

# Poremećaj koštane gustoće u oboljelih od reumatoidnog artritisa

---

**Pavić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:898194>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Pavić**

**Poremećaj koštane gustoće u oboljelih od  
reumatoidnog artritisa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" na Odjelu za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Gudelj Gračanin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## Popis i objašnjenje kratica

A2A receptor - adenoziński receptor A2A  
A2B receptor - adenoziński receptor A2B  
ACPA - anticitrulinska proteinska protutijela  
ACR - Američko reumatološko društvo  
AICAR - aminoimidazol-4-karboksimid ribonukleotid  
anti-CCP - anticiklička citrulinska protutijela  
APC - antigen prezentirajuće stanice  
ATIC - transformilaza aminoimidazol-4-karboksimid ribonukleotida  
bDMARD - biološki lijekovi koji modificiraju tijek bolesti  
CD - klaster diferencijacije  
CI - interval pouzdanosti  
COVID-19 - bolest uzrokovana koronavirusom SARS-CoV-2  
COX - ciklooksigenaza  
COX-1 - ciklooksigenaza-1  
COX-2 - ciklooksigenaza-2  
CRP - C-reaktivni protein  
csDMARD - konvencionalni sintetski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti  
DAS28-CRP - indeks za procjenu aktivnosti bolesti  
Dkk-1 - Dickkopf-1  
DMARD - lijekovi koji modificiraju tijek bolesti  
DNK - deoksiribonukleinska kiselina  
EP 1-4 - prostaglandinski receptori 1-4  
EULAR - Europska liga protiv reumatizma  
Fc regija - konstantna regija  
FGF - faktor rasta fibroblasta  
FGF23 - fosfatonin  
FRAX - alat za procjenu desetogodišnjeg rizika prijeloma  
HLA-DRB1 - humani leukocitni antigen - D-povezani beta lanac 1  
GIOP - glukokortikoidima inducirana osteoporoza  
GK - glukokortikoidi  
GR - glukokortikoidni receptor  
IgG - imunoglobulin G  
IgM - imunoglobulin M

IL-1 - interleukin-1  
IL-6 - interleukin-6  
IL-8 - interleukin-8  
IL-10 - interleukin-10  
IL-17 - interleukin-17  
JAK - Janus kinaza  
JAK1 - Janus kinaza 1  
JAK2 - Janus kinaza 2  
JAKi - inhibitor Janus kinaze  
M-CSF - faktor stimulacije kolonije makrofaga  
MMP - metaloproteinaze matriksa  
MTX - metotreksat  
NSAID - nesteroidni protuupalni lijekovi  
OPG - osteoprotegerin  
PADI - peptidil arginin deiminaze  
PG - prostaglandin  
PGE2 - prostaglandin E2  
PGF2 $\alpha$  - prostaglandin F2 $\alpha$   
PGHS - prostaglandin endoperoksid H sintaza  
PTH - paratireoidni hormon  
RA - reumatoidni artritis  
RANK - receptor aktivator nuklearnog faktora kappa-B  
RANKL - ligand receptora aktivatora nuklearnog faktora kappa-B  
RF - reumatoidni faktor  
RXR - retinoični X receptor  
SCL - skletostin  
SE - sedimentacija eritrocita  
SLE - sistemski eritematozni lupus  
STAT - pretvarač signala i aktivator transkpcije  
TGF- $\beta$  - transformirajući faktor rasta beta  
TNF - faktor tumorske nekroze  
tsDMARD - ciljani sintetski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti  
VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta  
VDR - receptor vitamina D  
VDRE - vitamin D odgovarajući element

# Sadržaj

## Sažetak

## Summary

<b>1. Uvod</b>	<b>1</b>
1. 1. Reumatoidni artritis	1
1. 1. 1. Etiologija i patogeneza	1
1. 1. 2. Klinička slika	3
1. 2. Osteoporoza	7
1. 2. 1. Patogeneza osteoporoze	7
1. 2. 2. Posljedice osteoporoze	8
1. 2. 3. Prepoznavanje osteoporoze	9
1. 3. Vitamin D	9
1. 3. 1. Nastanak vitamina D	10
1. 3. 2. Učinci vitamina D	10
1. 4. Liječenje reumatoidnog artritisa	12
1. 4. 1. Nesteroidni protuupalni lijekovi	12
1. 4. 2. Glukokortikoidi	14
1. 4. 3. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD)	15
1. 4. 3. 1. csDMARD	15
1. 4. 3. 2. bDMARD	16
1. 4. 3. 3. tsDMARD	17
<b>2. Hipoteza rada</b>	<b>17</b>
<b>3. Ciljevi rada</b>	<b>17</b>
<b>4. Ispitanici i metode</b>	<b>18</b>
<b>5. Rezultati</b>	<b>20</b>
<b>6. Rasprava</b>	<b>22</b>
<b>7. Zaključci</b>	<b>24</b>
<b>8. Zahvale</b>	<b>25</b>
<b>9. Literatura</b>	<b>26</b>
<b>10. Životopis</b>	<b>34</b>

## Sažetak

### Poremećaj koštane gustoće u oboljelih od reumatoidnog artritisa

Ana Pavić

Reumatoidni artritis (RA) autoimuna je upalna bolest koja primarno zahvaća zglobove, ali može zahvatiti i druge organe. Uz zglobne manifestacije bolesti često su prisutne i udružene bolesti kao što je osteoporoza.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost poremećaja koštane gustoće u bolesnika s RA. Istraživanje je provedeno u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh", a uključivalo je 42 ispitanika, od toga 38 žena i 4 muškarca prosječne dobi 60 +/- 11,49 godina. Najveći udio ispitanika (48%) bolovao je od RA u trajanju od 5 do 10 godina, 14% ispitanika bolovalo je kraće od 5 godina, a 38% dulje od 10 godina. Denzitometrijom je mjerena koštana gustoća u 40 od 42 ispitanika. Poremećaj koštane gustoće utvrđen je u 50% ispitanika, od toga osteopenija u 35%, a osteoporoza u 15%. Prijelomi su pronađeni u 8 ispitanika. Povećani indeks tjelesne mase pronađen je u 28 ispitanika, a srednja i visoka aktivnost bolesti izmjerene su pomoću DAS28-CRP u 12 ispitanika. Uočena je pozitivna korelacija veće aktivnosti bolesti i većeg indeksa tjelesne mase s poremećajem koštane gustoće. Glukokortikoidnu terapiju primalo je 11 ispitanika, terapiju lijekovima skupine csDMARD primalo je 16 ispitanika, bDMARD 17, a tsDMARD 10. NSAID je primalo 5 ispitanika. Uočeno je manje poremećaja koštane gustoće u liječenih s tsDMARD, a pojavnost poremećaja koštane gustoće bila je veća u oboljelih od RA na glukokortikoidnoj i biološkoj terapiji. Vitamin D u terapiji primalo je 26 ispitanika te nije pronađena statistički značajna poveznica između primjene vitamina D i poremećaja koštane gustoće niti aktivnosti bolesti. U ovoj su studiji četiri pušača od 42 ispitanika te nije pronađena statistički značajna korelacija između pušenja i poremećaja gustoće kostiju.

Poremećaji koštane gustoće česti su u oboljelih od RA. U svakodnevnoj kliničkoj praksi bolesnike s RA preporučljivo je uputiti na redovnu provjeru serumskih vrijednosti vitamina D i denzitometriju, evaluirati pojavu prijeloma te pažljivo birati terapiju uzimajući u obzir nuspojave lijekova, komorbiditete i aktivnost bolesti.

**Ključne riječi:** reumatoidni artritis, poremećaj koštane gustoće, liječenje reumatoidnog artritisa

## Summary

### Bone Density Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis

Ana Pavić

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory disease that primarily affects joints, but can affect other organs as well. Alongside joint manifestations of the disease, many associated diseases are common, for example osteoporosis.

The aim of this study was to determine the frequency of bone density disorders in patients suffering from RA. The research was conducted at the Clinical Hospital "Sveti Duh". 42 subjects were included, 28 of which were female and 4 were male with an average age of 60 +/- 11,49 years. The largest proportion of respondents (48%) had been suffering from RA for a duration of 5 to 10 years, 14% for a duration of less than 5 years, and 38% for more than 10 years. Densitometry was used to measure bone density in 40 out of 42 subjects. Bone density disorders were found in 50% of the respondents, with 35% having osteopenia and 15% having osteoporosis. Fractures were found in 8 subjects. A positive correlation was observed between bone density disorders and higher disease activity and greater body mass index (BMI). Increased BMI was found in 28 subjects. DAS28-CRP was used to measure disease activity and the results revealed that 12 subjects had moderate to high scores. 11 respondents received glucocorticoid therapy, 16 were given csDMARDs, 17 bDMARDs and 10 were given tsDMARDs. 5 subjects received NSAIDs. Fewer bone density disorders were observed in those treated with tsDMARDs, while the prevalence of bone density disorders was higher in those on glucocorticoid and biological therapy. 26 subjects received vitamin D therapy, but no statistically significant association was found between the use of vitamin D and bone density disorders or disease activity. This study included 4 smokers out of 42 subjects. Statistically significant correlation between smoking and bone density disorders was not found, probably due to a small sample size.

Bone density disorders are common in patients suffering from RA. It is advisable to monitor serum vitamin D levels and densitometry in patients suffering from RA in everyday clinical practice, to evaluate the occurrence of fractures and carefully choose between different therapeutic options, taking into account medication side effects, comorbidities and disease activity.

**Key words:** Rheumatoid Arthritis, Osteoporosis, Treatment of Rheumatoid Arthritis



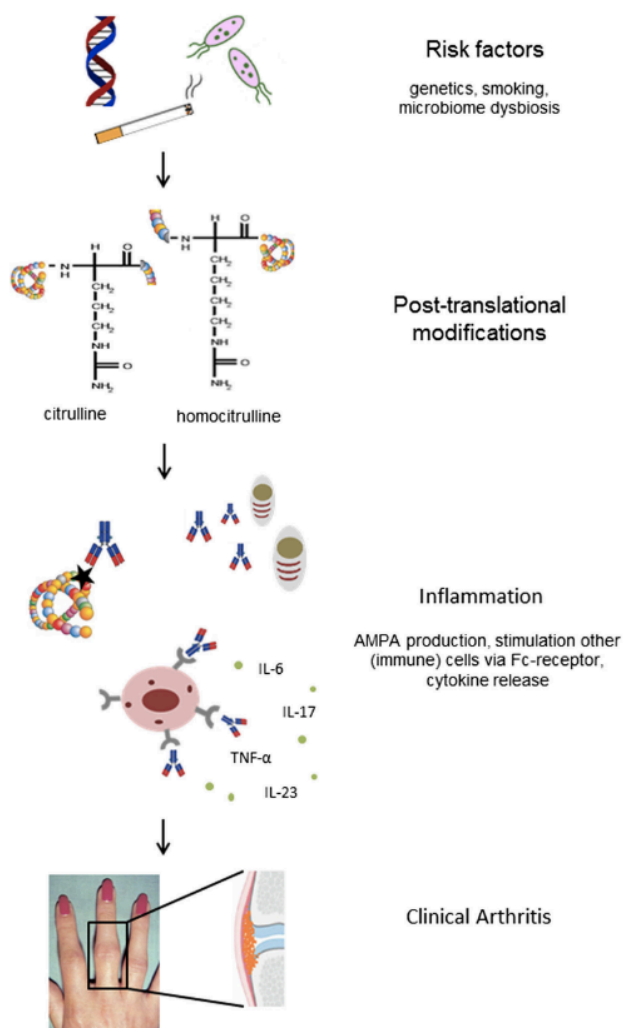
## 1. Uvod

### 1. 1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) sistemska je autoimuna upalna bolest kroničnog karaktera i nejasne etiologije koja primarno zahvaća periferne zglobove. Karakteristično je simetrično zahvaćanje zglobova uz razvoj erozija i deformiteta ukoliko se ne provede adekvatno i pravovremeno liječenje. <sup>1</sup> U oko 40% oboljelih prisutne su i vanzglobne manifestacije sa zahvaćanjem kože, pluća, srca, bubrega i drugih organa i organskih sustava. <sup>2</sup> RA zahvaća 0,5 - 1% populacije širom svijeta s povećanom prevalencijom proporcionalnoj udaljenosti od ekvatora. Najčešće se javlja iza 50. godine, a žene obolijevaju tri puta češće nego muškarci. <sup>3,4</sup>

#### 1. 1. 1. Etiologija i patogeneza

Etiologija RA još uvijek nije dovoljno jasna. U nastanku bolesti važni su čimbenici genetska predispozicija i okolišni faktori što RA čini multifaktorijalnom bolešću. <sup>5</sup> Pozitivna obiteljska anamneza povećava rizik razvoja bolesti od 3 do 10 puta što ukazuje na važnu ulogu genetičkih čimbenika. Značajan je HLA-DRB1 koji kodira molekulu na staničnoj površini visokoga afiniteta prema citrulinskim proteinima. <sup>4</sup> Sklonost razvoju RA može biti povezana s tzv. dijeljenim epitopom u trećoj hipervarijabilnoj regiji beta lanca navedenih HLA molekula, a rizični je faktor visoka pojavnost alela DRB\*0401 i DRB\*0404. <sup>6</sup> Dijeljeni epitop povezuje se s težim oblicima bolesti uz više vanzglobnih manifestacija. <sup>7</sup> U patogenezi RA ističe se i važnost drugih gena; nastanak polimorfizama gena za produkciju proupalnih i regulatornih citokina i kemokina, kao i necitokinske genske poveznice poput peptidil arginin deiminaze (PADI). <sup>8</sup> Uz genetsku predispoziciju važan je učinak spolnih hormona. Estrogenski receptori na sinoviocitima nalik fibroblastima aktivirani potiču proizvodnju metaloproteinaza u sinoviji te u makrofazima estrogeni potiču proizvodnju citokina. <sup>9</sup> Brojni okolišni čimbenici također doprinose nastanku RA. (**Slika 1.**) Niži socioekonomski status, uporaba alkohola, nekvalitetna prehrana, pušenje duhana, pojedini mikrobi, zagađenje silikatima i uporaba lijekova može utjecati na nastanak i tijek RA. <sup>10</sup> Poznato je da dim cigarete uzrokuje indukciju enzima PADI u plućima odgovornog za citrulinaciju proteina. <sup>11</sup> Citrulinacija ili deiminacija ireverzibilna je posttranslacijska modifikacija arginina. <sup>12</sup> Time je omogućen nastanak citruliniranih proteina, neoantigena, koji aktiviraju imunološki odgovor i stvaranje anticitrulinskih proteinskih protutijela (ACPA). <sup>5</sup> Citrulinski su proteini koji djeluju kao meta ACPA vimentin, kolagen tip 2, fibrinogen, fibrin, fibronektin,  $\alpha$ -enolaza. <sup>13</sup>



**Slika 1.** Model moguće uloge autoprotutijela u patogenezi RA. Preuzeto iz: Derksen i sur. (2017.)<sup>11</sup>

Faza proizvodnje protutijela preklinička je faza bolesti u nekih bolesnika.<sup>14</sup> RA je moguće podijeliti na seropozitivni RA i seronegativni RA ovisno o tome jesu li u bolesniku prisutna autoprotutijela reumatoidni faktor (RF) i ACPA. Seropozitivni RA češće je povezan s težom kliničkom slikom što upućuje na ulogu protutijela u patogenezi RA.<sup>12</sup> ACPA pozitivna su u 50 - 60% oboljelih od RA u ranoj fazi bolesti i 60 - 90% u razvijenoj fazi bolesti, a moguće ih je pronaći u 1 - 3% bolesnika koji nisu oboljeli od RA. Osim ACPA, u patogenezi je bolesti vrlo važan i RF, protutijelo klase imunoglobulina koje ima mogućnost vezanja za Fc regiju imunoglobulina G (IgG). Najčešće se radi o izotipu IgM.<sup>12</sup>

Nakon određenog trajanja prekliničke faze autoimuniteta dolazi do razvoja kliničke faze. Antigeni se prezentiraju limfocitima T preko antigen prezentirajućih stanica (APC) što ih aktivira. Limfociti Th1 aktiviraju sinovijalne makrofage proupalnim citokinima. Limfociti

Th17 također proupalnim citokinima aktiviraju hondroците, osteoklaste i fibroblaste. Hondroцитi luče metaloproteinaze matriksa (MMP).<sup>13</sup>

Limfociti T zatim aktiviraju i limfocite B čija je uloga otpuštanje protutijela. Protutijela mogu postati dio imunokompleksa čije odlaganje uzrokuje bol u zglobovima.<sup>13</sup> Poznato je da imunokompleksi koji sadrže RF i ACPA induciraju sekreciju proupalnog citokina faktora tumorske nekroze (TNF) što pojačava upalu. Povećanim lučenjem TNF- $\alpha$  ACPA indirektno aktiviraju osteoklaste. Studije na mišjim modelima pokazale su i direktnu stimulaciju osteoklasta vezanjem ACPA na površinske receptore.<sup>12</sup> Protutijela također mogu dovesti do proizvodnje panusa i oštećenja hrskavice interakcijom s neutrofilima i makrofazima.<sup>13</sup>

Progresijom bolesti dolazi do zadebljanja sinovijalne membrane uslijed sinovijalne hiperplazije i prekomjerne vaskularizacije.<sup>13</sup> Angiogeneza jedan je od ključnih patofizioloških procesa u RA u kojemu se formiraju nove kapilare iz postojećih krvnih žila. Proces započinje u ranoj fazi bolesti vezanjem proangiogenih faktora, vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i faktora rasta fibroblasta (FGF), na receptore endotelnih stanica. Važnu ulogu u procesu angiogeneze imaju i metaloproteinaze koje razgrađuju bazalnu membranu kapilara, ubrzavajući endotelnu migraciju.<sup>15</sup> Povećana je vaskularna propusnost i ekspresija adhezivnih molekula što olakšava migraciju upalnih stanica i progrediranje upalnog procesa.<sup>8</sup> Također, povećana vaskularna propusnost dovodi do nastanka otekline zgloba.<sup>16</sup> Novoformirane krvne žile osiguravaju kisk i hranjive tvari proliferativnim sinovijalnim stanicama. Time je stvoren povoljan medij za daljnju sinovijalnu hiperplaziju, progresiju sinovitisa, invaziju zgloba i destrukciju tkiva.<sup>15</sup>

### 1. 1. 2. Klinička slika

Za RA karakteristične su simetrične otekline i bolnost malih zglobova šaka i stopala uz jutarnju ukočenost. U početku mogu biti prisutni opći simptomi kao što su umor, vrućica, opće loše stanje i gubitak na težini. Jutarnja ukočenost traje dulje od jednoga sata, javlja se nakon dugog perioda mirovanja noću i poboljšava se razgibavanjem. Simetrično su zahvaćeni proksimalni interfalangealni, metakarpofalangealni te metatarzofalangealni zglobovi, ali i ostali zglobovi (**Slika 2.**) Koljeno je zahvaćeno u 70 - 80% bolesnika, ali tek u kasnijim fazama bolesti.<sup>17</sup> Slično je tako zahvaćen kuk u 50% bolesnika, također u kasnoj fazi.<sup>17</sup> Temporomandibularni zglob često je zahvaćen i dovodi do bolnog otvaranja usta te boli u uhu. U slučaju zahvaćanja krikotiroidnog zgloba moguća je pojava stridora, disfagije i promuklosti.<sup>17</sup>



**Slika 2.** Oteklina metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova. Ljubaznošću doc. dr. sc. Ane Gudelj Gračanin, dr. med., Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, Klinička bolnica “Sveti Duh”, Zagreb, 2024.

Rani su znakovi upale zglobova crvenilo, bol, zadebljana sinovijalna membrana te izljev, a kasniji su ograničen opseg kretanja, ankiloza i subluksacija. <sup>1</sup> Bolovi uzrokovani RA mogu biti karaktera grča, ali i žarećeg karaktera. <sup>18</sup>

Jedan je od ranih znakova RA tenosinovitis pregibača prstiju i ovojnice tetiva ispružaća. Može se razvijati sporo i s vremenom dovesti do puknuća tetive. U sklopu RA moguć je i razvoj burzitisa koji je uzrok snažne boli. U bolesnika s vremenom često dolazi i do atrofije mišića. <sup>17</sup>

Najznačajniji su deformiteti koji nastaju na šakama bolesnika s RA ularna devijacija u metakarpofalangealnim zglobovima, deformacija poput rupe za gumb te deformacija poput labuđeg vrata (**Slika 3.**).



**Slika 3.** Deformacija poput labuđeg vrata. Ljubaznošću doc. dr. sc. Ane Gudelj Gračanin, dr. med., Odjel za kliničku imunologiju, reumatologiju i pulmologiju, Klinička bolnica “Sveti Duh”, Zagreb, 2024.

Tijek bolesti varira od blagog i samolimitirajućeg artritisa do progresivne multisistemske upale, najčešće sa zahvaćanjem kože, tj. stvaranjem reumatoidnih čvorića. Pojava težih vanzglobnih manifestacija povezana je s većim mortalitetom.<sup>19</sup> Očne manifestacije uključuju suhi keratokonjunktivitis, episkleritis, skleritis i keratitis. Povremeno se javljaju oteklina žlijezde slinovnice i kserostomija. Plućne manifestacije česte su, pogotovo u pušača. Obično su dugo asimptomatske, ali glavni su uzrok morbiditeta i mortaliteta. Mogu se javiti pleuralni izljevi, plućna fibroza, intersticijska bolest pluća i arteritis. Moguće su i hematološke manifestacije poput anemije, neutropenije, trombocitopenije i eozinofilije. U bolesnika oboljelih od RA povećan je rizik kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog incidenta u odnosu na opću populaciju.<sup>14</sup>

2010. godine objedinjeni su dijagnostički kriteriji prema ACR i EULAR, a za postavljanje dijagnoze RA potrebno je ispuniti 6 ili više kriterija. <sup>20</sup>

**Tablica 1.** ACR/EULAR klasifikacijski i dijagnostički kriteriji za RA iz 2010. Godine  
Prema: Kay (2012), str. 8. <sup>20</sup>

<b>Otečeni ili bolni zglobovi (0-5)</b>	
1 veliki zglob*	1
2 do 10 velikih zglobova	2
1 do 3 mala zglobova (s ili bez zahvaćanja velikih)**	3
4 do 10 malih zglobova (s ili bez zahvaćanja velikih)	4
više od 10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	5
<b>Serologija (0-3)</b>	
negativan RF i anti-CCP (anticikličkih citrulinskih protutijela)	0
nisko pozitivni RF ili anti-CCP (do 3 puta normalna vrijednost)	2
visoko pozitivni RF ili anti-CCP (više od 3 puta normalna vrijednost)	3
<b>Laboratorijski pokazatelji upale (0-1)</b>	
normalna vrijednost sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP)	0
povišena vrijednost SE ili CRP	1
<b>Trajanje simptoma (0-1)</b>	
manje od 6 tjedana	0
6 ili više tjedana	1

\* veliki zglob = rame, lakat, kuk, koljeno, gležanj

\*\* mali zglob = ručni zglob, metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni i interfalangealni palca na šakama, 2. do 5. metatarzofalangealni

Indeks za procjenu aktivnosti bolesti DAS28-CRP alat je koji se koristi za procjenu i praćenje aktivnosti bolesti u bolesnika s RA: bilježe se podaci o osjetljivim i otečenim zglobovima te vrijednost upalnog parametra CRP. <sup>21</sup>

## 1. 2. Osteoporoza

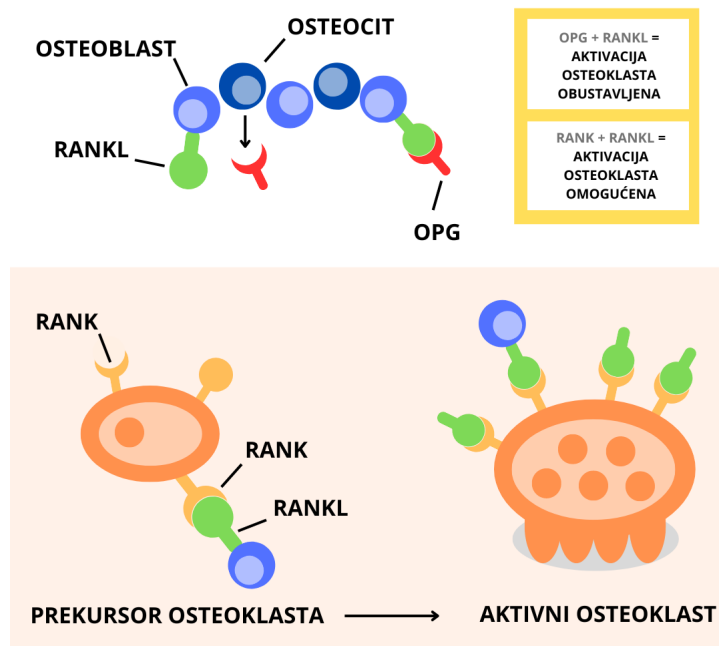
Osteoporoza je poremećaj koštanoga tkiva u kojemu dolazi do smanjenja koštane gustoće te povećanja rizika za nastanak prijeloma.<sup>22</sup> Jedna je od najčešćih udruženih bolesti uz RA, a nastaje kao posljedica upalnog procesa, dobi, primijenjene terapije, hormonskog statusa, fizičke neaktivnosti i drugih razloga.<sup>23</sup> Ponajviše se javlja u žena starije žvite dobi, iako rizik nastanka osteoporoze raste porastom dobi i u muškaraca.<sup>24</sup>

### 1. 2. 1. Patogeneza osteoporoze

Na smanjenje gustoće koštanog tkiva utječu brojni faktori kao što su starija dob i ženski spol (pogotovo uslijed nastupa menopauze), upala, smanjeno kretanje, snižena razina vitamina D, dugotrajno korištenje glukokortikoida ili njihova primjena u visokoj dozi.<sup>22, 23</sup>

Kronična upala ima ključnu ulogu u nastanku poremećaja gustoće koštanoga tkiva u RA.<sup>23</sup> Upalne stanice, poput aktiviranih limfocita T, limfocita B i makrofaga, proizvode proupalne citokine. Proupalni su citokini koji imaju centralnu ulogu u patogenezi osteoporoze inducirane upalom TNF i interleukini IL-1, IL-6 i IL-17.<sup>25</sup> TNF stimulira ekspresiju liganda receptora aktivatora nuklearnog faktora kappa-B (RANKL). **(Slika 4.)** Vežanje RANKL na receptor aktivator nuklearnog faktora kappa-B (RANK) koji se nalazi na membrani osteoklasta dovodi do aktivacije tog signalnog puta, što u konačnici dovodi do maturacije i aktivacije osteoklasta te inhibicije funkcije osteoblasta.<sup>26</sup> Time interakcija RANK i RANKL dovodi do povećane koštane resorpcije i gubitka koštanog tkiva.<sup>27</sup>

Učinak RANKL može biti neutraliziran osteoprotegerinom (OPG). **(Slika 4.)** Nekontrolirana resorpcija koštanog tkiva uz tešku osteoporozu demonstrirana je u miševa kojima je utišana ekspresija gena za OPG, dok je u miševa s utišanom ekspresijom za RANKL pronađena povećana gustoća kostiju uz snižen broj osteoklasta.<sup>27</sup> U bolesnika s RA povišene su, osim upalnih citokina, i vrijednosti CD4+ limfocita T koji imaju veću ekspresiju RANKL, ali i autoprotutijela protiv osteoprotegerina (OPG).<sup>23</sup> Time je omogućena povećana aktivacija osteoklasta direktno limfocitima T. Ekspresija OPG povećana je u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju što neutralizira RANKL koji ostaje povećan usprkos terapiji.<sup>26</sup>



**Slika 4.** Prikaz aktivacije osteoklasta. Modificirano prema: Shengqian i sur. (2011) <sup>27</sup>

Ključnu ulogu u inhibiciji osteoblastične aktivnosti imaju Dickkopf-1 (Dkk-1) i skletostin (SCL) koji mogu blokirati signalni put Wnt/B katenin. TNF povećava razinu Dkk-1 što onemogućuje nastavak diferencijacije osteoblasta, a također i povećava ekspresiju SCL što dovodi do apoptoze osteocita. <sup>26</sup> Upalni citokini uzrokuju i povećanu ekspresiju MMP koji ubrzavaju degradaciju hrskavice. <sup>25</sup>

U upalni su proces uključeni i limfociti B koji luče protutijela. ACPA povezana su s lošijom prognozom RA, a posebno se ističe važnost anticikličkih citrulinskih protutijela (anti-CCP) u patofiziologiji RA. ACPA potiču gubitak koštanog tkiva induciranjem diferencijacije prekursora u zrele osteoklaste. <sup>28</sup> Metakarpalni gubitak koštanog tkiva uočen je u bolesnika s ACPA-pozitivnim RA, ali ne i u bolesnika s ACPA-negativnim RA. <sup>23</sup>

### 1. 2. 2. Posljedice osteoporoze

Skeletne su komplikacije RA fokalne erozije marginalne i subhondralne kosti, jukstaartikularna osteoporoza, gubitak koštane mase. S vremenom dolazi do ozbiljnih posljedica poput deformiteta zglobova što vodi u progresivan ispad funkcionalnosti i sniženu kvalitetu života. <sup>27, 29</sup> Također je moguć i nastanak prijeloma što predstavlja ozbiljan zdravstveni problem. Zabilježen je povećani mortalitet posljedično osteoporotičnom prijelomu širom svijeta. <sup>30</sup> Neke su od dobro poznatih ranih komplikacija prijeloma koje povećavaju mortalitet masna embolija, upala pluća, krvarenje. <sup>31</sup> Unutar tri



mjeseca od operacije prijeloma kuka incidencija smrtonosne plućne embolije oscilira između 1,4% i 7,5%.<sup>31</sup> Kumulativni mortalitet nakon jedne godine od prijeloma iznosi od 20 do 40%, a poznato je da je mortalitet povećan u odnosu na opću populaciju još barem deset godina.<sup>30</sup> Zato je od iznimne važnosti detektirati osteoporozu prije nastanka prijeloma.<sup>32</sup>

### **1. 2. 3. Prepoznavanje osteoporoze**

Osteoporoza vrlo je često udružena s RA, ali nažalost često prepoznata tek kad nastupi prijelom kosti.<sup>33, 34</sup> Zlatni je standard za prepoznavanje smanjenja gustoće koštanog tkiva denzitometrija. Odluku kome ju provoditi treba temeljiti na individualnom riziku za nastanak prijeloma. Testiranje gustoće koštanog tkiva predlaže se u žena starijih od 64 godine te muškaraca starijih od 69 godina neovisno o kliničkim faktorima rizika. Mlađe žene u menopauzi uz prisutan faktor rizika prijeloma također su kandidatkinje za denzitometriju, kao i svi bolesnici sa stanjem (RA, transplantacija organa) ili terapijom (glukokortikoidi, inhibitori aromataze) koja bi uzrokovala smanjenje koštane mase. Bilo koji prijelom u dobi starijoj od 50 godina trebao bi biti suspektan da postoji osteoporoza te je indicirana denzitometrija.<sup>34</sup> Poznato je da nalaz denzitometrije pokazuje nižu vrijednost gustoće koštanog tkiva u području kralježnice i kuka u bolesnika oboljelih od RA u usporedbi sa zdravom populacijom.<sup>26</sup>

Koristan je alat za procjenu desetogodišnjeg rizika prijeloma Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) uz napomenu da je njegovo korištenje ograničeno na bolesnike starije od 40 godina.<sup>35</sup> Subkliničke frakture mogu se dijagnosticirati korištenjem klasičnih rendgenskih snimki, a bolesnicima je nužno mjeriti tjelesnu visinu jednom godišnje.<sup>34</sup>

### **1. 3. Vitamin D**

Vitamin D jedan je od vitamina topivih u mastima koji ima važnu ulogu u metabolizmu kalcija i fosfata i u razvoju koštanoga tkiva.<sup>36</sup> Nedostatak vitamina D već se dugo povezuje s pojavom rahitisa u djece i osteomalacije u odraslih, a u novije se vrijeme sve više ističe imunomodulatorna uloga vitamina D te se pronalazi uloga nedostatka vitamina D u patofiziologiji raznih bolesti, poput šećerne bolesti tip 1, multiple skleroze, sistemskog eritematoznog lupusa (SLE), RA.<sup>37, 38</sup> Smatra se da preko 50% svjetske populacije ima suboptimalne koncentracije vitamina D što deficijenciju vitamina D smješta u kategoriju globalnog zdravstvenog problema.<sup>39</sup>

### 1. 3. 1. Nastanak vitamina D

Poznata su dva oblika vitamina D: vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) i vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol).<sup>37</sup> Ergosteron iz gljiva i kvasaca zaslužan je za nastanak 5% vitamina D u tijelu, a primarni je izvor vitamina D 7-dehidrokolesterol koji se pod utjecajem ultraljubičastih zraka u koži konvertira u vitamin D<sub>3</sub>.<sup>40</sup> U jetri zatim dolazi do hidroksilacije vitamina D<sub>3</sub> kojom nastaje kalcidiol (25-(OH)D<sub>3</sub>).<sup>37</sup> Upravo su koncentracije kalcidiola pokazatelj statusa vitamina D u organizmu zbog prekratkog poluživota kalcitriola (4-8 sati).<sup>37, 40</sup>

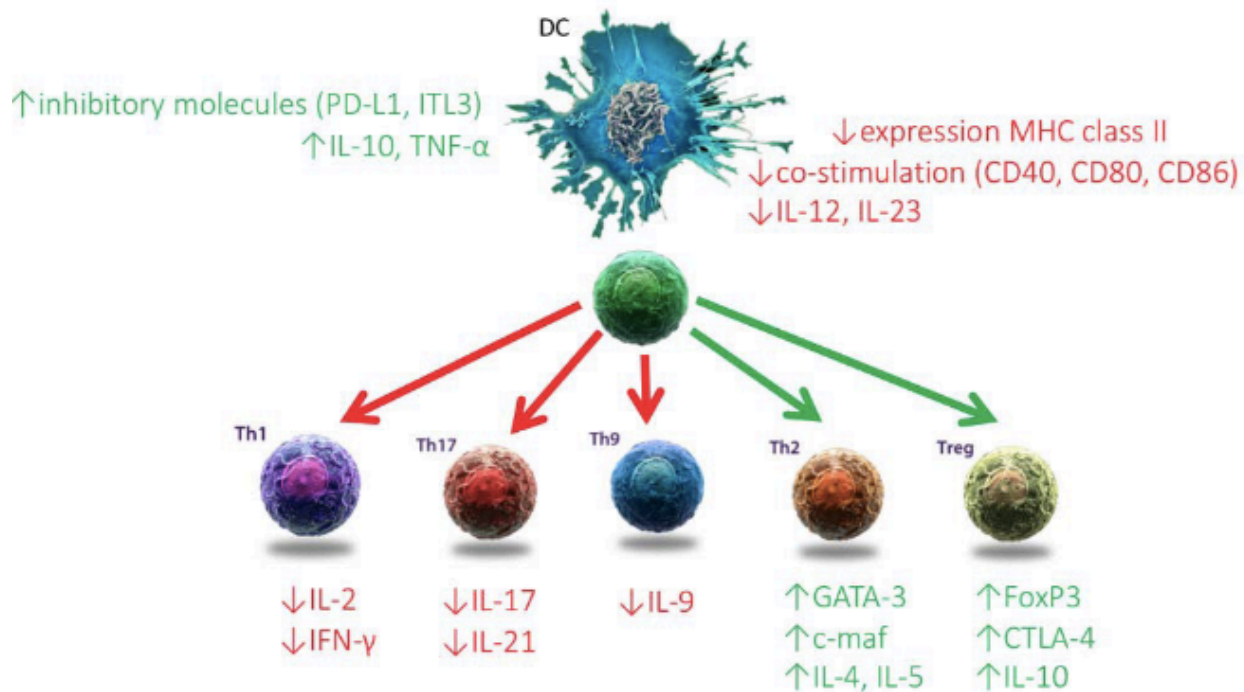
Idući je korak hidroksilacija kalcidiola enzimom koji je u najvećoj koncentraciji prisutan u stanicama proksimalnog tubula bubrega. Nalazi se i u stanicama imunološkog sustava, koži, koštanim stanicama i placenti. U tom koraku nastaje aktivni metabolit vitamina D, kalcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Regulacija enzima 1 $\alpha$ -hidroksilaza u bubregu uvelike je regulirana koncentracijom kalcija i fosfata, dok je u drugim tkivima aktivnost enzima slabo podložna inhibiciji negativnom spregom.<sup>37</sup>

### 1. 3. 2. Učinci vitamina D

Aktivnost kalcitriola regulirana je nuklearnim hormonskim receptorom vitamina D (VDR). VDR je pronađen u raznim stanicama, uključujući monocite, makrofage, dendritične stanice, aktivirane limfocite T i B. Interakcija VDR i kalcitriola rezultira heterodimerizacijom s retinoičnim X receptorom (RXR), a taj se kompleks veže za vitamin D odgovarajuće elemente (VDRE) u promotorskoj regiji DNK čime modulira preko 1200 gena.<sup>37, 39</sup>

Negenomski učinak kalcitriola postiže se vezanjem za kompleks VDR i kaveolina-1.<sup>37</sup>

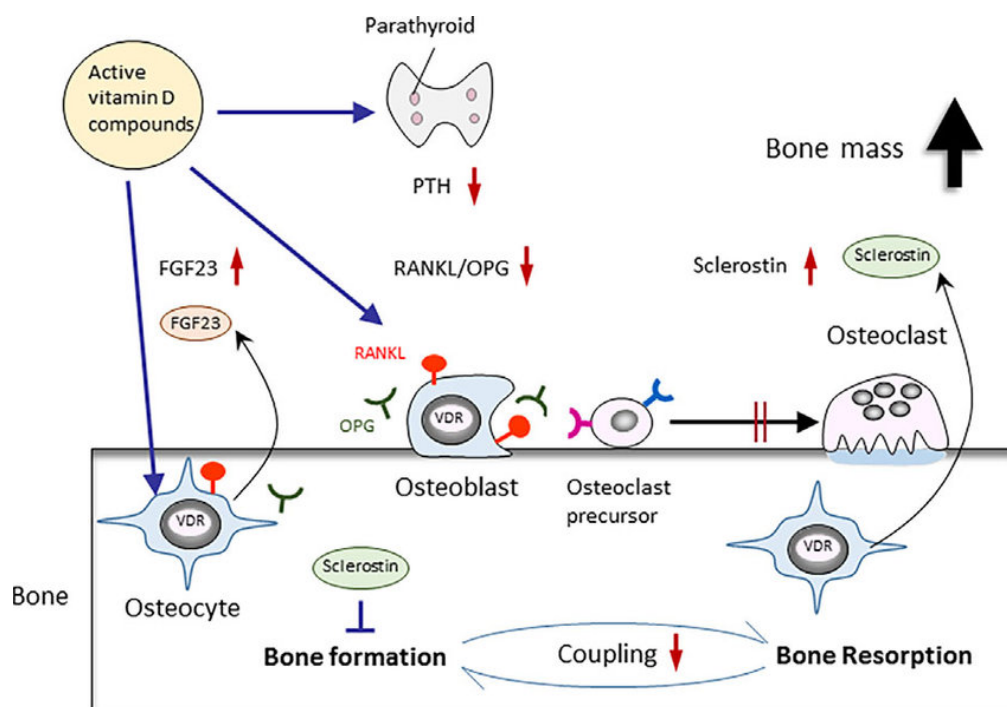
Jedan od najbolje opisanih učinaka vitamina D<sub>3</sub> u nativnoj imunosti svakako je pojačanje antimikrobnog odgovora domaćina. Kalcitriol potiče monocite i makrofage na proizvodnju katelicidina i defenzina, a stimulira i proizvodnju citokina IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  tijekom infekcije. Usprkos ovom stimulirajućem učinku u nativnoj imunosti, poznato je da vitamin D<sub>3</sub> utišava odgovor adaptivne imunosti skretanjem imunološkog odgovora s Th1 na Th2.<sup>40</sup> Također djeluje inhibitorno i na limfocite Th17, često vezane uz nastanak autoimunih bolesti. (**Slika 5.**) U eksperimentalnom autoimunom uveitisu, vitamin D<sub>3</sub> suprimirao je autoimuni odgovor inhibicijom aktivacije Th17, diferencijacije i produkcije upalnih citokina.<sup>40</sup> Pozitivna je korelacija serumske koncentracije vitamina D<sub>3</sub> i broja i funkcije regulatornih limfocita Treg u bolesnika s multiplom sklerozom. Treg reguliraju supresiju imunološkog odgovora sekrecijom inhibitornih citokina (IL-10, TGF- $\beta$ 1), disrupcijom funkcije dendritičkih stanica i inhibicijom proliferacije T limfocita.<sup>40, 41</sup>



**Slika 5.** Imunomodulatorne aktivnosti aktivnog vitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Preuzeto iz: Martens i sur. (2020) <sup>37</sup>

Nedostatak vitamina D povezan je s povećanim rizikom razvoja autoimunih bolesti zbog važne uloge u modulaciji imunološkog odgovora. Osim s autoimunim bolestima, nedostatak se vitamina D uslijed hiperaktivnog imunološkog sustava povezuje i s alergijama te s težim oblikom bolesti COVID-19 uzrokujući citokinsku oluju. <sup>4, 38</sup>

Vitamin D ima važnu ulogu u regulaciji gustoće koštanog tkiva, djelujući i na formaciju i na resorpciju kosti. S jedne strane, kalcitriol potiče proizvodnju kolagena tip 1, osteokalcina, osteopontina i hidroksiapatita. Time potiče koštano vezanje kalcija i organizaciju koštanog matriksa. <sup>42</sup> S druge strane, vitamin D potiče preteče osteoblasta na lučenje faktora stimulacije kolonije makrofaga (M-CSF) koji aktivira preteče osteoklasta na proliferaciju i inhibira njihovu apoptozu. Također promovira ekspresiju RANKL na membrani preosteoblasta uz inhibiciju lučenja OPG-a. Time stimulira interakciju RANKL i RANK na preosteoklastu čime se potiče osteoklastogeneza. <sup>42</sup> Pokazalo se da dugotrajna nadomjesna terapija vitaminom D ipak dovodi do smanjenja omjera RANKL/OPG čime se smanjuje resorpcija kosti. <sup>43</sup> (**Slika 6.**)



**Slika 6.** Hipotetski mehanizam dugotrajnog porasta koštane mase terapijom vitaminom D.  
Preuzeto iz: Nakamichi i sur. (2017) <sup>43</sup>

Vitamin D povećava lučenje fosfatona (FGF23) iz osteocita, a FGF23 smanjuje daljnje lučenje vitamina D inhibirajući enzim  $1\alpha$ -hidroksilazu; dok paratiroidni hormon (PTH) povećava proizvodnju kalcetriola potičući aktivnost  $1\alpha$ -hidroksilaze, a zatim se kalcitriol veže za VDR receptore u paratiroidnim žlijezdama i dovodi do smanjene transkripcije PTH. (**Slika 6.**) Sva su tri hormona (PTH, FGF23 i vitamin D) povezana mehanizmom negativne povratne sprege. <sup>42, 43</sup>

#### 1. 4. Liječenje reumatoidnog artritisa

Cilj liječenja RA postizanje je remisije ili niske aktivnosti bolesti uporabom lijekova koji mijenjaju tijek bolesti (DMARDs). U početnim fazama liječenja primjenjuju se nesteroidni protuupalni lijekovi i glukokortikoidi. <sup>14</sup>

##### 1. 4. 1. Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) grupa su lijekova široko korištena za zbrinjavanje akutne i kronične boli. <sup>44</sup> Zahvaljujući analgetičnom, antipiretičkom i protuupalnom djelovanju, često se primjenjuju u zbrinjavanju upalnih reumatskih bolesti, osteoartritisa i dismenoreje. Sve je učestalija primjena i u sportskoj medicini. <sup>45</sup>

NSAID farmakološki učinak postižu inhibicijom enzima značajnog u proizvodnji prostaglandina (PG).<sup>14, 45</sup> Proizvodnja PG niska je u neupaljenome tkivu i povećana u upaljenome, a PG imaju ulogu u promociji i u rezoluciji upale. Sinteza PG ovisi o aktivnosti enzima prostaglandin endoperoksid H sintaze (PGHS), bifunkcionalnog enzima koji sadrži ciklooksigenazu (COX) i peroksidazu. NSAID djeluju kompetitivnom inhibicijom enzima COX, dok na aktivnost peroksidaze ne utječu.<sup>46</sup>

COX-1 konstitucijski je enzim koji se nalazi u većini stanica i sudjeluje u raznim fiziološkim procesima. Štiti bubrežnu funkciju, želučanu mukozu i regulira lučenje želučane kiseline.<sup>45</sup> Za razliku od COX-1, COX-2 inducibilni je enzim koji potiče upalu potaknut proupalnim citokinima, hormonima i faktorima rasta. Najvažniji je izvor stvaranja prostanoida u upalnim i proliferativnim bolestima, poput karcinoma.<sup>46</sup>

Sprječavajući arahidonskoj kiselini pristup enzimu COX, NSAID uvelike smanjuju proizvodnju prostanoida; prostaglandina i tromboksana. Jedan od najvažnijih upalnih PG je PGE2.<sup>45</sup> PGE2 sudjeluje u nastanku klasičnih znakova upale. Crvenilo i oteklina tkiva nastaju zbog arterijske dilatacije i povećane mikrovaskularne propusnosti što dovodi do povećanog protoka krvi.<sup>46</sup> Bol nastaje senzitivacijom perifernih nociceptora pomoću PGE2 koji smanjuje prag aktivacije natrijskih kanala senzornih neurona, a djelovanjem na neurone u kralježničnoj moždini sudjeluje u stvaranju neuropatske boli.<sup>47</sup>

PGE2 djeluje preko četiri receptora, nazvanih EP1, EP2, EP3 i EP4. PGE2 vezanjem za različite receptore može regulirati funkciju mnogih tipova stanica.<sup>46</sup> PGE2 ima ulogu i u promociji i u rezoluciji upale zahvaljujući svojim pro- i protuupalnim učincima.<sup>48</sup> EP4 receptor je s proupalnom ulogom u patogenezi RA preko kojega PGE2 dovodi do povećane proizvodnje IL-6 i destrukcije zglobova.<sup>46</sup> Pokazano je da PGE2 može i suprimirati stvaranje IL-6 i TNF.<sup>48</sup> Postoje studije koje pokazuju da PGE2 može i poticati i suprimirati Th1 diferencijaciju. Osim PGE2, u studijama je pokazana i povećana sinteza PGF2 $\alpha$  u bolesnika s RA.<sup>46</sup>

NSAID dijele se na niskoselektivne koji djeluju i na COX-1 i na COX-2 (poput aspirina, ibuprofena, indometacina i naproksena) te na selektivne za COX-2 (koksibi).<sup>49</sup> Važno je spomenuti moguće nuspojave NSAID koji pretežito nastaju inhibicijom COX-1 enzima. 30 - 50% bolesnika ima endoskopske lezije u probavnom sustavu. Incidencija ozbiljnih gastroenteroloških komplikacija kreće se između 1 i 2% bolesnika s uporabom NSAID duljom od tri mjeseca.<sup>49</sup> Neke su od ozbiljnih komplikacija ulkusi, akutno krvarenje i stenoza i perforacija crijeva. Također je moguć nastanak i ozbiljnih srčanožilnih

komplikacija; povećanje krvnoga tlaka i rizika za aterotrombotične događaje, zatajenje srca, aritmije i iznenadna srčana smrt. Povećani rizik neželjenih srčanožilnih događaja povezuje se sa smanjenom proizvodnjom kardioprotektivnih prostaglandina inhibicijom COX-2.<sup>49</sup>

#### 1. 4. 2. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi (GK) snažni su imunomodulatorni lijekovi koji se primjenjuju u liječenju mnogih akutnih i kroničnih upalnih bolesti, a otprilike 1% populacije koristi ih u kroničnoj terapiji.<sup>50, 51</sup>

Cirkadijni ritam, stres i upala primjeri su čimbenika koji utječu na regulaciju lučenja endogenih GK. IL-1, IL-6 i TNF djeluju na hipotalamičko-hipofiznu os i potiču stvaranje GK koji imaju protuupalne, imunosupresivne, antiproliferativne i vazokonstriktivne učinke.<sup>50, 51</sup> GK steroidni su hormoni koji prolaze kroz staničnu membranu i vežu se za glukokortikoidne receptore (GR) unutar stanične citoplazme.<sup>50</sup> GR ima dvije domene; jednu za vezanje liganda, a drugu za vezanje DNK.<sup>52</sup> Interakcijom GK i GR dolazi do translokacije kompleksa u staničnu jezgru gdje ima genomske učinke regulacijom ekspresije brojnih gena. Osim genomskih, značajni su i negenomski učinci kojima se modulira aktivnost proteinskih kinaza i mobilizacija iona kalcija.<sup>50</sup> Djelovanjem na DNK dolazi do represije transkripcije gena koji kodiraju proupalne citokine i kemokine. GK također potiču diferencijaciju regulatornih limfocita T i smanjuju broj cirkulirajućih limfocita B. Vrlo je važan učinak GK na profil makrofaga u bolesnika s RA kod kojih je povećan broj proupalnih makrofaga M1. GK potiču diferencijaciju monocita u protuupalne makrofage M2 i repolarizaciju proupalnih makrofaga M1 u protuupalne makrofage M2.<sup>53, 54</sup> Zbog navedenih protuupalnih učinaka GK, primarna je svrha njihove primjene inducirati kliničku remisiju upalne bolesti.<sup>50</sup>

GK imaju ključnu ulogu u regulaciji metabolizma lipida, proteina, karbohidrata, kalcija i drugih elektrolita. Produljena terapija GK može dovesti do štetnih učinaka, primjerice hipertenzije, hiperglikemije, Cushingovog sindroma, poremećaja raspoloženja.<sup>50</sup> Nakon tri do šest mjeseci kontinuirane primjene GK javlja se gubitak koštanog tkiva ovisan o dozi.<sup>55</sup> GK inducirana osteoporoza (GIOP) najčešći je lijekovima induciran uzrok sekundarne osteoporoze. U prvoj godini terapije GK dolazi do brze faze gubitka gustoće koštanog

tkiva, ponajviše u slabinskoj kralježnici, a zatim se nastavlja spora faza kontinuiranog pada gustoće. Povećan je rizik nastanka prijeloma, posebno kralješka. <sup>51</sup>

GK povećavaju ekspresiju RANKL, a smanjuju ekspresiju OPG čime potiču osteoklastogenezu i preživljenje osteoklasta. <sup>56</sup> Također inhibiraju osteoblastogenezu i dovode do apoptoze osteoblasta i osteocita signalnim putem SCL i Dkk1. <sup>51</sup>

Terapija GK preporuča se što je kraće moguće. <sup>57</sup> U slučaju bolesnika koji zahtijevaju dugotrajnu terapiju GK, a imaju normalnu koštanu gustoću, preporuča se primjena najniže moguće doze GK uz suplementaciju vitamina D, kalcija i tjelovježbu. U slučaju snižene koštane gustoće preporuča se uvođenje bisfosfonata, inhibitora koštane resorpcije. <sup>55</sup>

Važno je napomenuti da terapija GK ne smije biti naglo prekinuta zbog opasnosti razvoja adrenalne krize. <sup>14</sup>

### **1. 4. 3. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD)**

Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) mogu se podijeliti na konvencionalne sintetske (**csDMARD**), biološke (**bDMARD**) i cilijane sintetske (**tsDMARD**). csDMARD koriste se kao prva linija liječenja u bolesnika s RA. U slučaju neadekvatnog odgovora tj. neučinkovitosti ili intolerancije csDMARD primjenjuju se bDMARD i tsDMARD. <sup>14</sup>

#### **1. 4. 3. 1. csDMARD**

Metotreksat (MTX) pokazao je dobar terapijski učinak u liječenju RA. <sup>58</sup> Originalno je dizajniran kao antagonist folata koji se u vrlo visokoj dozi davao u liječenju leukemije, a s vremenom je pokazano da su manje doze MTX djelotvorne i u liječenju RA. Onkološki je mehanizam djelovanja MTX inhibicija sinteze purina koja dovodi do apoptoze stanica, ali smatra se da inhibicija metabolizma purina nije glavni mehanizam djelovanja MTX u RA. Vodeća hipoteza djelovanja interferencija je s adenzinskim signalnim putem. <sup>59</sup>

Osim što je kompetitivni inhibitor enzima dihidrofolat reduktaze, MTX dovodi do nakupljanja aminoimidazol-4-karboximid ribonukleotida (AICAR) inhibicijom AICAR transformilaze (ATIC). Visoka razina AICAR blokira adenzinsku deaminazu čime je spriječena razgradnja adenzina. Posljedično je povećano otpuštanje adenzina iz stanice koji je jak protuupalni medijator čime nastaje supresija upale u bolesnika s RA. <sup>58</sup>

Vjeruje se da većina kliničkih učinaka adenozienskog signalnog puta nastaje vezanjem adenzina na A2A receptor što inhibira adheziju neutrofila i promovira repolarizaciju makrofaga s proupalnih M1 prema protuupalnima M2. Povećano je stvaranje regulatornih limfocita T, a smanjeno stvaranje TNF pozitivnih CD4+ limfocita T. A2AB receptori djelovanjem na endotelne stanice povećavaju angiogenezu, a pokazano je da A2B receptori dovode i do nastanka edema u RA. <sup>59</sup>

Aktivacijom A2A receptora MTX posredno inhibira osteolizu, a djelovanjem na A2B receptore inhibirana je formacija osteoklasta. <sup>59, 60</sup> Bolesnici koji su primali MTX 6 mjeseci imali su povećani omjer OPG/RANKL što ukazuje na smanjeni rizik erozije kosti. <sup>58</sup> U nekih je bolesnika prisutna prekomjerna ekspresija adenozijskih receptora na imunološkim stanicama i vjeruje se da takvi bolesnici dobro reagiraju na terapiju MTX. <sup>59</sup>

### **1. 4. 3. 2. bDMARD**

Jedna od novijih terapijska opcija u liječenju RA lijekovi su skupine bDMARD koji djeluju ciljano na specifične komponente imunološkog sustava te se primjenjuju u bolesnika sa slabim terapijskim odgovorom na csDMARD. <sup>14</sup>

Prvi je odobreni bDMARD etanercept, fuzijski protein antagonist receptora TNF- $\alpha$ . Monoklonska su protutijela koja djeluju kao antagonisti TNF- $\alpha$  infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab. <sup>14</sup> Tocilizumab monoklonsko je protutijelo koje se veže za receptor citokina IL-6. <sup>60</sup> Citokini TNF- $\alpha$  i IL-6 potiču ekspresiju RANKL na osteoblastima i dovode do aktivacije osteoklasta što je spriječeno interferencijom lijeka. <sup>61</sup>

Abatacept fuzijski je protein koji blokira vezanje kostimulatornog signala CD28 limfocita T za antigen prezentirajuće stanice i time interferira s aktivacijom limfocita T. <sup>62</sup>

Osim djelovanja limfocita T u imunološkom sustavu, moguće je blokirati i djelovanje limfocita B. Rituksimab monoklonsko je protutijelo koje se veže za transmembranski protein CD20 na limfocitima B što dovodi do njihove apoptoze. <sup>62, 63</sup>

Primjenom ovih lijekova blokirani su različiti imunološki mehanizmi važni u patogenezi upale u bolesnika oboljelih od RA i u patogenezi poremećaja gustoće koštanog tkiva. <sup>64</sup>



### 1. 4. 3. 3. tsDMARD

Inhibitori Janus kinaze (JAKi) grupa su najnovijih lijekova u liječenju RA. JAKi blokiraju signalni put koji počinje na membrani stanice, a seže preko Janus kinaze (JAK) do transkripcijskih faktora pretvarača signala i aktivatora transkripcije (STAT, engl. *signal transducers and activators of transcription*) u jezgri. <sup>14, 62</sup>

Mnogi citokini i faktori rasta djeluju preko unutarstaničnog signalnog puta JAK/STAT, primjerice IL-6. Vezanjem liganda za izvanstanični dio površinskog receptora stanice dolazi do dimerizacije receptora. Zatim dolazi do autofosforilacije unutarstaničnog dijela receptora i aktivacije JAK unutar stanice. Na aktivirani se receptor vežu i citosolni STAT proteini koji također bivaju fosforilizirani, a zatim translocirani iz citoplazme u jezgru gdje djeluju kao transkripcijski faktori. Na taj način citokini na genskoj razini potiču i suprimiraju diferencijaciju različitih tipova limfocita T i reguliraju imunološki sustav. <sup>64, 65</sup>

Bartecinib, specifični inhibitor JAK1 i JAK2, u in vitro je studiji uzrokovao supresiju razvoja osteoklasta inhibicijom ekspresije RANKL na osteoblastima. <sup>62</sup> Također, na životinjskom je modelu prikazano smanjenje alodinije blokiranjem djelovanja citokina IL-6 što predstavlja potencijalnu ulogu JAKi u regulaciji boli u bolesnika s RA. <sup>65</sup>

## 2. Hipoteza rada

Poremećaji koštane gustoće, osteopenija i osteoporoza, česti su komorbiditeti u bolesnika oboljelih od RA.

## 3. Ciljevi rada

**Glavni cilj rada:** utvrditi učestalost osteopenije i osteoporoze u oboljelih od RA

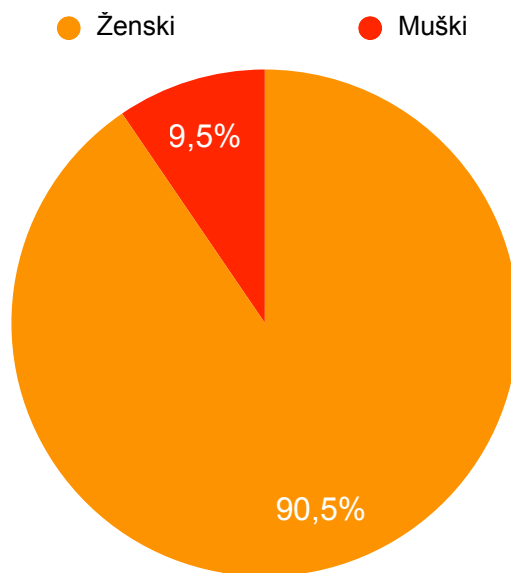
**Sporedni ciljevi rada:**

1. utvrditi povezanost poremećaja koštane gustoće s aktivnosti RA pomoću DAS28-CRP
2. odrediti povezanost tjelesne težine i visine i poremećaja gustoće koštanog tkiva u oboljelih od RA
3. utvrditi povezanost primijenjenog lijeka u terapiji RA i poremećaja gustoće koštanog tkiva

#### 4. Ispitanici i metode

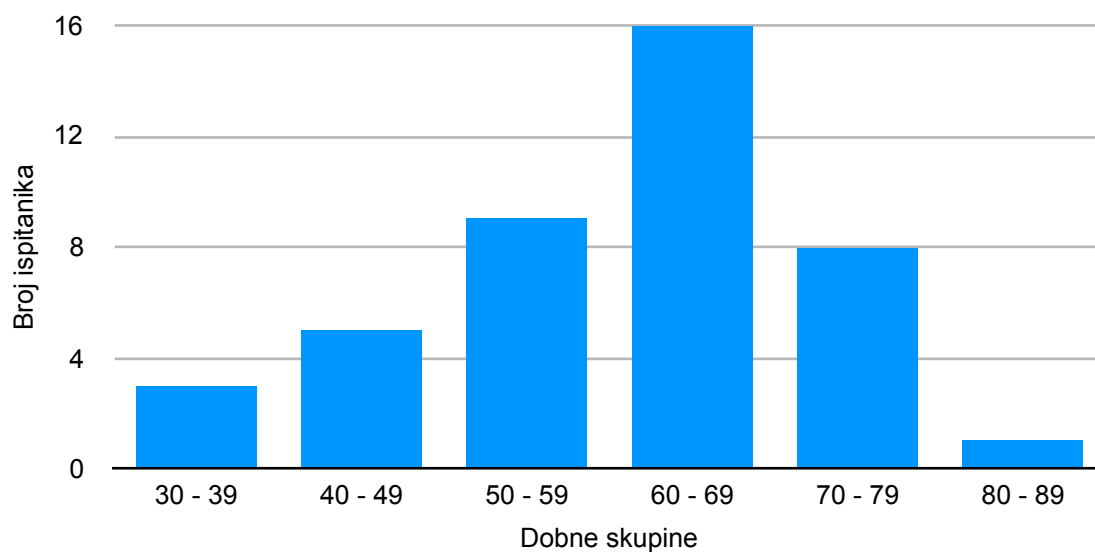
U istraživanje su uključena 42 ispitanika oboljela od RA koji se liječe u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" na Zavodu za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju.

Distribucija ispitanika po spolu prikazana je na **slici 7**. U istraživanju je sudjelovalo 38 žena (90,5%) i 4 muškarca (9,5%).



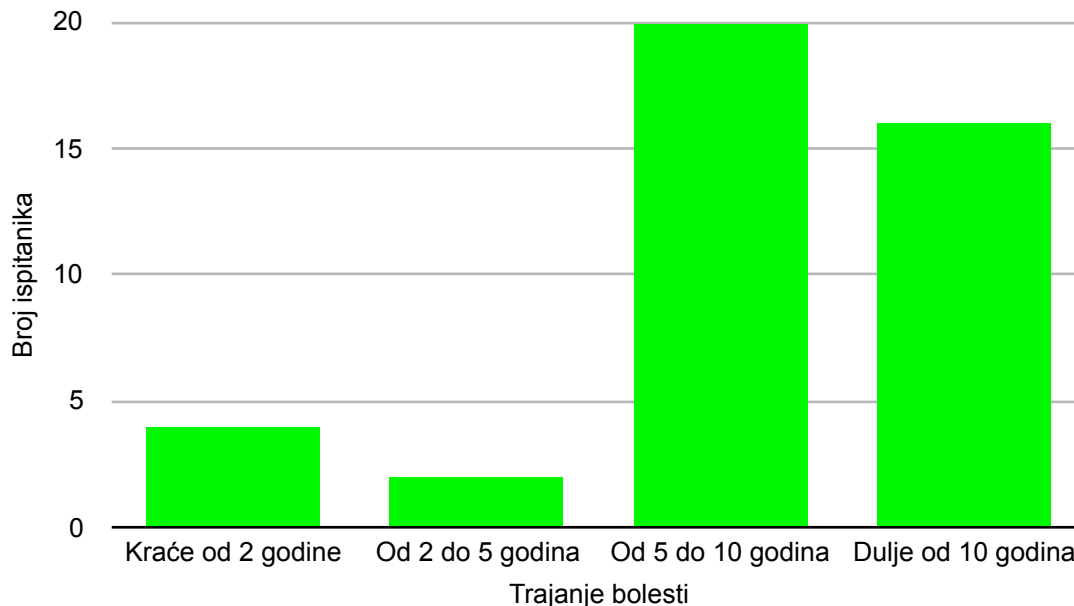
**Slika 7.** Distribucija ispitanika po spolu

Distribucija ispitanika po dobi prikazana je na **slici 8**. Prosječna dob bolesnika bila je 60 +/- 11,49 godina. Najmlađa ispitanica imala je 30 godina, a najstariji ispitanik 82 godine. Najveći broj ispitanika bio je u dobnoj skupini između 60 i 69 godina (38%).



**Slika 8.** Distribucija ispitanika po dobnim skupinama

Na **slici 9** grafički je prikazano trajanje RA u ispitanika. Najveći je udio ispitanika (48%) bolovao od RA u trajanju od 5 do 10 godina. 14% ispitanika bolovalo je kraće od 5 godina, a 38% dulje od 10 godina.



**Slika 9.** Distribucija trajanja bolesti

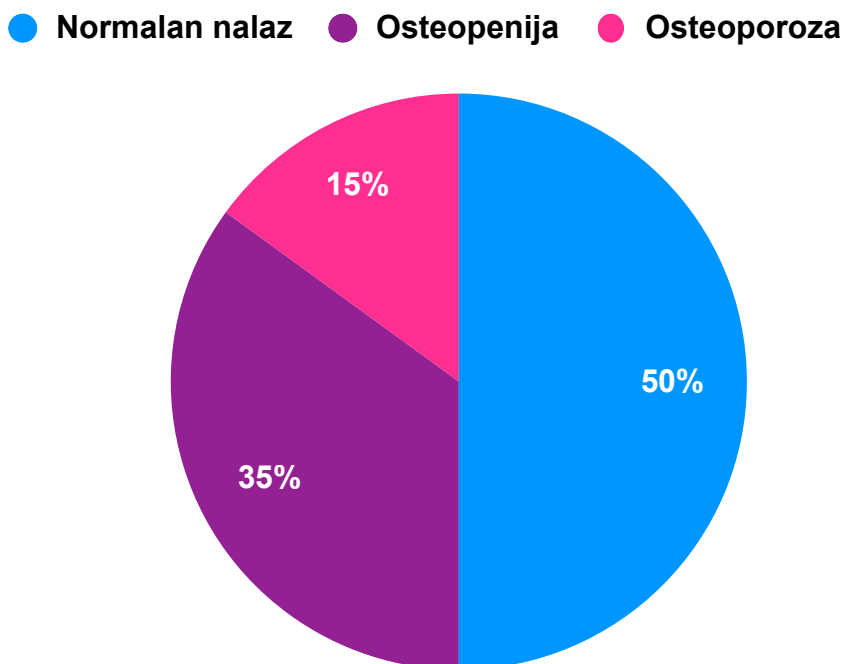
Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice "Sveti Duh" iz čijeg su bolničkog informacijskog sustava prikupljeni podaci o dobi i spolu ispitanika, tjelesnoj visini, tjelesnoj masi, trajanju bolesti, dosadašnjim prijelomima, pušenju, laboratorijskim nalazima SE, CRP-a, nalaza denzitometrije, DAS28-CRP i podaci o terapiji ispitanika.

Za analizu podataka korišten je program SAS, verzija 9.4.

U statističkoj analizi podataka korišteni su Pearsonovi korelacijski koeficijenti i deskriptivna statistička analiza. Za statistički značajne rezultate uzeta je p vrijednost  $<0,05$ .

## 5. Rezultati

Svi ispitanici ove studije boluju od RA, a među njima je u 50% slučajeva pronađen poremećaj koštane gustoće što je grafički prikazano na **slici 10**. Od toga se u 35% slučajeva radilo o osteopeniji, a u 15% o osteoporozu. Poremećaj gustoće kostiju mjereno je denzitometrijom kojoj je pristupilo 40 od 42 ispitanika.



**Slika 10.** Prikaz udjela bolesnika s normalnim nalazom denzitometrije (plava boja) i s poremećajem koštane gustoće (ljubičasta i ružičasta boja)

Proučavanjem vrijednosti DAS28-CRP uočeno je da je 11 ispitanika imalo visoku aktivnost bolesti, 1 ispitanik umjerenu, 11 nisku, a 19 ispitanika bilo je u remisiji. Rezultati istraživanja ukazuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju između aktivnosti bolesti izražene pomoću DAS28-CRP i izraženijeg poremećaja koštane gustoće na nalazu denzitometrije. Također ukazuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju između aktivnosti bolesti i nastupa prijeloma. (**Tablica 2.**)

Od ukupnog broja ispitanika 11 ih je ispitanika imalo povećanu vrijednost SE, a 12 povećanu vrijednost CRP-a te nije pronađena statistički značajna povezanost između nalaza denzitometrije i vrijednosti SE i CRP ( $p(\text{SE})=0,7222$  i  $p(\text{CRP})=0,2189$ ).

**Tablica 2.** Prikaz povezanosti aktivnosti bolesti i poremećaja koštane gustoće

DAS28-CRP	Poremećaji koštane gustoće na denzitometriji	Prijelom
Pearsonov koeficijent korelacije	0,39270	0,40586
P-vrijednost	0,0122	0,0077
Broj promatranja	40	42

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između lošijeg nalaza denzitometrije i životne dobi i tjelesne mase, a negativna korelacija između nalaza denzitometrije i tjelesne visine. (**Tablica 3.**) Povećan indeks tjelesne mase, koji se računa kao omjer tjelesne mase i kvadrata tjelesne visine, pronađen je u 28 od 42 ispitanika.

**Tablica 3.** Povezanost poremećaja koštane gustoće i dobi, tjelesne visine i tjelesne mase

Poremećaji koštane gustoće na denzitometriji	Dob	Tjelesna masa	Tjelesna visina
Pearsonov koeficijent korelacije	0,36020	0,45653	-0,51365
P-vrijednost	0,0224	0,0031	0,0007
Broj promatranja	40	40	40

Usporedbom primjene glukokortikoidne terapije i tjelesne mase pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije = 0,34353, p-vrijednost = 0,0259), a usporedbom primjene glukokortikoidne terapije i tjelesne visine pronađena je statistički značajna negativna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije = -0,41471, p-vrijednost=0,0063). Terapiju GK primalo je 11 ispitanika.

Terapiju lijekovima skupine csDMARD primalo je 16 ispitanika, bDMARD 17 ispitanika, a tsDMARD 10 ispitanika. NSAID je primalo 5 ispitanika. Analizom Pearsonovih korelacijskih koeficijenata pronađena je statistički značajna negativna korelacija između poremećaja koštane gustoće i primjene JAKi, za razliku od pronađene pozitivne korelacije uz primjenu GK i bDMARD. Nije pronađena statistički značajna povezanost između poremećaja koštane gustoće na denzitometriji i primjene NSAID (p=0,8734) i csDMARD (p=0,9133). (**Tablica 4.**)

**Tablica 4.** Prikaz povezanosti poremećaja koštane gustoće i različitih oblika terapije

<b>Poremećaji koštane gustoće na denzitometriji</b>	<b>Glukokortikoidna terapija</b>	<b>bDMARD</b>	<b>tsDMARD</b>
<b>Pearsonov koeficijent korelacije</b>	0,32978	0,40316	-0,36784
<b>P-vrijednost</b>	0,0462	0,0134	0,0251
<b>Broj promatranja</b>	37	37	37

Terapiju vitaminom D primalo je 26 ispitanika te nije pronađena statistički značajna povezanost između terapije vitaminom D i DAS28-CRP ( $p=0,2534$ ) niti između terapije vitamina D i nalaza denzitometrije ( $p=0,2266$ ).

U ovoj su studiji četiri pušača od 42 ispitanika te nije pronađena statistički značajna korelacija između pušenja i poremećaja gustoće kostiju ( $p=0,098$ ).

## **6. Rasprava**

Poremećaji koštane gustoće u ovoj su studiji bili prisutni u 50% ispitanika, od čega je osteopenija bila prisutna u 35%, a osteoporoza u 15% slučajeva. U studiji Moshayedi i sur. prevalencija osteoporoze u oboljelih od RA opisana je u 27,6% slučajeva (95% CI = 23,9 - 31,3%).<sup>22</sup>

Upalni parametri CRP i SE nisu dosegli prag statističke značajnosti da bi se povezali s gubitkom koštane mase u ovoj studiji, za razliku od pokazatelja aktivnosti bolesti DAS28-CRP koji je statistički povezan s većom incidencijom prijeloma i težim gubitkom koštanog tkiva. S jedne strane, Takahashi i sur. u svojoj studiji dolaze do sličnoga zaključka; navode da serumska koncentracija CRP-a i SE nisu rizični faktor za razvoj poremećaja koštane gustoće.<sup>66</sup> S druge strane, Rogers i sur. u svojoj su studiji opservirali veće vrijednosti CRP-a i SE u bolesnika s osteoporozom uslijed RA, a uočili su i veće vrijednosti DAS28-CRP u onih s težim gubitkom koštane gustoće.<sup>67</sup>

Tri podskupine grupe lijekova DMARD različito su djelotvorne pri očuvanju koštane gustoće u bolesnika oboljelih od RA. U ovoj studiji nije pronađena statistički značajna korelacija između promjene koštane gustoće i primjene NSAID i csDMARD-ova. U ovom je

istraživanju pronađena statistički značajna negativna korelacija između tsDMARD-ova i poremećaja koštane gustoće što označava da je uz primjenu JAK inhibitora očekivani manji gubitak koštane mase i bolji nalaz na denzitometriji. Primjena bDMARD-ova u ovome je istraživanju rezultirala pozitivnom korelacijom što označava da primjena bioloških lijekova nije bila dovoljno snažna ili dovoljno dugotrajna kako bi prevenirala daljnji gubitak koštane mase. Nedostatak jest ove studije što lijekovi nisu primijenjeni u jednakome trajanju.

Studija Chen i sur. pokazala je da terapija csDMARD-om nije prevenirala gubitak koštanog tkiva u bolesnika oboljelih od RA za razliku od terapije bDMARD-om ili tsDMARD-om koje su djelovale preventivno na pogoršanje osteoporoze kao i u studiji Janković i sur. u kojoj je biološka terapija također prevenirala pogoršanje nalaza poremećaja koštane gustoće.<sup>68, 69</sup> Smatra se da nadomjesna terapija vitaminom D ima mnoštvo korisnih zdravstvenih učinaka, nema mnogo nuspojava i nije štetna bolesnicima.<sup>38</sup> U ovoj studiji tri petine ispitanika primaju nadomjesnu terapiju vitaminom D. Uskros spomenutim mehanizmima djelovanja u patogenezi reumatoidne bolesti i osteoporozi, nije pronađen statistički značajan utjecaj vitamina D na DAS28-CRP niti na nalaz denzitometrije. U studiji Khajoei i sur. pokazana je statistički značajna korelacija između koncentracije vitamina D u krvi i DAS28 - smanjenjem koncentracije vitamina D povećala se aktivnost bolesti iskazana pomoću DAS28.<sup>70</sup> Vjerojatno bi se povećanjem uzorka ove studije postigao isti učinak uz provjeru potrebe za korekcijom terapijske doze vitamina D.

U ovoj studiji češći je nalaz osteopenije i osteoporoze na denzitometriji povezan pozitivnim Pearsonovim koeficijentom s tjelesnom masom, a negativnim s tjelesnom visinom. Stoga rezultati pokazuju da je veći indeks tjelesne mase povezan s poremećajem koštane gustoće. U drugim je studijama pokazano da nizak indeks tjelesne mase postaje rizični čimbenik za razvoj osteoporoze te da povećanje tjelesne mase dovodi do jačanja koštanog tkiva.<sup>71</sup>

Veća tjelesna masa u ovoj je studiji pronađena u bolesnika koji su na glukokortikoidnoj terapiji. Primjena GK i tjelesna masa statistički su značajno povezane pozitivnim Pearsonovim korelacijskim koeficijentom što je u skladu drugim studijama o porastu tjelesne mase posljedično djelovanju GK.<sup>71</sup>

Glukokortikoidna terapija u ovoj je studiji rezultirala pozitivnim Pearsonovim koeficijentom korelacije pri razmatranju poremećaja koštane gustoće na denzitometriji. Nedostatak je ove studije nepoznavanje uzročno posljedične veze - ispitanici su promatrani retrospektivno pa nije moguće sa sigurnošću reći je li glukokortikoidna terapija dovela do pogoršanja poremećaja koštane gustoće ili im je glukokortikoidna terapija uvedena na već lošije stanje koštanog tkiva. U dosadašnjim je studijama objašnjeno da niske doze glukokortikoidne terapije u kratkotrajnoj uporabi ne dovode do značajnih promjena gustoće koštanog tkiva u usporedbi s kontrolnom skupinom, ali dugotrajna primjena glukokortikoida dovodi do rizika za razvoj GIOP (glukokortikoidima inducirane osteoporoze).<sup>23, 72</sup>

## **7. Zaključci**

Poremećaji gustoće koštanog tkiva, osteopenija i osteoporoza, česti su komorbiditeti bolesnika koji boluju od RA. Pronađena je statistički značajna korelacija između aktivnosti bolesti i poremećaja koštane gustoće te između aktivnosti bolesti i nastanka prijeloma u ispitanika što je sukladno drugim studijama. Važno je pravovremeno razmotriti postojanje osteoporoze u bolesnika s RA zbog opasnosti nastanka prijeloma. Povećani indeks tjelesne mase u ovoj je studiji povezan s prisutnošću poremećaja koštane gustoće bolesnika s RA što nije sukladno rezultatima svih kliničkih ispitivanja, ali je moguća posljedica glukokortikoidne terapije koja dovodi do povećanja tjelesne mase. U usporedbi različitih terapijskih opcija u zbrinjavanju RA JAKi povezani su s boljim nalazom denzitometrije u usporedbi s biološkom i glukokortikoidnom terapijom, a terapija lijekovima NSAID i csDMARD nije dovela do statistički značajnih rezultata. Nije pronadena statistički značajna poveznica između primjene vitamina D i izmjerene aktivnosti bolesti te poremećaja koštane gustoće. Potrebna su istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se potvrdile ili isključile pronadene poveznice.



## 8. Zahvale

Zahvaljujem doc. dr. sc. Ani Gudelj Gračanin na ukazanom povjerenju i savjetima pri pisanju ovoga rada. Također zahvaljujem i Nikolini Križaić na pomoći u statističkoj obradi podataka.

Najviše bih se zahvalila svojim roditeljima, cijeloj obitelji i dečku na potpori, motivaciji i vjeri u mene kako tijekom pisanja ovog diplomskog rada, tako i tijekom svih šest godina studiranja. Želim zahvaliti i svim svojim prijateljima na podršci i mnogobrojnim druženjima koja su mi uljepšala studiranje, a zahvalila bih i kolegama iz naše studentske sekcije za endokrinologiju i dijabetologiju jer smo zajedno ostvarili divne projekte koji su upotpunili moje studentske dane.

## 9. Literatura

- <sup>1</sup> Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 15. rujan 2001.;358(9285):903–11.
- <sup>2</sup> Turesson C, O Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722.
- <sup>3</sup> Senosi MR, Fathi HM, Baki NMA, Zaki O, Magdy AM, Gheita TA. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: connecting pieces of the puzzle. *Clin Rheumatol.* 2022 May;41(5):1333–42.
- <sup>4</sup> Frazzei G, Van Vollenhoven RF, De Jong BA, Siegelhaar SE, Van Schaardenburg D. Preclinical Autoimmune Disease: a Comparison of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. *Front Immunol.* 2022 Jun 30;13:899372.
- <sup>5</sup> Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 May;41(5):863–77.
- <sup>6</sup> Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992;117:801-6
- <sup>7</sup> Calin A, Elswood J, Klouda PT. Destructive arthritis, rheumatoid factor, and HLA-DR4. Susceptibility versus severity, a case-control study. *Arthritis Rheum.* 1989; 32:1221-5.
- <sup>8</sup> Suzuki A, Yamada R, Chang X, i sur. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34:395-402.
- <sup>9</sup> Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol.* 2004;113:224-30.

- <sup>10</sup> Deane KD. Can rheumatoid arthritis be prevented? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:467-85
- <sup>11</sup> Derksen VFAM, Huizinga TWJ, Van Der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017 Jun;39(4):437–46.
- <sup>12</sup> Volkov M, Van Schie KA, Van Der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunological Reviews*. 2020 Mar;294(1):148–63.
- <sup>13</sup> Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol*. 2021 Jan;22(1):10–8.
- <sup>14</sup> Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857.
- <sup>15</sup> Zhao F, He Y, Zhao Z, He J, Huang H, Ai K, et al. The Notch signaling-regulated angiogenesis in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic potentials. *Front Immunol*. 2023 Oct 26;14:1272133.
- <sup>16</sup> Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. 4.
- <sup>17</sup> Grassi W, Angelis RD, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*. 1998.
- <sup>18</sup> Walsh DA, McWilliams DF. Pain in Rheumatoid Arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Dec;16(6):509–17.
- <sup>19</sup> Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 01. siječanj 2002.;29(1): 62–7.
- <sup>20</sup> Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012 Dec 1;51(suppl 6):vi5–9.

- <sup>21</sup> Nielung L, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Holm CC, Ellegaard K, et al. Validity and Agreement between the 28-Joint Disease Activity Score Based on C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*. 2015 Jan 6;2015:1–6.
- <sup>22</sup> Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Sep 23;12(1):15844.
- <sup>23</sup> Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul;21(7):34.
- <sup>24</sup> Salari N, Darvishi N, Bartina Y, Larti M, Kiaei A, Hemmati M, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Dec;16(1):669.
- <sup>25</sup> Komatsu N, Takayanagi H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis — immune cell–fibroblast–bone interactions. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jul;18(7):415–29.
- <sup>26</sup> Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *JCM*. 2020 Oct 20;9(10):3361.
- <sup>27</sup> Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2012 Nov;32(11):3397–403.
- <sup>28</sup> Ahmad HA, Alemao E, Guo Z, Iannaccone CK, Frits ML, Weinblatt M, et al. Association of Low Bone Mineral Density with Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity and Disease Activity in Established Rheumatoid Arthritis: Findings from a US Observational Cohort. *Adv Ther*. 2018 Feb;35(2):232–42.
- <sup>29</sup> Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, LeBoff MS, Winalski CS, Stedman M, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009 Jun;60(6):1624–31.

- <sup>30</sup> Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 2019 Dec;14(1):203.
- <sup>31</sup> Carpintero P. Complications of hip fractures: A review. *WJO*. 2014;5(4):402.
- <sup>32</sup> Lee C, Joo G, Shin S, Im H, Moon KW. Prediction of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis using machine learning. *Sci Rep*. 2023 Dec 9;13(1):21800.
- <sup>33</sup> Lindner L, Callhoff J, Alten R, Krause A, Ochs W, Zink A, et al. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007–2017. *Rheumatol Int*. 2020 Dec;40(12):2005–12.
- <sup>34</sup> LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct; 33(10):2049–102.
- <sup>35</sup> Cheng TT, Yu SF, Su FM, Chen YC, Su BYJ, Chiu WC, et al. Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX®: a registry study of RA with osteoporosis/fracture. *Arthritis Res Ther*. 2018 Dec;20(1):16.
- <sup>36</sup> Pop TL, Sîrbe C, Bența G, Mititelu A, Grama A. The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. *IJMS*. 2022 Sep 14;23(18):10705.
- <sup>37</sup> Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 2020 Apr 28;12(5):1248.
- <sup>38</sup> Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020 Jan;106(1):58–75.
- <sup>39</sup> Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity—The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Sep 2;15(17):3842.

- <sup>40</sup> Ishikawa LLW, Colavite PM, Fraga-Silva TFDC, Mimura LAN, França TGD, Zorzella-Pezavento SFG, et al. Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2017 Jun;52(3):373–88.
- <sup>41</sup> Zhou Q, Qin S, Zhang J, Zhon L, Pen Z, Xing T. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induces regulatory T cell differentiation by influencing the VDR/PLC- $\gamma$ 1/TGF- $\beta$ 1/pathway. *Molecular Immunology*. 2017 Nov;91:156–64.
- <sup>42</sup> Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Stawczyk-Eder K, Klimczak K, et al. The importance of vitamin D in the pathology of bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Arch Med Sci*.
- <sup>43</sup> Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, Mizoguchi T, Yamamoto Y, Nakamura T, et al. VDR in Osteoblast–Lineage Cells Primarily Mediates Vitamin D Treatment–Induced Increase in Bone Mass by Suppressing Bone Resorption. *J of Bone & Mineral Res*. 2017 Jun;32(6):1297–308.
- <sup>44</sup> Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID–19. *British J Pharmacology*. 2020 Nov;177(21):4899–920.
- <sup>45</sup> Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020 Oct;180:114147.
- <sup>46</sup> Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *ATVB*. 2011 May;31(5):986–1000.
- <sup>47</sup> Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jul;15(S3):S2.
- <sup>48</sup> Das UN. Essential Fatty Acids and Their Metabolites in the Pathobiology of Inflammation and Its Resolution. *Biomolecules*. 2021 Dec 14;11(12):1873.
- <sup>49</sup> Maseda D, Ricciotti E. NSAID–Gut Microbiota Interactions. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 7;11:1153.

- <sup>50</sup> Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2021 Jun 3;12:691480.
- <sup>51</sup> Laurent MR, Goemaere S, Verroken C, Bergmann P, Body JJ, Bruyère O, et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front Endocrinol*. 2022 Jun 9;13:908727.
- <sup>52</sup> Frank F, Ortlund EA, Liu X. Structural insights into glucocorticoid receptor function. *Biochemical Society Transactions*. 2021 Nov 1;49(5):2333–43.
- <sup>53</sup> Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011 Mar;335(1):2–13.
- <sup>54</sup> Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. *Front Immunol*. 2021 Aug 12;12:708186.
- <sup>55</sup> Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of Bone Loss with Risedronate in Glucocorticoid-Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Osteoporosis International*. 2000 May 1;11(4):331–7.
- <sup>56</sup> Wang Y, Zhao R, Gu Z, Dong C, Guo G, Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2020 Aug; 31(8):1401–9.
- <sup>57</sup> Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. *Inflamm Regener*. 2020 Dec;40(1):20.
- <sup>58</sup> Destiani DP, Naja S, Dewi S, Rahmadi AR, Sulaiman SAS, Abdulah R. Efficacy of methotrexate in reducing the risk of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2021 May;32(5):805–16.
- <sup>59</sup> Friedman, Benjamin, and Bruce Cronstein. Methotrexate Mechanism in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 May 86(3): 301–7.

- <sup>60</sup> Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, Soldano S. The Role of M1/M2 Macrophage Polarization in Rheumatoid Arthritis Synovitis. *Front Immunol*. 2022 May 19;13:867260.
- <sup>61</sup> Azadeh H. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and bone turnover biomarkers. *Int J of Rheum Dis*. 2023 Mar;26(3):437–45.
- <sup>62</sup> Raterman HG, Lems WF. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging*. 2019 Dec; 36(12):1061–72.
- <sup>63</sup> Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003 Oct 20;22(47):7359–68.
- <sup>64</sup> Benucci M, Bernardini P, Coccia C, De Luca R, Levani J, Economou A, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2023 Apr;22(4): 103276.
- <sup>65</sup> Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *JIR*. 2020 Sep;Volume 13:519–31.
- <sup>66</sup> Takahashi K, Setoguchi T, Tawaratsumida H, Arishima Y, Tominaga H, Ishidou Y, et al. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Dec;16(1):269.
- <sup>67</sup> Rogers M, Bonello S, Micallef Z, Cassar PJ. OSTEOPOROSIS AND METABOLIC BONE DISEASEE38. OSTEOPOROSIS SCREENING AND PREDICTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Rheumatology*. 2017 Apr 1;56(suppl\_2):kex063.037.
- <sup>68</sup> Chen MH, Yu SF, Chen JF, Chen WS, Liou TL, Chou CT, et al. Different Effects of Biologics on Systemic Bone Loss Protection in Rheumatoid Arthritis: An Interim Analysis of a Three-Year Longitudinal Cohort Study. *Front Immunol*. 2021 Dec 20;12:783030.



<sup>69</sup> Janković T, Mikov M, Zvekić Svorcan J, Minaković I, Mikov J, Bošković K, et al. Changes in Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis during Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *JCM*. 2023 Feb 28;12(5):1901.

<sup>70</sup> Khajoei S, Hassaninevisi M, Kianmehr N, Seif F, Khoshmirsafa M, Shekarabi M, et al. Serum levels of adiponectin and vitamin D correlate with activity of Rheumatoid Arthritis. *Mol Biol Rep*. 2019 Apr;46(2):2505–12.

<sup>71</sup> Chu Y ran, Xu Y chen, Ma L li, Wang J xiong, Zong H xiang, Tong W qiu, et al. Skeletal muscle index together with body mass index is associated with secondary osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res*. 2024 Jan 20;29(1):61.

<sup>72</sup> Maushart CI, Sun W, Othman A, Ghosh A, Senn JR, Fischer JGW, et al. Effect of high-dose glucocorticoid treatment on human brown adipose tissue activity: a randomised, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial in healthy men. *eBioMedicine*. 2023 Oct;96:104771.

## 10. Životopis

Rođena sam 02. 01. 2000. u Slavonskom Brodu. U Zagrebu sam završila Osnovnu školu Ivana Meštrovića i osnovnu glazbenu školu - smjer klavir. Zatim sam upisala prirodoslovno-matematički smjer u V. gimnaziji. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na županijskom natjecanju iz hrvatskoga jezika. Medicinski sam fakultet upisala 2018. godine.

Na četvrtoj sam godini studija nagrađena Dekanovom nagradom za najbolju studenticu 2021./2022. godine.

Radila sam kao demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju 2021./2022., na Katedri za patofiziologiju 2022./2023. te na Katedri za pedijatriju na Zavodu za endokrinologiju i dijabetologiju KBC-a Zagreb 2023./2024. godine.

Osnivačica sam i predsjednica *Studentske sekcije za endokrinologiju i dijabetologiju* Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u sklopu koje sam organizirala dvije javnozdravstvene akcije povodom Hrvatskog dana šećerne bolesti u suradnji sa Zagrebačkim dijabetičkim društvom u svibnju 2023. i svibnju 2024. godine.

Voditeljica sam projekta *Hodanje i osjet uz studentski posjet* koji se održavao od siječnja do ožujka 2024. godine u Domu za starije osobe Centar u suradnji s Kineziološkim fakultetom Sveučilišta u Zagrebu kojeg sam prezentirala na *Zajedničkom proljetnom simpoziju HDED HLZ i HDD* u Trakošćanu u lipnju 2024. godine.

U ožujku 2024. godine aktivno sam sudjelovala na *Kongresu hitne medicine* Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (*HitRi*) na kojemu sam dobila nagradu znanstvenog odbora za najbolju prezentaciju postera *From Prolactinoma to Coma*.

Organizirala sam simpozij *Abeceda hepatitisa* (svibanj 2023.) i *Simpozij o sindromu policističnih jajnika i endometriozi* (ožujak 2024.). Organizirala sam radionicu *Hormones gone wild* u sklopu međunarodnog studentskog kongresa *CROatian Student Summit* (travanj 2024.) i radionicu o inzulinskoj terapiji na simpoziju *GušteRAK* (svibanj 2024.). Sudjelovala sam u provođenju projekta *Kap dobrote u vaše živote* u sklopu Studentske sekcije za psihijatriju (prosinao 2022.). Pasivno sam sudjelovala na studentskom kongresu *CROSS-19* u travnju 2023. godine, na stručnom skupu o GIOP u rujnu 2023. i na endokrinološkom simpoziju *How do I?* u prosincu 2023. godine. Članica sam udruge *CroMSIC (Croatian Medical Student' International Committee)*.

Aktivno se koristim engleskim jezikom, poznajem njemački jezik (B1) i osnove španjolskoga jezika.

Posjedujem vozačku dozvolu B kategorije.