis Rheum 1997;40:1868-72

49. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. J Rheumatol 2000;27:1247-50

50. Mease PJ. Recent advances in the management of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16:366-70

51. Granfors K, Merilahti-Palo R, Luukkainen R, Möttönen T, Lahesmaa R, Probst P, Märker-Hermann E, Toivanen P. Persistence of Yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica O:3 infection with or without reactive arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:855-62

52. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:737-51

53. Inman RD. Classification criteria for reactive arthritis. J Rheumatol 1999;26:1219-21

54. Braun J, Tuszewski M, Ehlers S, Häberle J, Bollow M, Eggens U, Distler A, Sieper J. Nested polymerase chain reaction strategy simultaneously targeting DNA sequences of multiple bacterial species in inflammatory joint diseases. II. Examination of sacroiliac and knee joint biopsies of patients with spondyloarthropathies and other arthritides. J Rheumatol 1997;24:1101-5

55. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J, Saikku P, Repo H. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. Arthritis Rheum 1991;34:6-14

56. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, Olivieri I, Di Gennaro F, Politi P, Stockbrügger RW, Russel MG; European Collaborative IBD Study Group. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. Scand J Gastroenterol 2001;36:1307-13
57. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol 2000;27:2860-5
58. Palm Ø, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). Rheumatology (Oxford) 2001;40:1256-61
59. Münch H, Purrmann J, Reis HE, Bertrams J, Zeidler H, Stolze T, Miller B, Korsten S, Cremers J, Strohmeyer G. Clinical features of inflammatory joint and spine manifestations in Crohn's disease. Hepatogastroenterology 1986;33:123-7
60. Ansell BM, Wigley RA. Arthritic manifestations in regional enteritis. Ann Rheum Dis 1964;23:64-72
61. Bywaters EG, Ansell BM. Arthritis associated with ulcerative colitis; a clinical and pathological study. Ann Rheum Dis 1958;17:169-83
62. Wright V, Watkinson G. The arthritis of ulcerative colitis. Br Med J 1965;2:670-5
63. Wright V, Watkinson G. Sacro-iliitis and ulcerative colitis. Br Med J 1965;2:675-80
64. Wright V, Watkinson G. The arthritis of ulcerative colitis. Medicine (Baltimore) 1959;38:243-62

65. Acheson ED. An association between ulcerative colitis, regional enteritis, and ankylosing spondylitis. Q J Med 1960;29:489-99

66. Haslock I, Wright V. The musculoskeletal complications of Crohn's disease. Medicine (Baltimore) 1973;52:217-25

67. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine (Baltimore) 1976;55:401-12

68. Dekker-Saeys BJ, Meuwissen SG, Van Den Berg-Loonen EM, De Haas WH, Agenant D, Tytgat GN. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. Ann Rheum Dis 1978;37:33-5

69. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. Gastroenterology 1979;77:914-20

70. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. J Clin Gastroenterol. 1996;23:29-34

71. Bardazzi G, Mannoni A, d'Albasio G, Bonanomi AG, Trallori G, Benucci M, Serni U, Pacini F. Spondyloarthritis in patients with ulcerative colitis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997;29:520-4

72. Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C, della Valle G, Panarese A, Lubrano E, Oriente P. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. J Rheumatol 1992;19:373-7

73. Collantes E, Cisna del Mazo A, Munoz Gomariz E. Assessment of two systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study: European Spondyloarthropathy Study Group. J Rheumatol 1995;22:246-51

74. Khan MA. Spondyloarthropathies. U: Hunder G (ur.) Atlas of Rheumatology. Current Science, Philadelphia, USA (2005) str. 151-80

75. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. Arthritis Rheum 2002;46:319-27

76. Olivieri I, Ciancio G, Padula A, Gaudiano C, Masciandaro S, Moro L. Psoriatic arthritis sine psoriasis: a study of 20 consecutive patients. Arthritis Rheum 2000;43:105

77. Rezaian MM. Undifferentiated spondyloarthropathy: seven years follow-up study of 357 patients. Arthritis Rheum 2000;44:93

78. Olivieri I, Padula A, Pierro A, Favaro L, Oranges GS, Ferri S. Late onset undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. J Rheumatol 1995;22:899-903

79. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, Deicher H. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. J Rheumatol 1988;5:1109-14

80. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. Arthritis Rheum 1982;25:1041-7

81. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:569-98

82. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, Lawrence RC, Heyse SP, Everett DF, Cornoni-Huntley JC, Goring WP. Spondyloarthropathy in the community: differences in severity and disease expression in Alaskan Eskimo men and women. J Rheumatol 2000;27:170-6

83. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Ciancio G, Padula A. Ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathies: a clinical review and description of a disease subset with older age at onset. Curr Opin Rheumatol 2001;13:280-4

84. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50

85. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41

86. Browner WS, Pressman AR, Nevit MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med 1996;156:1521-5

87. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM, Alkjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL. Biologic effects of transdermal estradiol. N Engl J Med 1986;314:1615-20

88. Koršić M, Giljević Z. Osteoporoza u Interna medicina, IV izdanje, urednici Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, Naklada Ljevak, Zagreb, 2008; str. 1445-50

89. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:930-8

90. Mosekilde L, Melsen F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. Acta Med Scand 1978;204:97-102

91. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. N Engl J Med 1984;311:1601-6

92. Melton LJ III. Epidemiology worldwide. Endocrinol Metab Clin N Am 2003;32:1-13

93. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organisation. Technical report series 843, Geneva (1994) str. 1-129

94. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992;7:1005-10

95. Ross PD, Davis JW, Epstein RS. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991;114:919-23

96. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. Osteoporosis Int 1999;9:469-75

97. Melton LJ. Epidemiology of fractures. U: Riggs BL, Melton LJ Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management. Raven Press, New York str. 133-54

98. Cooper C, Melton LJ. Epidemiology of osteoporosis. Trends Endocrinol Metab 1992;3:224-9

99. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR, Genant HK. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 1992;7:449-56

100. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med 1999;159:1215-20

101. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC 2nd, Black DM. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc 2000;48:241-9

102. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. Ann Intern Med 1998;128:793-800

103. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010-8

104. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D i sur. The European Vertebral Osteoporosis Study Group. Number and type of vertebral deformities: Epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. Osteoporos Int 1999;9:206-13

105. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 1992;7:221-7

106. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, Cooper C. Epidemiology of fractures in England in Wales. Bone 2001;29:517-22

107. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2460-6

108. Gambert SR, Schultz BM, Hamdy RC. Osteoporosis. Clinical features, prevention, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:317-71

109. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. J Bone Miner Res 1997;12:1083-91

110. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res 1996;11:337-49

111. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998;13:763-8

112. Eastell R. Osteoporosis. U: Wass JAH, Shalet SM. Oxford text book of endocrinology and diabetes. Oxford University Press, Oxford (2002) str. 656-75

113. Gilsanz V, Gibbens DT, Carslon M, King J. Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. Calcif Tissue Int 1988;43:260-2

114. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:555-63

115. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudional study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan bone mineral accrual study. J Bone Min Res 1999;14:1672-9

116. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. J Bone Min Res 1991;6:561-7

117. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. N Engl J Med 1989;320:554-8

118. Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, Kos S, Evans M, Wong SY. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. Ann Intern Med 1988;109:870-3

119. Janz KF, Burns TL, Torner JC, Levy SM, Paulos R, Willing MC, Warren JJ. Physical activity and bone measures in young children. The Iowa bone development study. Pediatrics 2001;107:1387-93

120. Morel J, Combe B, Francisco J, Bernard J. Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in defferent physical activities. Osteoporos Int 2001;12:152-7

121. Puntila E, Kroger H, Lakke T, Honkanen R, Tuppurainen M. Physical activity in adolescence and bone density in peri- and postmenopausal women: a population based study. Bone 1997;21:363-7

122. Ortego-Centeno N, Munoz-Torres M, Jodar E. Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males. Calcif Tissue Int 1997;60:496-500

123. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect. BMJ 1997;315:841-6

124. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. Endocrine 2002;17:49-53

125. Sweeney AT, Blake M, Holick MF. Transient osteoporosis of hip in pregnancy. J Clin Densitom 2000;3:291-7

126. Promislow JH, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Anderson JJ. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1077-83

127. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan SR, Cole TJ. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. Am J Clin Nutr 1998;67:685-92

128. Eisman J. Relevance of pregnancy and lactation to osteoporosis? Lancet 1998;352:504-5

129. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? Osteoporos Int 2000;11:449-54

130. VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ, Pollak M, Karaplis AC, Wysolmerski JJ. Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. J Clin Invest 2003;112:1429-36

131. Cure-Cure C, Cure-Ramírez P, Terán E, López-Jaramillo P. Bone-mass peak in multiparity and reduced risk of bone-fractures in menopause. Int J Gynaecol Obstet 2002;76:285-91

132. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. Am J Epidemiol 2001;153:1166-72

133. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, Malik R, Arnsten JH. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. Am J Med 2008;121:406-18

134. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women—The Framingham study. J Bone Miner Res 1993;8:567–73

135. Marcus R, Greendale G, Blunt BA, Bush TL, Sherman S, Sherwin R, Wahner H, Wells B. Correlates of bone mineral density in the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. J Bone Miner Res 1994;9:1467–76

136. Mazess R, Barden H, Ettinger B, Johnston C, Dawson-Hughes B, Baren D, Powell M, Notelovitz M. Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in US white women. Bone Miner 1987;2:211–9

137. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. J Bone Miner Res 1999;14:1622–7

138. Reid IR, Ames R, Evans MC, Sharpe S, Gamble G, France JT, Lim TMT, Cundy TF. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—A key role for fat mass. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:45–51

139. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone mineral density in older women: the Rancho Bernardo study. J Bone Miner Res 1998;13:1924-31

140. Ho ML, Chang JK, Wang GJ. Antiinflammatory drug effects on bone repair and remodeling in rabbits. Clin Orthop Relat Res 1995;313:270-8

141. Raisz LG, Pilbeam CC, Fall PM. Prostaglandins: mechanisms of action and regulation of production in bone. Osteoporos Int 1993;3:136-40

142. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR, Smith CD. The effect of low dose methotrexate on bone density. J Rheumatol 2001;28:2395-9

143. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1489-94

144. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, Pasero G. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2000;18:327-31

145. Tascioglu F, Oner C, Armagan O. The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2003;23:231-5

146. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932;1:137-92

147. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13:777-87

148. Lorenzo JA, Sousa SL, Van den Brink-Webb SE, Korn JH. Production of both interleukin-1 alpha and beta by newborn mouse calvarial cultures. J Bone Miner Res 1990;5:77-83

149. Kimble RB, Matayoshi AB, Vannice JL, Kung VT, Williams C, Pacifici R. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. Endocrinology 1995;136:3054-61

150. Lorenzo JA, Naprta A, Rao Y, Alander C, Glaccum M, Widmer M, Gronowicz G, Kalinowski J, Pilbeam CC. Mice lacking the type I interleukin-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy. Endocrinology 1998;139:3022-5

151. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Vargas SJ, Morse EE, Lorenzo JA, Raisz LG. Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of bone marrow factors that stimulate prostaglandin production in cultured mouse calvariae. J Clin Invest 1995;96:539-48

152. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. Science 1993;260:626-7

153. Tai H, Miyaura C, Pilbeam CC, Tamura T, Ohsugi Y, Koishihara Y, Kubodera N, Kawaguchi H, Raisz LG, Suda T. Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoblasts is involved in interleukin-6-induced osteoclast formation. Endocrinology 1997;138:2372-9

154. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Harrison JR, Raisz LG. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. Clin Orthop Relat Res 1995;313:36-46

155. Thompson DD, Rodan GA. Indomethacin inhibition of tenotomy-induced bone resorption in rats. J Bone Miner Res 1988;3:409-14

156. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. J Bone Miner Res 1996;11:150-9

157. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:23-7

158. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1995;54:274-6

159. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? Lancet 1989;2:1483-5

160. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2004;71:291-5

161. Toussirot E, Wendling D. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. Presse Med 1996;25:720-4

162. Giltay EJ, van Schaardenburg D, Gooren LJ, Popp-Snijders C, Dijkmans BA. Androgens and ankylosing spondylitis: a role in the pathogenesis? Ann N Y Acad Sci 1999;876:340-64

163. Armour KE, Van'T Hof RJ, Grabowski PS, Reid DM, Ralston SH. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1999;14:2137-42

164. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep 2002;4:525-32

165. El Maghraoui A, Dougados M, Freneaux E, Chaussade S, Amor B, Breban M. Concordance between abdominal scintigraphy using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime-labelled leucocytes and ileocolonoscopy in patients with spondyloarthropathies and without clinical evidence of inflammatory bowel disease. Rheumatology (Oxford) 1999;38:543-6

166. Fagge CH. Diseases of the osseous system. Case no 1. Trans Path Soc London 1877;28:201-6

167. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1999;26:2205-9

168. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on andylosing spondylitis bone mass loss. Clin Rheumatol 1999;18:364-8

169. Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, Nagant de Deuxchaisnes C. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. Arthritis Rheum 1992;35:1062-7

170. 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;28:138-43

171. 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;66:457-61

172. Bernstein CN, Leslie WD. The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 200315:857-64

173. Bennet PH, Burch TA. New York symposium on population studies in the rheumatic diseases: New diagnostic criteria. Bull Rheum Dis 1967;17:453-8

174. Kellgren JH. Atlas of Standard Radiography of Arthritis. U: Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J (ur.) The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1963) str. 32-8

175. Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. Ann Rheum Dis 1969;28:584–9

176. Niepel GA, Kostka D, Kopecky S, Manca S. Entesopathy. Acta Rheum Balneol Pistiania 1966;1:9-64

177. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1971;30:213-23

178. Bennett PH, Burch TA. The epidemiological diagnosis of ankylosing spondylitis. U: Bennett PH, Wood PHN (ur.) Population Studies of the Rheumatic Diseases. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (1968) str. 305-13

179. Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:771-84

180. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B, Schroeder ML. Psoriatic arthritis in children. Arthritis Rheum 1989;32:1014-21

181. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease

activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis 1990;49:916-20

182. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980;23:137-45

183. Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy X-ray bone densitometer. Calcif Tissue Int 1989;44:228-32

184. Genant HK, Steiger P, Fulkner KG, Majumdar S, Lang P, Gluer CC. Noninvasive bone mineral analysis: Recent advances and future direction. U: Christiansen C, Overgaard K (ur.) Osteoporosis, vol 2. Kobenhaven K, Denmark (1990) str. 435-46

185. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993;8:1137-48

186. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, O'Brian Smith E. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. Gastroenterology 1993;105:681-91

187. Goie The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1985;24:242-9

188. Marks JS, Holt PJ. The natural history of Reiter's disease-21 years of observations. Q J Med 1986;60:685-97

189. McGuigan LE, Hart HH, Gow PJ, Kidd BL, Grigor RR, Moore TE. The functional significance of sacroiliitis and ankylosing spondylitis in Reiter's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1985;3:311-5

190. Leirisalo-Repo M, Suoranta H. Ten-year follow-up study of patients with Yersinia arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:533-7

191. Leirisalo-Repo M, Skylv G, Kousa M. Follow-up study of Reiter's disease and reactive arthritis. Factors influencing the natural course and the prognosis. Clin Rheumatol 1987;6:73-82

192. Garcia J. Imaging of arthropathies and disorders of connective tissue. Curr Opin Radiol 1991;3:737-45

193. Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1988;83:703-9

194. Porter GG. Psoriatic arthritis. Plain radiology and other imaging techniques. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:465-82

195. Ramos-Remus C, Russell AS. New clinical and radiographic features of ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 1992;4:463-9

196. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, Vignone L, Cosentini E, Minerva A, Biondi Oriente C. The clinical spectrum of psoriatic spondylitis. Br J Rheumatol 1988;27:133-7

197. Spencer DG, Park WM, Dick HM, Papazoglou SN, Buchanan WW. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. J Rheumatol 1979;6:305-15

198. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Sacroiliitis in psoriasis: relationship to peripheral arthritis and HLA-B27. J Rheumatol 1990;17:804-8

199. Edmunds L, Elswood J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. J Rheumatol 1991;18:696-8

200. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1989; 16: 192-7

201. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:835-44

202. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: a longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. J Rheumatol 1992;19:1282-5

203. Bollow M, Braun J, Biedermann T, Mutze S, Paris S, Schauer-Petrowskaja C, Minden K, Schmitz SA, Schöntube M, Hamm B. Use of contrast-enhanced MR imaging to detect sacroiliitis in children. Skeletal Radiol 1998;27:606-16

204. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, Makino H, Shibata T, Shingu M, Sakou T, Shichikawa K. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J Rheumatol 2001;28:554-9

205. Olivieri I, Cantini F, Salvarani C. Diagnostic and classification criteria, clinical and functional assessment, and therapeutic advances for spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 1997;9:284-90

206. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med 2002;136:896-907

207. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? Arthritis Rheum 1995;38:1547-54

208. Sarikaya S, Basaran A, Tekin Y, Ozdolap S, Ortancil O. Is osteoporosis generalized or localized to central skeleton in ankylosing spondylitis? JCR;2007;13:20-4

209. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. J Rheumatol 2005;32:1290-8

210. Leszczyński P, Łacki JK, Mackiewicz SH. Osteoporosis in ankylosing spondylitis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative ultrasonography (QUS). Przegl Lek 2003;60:562-4

211. Mazess RB. Non invasive methods of quantifying trabecular bone. U: Avioli LV (ur.) The osteoporotic syndrome. Detection, prevention and treatment. Grune and Stratton, New York (1983) str 85-114

212. Joffe I, Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. Semin Arthritis Rheum 1991;20:256-72

213. Kennedy AC, Smith DA, Anton HC, Buchanan WW. Generalised and localised bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1975;4:209-15

214. Njeh CF, Genant HK. Bone loss: Quantitative imaging techniques for assessing bone mass in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2000;2:446–50

215. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Huissoon A, Njeh C, Robbins S, Nguyen T, Emery P. Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25:1282-9

216. Bywaters E. The early radiological signs of rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 1960;11:231-4

217. Peel NF, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:983-91

218. Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53:685-90

219. Suzuki Y, Tanihara M, Ichikawa Y, Osanai A, Nakagawa M, Ide M, Mizushima Y. Periarticular osteopenia in adjuvant induced arthritis: role of interleukin-1 in decreased osteogenic and increased resorptive potential of bone marrow cells. Ann Rheum Dis 1995;54:484-90

220. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987;30:721-8

221. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring F, Bhalla AK. Bone mineral density in nonsteroid treated early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53:681-4

222. Kanematsu M, Ikeda K, Yamada Y. Interaction between nitric oxide synthase and cyclooxygenase pathways in osteoblastic MC3T3-E1 cells. J Bone Miner Res 1997;12:1789-96

223. Boyce BF, Aufdemorte TB, Garrett IR, Yates AJ, Mundy GR. Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice. Endocrinology 1989;125:1142-50

224. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. N Engl J Med 1988;318:818-28

225. Breckon JJ, Papaioannou S, Kon LW, Tumber A, Hembry RM, Murphy G, Reynolds JJ, Meikle MC. Stromelysin (MMP-3) synthesis is up-regulated in estrogen-deficient mouse osteoblasts in vivo and in vitro. J Bone Miner Res 1999;14:1880-90

226. Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14:279-98

227. Kawana K, Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Sakata S, Inoue T. The effect of cyclosporin A administration on bone metabolism in the rat evaluated by biochemical markers. J Endocrinol Invest 1996;19:499-504

228. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Bęchet's syndrome. Medicine (Baltimore). 1974;53:343-64

229. Moll JM, Johnson G, Wright V. Psoriatic arthritis: a unique family. Rheumatol Rehabil 1974;13:154-7

230. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. Curr Opin Rheumatol 1999;11:244-50

231. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest 2003;111:821-31

232. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997;89:309-19

233. Walsh NC, Gravallese EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. Curr Opin Rheumatol 2004;16:419-27

234. Boyce BF, Xing L. The RANKL/RANK/OPG pathway. Curr Osteoporos Rep 2007;5:98-104

235. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998;93:165-76

236. Jo M, Kim TH, Seol DW, Esplen JE, Dorko K, Billiar TR, Strom SC. Apoptosis induced in normal human hepatocytes by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Nat Med 2000;6:564-7

237. Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, Dul E, Appelbaum ER, Eichman C, DiPrinzio R, Dodds RA, James IE, Rosenberg M, Lee JC, Young PR. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. J Biol Chem 1998;273:14363-7

238. Song K, Chen Y, Göke R, Wilmen A, Seidel C, Göke A, Hilliard B, Chen Y. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. J Exp Med 2000;191:1095-104

239. Yao Q, Wang S, Gambotto A, Glorioso JC, Evans CH, Robbins PD, Ghivizzani SC, Oligino TJ. Intra-articular adenoviral-mediated gene transfer of trail induces apoptosis of arthritic rabbit synovium. Gene Ther 2003;10:1055-60

240. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. Rheumatol 2006;45:1218-22

241. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. Clin Orthop Relat Res 1987;215:260-71

242. Capaci K, Hepguler S, Argin M, Tas I. Bone mineral density in mild and advanced ankylosing spondylitis. Yonsei Med J 2003;44:379-84

243. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. J Bone Joint Surg Br 1994;76:660-5

244. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rate in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1994;53:117-21

245. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Campoy E, Roig-Escofet D. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2000;27:1028-31

246. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2000;15:710–20

247. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423:337-42

248. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. J Bone Miner Res 1998;13:793-802

249. Noble B. Bone microdamage and cell apoptosis. Eur Cell Mater 2003;6:46-55

250. 244. Clohisy DR. Could apoptosis be responsible for localized imbalances in bone cell homeostasis? J Lab Clin Med 1999;134:190-1

251. Boyce B, Xing L, Jilka RL, Bellido T, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Apoptosis in bone cells. U: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA

(ur.) Principles of bone biology. 2nd ed. Academic Press, San Diego (2002) str. 151-68

252. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med 2000;108:153-64

253. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. J Exp Med 1997;186:489-95

254. Kousteni S, Chen JR, Bellido T, Han L, Ali AA, O'Brien CA, Plotkin L, Fu Q, Mancino AT, Wen Y, Vertino AM, Powers CC, Stewart SA, Ebert R, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. Science 2002;298:843-6

255. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3128-35

256. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. J Bone Miner Res 1998;13:1243-50

257. Kröger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis - a population-based study of 1600 perimenopausal women. Calcif Tissue Int 1994;55:1–7

258. Takada H, Washino K, Iwata H. Risk factors for low bone mineral density among females: the effect of lean body mass. Prev Med 1997;26:633–8

259. Ryan PJ, Blake GM, Fogelman I. Postmenopausal screening for osteopenia. Br J Rheumatol 1992;31:823–8

260. Holm K, Dan A, Wilbur J, Li S, Walker J. A longitudinal study of bone density in midlife women. Health Care Women Int 2002;23:678-91

261. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. Am J Clin Nutr 1997;65:1831-9

262. Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NS, Smith MA, Tothill P, Nuki G. Bone mass in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1986;13:932-5

263. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. J Rheumatol 1999;26:2201-4

264. Gladman DD, Farewell VT. Progression of psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. J Rheumatol 1999;26:2409-13

265. Woodiel FN, Fall PM, Raisz LG. Anabolic effects of prostaglandins in cultured fetal rat calvariae: structure-activity relations and signal transduction pathway. J Bone Miner Res 1996;11:1249-55

266. Jee WS, Ma YF. The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone. Bone 1997;21:297-304

267. Faye-Petersen OM, Johnson WH Jr, Carlo WA, Hedlund GL, Pacifico AD, Blair HC. Prostaglandin E1-induced hyperostosis: clinicopathologic correlations and possible pathogenetic mechanisms. Pediatr Pathol Lab Med 1996;16:489-507

268. Mease PJ. Spondyloarthritis update: new insights regarding classifcation, pathophysiology, and management. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008;66:203-9

269. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. Skeletal Radiol 1984;11:13-6

270. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 1996;132:184-7

271. Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP, De Klerk JM. Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy. Clin Nucl Med 2001;26:389-91

272. Mäenpää HM, Soini I, Lehto MU, Belt EA. Insufficiency fractures in patients with chronic inflammatory joint diseases. Clin Exp Rheumatol 2002;20:77-9

273. May KP, Mercill D, McDermott MT, West SG. The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture. Arthritis Rheum 1996;39:489-94

274. Van der Veen MJ, Scheven BA, van Roy JL, Damen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. In vitro effects of methotrexate on human articular cartilage and bone-derived osteoblasts. Br J Rheumatol 1996;35:342-9

275. Blum M, Wallenstein CJ, Luckey M. Effect of methotrexate on bone in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis. J Bone Miner Res 1996;11:545

276. Pascaretti Ch, Perroux-Goumy L, Masson C, Legrand E, Bregreon C, Audran M. Methotrexate osteopathy in rheumatoid arthritis: a two year longitudional and prospective study. J Bone Miner Res 1996;11:S513

277. Ide M, Suzuki Y, Ichikawa Y, Mizushima Y. Influence of long-term low-dose methotrexate therapy on periarticular and generalized osteoporosis in rheumatoid arthritis. Jap J Rheumatol 1999;9:75-85

278. Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, Cremer M, Palmieri G, Kaplan S. Effects of long-term administration of methotrexate on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int 1999;64:100-1

279. El Miedany YM, Abubakr IH, El Baddini M. Effect of low dose methotrexate on markers of bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25:2083-7

280. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39:1791-801

281. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983;309:265-8

282. Marystone JF, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Inhaled and oral corticosteroids: their effects on bone mineral density in older adults. Am J Public Health 1995;85:1693-5

283. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;111:455-70

284. Toussirot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, Cedoz JP, Wendling D. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. Rheumatology 1999;38:21-7

285. Wendling D. Bone loss in ankylosing spondylitis: can we put the puzzle together? J Rheumatol 2005;32:1184-5

286. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporos Int 1990;1:56-60

287. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. J Clin Invest 1987;80:706-10

288. Douroudis K, Tarassi K, Athanassiades T, Giannakopoulos F, Kominakis A, Thalassinos N, Papasteriades Ch. HLA alleles as predisposal factors for postmenopausal osteoporosis in a Greek population. Tissue Antigens 2007;69:592-6

289. Tsuji S, Munkhbat B, Hagihara M, Tsuritani I, Abe H, Tsuji K. HLA-A*24-B*07-DRB1*01 haplotype implicated with genetic disposition of peak bone mass in healthy young Japanese women. Hum Immunol 1998;59:243-9

290. Cedoz JP, Wendling D, Viel JF. The B7 cross reactive group and spondyloarthropathies: an epidemiological approach. J Rheumatol 1995;22:1884-90

291. Mateo L, Blanco JD, Juanola X, Valverde J, Roig D. Trauma and serongative-arthropathy: rapid joint destruction triggered by physical injury in HLA-B7. Ann Rheum Dis 1990;49:821

292. Toubert A, Sire J, Sodoyer R, Amor B, Jordan BR. HLA-B7/B27 constructs: a tool to understand the molecular mimicry hypothesis between HLA-B27 and gram-negative bacterial antigens in ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1988;27:19-22

293. Calin A. Ankylosing spondylitis. U: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (ur.) Textbook of rheumatology. WB Saunders, Philadelphia (1989) str. 1021-37

294. Resnick D, Niwayama G. Ankylosing spondylitis. U: Resnick D, Niwayama G (ur.) Diagnosis of Bone and Joint Disorders. WB Saunders Co, Philadelphia (1988) str. 1104-70

295. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. J Rheumatol 1994;21:1877-82

296. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fracture due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. BMJ 1990;300:363-5

297. Sivri A, Kilinc S, Gokce-Kutsal Y, Ariyurek M. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 1996;15:51-4

298. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, Larrosa M, Múñoz-Gómez J. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow-up study. Arthritis Rheum 1999;42: 2319-24

299. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. Osteoporos Int 2001;12:605-9

300. Toussirot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. Rheumatology 2001;40:882-8

301. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, Destombes F, Bernard J, Mazières B, Cantagrel A. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2001;28:547-9

302. Mitra D, Elvins DM, Spenden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. Rheumatology Oxford 2000;39:85-9

303. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J, Marcus R, McGuire JL. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. Am J Med 1997;103:233-41

304. Dihlmann W. Current radiodiagnostic concept of ankylosing spondylitis. Skeletal Radiol 1979;4:179-88

305. Gowen M, Mundy GR. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon-gamma on bone resorption in vitro. J Immunol 1986;136:2478-82

306. Thompson BM, Saklatvala J, Chambers TJ. Tumours necrosis factor stimulate osteoclastic bone resorption through a primary effect on osteoblastic cells. J Bone Min Res 1986;1:296

307. Müller U, Jongeneel CV, Nedospasov SA, Lindahl KF, Steinmetz M. Tumour necrosis factor and lymphotoxin genes map close to H-2D in the mouse major histocompatibility complex. Nature 1987;325:265-7

308. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I, Scheja M, Graef V, Bolten W, Federlin K. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1995;54:556-9

309. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, Fraser WD. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. Br J Rheumatol 1997;36:50-3

310. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llena J, Molina R, Ballesta A, Muñoz-Gómez J. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. Br J Rheumatol 1994;33:927-31

311. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am 2006;32:631-58

312. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1993;52:343-6

313. Speden DJ, Calin AI, Ring FJ, Bhalla AK. Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2002;29:516-21

314. El Maghraoui A, Tellal S, Chaouir S, Lebbar K, Bezza A, Nouijai A, Achemlal L, Bouhssain S, Derouiche el M. Bone turnover markers, anterior

pituitary and gonadal hormones, and bone mass evaluation using quantitative computed tomography in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2005;24:346-51

315. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozcszuk W, Spitzauer S, Grampp S, Kainberger F, Ebner W, Smolen JS, Pietschmann P. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. J Rheumatol 2002;29:1430-6

316. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. Osteoporos Int 2001;12:1031-5

317. Saino H, Matsuyama T, Takada J, Kaku T, Ishii S. Long-term treatment of indomethacin reduces vertebral bone mass and strength in ovariectomized rats. J Bone Miner Res 1997;12:1844-50

318. Gladman DD, Antoni C, Measi P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. Ann Rheum Dis 2005;64:S14-8

319. Gladman DD, Rahman P. Psoriatic arthritis. U: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, Sergent JS (ur.) Textbook of rheumatology, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia (2001) str. 1071-9

320. Skarpa R, Methiev A. Psoriatic arthritis: evolving concepts. Curr Opin Rheumatol 2000;12:274-80

321. Rahman P, Gladman DD, Schentag CT, Petrouis A. Excessive paternal transmission in psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 1999;42:1228-31

322. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:1007-11

323. Magarò M, Altomonte L, Mirone L, Zoli A, Tricerri A. Serum osteocalcin as an index of bone turnover in active rheumatoid arthritis and in active psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 1989;8:494-8

324. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001;26:446-8

325. Dheda K, Cassim B, Patel N, Mody GM. A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers. Clin Rheumatol 2004;23:89

326. Nymann P, Kollerup G, Jemec GB, Grossmann E. Decreased bone mineral density in patients with pustulosis palmaris et plantaris. Dermatology 1996;192:307-11

327. Borman P, Babaoğlu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 2008;27:443-7

328. Hein G, Abendroth K, Müller A, Wessel G. Studies on psoriatic osteopathy. Clin Rheumatol 1991;10:13-7

329. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987;28:410-5

330. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1997;40:228-33

331. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998;93:1483-90

332. Vastergaard P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Minerva Med 2004;95:469-80

333. Neurath MF, Pettersson S. Predominant role of NF-kappa B p65 in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation. Immunobiology 1997;198:91-8

334. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med 1997;336:1066-71

335. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003;124:795-841

336. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Wagner EF, Schett G. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. J Clin Invest 2002;110:1419-27

337. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. Inflamm Bowel Dis 2005;11:325-30

338. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf AM, Tilg H. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. Gut 2005;54:479-87

339. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. Bone 1999;25:255-9

340. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondylarthropathies: imaging. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (ur.) Rheumatology. 3rd edn. Mosby, Spain (2003) str. 1193-203

341. Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: what is the target of the immune response? Ann Rheum Dis 2000;59:985-94

342. Khan MA. Clinical features of andylosing spondylitis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (ur.) Rheumatology 3rd ed. Mosby, Spain (2003) str. 1161-81

343. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (ur.) Rheumatology 3rd ed. Mosby, Spain (2003) str. 1205-10

344. Barozzi L, Olivieri I, De Matteis M, Padula A, Pavlica P. Seronegative spondylarthropathies: imaging of spondylitis, enthesitis and dactylitis. Eur J Radiol 1998;27:S12-7

345. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Haibel H, Brandt J, Sieper J, Braun J. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. Ann Rheum Dis 2007;66:910-5

346. Karacan I, Aydin T. Lumbar disc herniation in ankylosing spondylitis. Neurosurg Q 2006;16:74-6

347. Lange U, Kluge A, Strunk J, Teichmann J, Bachmann G. Ankylosing spondylitis and bone mineral density-what is the ideal tool for measurement? Rheumatol Int 2005;26:115-20

348. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, Kim SK. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. J Rheumatol 2006;33:1637-41

349. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, Hoyt T, Allen SH. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1998;25:929-35

350. Melton LJ 3rd, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. Am J Epidemiol 1989;129:1000-11

351. Sievänen H, Kannus P, Nieminen V, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Estimation of various mechanical characteristics of human bones using dual energy X-ray absorptiometry: methodology and precision. Bone 1996;18:17-27

352. Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 2006;54:2250–61

353. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. Endocr Rev 2007;28:151-64

354. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Bone Miner Res 1999;14:821-8

355. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001;285:320-3

356. Başkan BM, Sivas F, Alemdaroğlu E, Duran S, Ozoran K. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007;27:579-84

357. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767–73

358. Eddy DM, Johnston CC, Cummings SR, Dawson-Hughers B, Lindsay R, Melton LJ et al Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and costeffectiveness analysis. Osteoporos Int 1998;8:S4

359. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fractures. Osteoporos Int 2000;11:265–70

360. Galvard H, Elmstahl S, Elmstahl B, Samuelsson SM, Robertsson E. Differences in body composition between female geriatric hip fracture patients and healthy controls: body fat is more important as explanatory factors for the fracture than body weight and lean body mass. Aging (Milano) 1996;8:282–6

361. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromso study: body height, body mass indeks and fractures. Osteoporos Int 1998;8:436–42

362. Turner LW, Faile PA, Tomlinson R. Osteoporosis diagnosis and fracture. Orthop Nurs 1999;18:21–27

363. Van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant CJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. Osteoporos Int 2001;12:630–8

364. Young Y, Myers AH, Provenzano G. Factors associated with time to first hip fracture. J Aging Health 2001;13:511–526

365. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, Ambrecht G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Yershova O, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janot J, Johnell O, Kanis JA, Krag G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Gennari C, Pols HAP, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, Reeve J. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int 2003;14;19–26

366. Willig R, Luukinen H, Jalovaara P. Factors related to occurrence of hip fractures during a fall on the hip. Public Health 2003;117:25–30

367. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254–9

368. Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. Osteoporos Int 2000;11:881–8

369. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A, Pols HA. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. Am J Epidemiol. 1998 May 1;147(9):871-9

370. Farahmand BY, Michaelsson K, Baron JA, Persson PG, Ljunghall S. Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group. Epidemiology 2003;11:214–9

371. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. J Am Geriatr Soc 2003;51:1740-7

372. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures. Bone 2000;27:563-8

373. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology (Oxford) 2000;39:1383-9

374. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15:993-1000

375. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995;54:801-6

376. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000;21:115-37

377. Manolagas SC. Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. J Bone Miner Res 2000,15:1001-5

378. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2907-12

379. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998;102:274-82

380. Eberhardt AW, Yeager-Jones A, Blair HC. Regional trabecular bone matrix degeneration and osteocyte death in femora of glucocorticoid- treated rabbits. Endocrinology 2001;142:1333-40

381. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology 2004;145:1835-41

382. Sambrook PN, Hughes DR, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS. Osteocyte viability with glucocorticoid treatment: relation to histomorphometry. Ann Rheum Dis 2003;62:1215-7

383. Woolf DA. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:370-5

384. Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. J Bone Miner Res 2005;20:390-8

385. Dunstan CR, Somers NM, Evans RA. Osteocyte death and hip fracture. Calcif Tissue Int 1993;53:S113-7

386. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 1983;35:410-7

387. Stellon AJ, Webb A, Compston JE. Bone histomorphometry and structure in corticosteroid treated chronic active hepatitis. Gut 1988;29:378-84

388. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2001;16:97-103

389. Meunier PJ, Dempster DW, Edouard C, Chapuy MC, Arlot MA, Charhon S. Bone histomorphometry in corticosteroid-induced osteoporosis and Cushing's syndrome. U: Avioli LV, Gennari C, Imbimbo B (ur.). Glucocorticoid effects and their biological consequences. Plenum Publishing Corporation, New York (1984) str. 191-200

390. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA.

Intermitent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997;337:382-7

391. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999;42:2309-18

392. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, Giorgino R, Moro L, Giustina A. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in posmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006;39:253-9

393. Hunter T, Dubo H. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. Ann Intern Med 1978;88:546-9

394. Hunter T, Dubo HI. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. A long-term followup study. Arthritis Rheum 1983;26:751-9

395. Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, Shin KC, Lee EB, Yoo CD, Song YW. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2005;26:30-4

396. Hansen CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. Clin Orthop 1971;74:59-64

397. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. BMJ 1990;300:563-5

398. Borman P, Bodur H, Bingöl N, Bingöl S, Bostan EE. Bone mineral density and bone turnover markers in a group of male ankylosing spondylitis patients: relationship to disease activity. J Clin Rheumatol 2001;7:315-21

399. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, van Tubergen A, Raus J, van der Linden S. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. J Rheumatol 2001;288:1856-61

400. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol 2007;19:335-9

401. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, Geusens P, Mielants H, Dougados M, van der Linden S. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006;65:770-4

402. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, Geusens P, van der Linden S. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2004;31:1981-5

403. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 2006;26:234-9

404. Reid DM, Kennedy NS, Nicoll J, Smith MA, Tothill P, Nuki G. Total and peripheral bone mass in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1986;5:372-8

405. Ruyssen-Witrand A, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Vertebral dimensions as risk factor of vertebral fracture in osteoporotic patients: a systematic literature review. Osteoporos Int 2007;18:1271-8

406. Loftus EV Jr, Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ 3rd. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:465-73

407. Bouxsein ML, Melton LJ 3rd, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, Robb RA, Camp JJ, Rouleau PA, McCollough CH, Khosla S. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. J Bone Miner Res 2006;21:1475-82

408. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL; IMPACT Study Group. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. J Bone Miner Res 2005;20:557-63

409. Wang YF, Teng MM, Chang CY, Wu HT, Wang ST. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. Am J Neuroradiol 2005;26:2067-76

410. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet 2006;367:2010-8

411. Odvina CV, Wergedal JE, Libanati CR, Schulz EE, Baylink DJ. Relationship between trabecular vertebral body density and fractures: a quantitative definition of spinal osteoporosis. Metabolism 1988;37:221-8

412. Briggs AM, Greig AM, Wark JD, Fazzalari NL, Bennell KL. A review of anatomical and mechanical factors affecting vertebral body integrity. Int J Med Sci 2004;1:170-80

413. Gilsanz V, Boechat MI, Gilsanz R, Loro ML, Roe TF, Goodman WG. Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications. Radiology 1994;190:178-82

414. Duan Y, Parfitt A, Seeman E. Vertebal bone mass, size, and volumetric density in women with spinal fractures. J Bone Miner Res 1999;14:1796-802

415. Brinckmann P, Biggemann M, Hilweg D. Prediction of the compressive strength of human lumbar vertebrae. Spine 1989;14:606-10

416. Schultz AB, Andersson GB. Analysis of loads on the lumbar spine. Spine 1981;6:76-82

417. Biggemann M, Hilweg D, Brinckmann P. Prediction of the compressive strength of vertebral bodies of the lumbar spine by quantitative computed tomography. Skeletal Radiol 1988;17:264-9

418. Edmondston SJ, Singer KP, Day RE, Price RI, Breidahl PD. Ex vivo estimation of thoracolumbar vertebral body compressive strength: the relative contributions of bone densitometry and vertebral morphometry. Osteoporos Int 1997;7:142-8

419. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol 2002;29:1511-9

420. Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Bisphosphonates--targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:S162-6

Životopis

Rođena sam 22. veljače 1978. g. u Zagrebu, Republika Hrvatska. Osnovnu školu sam završila u Velikoj Gorici, a srednju školu (United World College of the Adriatic) u Duinu (Italija). Diplomirala sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2003. godine. Od srpnja 2003. do srpnja 2004. radila sam kao liječnik stažist u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Od siječnja 2004. radim kao znanstveni novak pri Katedri za radiologiju i opću kliničku onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu s radilištem u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Zagreb, gdje u veljači 2005. započinjem specijalizaciju iz radiologije. Akademske godine 2004/05. upisujem doktorski studij «Biomedicina i zdravstvo» na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu čiji program apsolviram 2007. godine. U sklopu programa specijalizacije završavam specijalistički poslijediplomski studij Radiologija pri istom fakultetu 2007. godine.

Boravila sam na stručnoj edukaciji u Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, SAD iz područja metoda slikovnog prikaza dojke, te u Policlinico Umberto 1, Rim, Italija iz područja dijagnostike bolesti dojke.

Aktivno se bavim znanstveno-istraživačkim radom uz sudjelovanje na projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa kao suradnik na znanstveno istraživačkom projektu: Incidentalomi nadbubrežne žlijezde kao uzrok metaboličkog sindroma. 2003. godine bila sam suradnica u Institutu Ruđer Bošković na projektu Oksidacijski stres i zloćudne bolesti. Objavila sam četrnaest znanstvenih radova u indeksiranim časopisima,

od kojih je deset objavljeno u časopisima koji se referiraju u Current Contents. S radovima iz navedenih područja sudjelovala sam na više kongresa.

Članica sam Hrvatskog društva radiologa i European Society of Radiology.

Uže područje mog istraživanja usmjereno je na dijagnostiku bolesti osteoartikularnog sustava i bolesti dojke.

Maja Prutki, dr. med.