

Osteoporoza i ankilozantni spondilitis

Andrić, Amalija

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:105:439637>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-30**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Amalija Andreić

Osteoporoza i ankilozantni spondilitis

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić, dr. med.; i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

ANA – antinuklearna antitijela

Anti-CCP – antitijela na ciklički citrulinski peptid

AS – ankilozantni spondilitis

ASAS – engl. Assessment of SpondyloArthritis International Society

BASDAI – engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI – engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BMD – engl. bone mineral density

BMP – bone morphogenetic protein

CRP – C – reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

ERAP – aminopeptidaza endoplazmatskog retikuluma

EULAR – engl. European League Against Rheumatism

FDA – engl. Food and Drug Administration

HLA – humani leukocitni antigen

IL - interleukin

ITM – indeks tjelesne mase

M-CSF – kolonijalni stimulirajući faktor makrofaga

MRI – magnetska rezonancija

MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija

NSAID – engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs

OP – osteoporoza

RA – reumatoidni artritis

RANK – engl. receptor activator of nuclear factor kappa B

RANKL – engl. receptor activator of nuclear factor kappa B ligand

RF- reumatoidni faktor

RTG - rendgen

SD – standardna devijacija

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

TBC - tuberkuloza

TNF – čimbenik tumorske nekroze

VF – vertebralne frakture

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
2. OSTEOPOROZA.....	2
2.1. Epidemiologija i rizični čimbenici za OP.....	2
2.2. Klinička slika i dijagnostika OP.....	3
3. ANKILOZANTNI SPONDILITIS.....	5
3.1. Patofiziologija AS-a.....	6
3.2. Klinička slika AS-a.....	6
3.3. Dijagnostički kriteriji.....	7
3.4. Liječenje.....	9
3.5. Osteoporozu u bolesnika s AS-om.....	10
3.6. Mehanizmi nastanka OP u AS.....	11
3.7. Dijagnostika OP u bolesnika s AS-om.....	12
3.8. Prijelomi u AS.....	13
4. LIJEČENJE OSTEOPOROZE U BOLESNIKA SA AS-OM.....	14
4.1. Vitamin D.....	14
4.2. Kalcij.....	15
4.3. Inhibitori TNF- α	15
4.4. Bisfosfonati.....	16
5. ZAKLJUČAK.....	18
ZAHVALE.....	19
LITERATURA.....	20

ŽIVOTOPIS.....	25
----------------	----

SAŽETAK

Osteoporoza i ankilozantni spondilitis

Amalija Andreić

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju koju također prati smanjena gustoća kostiju. Najčešće se javlja u starijoj populaciji i to obično kod žena u postmenopauzi, te kao komplikacija drugih koštanih ili izvanškoštanih bolesti. Često dovodi do osteoporotičnih prijeloma koji nastaju već pri maloj ili neznatnoj traumi. Ankilozantni spondilitis (AS) je kronična upalna bolest s tendencijom progresije. Zahvaća aksijalni skelet, i to posebice kralješke i sakroilijakalne zglobove. U općoj populaciji njena prevalencija iznosi oko 0,2%, te se češće javlja kod muškaraca mlađe dobi. Pokazuje jaku povezanost s HLA-B27 antigenom. Kronična upala zajedno s brojnim upalnim citokinima dovodi do oštećenja mikroarhitekture kostiju. Time se smanjuje mineralna gustoća kosti i povećava rizik za pojavu osteoporoze, koja je i jedna od komplikacija AS-a. Ako se osteoporoza javi u bolesnika s AS-om, dolazi to dodatnog povećavanja rizika za prijelome. Međutim, za razliku od osteoporotičnih prijeloma u postmenopauzi, ovi prijelomi češće zahvaćaju vratnu kralježnicu uz jače izraženu kliničku sliku, a mogu dovesti i do neuroloških ispada. Najvažniji rizični čimbenici koji pogoduju razvoju osteoporoze u AS bolesnika su kronična upala (posebno važni proupalni citokini TNF- α , IL-1 i IL-6) koja stimulira razgradnju kosti te smanjena tjelesna aktivnost zbog ankiloze kralježaka. Prijelomi su razlog povećanog mortaliteta u usporedbi s zdravom populacijom, a liječe se imobilizacijom ili kirurški. Dijagnoza prijeloma je otežana jer se oni na RTG-u zbog obilja osteofita često teško uočavaju, tako da je glavna dijagnostička metoda CT.

Ključne riječi: ankilozantni spondilitis, osteoporoza, prijelomi kralježnice, osteofiti, koštana gustoća

SUMMARY

Osteoporosis and ankylosing spondylitis

Amalija Andreić

Osteoporosis is a metabolic bone disease that is also accompanied by reduced bone density. It most often occurs in the elderly population, frequently in postmenopausal women, and as a complication of other bone or extra-osseous diseases. Osteoporosis often causes osteoporotic fractures that occur even with mild or minor trauma. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease with a tendency to progression. It affects the axial skeleton, especially the vertebral and sacroiliac joints. In the general population, its prevalence is about 0.2%, and it occurs more often in younger men. It shows a strong association with the HLA-B27 antigen. Chronic inflammation associated with numerous inflammatory cytokines lead to bone microarchitecture damage. This reduces bone mineral density and increases the risk of osteoporosis, the latter being one of the complications of AS. If osteoporosis occurs in patients with AS, it further increases the risk of fractures. However, unlike postmenopausal osteoporotic fractures, these fractures more often affect the cervical spine with more pronounced symptoms, and can also lead to neurological dysfunction. The most important risk factors favoring the development of osteoporosis in AS patients are chronic inflammation (especially important pro-inflammatory cytokines TNF-alpha, IL-1, and IL-6) which stimulate bone breakdown, and reduced physical activity due to vertebral ankylosis. Fractures are the cause of increased mortality compared to the healthy population, and are treated with immobilization or surgery. The diagnosis of fractures is difficult because they are hard to identify on X-ray, due to the abundance of osteophytes. Hence, CT is the method of choice.

Key words: ankylosing spondylitis, osteoporosis, vertebral fractures, osteophytes, bone density

1. UVOD

Ankilozni spondilitis spada u aksijalne spondilitise i obično počinje rano u tridesetim godinama. Više zahvaća muški spol, te je dokazana genetska povezanost s HLA-B27 iako patogeneza još nije potpuno jasna. Glavni mehanizam nastanka je međudjelovanje upale i stvaranje nove kosti pri čemu glavnu ulogu imaju citokini TNF- α i interleukin 17.(23) Predilekcijsko mjesto upale je aksijalni skelet ali se simptomi također javljaju i na periferiji i ekstra- muskularno. Glavni i rani simptom je kronična bol u kralježnici. (24) Za dijagnostiku je najvažniji MRI.(23) Prva linija liječenja su nesteroidni upalni lijekovi (NSAID-eng. nonsteroidal antiinflammatory drugs) te uz njih provođenje fizioterapije. Druga linija su inhibitori interleukina i TNF- α , a u zadnje vrijeme su se i inhibitori Janus kinaze pokazali vrlo djelotvornima u smanjenju simptoma ove bolesti.(24)

Osteoporoza je kronična i progresivna bolest koja zahvaća kosti. Dovodi do smanjenja mineralne gustoće kostiju (BMD-bone mineral density) i time povećava rizik za frakture. Prevalencija osteoporoze se u posljednjem desetljeću značajno povećala sa 9,4% na 12,6% u osoba starijih od 50 godina. Čak 27% žena iznad 65 godina ima osteoporozu. U tih osoba dolazi do poremećaja u ravnoteži između stvaranja i resorpcije kosti. Najčešće posljedice osteoporoze su frakture i to najčešće u području kralježnice, proksimalnog femura (kuk) i zapešće. U liječenju se koriste lijekovi, različite vježbe i suplementi, te se također potiče zdrav način života i promijena životnih navika kao smanjenje pušenja i konzumacije alkohola. (28)

2. OSTEOPOROZA

Osteoporoz (OS) je metabolička bolest kostiju kod koje dolazi do promjene mikroarhitekture kostiju. Predstavlja ujedno i najčešću metaboličku bolest kostiju.(13,17) Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (SZO) osteoporozu karakterizira smanjenje koštane mase koja je manja od 2,5 standardne devijacije od one u zdravih i mladih osoba istog spola. Nadalje, dolazi do poremećaja mikroarhitekture kostiju, što za posljedicu ima povećanu krhkost i lomljivost kosti.(13) Fiziološki, koštana masa se povećava te doseže vrhunac između 20te i 45te godine, a nakon toga opada.(17) Smanjena mineralna gustoća kostiju koja se viđa kod osteoporoze, uzrok je povećanog rizika za prijelom već na neznatnu traumu. Prijelomi se mogu pojaviti na bilo kojoj kosti, ali najčešće su u području kralježnice, kuka i podlaktica. (17) Također, u osteoporozu se manje stvara nova kost u odnosu na razgrađenu kost.(13)

2.1. Epidemiologija i rizični čimbenici za OP

Od osteoporoze uglavnom obolijevaju osobe starije životne dobi, češće ženskoga spola.(13) Prema kriterijima SZO, T-score $\leq - 2,5$, procjenjuje se da kod bijele rase 70% starijih od 80 godina i 15% starijih od 50 godina ima osteoporozu. U SAD-u čak 10,3% ukupnog stanovništva boluje od OP. Učestalost je veća u azijskim zemljama, gdje do 30% stanovništva ima OS. U Hrvatskoj je broj oboljelih u stalnom porastu, vjerojatno zbog veće dostupnosti i poboljšanja dijagnostičkih postupaka. OP je potvrđena u Hrvatskoj u 38,6% ispitanika jedne studije, od kojih su preko 90% bile žene.(49) Čimbenici rizika su brojni. Najvažniji su starija životna dob, ženski spol, bijela rasa, dugotrajna imobilizacija kao i produžena upotreba kortikosteroida. Postoje i čimbenici koji povećavaju rizik u postmenopauzi. Tu možemo ubrojiti smanjen unos kalcija, pušenje i prekomjerna konzumacija alkohola. Nekoliko

istraživanja dokazalo je da taj manjak i kod muškaraca može uzrokovati osteoporozu. Značajni su i faktori koji smanjuju rizik za obolijevanje, a to su unos vitamina D i njegovih metabolita, fizička aktivnost, trudnoća i dojenje.(48) Osteoporozu možemo podijeliti na idiopatsku, sekundarnu, uzrokovanu glukokortikoidima i osteoporozu povezanu s trudnoćom. (17). Kod idiopatske je uzrok nepoznat. Javlja se uglavnom kod žena u menopauzi zbog manjka estrogena. Manjak estrogena uzrokuje pojačanu stvaranje upalnih citokina IL-6,IL-1 i TNF- α koji potiču aktivnost osteoklasta.(13) Ovaj oblik osteoporoze je u porastu i kod muškog spola, jer je i u njih ženski spolni hormon estrogen važan za očuvanje gustoće kostiju. (25) Sekundarna osteoporoza se javlja u sklopu drugih bolesti ili stanja, kao što su hipertiroidizam, hiperkorticizam, hiperparatireoidizam, prekomjerno korištenje alkohola i imobilizacija.(26) Također može nastati i zbog uzimanja lijekova, prvenstveno glukokortikoida. Osteoporoza povezana s glukokortikoidima se javlja i kod osoba sa upalnim bolestima sistemske prirode jer glukokortikoidi potiču apoptozu osteoblasta, (17) stanica koje su bitne za izgradnju kosti.(8) Sekundarna osteoporoza je česta kod muških osoba. (17) Osteoporoza u trudnoći je najrjeđi oblik, te joj je točan uzrok nepoznat, ali novije studije upućuju da bi važnu ulogu mogli igrati geni.(17,27)

2.2. Klinička slika i dijagnostika OP

Osteoporoza najčešće nema nikakvih simptoma dok se ne dogodi prijelom. Od rijetkih simptoma mogu se javiti akutna bol u leđima pri saginjanju ili ustajanju. Takva bol je zapravo odraz kompresijske frakture. Bol se pojačava u sjedećem i stajaćem položaju te kašljanjem ili kihanjem, a umanjuje ju ležanje. Kompresije kralježaka uglavnom dovode do kifoze torakalne kralježnice i gubitka na visini. Vrlo rijetko ove kompresije kralježaka mogu dovesti i do pritiska na kralježničnu moždinu te time i do neuroloških ispada. Osim kralježnice prijelomi

se mogu javiti i u femuru ili distalnom radijusu. Posljedice prijeloma femura su vrlo opasne i mogu dovesti do pneumonije, duboke venske tromboze i masne embolije.(26) U dijagnostici osteoporoze se koristi denzitometrija kralježnice i kuka. Denzitometrija je dostupna, brza, i neinvazivna pretraga s minimalnom dozom zračenja i visokom preciznošću. To je referentna metoda za određivanje mineralne gustoće kostiju, te predstavlja zlatni standard za temeljnu dijagnozu osteoporoze, za odluku o njezinom liječenju i praćenju učinka terapije. Njezina vrijednost se uspoređuje sa vrijednostima zdravih osoba te se prikazuje kao T-score (T-vrijednost), a izražava u standardnim devijacijama (SD). Dokazano je da svako smanjenje mineralne gustoće kostiju za standardnu devijaciju povećava rizik od prijeloma za 1,5–2,5 puta.(30) Denzitometrija se preporuča svim osobama starijim od 50 godina, te mlađim osobama sa rizičnim čimbenicima kao što su dugogodišnja terapija glukokortikoidima, prijelomi nakon manjih traumi ili menopauza.(10,17) Liječenje osteoporoze se sastoji od farmakoloških i nefarmakoloških postupaka. Od nefarmakoloških postupaka najznačajniji su unos vitamina D i kalcija prehranom, fizička aktivnost i prestanak pušenja. U farmakološkoj terapiji koriste se bisfosfonati, monoklonalna protutijela kao što je denosumab, vitamin D i kalcij, raloksifen, hormonsko nadomjesno liječenje itd. Kod nekih bolesnika potrebno je i kirurško liječenje kako bi se reducirala mogućnost prijeloma ili stabilizirali već postojeći prijelomi.(17)

3. ANKILOZANTNI SPONDILITIS

Ankilozantni spondilitis (AS) je progresivna, kronična upalna bolest koja primarno zahvaća sakroilijakalne zglobove i kralježnicu,(19) a ubraja se u skupinu bolesti koje se nazivaju seronegativni spondiloartritis. Počinje kao upalne promijene kosti što rezultira stvaranjem nove kosti. Više od 90% pacijenata s AS-om ima pozitivan HLA B-27 antigen.(17,18) Bolest se uglavnom javlja kod mladih muškaraca. Omjer pojavnosti bolesti između muškaraca i žena je 3:1, a ukupna prevalencija bolesti u općoj populaciji je 0,5%. Točan mehanizam i uzrok nastanka nisu poznati, ali mnoga istraživanja upućuju na usku povezanost okolišnih i genskih čimbenika.(17,18) U genskoj podlozi osim HLA B-27 važnu ulogu ima i promijena u ERAP-1 (aminopeptidaza 1 endoplazmatskog retikuluma). Ona siječe peptide koji se ugrađuju u HLA razreda 1 na optimalnu duljinu. Promijene u ERAP-1 povećavaju rizik za obolijevanje od AS-a samo u osoba s HLA B-27. Brojna istraživanja upućuju i na disregulaciju u različitim citokinima kao IL-17A i IL-27 kao jedan od čimbenika bitnih za etiologiju bolesti.(20) Smatra se da i crijevna mikrobiota putem oštećene mukoze i submukoze potiče dendritičke stanice, limfocite T, neutrofile i mastocite na pojačano lučenje različitih citokina.(18) Bolest zahvaća strukture aksijalnog skeleta i to intervertebralne diskove, sakroilijakalne zglobove i kostovertebralne zglobove. Rjeđe može zahvatiti kukove, koljena i rameni zglob, dok male zglobove šake i stopala uglavnom ne zahvaća.(18) Simptomi koji se javljaju su bol i ukočenost u donjem dijelu kralježnice, koja je najizraženija ujutro nakon buđenja te prolazi razgibavanjem. Ankiloza se razvija nakon dugogodišnje bolesti, te može dovest do kifoze i fleksijske kontrakture u koljenima i kukovima, a time i do onesposobljenosti bolesnika. (17,18) Često se javljaju i izvanzglobni simptomi kao što su umor, uveitis, anemija, prostatitis i uretritis.(17) Dijagnozu možemo postaviti na temelju anamneze, kliničke slike, laboratorijskih nalaza i različitih slikovnih metoda. Od slikovnih metoda korisne su RTG, CT

i MRI. U laboratorijskim nalazima se može uočiti ubrzana sedimentacija eritrocita i anemija kronične bolesti. U ranoj fazi bolesti koštane promijene se uočavaju tek na MRI kao entezitisi. U kasnijoj fazi bolesti kad već nastupe skleroza i ankiloza na RTG-u se uočava kralježnica u obliku bambusova štapa, zbog okoštavanja kralješaka. Za dijagnozu se koriste ASAS kriteriji (eng. The assessment of Spondiloarthritis International Society) iz 2009. godine.(17,18)

3.1. Patofiziologija AS-a

Smatra se da se bolest razvija u osoba s genetskom predispozicijom pod utjecajem okolišnih čimbenika na imunološki sustav. Najvažniji gen za razvoj bolesti je HLA-B27. U Europi je više od 90% pacijenata sa AS-om pozitivno na HLA-B27.(17) Među ostalim genima važnim za razvoj AS tu se ističe ERAP1 (endopeptidaza u endoplazmatskom retikulumu). Prema istraživanjima na populaciji sa AS u Iranu i Sardiniji pokazano je da i taj gen bi mogao igrati važnu ulogu u pospješenu nastanka bolesti zajedno sa HLA-B27.(32,33) Postoji i sve više dokaza da AS nastaje zbog poremećenog odgovora imunološkog sustava sluznice crijeva na crijevni mikrobiom, u tome važnu ulogu imaju Th17 limfociti. Dokazano je da bakterija *Klebsiella aerogenes* u stolici u osoba s AS-om može pogoršati simptome bolesti, pogotovo očne i zglobne simptome. U genetički osjetljivih osoba bakterije u crijevu aktiviraju makrofage i dendritičke stanice u submukozi crijeva, koje zatim luče različite upalne citokine kao što su IL-23, IL-12, TNf- α , čime se potiče upala i nastanak sakroileitisa i entezitisa.(17)

3.2. Klinička slika AS-a

Bolest napreduje sporo i tegobe se postupno razvijaju. Bolest obično zahvaća kralježnicu ali promjene se mogu pojaviti i na tetivama i njihovim hvatištima (entezama). Smatra se da je

najraniji prepoznatljiv znak AS-a entezitis, tj upala hvatišta tetiva za kost. Dok pak neki smatraju da bolest započinje u crijevu.(45)

Od kliničkih znakova obično se javlja bol te zakočenost u leđima, pri čemu je bol najjača pred jutro ili prilikom mirovanja, a tjelovježbom se smanjuje. Hladnoća pogoršava tegobe. Kako bolest napreduje dolazi do smanjenog opsega kretnji i pogrbljenosti, uglavnom torakalne kifoze ili lumbalne lordoze. Može doći i do zahvaćanja enteza ili velikih zglobova kao kuk, koljeno, nožni zglobovi i ramena.(31, 17, 18) Entezitisi se očituju kao bolovi u području hvatišta rebara za sternum i kralježnicu, bolovi u ramenima i cervikalnoj kralješnici. Neki pacijenti mogu razviti tako tešku kifozu pri čemu ne mogu normalno gledati prema naprijed. Moguć je nastanak kontrakture u kukovima i koljenima što otežava hod, a na kraju nastupa ankiloza cijele kralješnice. Ako nastanu deformacije prsnog koša može nastupiti otežano disanje. Moguć je nastanak i sekundarna osteoporoza trupova kralježaka, što dovodi do povećanog rizika od prijeloma kralježnice.(17) Rizični čimbenici za niski BMD su brojni: pušenje, aktivna bolest, manjak vitamina D, niski ITM, liječenje glukokortikoidima te liječenje blokatorima TNF- α .(4) Umor je također često prisutan u ovih bolesnika. Od ostalih rjeđih i izvanzglobnih simptoma najčešće se javlja uveitis, a ostali simptomi kao što su srčane smetnje, plućna fibroza, amiloidoza, te mnogo rjeđe IgA nefropatija.(17) Zahvaljujući napredovanju farmakološke terapije, većina bolesnika s AS-om može imati dobru kvalitetu života i nastaviti raditi.(17)

3.3 Dijagnostički kriteriji

Sumnja na bolest se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda, te laboratorijskih i radioloških nalaza. U sklopu anamneze i kliničkog pregleda, moguće je uočiti postupan

početak križobolje prije 45. godine i smanjenu pokretljivost kralješnice, što pobuđuje sumnju na AS. Laboratorijski nalazi pokazuju povišen CRP, ubranu sedimentaciju, normocitnu anemiju, pozitivnost na HLA-B27, i negativna autoprotutijela (RF, anti-CCP i ANA). Početne promjene poput entezitisa mogu se uočiti samo na MRI, dok se na RTG snimkama na početku bolesti uočava proširenje zglobnih prostora te skleroza, a u kasnijim fazama bolesti dolazi do suženja zglobnog prostora i ankiloze. U uznapredovaloj fazi kralježnica je okoštala i na snimkama ima izgled bambusovog štapa.(17,18)

Za dijagnozu koriste se ASAS kriteriji (Tablica 1). Osnovni kriterij je postojanje bolova u leđima u trajanju duljem od tri mjeseca kod osoba mlađih od 45 godina. Za definitivnu dijagnozu trebaju biti ispunjeni ASAS kriteriji koji objedinjuju simptome i slikovnu dijagnostiku kao dokaz o AS.(17,18) Daljnje kriterije možemo podijeliti na primarne i sekundarne. Dijagnoza se postavlja ako se dokaže sakroileitis na MR-u (ili na RTG-u) uz jedan ili više sekundarnih simptoma. Također, dijagnoza se može postaviti dokazivanjem pozitivnog HLA-B27 antigena uz jedan ili više sekundarnih kriterija.(18)

Tablica 1. ASAS kriteriji za ankilozantni spondilitis. (tablica preuzeta iz Interna medicina, Mihić D, Mirat J, Včev A, Osijek, 2021.)

Ulazni kriteriji	Bol u leđima u trajanju > 3 mjeseca i dob < 45 godina
Primarni kriteriji	Sakroileitis dokazan na MRI ili RTG, HLA – B27 pozitivan
Sekundarni kriteriji	Bol u leđima, artritis, entezitis, uveitis, Crohn, dobar odgovor na NSAID, povišen CRP

3.4. Liječenje

Cilj liječenja je što dulje zadržati pokretljivost kralježnice i ostalih zglobova, smanjiti bol i ukočenost, te spriječiti razvoj deformacija i prijeloma.(17) Liječenje se sastoji od farmakoloških i nefarmakoloških metoda.(35)

U farmakološke metode spada korištenje lijekova iz skupine NSAID, inhibitori TNF- α , metotreksat, inhibitori interleukina i inhibitori janus kinaza.(34) Nefarmakološke metode su fizička aktivnost i vježbanje.(18,35) Korištenje lijekova iz skupine NSAID su prva linija liječenja, jer usporavaju tijek bolesti i ublažuju simptome bolesti.(18,35) Za pacijente koji nisu dobro reagirali na NSAID se koriste inhibitori TNF- α kao druga linija liječenja. Većinom su to etanercept, adalimumab ili infliksimab.(17,18) Obično se koriste kao monoterapija, ali mogu se koristiti zajedno s metotreksatom jer im to povećava učinkovitost. (17) Od inhibitora interleukina može se koristiti secukinumab, koji inhibira IL-17. Primijenjuje se subkutano te već nakon nekoliko tjedana primjene reducira znakove i simptome bolesti. Međutim njegova uporaba povećava rizik od infekcija i bolesti pogotovo kandidate, neutropenije i Crohn-ove bolesti.(38)

Prema ASAS/EULAR smjernicama fizička aktivnost (nefarmakološka metoda terapije) poboljšava kvalitetu života ovih pacijenata. Najučinkovitije su kardiorespiratorne vježbe, jačanje mišićne snage, fleksibilnosti i neuromotorike.(35)

3.5. Osteoporozna u bolesnika s AS-om

Jedna od komplikacija AS-a koja zahvaća kost je generalizirana osteoporozna.(3) Rizikni faktori za razvoj osteoporoze u bolesnika su: dugo trajanje bolesti, niski ITM, nizak hemoglobin, povišeni upalni parametri poput CRP-a, i menopauza kod pacijenata ženskog spola. Pušenje, konzumacija alkohola te istovremeno prisutne druge upale kao uveitis ili artritis nisu povezani s povećanim rizikom za osteoporozu.(6) Osteoporozna se može javiti kod bolesnika sa dugogodišnjom bolesti, ali i kod mlađih od 40 godina kod kojih bolest još nije tako uznapredovala.(7)

Brojna istraživanja proučavala su prevalenciju osteoporoze u bolesnika s AS-om mjereći mineralnu gustoću kostiju. Istraživanje rađeno u Izraelu između 2002. i 2018. pokazalo je da je veća prevalencija osteoporoze u osoba koje boluju od AS-a nego u zdravoj populaciji, te se u oboljelih osoba ona javila i u ranijoj životnoj dobi.(7) Prevalencija osteoporoze u osoba s AS-om se obično kreće između 19 do 61%. Ovaj veliki raspon nastaje zbog poteškoća u mjerenju gustoće kostiju kralježnice zbog skleroze kralježaka, kalcifikacije ligamenata i nastanka sindesmofita, te se mjerenjem često dobije lažno povećana gustoća kralježaka. Novija istraživanja na ispitanicima iz zapadne Švedske pokazuju da 21% bolesnika ima osteoporozu, a od njih je 12% imalo i frakturu kralježnice. Istraživanje iz Maroka pokazalo je da je u njihovih bolesnika prevalencija 25%, te ih oko 19% imalo i prijelom kralježaka. Drugo istraživanje na osobama koje kraće vrijeme boluju od AS-a pokazuje da ih 13-16% ima osteoporozu iako im bolest traje kraće od 10 godina.(3)

Teško je utvrditi frakture kralježnice koje proizlaze iz osteoporozе.(3) S obzirom da od bolesti uglavnom obolijevaju mlađe osobe u drugom i trećem desetljeću života, populacija u kojoj se osteoporozа inače ne očekuje, obično se dijagnosticira tek kada nastupi prijelom.(3) Prijelomi nastaju najčešće u području vratne kralježnice, kao posljedica male traume. Zbog kifotične deformacije bolesnici su osjetljivi na ekstenzijske pokrete, te su ti prijelomi uglavnom hiperekstenzijske prirode. Prijelomi mogu dovesti do neuroloških ispada jer su vrlo nestabilni. (4) Prateći simptomi kao bol u vratu ili leđima su i klasični simptomi AS-a, pa se zbog toga prijelomi kasnije otkriju ili uopće ne prepoznaju.(3,4) Za sada ne postoji screening na osteoporozu u AS bolesnika.(3) Dijagnoza smanjene gustoće kostiju kralježnice može biti otežana zbog stvaranja nove kosti.(6) Također, denzitometrija ima svojih ograničenja,(39) te može pokazati lažno visoku gustoću kostiju lumbalne kralježnice kod osoba sa sklerozom i sindesmofitima(3). U takvim slučajevima može se u obzir uzeti gustoća kostiju kuka. Kod denzitometrije lumbalne kralježnice i kuka najbolje je koristiti anteroposteriornu i lateralnu projekciju.(3)

3.6. Mehanizmi nastanka OP u AS

Kost je dinamični organ koji se cijeli život pregrađuje.(8,10) Taj proces je važan jer se tako kost prilagođuje djelovanju sila tlaka i vlaka.(10) Glavne koštane stanice u tom procesu su osteoblasti i osteoklasti te brojni hormoni, citokini i metabolički čimbenici.(10) Osteoblasti nastaju diferencijacijom iz mezenhimalnih stanica. U njihovoj signalizaciji bitni su koštani morfogenetski proteini (bone morphogenetic proteins – BMPs), paratireoidni hormon i Wnt proteini.(3) Osteoklasti nastaju diferencijacijom iz monocita-makrofaga te oni razgrađuju kost. Osteoblasti na svojoj površini imaju RANKL, dok osteoklasti na površini imaju RANK receptor.(3) Interakcija RANK i RANKL dovodi do aktivacije osteoklasta i njihovog

produljenog života.(3) Osteoprotegerin koji proizvode osteoblasti, koči interakciju RANK i RANKL.(9) Međutim TNF- α i IL-6, koji se pojačano stvaraju u upali, inhibiraju osteoblaste. Tako upalni citokini u AS koče funkciju osteoblaste te se to smatra važnim u razvoju generalizirane osteoporoze.(3) To sve dovodi do poremećaja regulacije u stvaranju nove kosti, te se ona pojačano stvara na rubovima kralježaka (sindesmofiti), entezama i rubovima zglobova.(3) Dolazi i do gubitka kosti i nastanka koštanih erozija.(4) Ubrzana koštana pregradnja dovodi do osteoporoze. Već u ranom stadiju bolesti osteoporoza zahvaća kralježnicu, dok kod dužeg trajanja bolesti češće zahvaća kuk.(4) Ako upala zahvati zglobove koji povezuju kralježnicu i rebra, može se smanjit sposobnost širenja prsnog koša. U tom slučaju mogu se razviti problemi s disanjem posebno ograničenost dubokog udaha. Rjeđe se mogu javiti i kašalj, dispneja i hemoptiza.(36) Kvaliteta života može biti smanjena te to možemo procijeniti pomoću raznih upitnika kao npr. BASFI (engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Pacijent sam ispunjava indeks, a najvažnije je da je indeks dovoljno pouzdan i osjetljiv.(37) Upitnik se sastoji od 10 pitanja. Prvih 8 pitanja odnose se na ograničenja u ciljanim svakodnevnim aktivnostima, a zadnja dva na ograničenja u ukupnoj svakodnevnoj aktivnosti. Pitanja se odnose na aktivnosti koje su bolesnici obavljali tokom prethodnog mjeseca. Još jedan indeks je BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) indeks koji mjeri aktivnost bolesti. Sastoji se od 6 pitanja o simptomima bolesti, kao što su umor, bol u kralježnici, otečeni i bolni zglobovi, te jutarnja ukočenost. Koristi se i zglobni indeks koji služi za utvrđivanje broja bolnih zglobova.(50)

3.7. Dijagnostika OP u bolesnika sa AS-om

Zbog skleroze i nastanka sindezmfita kod pacijenata s dugogodisnjim AS-om denzitometrija može dati lažno visok BMD kralježnice. U tom slučaju se može koristiti denzitometrija kuka,

jer je i ona dobar prediktor frakture kralježnice.(3) Denzitometrijom se dobije T i Z skor. T skor uspoređuje rezultate gustoće kostiju s onima od zdrave 30-godišnje osobe, dok Z skor uspoređuje te rezultate s zdravom osobom iste dobi, spola i tjelesne konstitucije.(40) Zbog toga je Z skor mnogo pogodniji za dijagnosticiranje sekundarne osteoporoze, dok T skor može ukazat na osteopeniju.(41)

3.8. Prijelomi u AS

S obzirom da upala i stvaranje nove kosti u pacijenata s AS dovode do patološkog remodeliranja kosti, a s druge strane resorpcija do slabljenja kralježnice, prijelomi mogu nastati već na minimalnu traumu.(42) Prijelomi najčešće zahvaćaju vratnu kralježnicu u području C5-C6 i C6-C7. Takvi prijelomi se smatraju izrazito nestabilnima jer zahvaćaju sva tri dijela kralježničkog stupa i trup, te mogu dovesti do neuroloških oštećenja ili smrti.(4) Njihova incidencija je povećana već u prvih 5 godina od dijagnoze. Za dijagnozu prijeloma najbolje je primijeniti MSCT jer se takvi prijelomi na klasičnim RTG snimkama teško raspoznaju.(4)

4. LIJEČENJE OSTEOPOROZE U BOLESNIKA SA AS-OM

S obzirom da ne postoje smjernice za detekciju i liječenje OP u bolesnika s AS(39), liječenje započinje ukoliko je dokazano da bolesnik ima osteoporozu jer su T i Z skor sniženi.(5) Slično je kao i liječenje primarne osteoporoze s razlikom da su pacijenti uglavnom mladi muškarci.(43) Liječenje ovisi o vrsti i lokalizaciji prijeloma, te općem stanju bolesnika, a sastoji se od fizikalne terapije, ortoza ili kirurškog zahvata.(4)

Terapija se obično započinje bisfosfonatima, koji predstavljaju prvu liniju liječenja, iako nije dokazano da smanjuju rizik od fraktura. Ukoliko postoje neke kontraindikacije za primjenu bisfosfonata koristi se denosumab. Inhibitori TNF- α također se mogu uzeti u obzir s obzirom na njihov pozitivan učinak na BMD. Važnu ulogu imaju i vitamin D i kalcij, te tjelovježba. (5)

4.1. Vitamin D

Vitamin D je vitamin topljiv u mastima. Ima važnu ulogu u funkciji imunološkog i gastrointestinalnog sustava, te potiče iskorištavanje kalcija i fosfata u mineralizaciji kostiju. Može se javiti u endogenom (stvora se u koži) i egzogenom (unos se hranom) obliku. Hranom unosimo vitamin D2-ergokalciferol, koji je biljnog podrijetla i D3 – kolekalciferol koji je životinjskog podrijetla. Ova dva oblika hormona se u sastavu hilomikrona apsorbiraju u limfu i zatim prenose u cirkulaciju. Endogeni vitamin nastaje pod utjecajem UV-zraka u koži. I egzogeni i endogeni vitamin D se jednako metaboliziraju. Da bi postigao svoju punu aktivnost vitamin D se mora hidroksilirati u aktivni oblik 1,25(OH)₂D koji se još naziva hormonom D. Njegovo stvaranje potiče pTH, dok ga ioni kalcija koče. Normalnom koncentracijom smatraju se vrijednosti ≥ 75 nmol/L, a sve ispod toga manjkom vitamina

(hipovitaminoza D). Svoje učinke vitamin D ostvaruje vežući se za receptore u stanici. U liječenju osteoporoze se mogu davati dnevne, tjedne ili mjesečne doze vitamina D. Ukoliko se daje dnevna doza ona mora iznositi oko 800 do 1000 IU na dan, kako bi se osigurala dovoljna koncentracija u plazmi. Time se smanjuje rizik za prijelom kosti i povećava se gustoća kosti. Prema nekim istraživanjima sam vitamin D nije dovoljan da smanji rizik od prijeloma, ali ako se kombinira sa kalcijem taj rizik se znatno smanji. Također, različita istraživanja dokazuju da je preporučljivo održavati stalnu koncentraciju vitamina D u plazmi, te se zato preporuča njegovo uzimanje u dozi od 4000 IU na dan. Preporuča ga se uzimati u obliku suplemenata pogotovo u zimskim mjesecima, dok se u ljetnim mjesecima može umjesto suplementa uzimati hrana bogata tim vitaminom što uključuje konzumaciju ribe, mlijeka, sira, a preporuča se i što više boraviti na Suncu.(12)

4.2. Kalcij

Kalcij je bitan ne samo za kost već i za druge sustave u tijelu, za neuromuskularnu i srčanu aktivnost te koagulaciju. Za njegovu apsorpciju iz crijeva potreban je vitamin D. Bitan je za prevenciju, ali i liječenje OP. Osobama s OP preporuča se povećati unos kalcija prehranom ili suplementima. Istraživanja dokazuju da suplementi kalcija usporuju gubitak BMD-a, te čak mogu dovesti do njegovog povećanja i smanjenja pregradnje kosti.(12)

4.3. Inhibitori TNF- α

TNF- α inhibitori su lijekovi koji smanjuju upalu te se koriste u liječenju AS ali i drugih upalnih bolesti kao RA, psorijatični artritis ili Crohn. Inhibitori se mogu koristiti na dva načina; prvi je način da si bolesnici sami daju injekcije TNF inhibitora, a drugi da inhibitore

primaju u infuziji. Rezultati liječenja obično se vide tek nakon 3 mjeseca.(44) Tako je jedno istraživanje pokazalo da se pacijentima koji su uzimali infliksimab mineralna gustoća kostiju povećala već za 24 tjedna, za 2,5% u kralježnici i 0,5% u kuku, u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je dobivala placebo.(3) Ipak, u otprilike 40% pacijenata nije bilo adekvatnog odgovora na terapiju TNF- α inhibitora.(45) U tom slučaju je preporuka terapiju nastaviti nekim drugim TNF- α inhibitorom ili prijeći na IL-17 inhibitore.(47) Od nuspojava ovih lijekova najčešće su kožne ili alergijske reakcije, dok je najrizičnija nuspojava povećana sklonost infekcijama kao što su gljivične infekcije i TBC. Povećana je i sklonost nastanku raka kože, te bolesnici trebaju obratiti pozornost na adekvatnu zaštitu od UV zračenja.(44) Za korištenje su odobreni infliksimab, entanercept, adalimumab, certolizumab i golimumab.(45) Do sada najbolje kliničke rezultate su pokazali adalimumab i infliksimab.(46)

4.4. Bisfosfonati

Bisfosfonati su prvi izbor u liječenju primarne i sekundarne osteoporoze. Oni su sintetski analozi pirofosfata i inhibiraju resorpciju kosti. Postoje bisfosfonati starije i nove generacije, u starije ubrajamo etidronat i klodronat koji u postraničnom lancu ne sadrže dušik, te novija generacija u koju spadaju alendronat i risedronat koji sadrže dušik te se zato još i nazivaju aminobisfosfonatima. Bisfosfonati na osteoklaste djeluju pomoću dva mehanizama. Jedan je vezanje za kristale hidroksiapatita čime inhibiraju enzim farnezil pirofosfatazu koji dovodi do oštećenja citoskeleta i vodi u apoptozu osteoklasta. Drugi mehanizam se javlja kod starijih generacija bisfosfonata, kao što su etidronat i klodronat, koji se metaboliziraju u citotoksične analoge i na taj način modificiraju stanične funkcije osteoklasta, čime posredno potiču i apoptozu osteoklasta. Osim što djeluju na osteoklaste, imaju i antiresorptivni učinak, a brojna istraživanja potvrđuju da djeluju i na osteoblaste. Naime, bisfosfonati potiču diferencijaciju

osteoblasta te smanjuju inhibiciju osteoblasta od strane makrofaga. Time dolazi do povećanja koštane mase, kosti postaju čvršće i manje lomljive.(11)

Bisfosfonati uzeti oralno imaju malu bioraspodivnost jer se samo do 3% doze apsorbira, a apsorpciju dodatno smanjuje hrana pogotovo kalcij. Zato ih se preporuča uzimati na tašte. Od 20 do 50% unesene doze se ugradi u kosti, a ostatak se izlučuje bubrezima. Vrijeme poluživota u kostima je vrlo dugo.(11)

Alendronat je najdulje korišten bisfosfonatni lijek. Obično se primijenjuje u kombinaciji s kolekalciferolom na tjednoj bazi. Istraživanja na pacijentima koji su imali VF ili snižen BMD ispod 2,5 pokazala su da je bio smanjen rizik od prijeloma bedrene kosti i VF u osoba koje su uzimale lijek za razliku osoba koje uzimale placebo. Međutim brojna istraživanja su pokazala da primjena ovih lijekova nakon pet godina doseže plato i njihova daljnja uporaba više ne sprečava lomljivost kostiju nego ju, naprotiv, povećava. Nedavno je FDA upozorila da dugotrajnu uporaba ovih lijekova može imati negativne posljedice na kost jer se njihovo dugotrajno korištenje povezuje sa subtrohanternim prijelomom bedrene kosti. Bez obzira na to ipak je preporuka primijeniti bisfosfonate za sprečavanje prijeloma i oporavak BMD-a jer već nakon godinu dana primijene dovode do povećane gustoće kostiju, a time i do manjeg rizika za prijelom. Danas se u liječenju sekundarne osteoporoze uglavnom koriste noviji lijekovi, dok se etidronat sve više napušta, a klodronat je u uporabi samo za koštane neoplazme.(11)

5. ZAKLJUČAK

Osteoporozna i ankilozantni spondilitis predstavljaju bolesti koštanog sustava. Klinički znakovi su im slični te se često preklapaju. Osteoporozna može biti moguća posljedica ankilozantnog spondilitisa, često zbog smanjene pokretljivosti pacijenta. Frakture se često javljaju kod obje bolesti, sa težim posljedicama u ankilozantnom spondilitisu kod kojega mogu dovesti do oštećenja živaca. U dijagnostici osteoporoze se koristi denzitometrija, dok se za dijagnozu ankilozantnog spondilitisa koriste ASAS kriteriji koji uključuju anamnezu, klinički pregled, radiološke i laboratorijske pretrage. Za terapiju osteoporoze se koristi kombinacija farmakoloških i nefarmakoloških postupaka, što uključuje upotrebu bisfosfonata, monoklonalnih protutijela, vitamina D, kalcija, raloksifena, i hormonsko nadomjesno liječenje, odnosno unos vitamina D i kalcija, fizička aktivnost i prestanak pušenja. Liječenje ankilozantnog spondilitisa se sastoji od farmakoloških i nefarmakoloških metoda, što uključuje korištenje lijekova iz skupine NSAID, inhibitora TNF- α , metotreksata, inhibitora interleukina i inhibitora janus kinaza, odnosno fizička aktivnost i vježbanje. Kod prisustva prijeloma u ove bolesti po potrebi se koristi i kirurška terapija.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Nadici Laktašić Žerjavić na pomoći, uloženom trudu i svim savjetima, koji su mi pomogli prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Neizmjerna zahvalnost mojim roditeljima i sestri , na njihovom odricanju i potpori tokom svih godina školovanja.

Također veliko hvala ostatku obitelji i svim prijateljima na podršci i svim savjetima.

LITERATURA

1. Yan F, Wu L, Lang J, Huang Z (2024) Bone density and fracture risk factors in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 35, 25-40
2. Dubrovsky AM, Lim MJ, Lane NE (2018) Osteoporosis in Rheumatic Diseases: Anti-rheumatic Drugs and the Skeleton. *Calcified Tissue International* 102, 607-618
3. Davey–Ranasinghe N, Deodhar A (2013) Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 25(4), 509-516
4. Žagar I, Laktašić-Žerjavić N, Kolar Mitrović H, Perić P, Potočki K (2017) Prijelom vratne kralježnice u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom – prikaz bolesnika. *Reumatizam* 64(1), 22-25
5. Hinze AM, Louie GH (2016) Osteoporosis Management in Ankylosing Spondylitis. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2(4), 271-282
6. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, Geijer M, Göthlin J, Hilme E, Hedberg M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H (2012) Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. Klingberg et al. *Arthritis Research & Therapy* 14:R108
7. Sharif K, Tsur AM, Ben-Shabat N, Watad A, Cohen AD, Amital H (2023) The risk of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis – A large retrospective matched cohort study. *Med Clin (Barc)* 160, 373-8
8. Zoričić Cvek S, Bobinac D, Đudarić L, Cvijanović O (2015) Pregradnja koštanog sustava. *Medicina fluminensis* 51(4), 482-493
9. Barešić M (2022) Metabolizam kosti kod reumatoloških bolesti. *Medicus* 32(2), 161-167

10. Tičinović Kurir T (2022) Patofiziologija osteoporozе. *Medicus* 32(2), 155-160
11. Novak S (2014) Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporozе. *Reumatizam* 61(2)
12. Laktašić-Žerjavić N (2014) Uloga vitamina D i kalcija u liječenju osteoporozе. *Reumatizam* 61(2)
13. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici, ur. Patofiziologija. 7. obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2011. str. 495, 811-812
14. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A (2018) Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *European Cells and Materials* 35, 365-385
15. Lips P, van Schoor NM (2011) The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *ScienceDirect* 25, 585-591
16. Novosel L (2022) Vertebralna augmentacija u liječenju osteoporotskih fraktura kralježnice. *Medicus* 32(2), 261-267
17. Clunie GPR, Ralston SH. Reumatologija i bolesti kostiju. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. Davidsonove osnove interne medicine. 23. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 1028-1031, 1044-1049
18. Mihić D, Kardum Ž, Milas-Ahić J, Loinjak D. Imunološke, alergološke i reumatske bolesti. U: Mihić D, Mirat J, Včev A, ur. Interna medicina. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. str. 1352-1354
19. Pham T (2008) Pathophysiology of ankylosing spondylitis: What's new. *Joint Bone Spine* 75, 656-660
20. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P (2018) Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 57,vi4-vi9

21. McVeigh CM, Cairns AP (2006) Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 333:581
22. Mass F, Spoorenberg A, brouwer E, Schilder AM, Chaudhry RN, Wink F, Bootsma H, Van der Veer E, Arends S (2016) Radiographic vertebral fractures develop in patients with ankylosing spondylitis during 4 years of TNF- alpha blocking therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 34:191-199
23. Sieper J, Poddubnyy D (2017) Axial spondyloarthritis. *The Lancet* 390, 73-84
24. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D (2021) Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 80, 1511-1521
25. Gielen E, Vanderschueren D, Callewaert F, Boonen S (2011) Osteoporosis in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25(2), 321-335
26. Glaser DL, Kaplan FS (1997) Osteoporosis. Definition and Clinical Presentation. *Spine* 22(24), 12S-16S
27. Carsote M, Turturea MR, Valea A, Buescu C, Nistor C, Turturea IF (2023) Bridging the Gap: Pregnancy-and Lactation-Associated Osteoporosis. *Diagnostics (Basel)* 13(9), 1615
28. Khandelwal S, Lane NE (2023) Osteoporosis Management With Supplementation and Lifestyle. *Endocrinol Metab Clin North Am* 52(2), 259-275
29. El Maghraoui A, Roux C (2008) DXA scanning in clinical practice. *QJM* 101(8), 605-617
30. Punda M (2022) Densitometrija kao zlatni standard u dijagnostici osteoporoze. *Medicus* 31(2), 185-192
31. <https://www.remisija.hr>

32. Paladini F, Fiorillo MT, Tedeschi V, Cauli A, Mathieu A, Sorretino R (2019) Ankylosing spondylitis: A Trade Off of HLA-B27, ERAP, and Pathogen Interconnections? Focus on Sardinia. *Front Immunol.* 10,35
33. Mahmoudi M, Jamshidi AR, Amirzargar AA, Farhadi E, Nourijelyani K, Fallahi S, Oraei M, Noori S, Nicknam MH (2012) Association between endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 (ERAP-1) and susceptibility to ankylosing spondylitis in Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 11(4), 294-300
34. Garcia – Montoya L, Gul H, Emery P (2018) Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res*,7:F1000 Faculty Rev-1512
35. Baraliakos X, Kiltz U, Kononenko I, Ciurea A (2023) Treatment overview of axial spondyloarthritis in 2023. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 37(3), 101858
36. <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=16683>
37. Laktašić Žerjavić N, Funkcionalna procjena i funkcionalni upitnici. U: Babić Naglić Đ, ur. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str.87-96
38. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mpofu S, Richards HB (2015) Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 373, 2534-2548
39. Magrey M, Khan MA (2010) Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 12(5), 332-6
40. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/z-scores-for-bone-density-chart-meaning-and-more>

41. <https://www.healthline.com/health/t-score-vs-z-score-osteoporosis>
42. Leone A, Marino M, Dell'Atti C, Zecchi V, Magarelli N, Colosimo C (2016) Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 36(10), 1335-46
43. Bessant R, Keat A (2002) How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *Rheumatol* 29(7), 1511-9
44. <https://rheumatology.org/patients/tumor-necrosis-factor-tnf-inhibitors>
45. Lata M, Hettinghouse AS, Liu CJ (2019) Targeting tumor necrosis factor receptors in ankylosing spondylitis. *Ann N Y Acad Sci.* 1442(1), 5-16
46. Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Xue B, Liu B, Wang Y, Ji Y (2016) Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep.* 6:32768
47. Manica SR, Sepriano A, Pimentel-Santos F, Gouveia N, Barcelos A, Branco JC, Bernardes M, Ferreira RM, Vieira-Sousa E, Barreira S, Vinagre F, Roque R, Santos H, Madeira N, Rovisco J, Daniel A, Ramiro S (2020) Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant? *Arthritis Res Ther.* 22(1), 195
48. Kelsey JL (1989) Risk factors for osteoporosis and associated fractures. *Public Health Rep.* 104(Suppl.), 14-20
49. Cvijetić S, Grazio S, Kaštelan D, Koršić M (2007) Epidemiologija osteoporoze. *Arh Hig Rada Toksikol* 58, 13-18
50. <https://www.reumatologija.org/instrumenti-pracenja-spa/>

ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, te sam osnovnu i srednju školu pohađala u Velikoj Gorici i Njemačkoj. Već u osnovnoj školi me zainteresirala biologija te sam kroz različita natjecanja i aktivnosti zavoljela biomedicinsko područje. Odlučila sam u tom smjeru i nastaviti upisavši Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno govorim njemački i engleski jezik, a pasivno i talijanski jezik.