

Osteoporoza u osoba s reumatoidnim artritismom

Svetec, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:292563>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Svetec

**Osteoporoza u osoba s reumatoidnim
artritisom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Katedri za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nadice Laktašić Žerjavić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis kratica

25(OH)D – 25-hidroksi-vitamin D

ACPA (anti-CCP) – anticitrulinska peptidna antitijela (eng. anti-citrulinated protein antibody)

ACR – American College of Rheumatology

Ahr – eng. aryl hydrocarbon receptor

ARNT – eng. aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator

BALP – koštana alkalna fosfataza, eng. bone-specific alkaline phosphatase

bDMARDs – biološki lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, eng. biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs

BMD – mineralna gustoća kostiju, eng. bone mineral density

BTMs – markeri koštane pregradnje, eng. bone turnover markers

CDAI – Clinical Disease Activity Index

CRP – C-reaktivni protein

csDMARDs – konvencionalni sintetski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, eng. conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs

CTLA-4 – eng. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4

CTX – eng. C-telopeptide cross-links of type I collagen

DAS28 – Disease Activity Score 28

DHEAS – dehidroepiandrosteron-sulfat

DKK-1 – eng. Dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1

DMARDs – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, eng. disease-modifying anti-rheumatic drugs

DXA - denzitometrija

EULAR – European League Against Rheumatism

FRAX – Fracture Risk Assessment Tool

GIOP – osteoporoza uzrokovana glukokortikoidima, eng. glucocorticoid induced osteoporosis

HAQ – Health Assessment Questionnaire

HLA – sustav humanog leukocitnog antigena, eng. human leukocyte antigens

HR-pQCT - eng. high-resolution peripheral quantitative computed tomography

ICTP – eng. C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen

IFN- γ – interferon γ

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1, eng. insulin-like growth factor 1

IL - interleukin

ITM – indeks tjelesne mase

JAK – eng. janus kinase

mj. - mjesec

MMP – metaloproteinaza matriksa

MTHFR – metilentetrahidrofolat-reduktaza

NF- κ B – eng. nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells

NO – dušikov monoksid

NOF – National Osteoporosis Foundation

NTX – eng. N-Telopeptide cross-links

OC – osteokalcin

OPG – osteoprotegerin

PINP – eng. N-terminal propeptide of type I procollagen

PPAR γ 2 - eng. proliferator-activated receptor gamma receptor 2

RA – reumatoidni artritis

RANK – eng. receptor activator of nuclear factor κ B

RANKL – eng. receptor activator of nuclear factor κ B ligand

RAPIT – eng. rheumatoid arthritis patients in training

RF – reumatoidni faktor

RNA – ribosinukleinska kiselina

SDAI – Simplified Disease Activity Indeks

SE – sedimentacija eritrocita

SSRIs – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, eng. selective serotonin reuptake inhibitors

STAT – eng. signal transducer and activator of transcription

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TBS – trabekularna struktura kosti, eng. trabecular bone score

TENS – transkutana električna stimulacija živca, eng. transcutaneous electrical nerve stimulation

Th limfociti – pomoćnički T limfociti

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze α

Treg limfociti – regulatorni T limfociti

tsDMARDs – ciljani sintetski lijekovi koji utječu na tijek bolesti, eng. targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs

VFA – eng. vertebral fracture assessment

Wnt – eng. wntless-related integration site

Sadržaj

I. Sažetak.....	
II. Summary.....	
1. Uvod.....	1
2. Reumatoidni artritis	3
3. Osteoporoza	7
3.1. Epidemiologija osteoporoze u RA.....	8
3.2. Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze u RA	9
3.3. Patofiziološki mehanizmi razvoja osteoporoze u RA	10
3.3.1. Stanični i molekularni mehanizmi razvoja osteoporoze u RA.....	11
3.3.2. Uloga genetskih čimbenika u razvoju osteoporoze u RA	14
3.3.3. Uloga funkcionalnog statusa i invalidnosti u razvoju osteoporoze u RA	14
3.3.4. Uloga sarkopenije u razvoju osteoporoze u RA	15
3.3.5. Uloga glukokortikoida u razvoju osteoporoze u RA.....	15
3.3.6. Uloga estrogena u razvoju osteoporoze u RA.....	18
3.4. Probir na osteoporozi i evaluacija rizika od prijeloma u RA	18
3.4.1. Procjena mineralne gustoće kostiju – denzitometrija	21
3.4.2. Upitnik FRAX	23
3.4.3. Dodatne metode za procjenu mineralne gustoće kostiju.....	25
3.5. Liječenje osteoporoze u RA.....	28
3.5.1. Bisfosfonati	29
3.5.2. Denosumab.....	30
3.5.3. Teriparatid.....	31
3.6. Prevencija osteoporoze u RA	32
3.6.1. Nefarmakološke metode	32
3.6.2. Farmakološke metode – DMARDs.....	33
3.6.2.1. Konvencionalni sintetski DMARDs.....	33
3.6.2.2. Biološki DMARDs.....	34
3.6.2.3. Ciljani sintetski DMARDs	36
4. Zaključak.....	37
5. Zahvale	39
6. Literatura.....	40
7. Životopis.....	49

I. Sažetak

Osteoporoza u osoba s reumatoidnim artritismom

Ivana Svetec

Reumatoidni artritis (RA) jedna je od najčešćih kroničnih upalnih reumatskih bolesti koja primarno zahvaća zglobove, ali može se očitovati i izvanzglobnim manifestacijama bolesti. Osteoporoza je česta izvanzglobna komplikacija RA. Smanjena mineralna gustoća kosti i osteoporoza nalaze se u 30-50% pacijenata s RA. U osoba s RA prevalencija osteoporoze je 2 puta veća, a prijelomi su 1,5 do 2 puta češći u odnosu na opću populaciju, a najčešće se radi o asimptomatskim prijelomima trupa kralješka. Kako su osteoporotski prijelomi povezani sa smanjenjem kvalitete života i povećanim mortalitetom, osteoporoza ima velik utjecaj na kvalitetu života osobe, medicinske troškove te na obitelj i cjelokupno društvo. Gubitak kosti u RA zbiva se na tri razine: intrartikularno u obliku erozija s gubitkom prvo kortikalne kosti, periartikularno s gubitkom trabekularne kosti i sustavno na aksijalnom i apendikularnom skeletu sa sljedstvenim razvojem osteoporoze neovisno o spolu i dobi. Najvažniji rizični čimbenici povezani s RA koji pogoduju razvoju osteoporoze su kronična upala (proupalni citokini IL-1, IL-6, TNF- α) koja potiče razgradnju i inhibira izgradnju kosti, upotreba glukokortikoida, tjelesna neaktivnost i sarkopenija. Uz specifične rizične čimbenike za osteoporozu u RA bitni su i klasični rizični čimbenici kao što su naslijeđe, starija životna dob, pušenje, prekomjerno konzumiranje alkohola, nedostatak vitamina D, prijevremena menopauza i udružene bolesti povezane sa sekundarnom osteoporozom. Obzirom da je osteoporoza obično asimptomatska bolest do pojave prvog prijeloma, s ciljem prevencije i rane dijagnoze, preporuča se redoviti probir denzitometrijom kosti, izračunom rizika za prijelome pomoću upitnika FRAX te standardnom radiološkom obradom grudne i slabinske kralježnice. U osoba s RA i denzitometrijskim nalazom osteoporoze ili visokim rizikom za nastanak prijeloma upitnikom FRAX ili prevalentnim osteoporotičnim prijelomom indicirano je liječenje ciljanim lijekovima za liječenje osteoporoze, tj. antiresorptivnim lijekovima ili osteoanabolicima. U svrhu liječenja i prevencije osteoporoze preporuča se i adekvatan unos kalcija, suplementacija vitamina D, prevencija pada, provođenje redovite tjelesne aktivnosti te prestanak pušenja i konzumacije alkohola. U liječenju RA cilj je postići remisiju ili nisku aktivnost bolesti kako bi se uklonio ili umanjio utjecaj kronične

sustavne upale na razvoj osteoporoze, spriječio razvoj erozija i deformacija zlobova te time očuvala funkcionalna sposobnost i sljedstveno spriječila tjelesna neaktivnost što sve zajedno umanjuje rizik nastanka osteoporoze. Terapija glukokortikoidima treba se provoditi u najmanjoj mogućoj dozi i u što kraćem vremenu. Biološki bolest modificirajući antireumatski lijekovi (bDMARD) prema istraživanjima pokazuju pozitivne učinke na očuvanje mineralne gustoće kostiju.

Ključne riječi: osteoporoza, reumatoidni artritis, osteoporotični prijelom, koštana gustoća

II. Summary

Osteoporosis in people with rheumatoid arthritis

Ivana Svetec

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common chronic inflammatory rheumatic diseases that primarily affects the joints but it can also be manifested by extra-articular manifestations of the disease. Osteoporosis is a common extra-articular complication of RA. Decreased bone mineral density and osteoporosis are found in 30-50% of RA patients. In people with RA the prevalence of osteoporosis is 2 times higher and fractures are 1.5 to 2 times more common than in the general population with asymptomatic fractures of the vertebral body being the most common type of osteoporotic fractures. As osteoporotic fractures are associated with reduced quality of life and increased mortality, osteoporosis has a major impact on a person's quality of life, medical costs and the family and society as a whole as well. Bone loss in RA occurs at three levels: intraarticular in the form of erosions with loss of cortical bone first, periarticular with loss of trabecular bone and systemically on the axial and appendicular skeleton with consequent development of osteoporosis regardless of gender and age. The most important risk factors associated with RA that favor the development of osteoporosis are chronic inflammation (pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF- α) that promotes bone resorption and inhibits bone formation, glucocorticoid use, physical inactivity and sarcopenia. In addition to specific risk factors for osteoporosis in RA, classic risk factors such as heredity, older age, smoking, excessive alcohol consumption, vitamin D deficiency, premature menopause and the presence of diseases associated with secondary osteoporosis are also important. Considering that osteoporosis is usually an asymptomatic disease until the appearance of the first fracture, with the aim of prevention and early diagnosis, regular screening with bone densitometry, fracture risk calculation using the FRAX questionnaire and standard radiological examination of the thoracic and lumbar spine is recommended. In people with RA and a densitometric finding of osteoporosis or a high risk of fracture using the FRAX questionnaire or a prevalent osteoporotic fracture, treatment with targeted drugs for the treatment of osteoporosis, i.e. antiresorptive drugs or osteoanabolics, is indicated. In order to treat and prevent osteoporosis, adequate calcium intake, vitamin D supplementation, fall prevention, regular physical activity, and cessation of smoking and alcohol consumption are recommended. In the

treatment of RA, the goal is to achieve remission or low disease activity in order to remove or reduce the impact of chronic systemic inflammation on the development of osteoporosis, prevent the development of erosions and joint deformities, thereby preserving functional ability and consequently preventing physical inactivity, which all together reduces the risk of osteoporosis. Glucocorticoid therapy should be carried out in the smallest possible dose and in the shortest possible time. According to research, biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) show positive effects on the preservation of bone mineral density.

Key words: Osteoporosis, Rheumatoid arthritis, Osteoporotic fracture, Bone density

1. Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je upalna reumatska bolest nerazjašnjene etiologije, karakterizirana kroničnom autoimunom upalom sinovijalnog tkiva zglobova, burzi i tetivnih ovojnica s posljedičnim razvojem intraartikularnih erozija kosti, deformacija zglobova i invalidnosti. U dijelu bolesnika razvijaju se i izvanzglobne manifestacije bolesti koje su posljedica serozitisa, vaskulitisa, reumatskih granuloma i kronične upale, a povezane su s aktivnijim i težim oblikom bolesti. (tablica 1.) (1, 2)

Tablica 1. Izvanzglobne manifestacije i komplikacije reumatoidnog artritisa

Prilagođeno prema: Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. Autoimmun Rev. 2021;20(4):102776.) (2)

Reumatoidni čvorići - periartikularno u burzama, vezani uz tetive, periost ili u potkožju na mjestima pritiska te u plućima, a rjeđe u srcu i drugim unutarnjim organima

Pluća - pleuritis, bronhiolitis, intersticijska plućna bolest, reumatoidni čvorići

Srcu - perikarditis, miokarditis, reumatoidni čvorići s aritmijom, amiloidoza

Bubrezi – rijetko glomerulonefritis, vaskulitis, amiloidoza

Oči - keratokonjunktivitis, episkleritis, skleritis

Živčani sustav - periferna neuropatija, mononeuritis multiplex i simptomi od središnjeg živčanog sustava kao posljedice vaskulitisa, kompresivna neuropatija medijanog živca u zapešću, atlantoaksijalna subluksacija i cervikalna mijelopatija

Raynaudov sindrom

Sekundarni Sjogrenov sindrom (suhoca očiju i usta)

Feltyjev sindrom (RA + granulocitopenija, splenomegalija, infekcije),
limfadenopatija, anemija kronične bolesti

Kronični umor

Depresija

Osteoporoza*

Sarkopenija*

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest* - ubrzana ateroskleroza,
ishemijska bolest srca i moždani udar

Infekcije*

Povećan rizik od limfoma*

Preuranjena smrt*

* komplikacije

Jedna od glavnih komplikacija RA promjene su na kostima, koje uključuju lokalnu destrukciju kosti u zahvaćenim zglobovima uz stvaranje zglobnih koštanih erozija te periartikularno i sustavno smanjenje mineralne gustoće kostiju. Zglobne erozije kosti nastaju zbog upalom uzrokovane pojačane resorpcije kostiju, predstavljaju krunski dokaz bolesti i ireparabilnu promjenu. Periartikularno smanjenje gustoće kostiju prvi je radiološki znak bolesti, a razvija se vrlo rano, ponekad i prije pojave kliničkih znakova i simptoma bolesti posljedično upali. Promjene na lokalnoj razini, u zahvaćenim zglobovima i periartikularno, zajednički djeluju kao prediktori daljnjeg oštećenja kostiju. Sustavno smanjenje gustoće kostiju vrlo je česta izvanzglobna komplikacija, posebno u pacijenata s većom aktivnošću i dužim trajanjem bolesti posljedično sustavnoj kroničnoj upali i smanjenoj tjelesnoj aktivnosti. Smanjenje mineralne gustoće kostiju posljedično dovodi do osteoporoze i povećanog rizika za nastanak prijeloma. (3)

Osteoporoza je daleko najčešća metabolička bolest kostiju, koja između ostalog dovodi i do velikog društvenog i ekonomskog tereta. Općenito se može podijeliti na primarnu osteoporozu, koja uključuje postmenopauzalnu i senilnu te sekundarnu

osteoporozu, koja je posljedica određenih bolesti ili primjene određenih lijekova. Osteoporoza u RA predstavnik je sekundarne osteoporoze. (4) Razvoju osteoporoze u RA pogoduje više čimbenika, a najviše stanje kronične upale, smanjena tjelesna aktivnost te upotreba glukokortikoida u liječenju. (5) U upitniku FRAX za izračun rizika od prijeloma RA je uvršten kao neovisni rizični čimbenik za procjenu 10-godišnjeg rizika od nastanka prijeloma. (6)

Kao jedan od vodećih komorbiditeta u RA, osteoporoza i osteoporotski prijelomi utječu na liječenje i troškove liječenja RA, dovode do poteškoća u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, tj. do funkcionalne nesposobnosti, posljedične invalidnosti i smanjene kvalitete života, hospitalizacije, institucionalizacije i smanjenja očekivanog trajanja života. (5)

2. Reumatoidni artritis

Prevalencija RA u populaciji iznosi 0,4-1,3%, ovisno o spolu, dobi i promatranom geografskom području, što čini RA jednom od najčešćih kroničnih upalnih bolesti. Češće je zahvaćen ženski spol, s prevalencijom 2 do 3 puta većom nego u muškaraca. Bolest se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, no najčešće između 30. i 50. godine života. Prevalencija je veća u urbanim područjima te raste pomicanjem prema sjevernijim dijelovima. (7)

Istraživanja pokazuju da ulogu u nastajanju RA imaju genetske i epigenetske promjene. Sekvenciranjem genoma pronađeno je mnogo lokusa povezanih s RA, ali većina njih nije specifična samo za RA. Najveća genetska predispozicija za razvoj RA povezana je s nasljeđivanjem posebnih HLA haplotipa, koji su karakterizirani HLA-DRB1* alelima, posebice DR4 i DR1 (0401*, 0404*, tzv. zajednički epitop). (1) U predisponiranih osoba okolišni faktori kao pušenje, izloženost prašini i nečistom zraku, infekcije, disbioza gingive i crijeva, pretilost, loše prehrambene navike te smanjena tjelesna aktivnost i nedostatak vitamina D mogu doprinijeti pojavi bolesti. (8, 9)

Glavni patofiziološki mehanizam uključuje infiltraciju sinovijalne membrane zglobova limfocitima, plazma stanicama, dendritičkim stanicama i makrofazima. Posebno važnu ulogu imaju CD4+ T limfociti i B limfociti. Aktivacijom T limfocita dolazi

do stvaranja citokina, koji stimuliraju B limfocite da proizvode autoantitijela poput RF i ACPA. Makrofazi su aktivirani pomoću TNF- α i IFN- γ te proizvode upalne citokine kao što su TNF, IL-1 i IL-6. Sinovijalni fibroblasti proliferiraju i time uzrokuju sinovijalnu hipertrofiju, a također stvaraju i proteinaze koje razgrađuju meka tkiva i hrskavicu. Prostaglandini i NO uzrokuju vazodilataciju, edem i bol. Upalna sinovija invadira kost i hrskavicu uzrokujući erozije. (10)

RA se tipično prezentira simetričnom artritismom malih zglobova šaka i stopala, a upala posljedično vodi do propadanja hrskavice, erozija kostiju i deformacije zglobova i u konačnici do invaliditeta. Simptomi bolesti razlikuju se ovisno o stadiju bolesti i uspješnosti liječenja. Raniji stadiji bolesti obilježeni su općim nespecifičnim simptomima poput umora, gubitka na tjelesnoj masi i povišene tjelesne temperature, a nešto kasnije javljaju se otečeni i bolni zglobovi te jutarnja ukočenost. Najčešće su zahvaćeni mali zglobovi šaka, stopala i ručni zglob, iako može biti zahvaćen bilo koji zglob. (7, 10) U daljnjem tijeku bolesti može doći i do brojnih teških sistemskih komplikacija poput pleuralnog izljeva, intersticijske bolesti pluća, limfoma, vaskulitisa, keratokonjunktivitisa, ateroskleroze, anemije, leukopenije, osteoporoze itd. (tablica 1.) (2) Navedeno ukazuje na ozbiljnost ove bolesti te je jasno da kronično upalno stanje i brojne komplikacije uzrokuju povećan mortalitet u osoba oboljelih od RA pa oboljeli žive oko 6-11 godina kraće od zdrave populacije, što se posebno odnosi na ženski spol, osobe sa seropozitivnim RA ili RA rezistentnim na terapiju. (11)

Vrlo je važno što ranije postaviti dijagnozu RA jer se ranim liječenjem usmjerenim ka cilju, a on je postizanje remisije ili niske aktivnosti bolest, smanjuje rizik od oštećenja zglobova i invaliditeta te od komplikacija bolesti. RA se dijagnosticira uzimanjem u obzir bolesnikovih simptoma (primarno bol u zglobu i dugotrajna jutarnja ukočenost zglobova), fizikalnim ili ultrazvučnim nalazom sinovitisa (palpatorno bolni, topli i otečeni zglobovi, ultrazvučni nalaz zadebljane sinovije, izljeva u zglobu i patološki povećanog protoka krvi u sinoviji te erozija kosti), laboratorijskim nalazom povišenog CRP-a i sedimentacije eritrocita (SE), detekcijom specifičnih protutijela (RF i ACPA/anti-CCP) te radiološkom procjenom zglobova šaka i stopala (paraartikularna osteopenija, suženje zglobnog prostora i tipične rubne intraartikularne erozije kosti). Dijagnostički kriteriji objedinjeni su 2010. godine u ACR-EULAR kriterijima, koji se koriste za postavljanje dijagnoze RA. (tablica 2.) (12)

Tablica 2. ACR/EULAR klasifikacijski i dijagnostički kriteriji za reumatoidni artritis iz 2010. g.

Prema: Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. (12)

Odnose se na sve bolesnike koji imaju najmanje jedan sigurno otečeni zglob. Za postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa potrebno je 6 od mogućih 10 bodova.	
Otečeni ili bolni zglobovi (0-5)	
1 veliki zglob*	1
2 do 10 velikih zglobova	2
1 do 3 mala zgloba** (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
Serologija (0-3)	
Negativan RF i anti-CCP	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
Laboratorijski pokazatelji upale (0-1)	
Normalna vrijednost SE i CRP	0
Povišena vrijednost SE ili CRP	1
Trajanje simptoma (0-1)	
Manje od 6 tjedana	0
6 i više tjedana	1

*Veliki zglobovi = ramena, laktovi, kukovi, koljena, gležnjevi

**Mali zglobovi = ručni, MCP, PIP i IF palca na šakama te 2. do 5. MTP stopala

MCP – metakarpofalangealni, PIP – proksimalni interfalangealni, MTP –

metatarzofalangealni, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C-reaktivni protein, RF –

reumatoidni faktor, anti-CCP – protutijela na citrulinizirane proteine,

ACR – američko reumatološko društvo (eng. American College of Rheumatology)

EULAR – europsko reumatološko društvo (eng. European League Against Rheumatism)

Pažljivim uzimanjem anamneze, fizikalnim pregledom te laboratorijskim i slikovnim pretragama potrebno je razlikovati artritis u RA od artritisa druge etiologije poput osteoartritisa, sustavnog eritemskog lupusa (SLE), psorijatičnog artritisa i drugih spondiloartritisa, sarkoidoze i artritisa uzrokovanog depozitima kristala (gihta i pseudogihta). (13)

Glavni cilj liječenja RA je postizanje remisije, a alternativni niska aktivnost bolesti, koja se u kliničkoj praksi najčešće procjenjuje pomoću indeksa SDAI, CDAI i DAS28, koji uključuju broj bolnih i otečenih zglobova na uzorku od 28 zglobova, bolesnikovu i liječnikovu procjenu težine bolesti te laboratorijske pokazatelje upale, tj. SE ili CRP (niska aktivnost bolesti: SDAI \leq 11, CDAI \leq 10, DAS28 \leq 3.2; remisija: SDAI \leq 3.3, CDAI \leq 2.8, DAS28 \leq 2.6). (14, 15)

Utjecaj bolesti na poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, tj. stupanj funkcionalne nesposobnosti procjenjuje se indeksom HAQ (eng. Health Assessment Questionnaire), a on je u početku bolesti u jasnoj korelaciji s aktivnosti bolesti (DAS28), dok u kasnijem stadiju bolesti korelira prvenstveno sa stupnjem oštećenja (erozije) i deformacijom zglobova. (16) Navedeno znači da u ranom stadiju RA dobrom kontrolom aktivnosti bolesti lijekovima možemo očuvati funkcionalnu sposobnost, dok u uznapredovaloj bolesti akumulacijom strukturnih oštećenja zglobova nesposobnost može biti značajna čak i pri niskoj aktivnosti bolesti. Bol i strukturno oštećenje zgloba (erozije i deformacije) najznačajnije negativno utječu na tjelesnu aktivnost u RA.

Liječenje RA može biti nefarmakološko i farmakološko. Ciljevi nefarmakološkog liječenja su smanjenje boli, anksioznosti i depresije te povećanje mobilnosti i tjelesne aktivnosti, a preporuča se odmor, kineziterapija (snaženje mišića, čuvanje pokretljivosti zglobova), radna terapija (važna za očuvanje funkcije šake) i redovita fizička aktivnost (važna u prevenciji osteoporoze, sarkopenije i kardiovaskularnih komplikacija, umanjenju umora i poboljšanju psihičkog zdravlja). Postoje dokazi da fizikalno terapijski postupci poput masaže, terapije hladnoćom i TENS mogu djelovati

analgetski. Kirurške metode liječenja najčešće se koriste u težim slučajevima bolesti, u vidu sinovijektomije ili ugradnje endoproteze zglobova. (17)

U liječenju se preporuča kombinirati nefarmakološke metode s farmakološkim, kako bi se postigao maksimalan učinak. Lijekove koji se koriste dijelimo na one koji djeluju na simptome i na one koji utječu na tijek bolesti. Najčešće korišteni lijekovi su nesteroidni antireumatici i glukokortikoidi te lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (eng. disease modifying antirheumatic drugs - DMARDs). DMARDs se koriste za postizanje remisije bolesti djelujući na autoimunu upalnu aktivnost i time preveniraju oštećenje zglobova. Potrebno ih je uključiti u terapiju čim ranije jer se tako postižu bolji rezultati, a još jedan razlog je taj što imaju odgođen početak djelovanja, od 6 do 12 tjedana. Dijele se na konvencionalne sintetske (csDMARD - najvažniji je citostatik metotreksat), zatim biološke (bDMARD - anticitokini usmjereni protiv IL-6, TNF α , kostimulacijskih molekula i B limfocita) te ciljane sintetske (tsDMARD - JAK-inhibitori koji istovremeno ometaju intracelularnu JAK/STAT signalizaciju više citokina). (17)

3. Osteoporoza

Osteoporoza je metabolička bolest koštanog tkiva, koja je obilježena smanjenjem koštane mase i poremećajem u mikroarhitekturi kostiju, što dovodi do smanjene čvrstoće kostiju i povećanog rizika od fraktura. Procjenjuje se da osteoporoza pogađa više od 200 milijuna žena u svijetu te da će jedna od tri žene starije od 50 godina doživjeti prijelom kosti kao posljedicu osteoporoze, kao i jedan od pet muškaraca starijih od 50 godina. Osteoporotični prijelom je svaki prijelom na malu traumu koja ne bi uzrokovala prijelom zdrave kosti, npr. prijelom pri padu iz stojeće visine. Prijelomi u osteoporozi najčešće se događaju u sljedećem vremenskom slijedu u životu osobe: prvo na ručnom zglobu (distalni dio palčane kosti), potom na kralježnici (kompresivni prijelomi trupa kralježka) i najkasnije na kuku (vrat bedrene kosti). Česte lokalizacije osteoporotičnih prijeloma su i prijelomi na ramenu (proksimalni dio nadlaktične kosti) i rebrima. (18) Prijelomi navedenih lokalizacija smatraju se velikim osteoporotičnim prijelomima zbog svoje učestalosti i posljedica. Osteoporoza se naziva „tihom bolešću“, budući da najčešće ne uzrokuje nikakve simptome do pojave prvog prijeloma, a smatra se uzrokom 8,9 milijuna prijeloma godišnje u svijetu. (19)

Najčešće se osteoporoza klasificira na primarnu, koja uključuje postmenopauzalnu i senilnu te na sekundarnu. Poznati su različiti rizični čimbenici za razvoj osteoporoze, kao što su starija životna dob, ženski spol, nizak ITM, etničko podrijetlo (bijela rasa je u većem riziku), postmenopauza, hipogonadizam ili prijevremena ovarijska insuficijencija, deficit vitamina D (vrijednosti 25(OH)D manje od 50 nmol/L), neadekvatan unos kalcija, hiperkifoza, pušenje, zlouporaba alkohola, imobilizacija i dugotrajna tjelesna neaktivnost, kronične upalne reumatske bolesti kao što je RA, dugotrajna uporaba nekih lijekova, primjerice glukokortikoida (≥ 5 mg na dan prednizolona duže od 3 mjeseca), malapsorpcija (upalne bolesti crijeva, barijatička kirurgija), bolesti koje dovde do poremećaja metabolizma kalcija kao što je hiperparatireoidizam, teže kronično bubrežno popuštanje i neregulirana hipotireoza i hipertireoza. (20)

Osteoporoza nastaje kao posljedica poremećaja u pregradnji kostiju, pri čemu koštana resorpcija nadvlada formaciju. Pregradnja kostiju važan je proces koji omogućava održavanje adekvatne čvrstoće, strukture i mineralizacije kostiju. Ona se događa pod utjecajem brojnih čimbenika poput hormona, autokrinih i parakrinih signala, mehaničkog opterećenja, imunosnog i živčanog sustava, a veliku ulogu imaju i genetski i okolišni čimbenici. Otkriveno je više signalnih puteva u koštanoj pregradnji, koji zajedničkim djelovanjem dovode do nastanka osteoporoze, ali još nije poznato koji korak je onaj inicijalni. (21)

3.1. Epidemiologija osteoporoze u RA

Osteoporoza je jedan od najčešćih i najpoznatijih komorbiditeta RA. Njena prevalencija u osoba s RA iznosi 30-50%, s time da je rizik razvoja osteoporoze direktno i snažno povezan s aktivnošću bolesti i težinom bolesti te dobi pacijenta. (22) U odnosu na opću populaciju, prevalencija osteoporoze u osoba s RA je približno dva puta veća. (23)

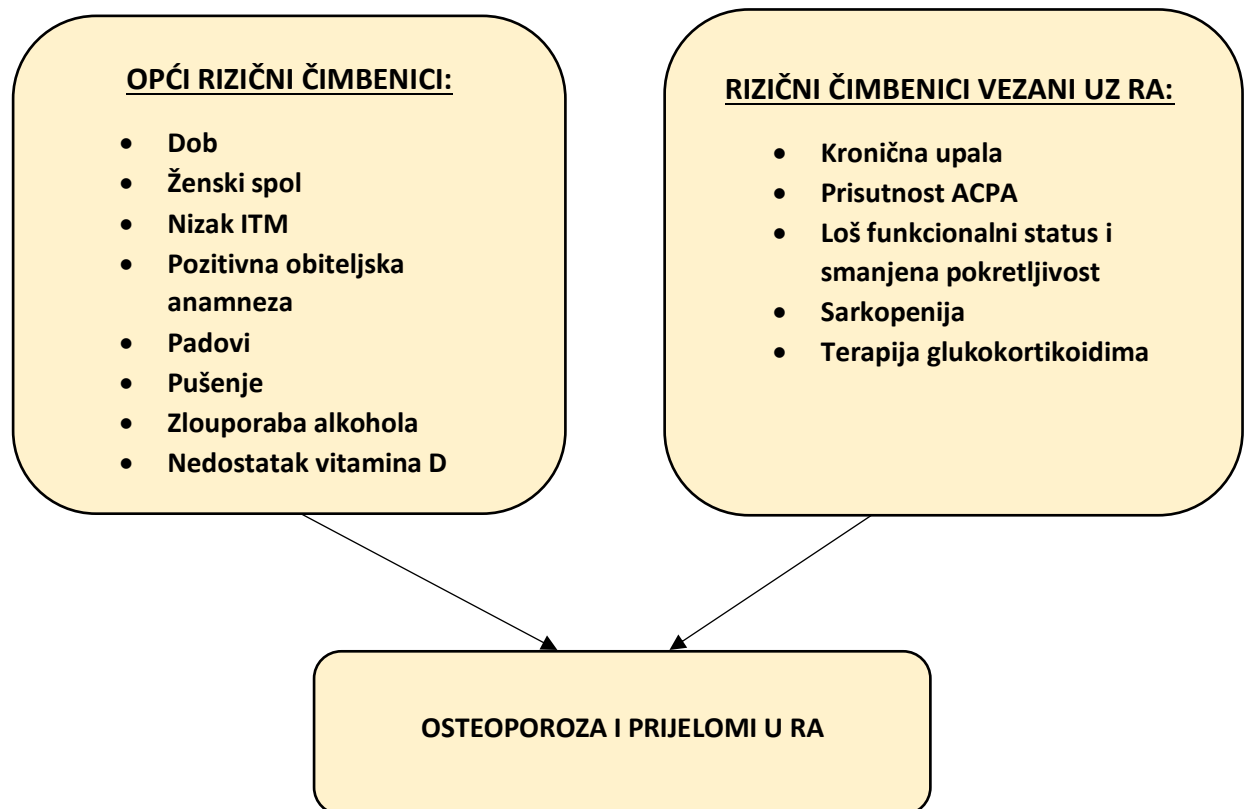
Iako se promjene na kostima mogu vidjeti u mnogim reumatskim bolestima, u RA one su jedno od glavnih obilježja bolesti te su uključene i u dijagnostičke kriterije. Lokalne koštane erozije u RA nastaju u vrlo ranim fazama bolesti, a njihova progresija

posebno je brza u prvim godinama nakon pojave bolesti. Gotovo polovica pacijenata s RA ima promjene na kostima zglobova u vidu smanjenja gustoće kostiju pri postavljanju dijagnoze RA, a nakon dvije godine erozivne promjene se mogu naći kod čak 90% neliječenih pacijenata. (24)

Učestalost osteoporotskih promjena u zglobu kuka u pacijenata s RA u istraživanjima varira između 6.3 i 36.3%, a u kralježnici između 12.3 i 38.9%. Ova visoka prevalencija je zabrinjavajuća jer su osteoporotski prijelomi kuka i kralježnice povezani s trenutnim i dugoročnim povećanjem mortaliteta. (23) Osteoporoza i prijelomi u RA češći su u osoba koje imaju veću aktivnost bolesti prema DAS28 indeksu, postojeća oštećenja kostiju, tj. prisutne erozije kao ireparabilne strukturne promjene zglobova, visoku vrijednost upitnika HAQ (veći stupanj funkcionalne nesposobnosti, tj. više poteškoća u obavljanju svakodnevnih aktivnosti), trajanje bolesti duže od 10 godina ili veći titar autoantitijela ACPA i RF. (25) Prevalencija prijeloma trupova kralježaka u osoba s RA vrlo je visoka i varira između 13 i 36%, ovisno o dobi, trajanju i težini bolesti, upotrebi lijekova i prijašnjim prijelomima (prethodni osteoporotični prijelom najznačajniji je rizični čimbenik za nastanak novog osteoporotičnog prijeloma). (26) Većina epidemioloških studija pokazuje da je rizik od prijeloma 1,5-2 puta veći u osoba s RA, nego u općoj populaciji. (27) Također, osobe s RA lakše će zadobiti prijelom od zdravih osoba s istom vrijednošću BMD izmjerenom na denzitometriji. (25)

3.2. Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze u RA

Osteoporoza i RA dijele neke zajedničke rizične čimbenike za razvoj bolesti, kao što su ženski spol i pušenje. Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze kao komplikacije RA mogu se podijeliti na opće, koji su rizični i za opću populaciju koja ne boluje od RA te na specifične rizične čimbenike vezane uz RA kao bolest. Najvažniji rizični čimbenici koji specifično utječu na razvoj osteoporoze u RA su kronična upala povezana s aktivnošću bolesti, djelovanje imunskih stanica, terapija glukokortikoidima i tjelesna neaktivnost. Važno je djelovati na rizične čimbenike jer pacijenti koji postignu remisiju u ranim fazama RA imaju gotovo podjednak rizik za razvoj osteoporoze kao i opća populacija. (25)



Slika 1. Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze u RA.

Prilagođeno prema: Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(14):1725-1737. (3)

3.3. Patofiziološki mehanizmi razvoja osteoporoze u RA

Kost predstavlja dinamičko tkivo koje se neprestano remodelira i održava svoju cjelovitost djelovanjem osteoblasta i osteoklasta, koji uravnoteženo sintetiziraju i resorbiraju kost. Aktivnost ovih stanica u normalnim uvjetima pod strogom je kontrolom, tako da se količina resorbirane kosti nadoknadi istom količinom novog tkiva po svakoj jedinici koštane pregradnje (tzv. remodeliranje kosti). (24)

U RA se vidi da postoji povezanost između imunskog sustava i poremećaja ravnoteže u remodeliranju kosti jer podležeća kronična upala dovodi do gubitka gustoće kostiju, tzv. negativnim remodeliranjem kosti (po svakoj jedinici koštane pregradnje više se razgradi nego što se stvori nove kosti), a ubrzana je i pregradnja

kosti (tj. zbog upale povećan je broj jedinica koštane pregradnje), što sve zajedno pridonosi gubitku kosti. Smanjenje gustoće kostiju može se vidjeti na tri razine: lokalizirano, koje se odnosi na artikulane koštane erozije, periartikularno u blizini zahvaćenih zglobova te sustavno, koje zahvaća čitav skelet. (24) Sustavna osteoporoza u RA smatra se i jednom od važnih i čestih ekstraartikularnih manifestacija bolesti. (26) Iako su sve tri lokalizacije osteoporoze u RA posljedica kroničnog upalnog stanja te postoje etiopatogenetske sličnosti i preklapanja, mehanizmi nastanka se ponešto razlikuju. Tako se za sustavnu osteoporozu najodgovornijim smatraju sustavna kronična upala s posljedičnim negativnim remodeliranjem kosti, korištenje glukokortikoida u liječenju i tjelesna neaktivnost. Za nastanak lokalnih i periartikularnih koštanih promjena najvažnije je djelovanje sinovijalnih stanica. Hipertrofična sinovija (tzv. panus) direktno mehanički erodira intraartikularnu kortikalnu kost, zatim produkcijom proupalnih citokina koji aktivaju osteoklaste potiče razgradnju kosti i suprimira izgradnju nove kosti i u konačnici poticanjem stvaranja proteinaza (metaloproteinaze matriksa – MMP) potiče razgradnju kosti. (28)

3.3.1. Stanični i molekularni mehanizmi razvoja osteoporoze u RA

U RA dolazi do pojačane resorpcije kosti, a glavni uzrok tome je povećana aktivacija osteoklasta. Osteoklasti su stanice hematopoetskog podrijetla, koje degradiraju koštani matriks proizvodnjom kiselih i katalitičkih enzima. Mnoge molekule i signalni putevi uključeni su u aktivaciju i diferencijaciju osteoklasta, a jedan od najvažnijih je receptor za aktivaciju nuklearnog faktora NF- κ B (RANK) i njegov ligand RANKL. (25) U normalnim okolnostima osteoblasti, stanice čija je funkcija stvaranje koštanog tkiva, proizvode RANKL koji se veže za RANK receptor na prekursorima osteoklasta i tako potiču njihovu diferencijaciju u zrele osteoklaste te aktivnost i preživljavanje osteoklasta, koji imaju sposobnost resorpcije kostiju. U RA povećana je proizvodnja RANKL-a jer se on stvara i u upalnim sinovijalnim stanicama i T limfocitima. (24) U animalnim modelima, kao i kod pacijenata s RA, dokazano je da stanice sinovije pod nazivom fibroblastima slični sinoviociti predstavljaju velik i važan izvor RANKL-a. (29) Osteoprotegerin (OPG) djeluje kao antagonist RANK receptora i

tako sprječava signalizaciju RANK/RANKL, koja nastaje vezanjem liganda RANKL na receptor RANK. Ekspresija RANKL-a i OPG-a ovisi o više faktora, uključujući i proupalne citokine TNF- α , IL-6 i IL-17, koji su povišeni u osoba s RA. Zbog velike uloge RANK/RANKL/OPG osi u razvoju osteoporoze u RA, prepoznata je kao jedna od važnih meta u liječenju, a inhibicija RANKL-a dovodi do redukcije oštećenja kosti. (28)

U procesu formacije kosti od strane osteoblasta sudjeluju razne stanice, molekule i signalni putevi. Jedan od važnijih je Wnt/ β kateninski signalni put (eng. Wnt beta catenin pathway), koji uzrokuje transkripciju faktora koji potiču sazrijevanje i aktivaciju osteoblasta i tako pozitivno djeluje na formiranje kostiju. Postoje inhibitori Wnt signalnog puta, od kojih su najvažniji DKK-1 (eng. Dickkopf Wnt signaling pathway Inhibitor 1) i sklerostin. (25) U osoba s RA povećana je ekspresija inhibitora Wnt signalnog puta, što smanjuje aktivnost osteoblasta te posljedično nastaje redukcija u formaciji kostiju. (30)

Upalni citokini također imaju veliku ulogu u održavanju upale i poticanju destrukcije kostiju. Najvažnijim citokinom u patogenezi smatra se TNF- α , koji stimulira sazrijevanje i aktivaciju osteoklasta pomoću više mehanizama. Odgovoran je za pojačavanje ekspresije receptora RANK na prekursorima osteoklasta i ekspresije RANKL-a na sinovijalnim fibroblastima, djelujući u sinergiji s IL-6. Osim toga, povećava broj prekursora osteoklasta te pojačava sintezu drugih proupalnih citokina. Jedan od važnijih citokina je i ranije spomenuti IL-6, koji pojačava ekspresiju RANKL-a na osteoblastima, fibroblastima i T limfocitima, a također je uključen u diferencijaciju Th17 limfocita. (24, 25) IL-1 također povećava sposobnost osteoklasta da resorbiraju kost. Da proupalni citokini imaju veliku ulogu u razvoju osteoporoze u RA dokazuje činjenica da terapija usmjerena protiv citokina može usporiti ili zaustaviti propadanje kostiju. (24) Osim navedenih i mnogi drugi citokini u manjoj su mjeri uključeni u proces smanjena gustoće kosti i nastajanja osteoporoskih promjena, primjerice IL-22, IL-9 i IL-17. (28)

T limfociti imaju ključnu ulogu u metabolizmu kosti u RA. Postoje različite skupine T limfocita, koje pojačavaju ekspresiju molekula i luče različite citokine. Th1, Th2 i Treg limfociti negativno djeluju na diferencijaciju osteoklasta, tako što proizvode inhibitorne citokine IFN- γ i IL-4 i smanjuju autoimuni odgovor. Th17 podskupina potiče aktivaciju osteoklasta proizvodeći RANKL i IL-17, citokin koji stimulira proizvodnju RANKL u osteoblastima i stromalnim stanicama. Koji učinak će prevladati, ovisi o

omjeru Treg i Th17 limfocita. (25) U pacijenata s RA i osteoporozom pronađen je povećan omjer Th17:Treg limfocita. (31) B limfociti, osim što stvaraju autoantitijela, također mogu biti stimulirani i na proizvodnju RANKL-a i tako poticati koštanu resorpciju. (25)

Autoantitijela pozitivna u RA, RF i ACPA, imaju jako važnu ulogu u dijagnosticiranju bolesti i patogenezi. Seropozitivne osobe imaju veći rizik od agresivnijeg tijeka bolesti. (28) Dokazana je povezanost između ACPA i povećane resorpcije kostiju, lokalno i sustavno. U osoba s RA i pozitivnim ACPA prisutan je s veći rizik od erozija zglobova, prijeloma i niže vrijednosti BMD-a. (32) Autoantitijela u ranijim fazama bolesti imaju veću tendenciju izazivanja sistemske osteoporoze, a u kasnijim fazama i one lokalne. Smatra se da je jedna od ključnih molekula koja povezuje ACPA i resorpciju kosti IL-8, čija se koncentracija povisuje tijekom diferencijacije osteoklasta. (28) U koštanoj srži pacijenata s ACPA pozitivnim RA pronađene su povišene razine IL-8 i biomarkera razgradnje kosti (katepsin K i CTX-I, eng. C-terminal telopeptide of type I collagen). (32, 33) ACPA se mogu vezati za citrulirani vimentin na površini osteoklasta i tako potaknuti njihovu aktivaciju. (4) Osim navedenih i antikarbamilirana protutijela, koja se rutinski ne testiraju, također su povezana sa sniženom vrijednošću BMD-a. (28)

Ahr je nuklearni receptor koji se vezanjem za specifične ligande transformira i veže za ARNT. Ahr/ARNT kompleks regulira razne biološke funkcije, a između ostalog i remodeliranje kosti i imunosti odgovor organizma. Povezuje se s mnogim imunosti posredovanim bolestima pa tako i s RA. (28) U eksperimentalnim studijama Ahr ekspresija povezana je s progresijom RA, oštećenjem kostiju i diferencijacijom osteoklasta. (34) Međutim, utjecaj Ahr signalizacije na nastajanje koštanih erozija u RA još uvijek je nejasan te je potrebno provesti više istraživanja. (28)

MicroRNA su male nekodirajuće molekule RNA koje imaju važnu ulogu u epigenetskoj regulaciji i genskoj ekspresiji. Nedavno su prepoznate kao važni regulatori u razvoju RA, a posebno u regulaciji upale i aktivacije osteoklasta. (24)

3.3.2. Uloga genetskih čimbenika u razvoju osteoporoze u RA

Jedan od čimbenika koji utječu na razvoj osteoporoze u RA je i naslijeđe, a na tom polju još se provode istraživanja. Genetskim istraživanjem otkriveno je 74 lokusa, koji su mapirani na 99 gena, čija funkcija bi mogla biti povezana s mehanizmima nastanka osteoporoze u RA. (35) Od specifičnih gena koji bi mogli biti povezani s većim rizikom od razvoja osteoporoze u RA otkriveni su neki polimorfizmi gena za receptor vitamina D (36) i polimorfizmi MTHFR C677T (37).

3.3.3. Uloga funkcionalnog statusa i invalidnosti u razvoju osteoporoze u RA

Pacijenti s duljim trajanjem bolesti i lošijim funkcionalnim statusom (višom vrijednosti indeksa HAQ) imaju manju vrijednost BMD i veću incidenciju prijeloma. (38) Loš funkcionalni status najčešće je posljedica veće aktivnosti bolesti, opterećenja lijekovima, tjelesne neaktivnosti, promjena u sastavu tijela (pretilosti i sarkopenije) i oštećenja zglobova (erozija i deformacija). Fizička slabost povezana je s nižim BMD i većom incidencijom prijeloma. Pretilost, koja se često nalazi u osoba s RA, može djelovati kao rizičan čimbenik za prijelome kostiju donjeg ekstremiteta, djelujući negativno na tjelesnu aktivnost i na kvalitetu građe kostiju. (39) Padovi su često zapostavljeni kao važan čimbenik rizika za nastanak prijeloma (ne uključuje ih ni upitnik FRAX), a češći su kod osoba koje imaju lošiji funkcionalni status, deformitete stopala i koji uzimaju lijekove poput antihipertenziva, opijata i antidepresiva (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina – SSRIs). (40)

Odnos osteoporoze i prijeloma prema funkcionalnom statusu i invalidnosti u RA je dvosmjernan, tj. osteoporotični prijelomi dodatno narušavaju funkcionalni status i uzrokuju invalidnost.

3.3.4. Uloga sarkopenije u razvoju osteoporoze u RA

Sarkopenija se definira kao gubitak mišićne mase i snage. Primarna sarkopenija povezana je sa starenjem, a sekundarna s kroničnom bolešću, tjelesnom neaktivnosti, smanjenom pokretljivošću i s malnutricijom. Dolazi do promjena u funkciji i kvaliteti mišića, što je povezano s povećanjem morbiditeta i mortaliteta te je priznata kao bolest od strane SZO-a. (41)

Prevalencija sarkopenije u RA veća je nego u općoj populaciji. Oko 30% pacijenata s RA ima sarkopeniju, a gubitak mišića korelira s težinom i aktivnosti bolesti pa se može razviti i u ranoj fazi bolesti te u mlađih bolesnika. (42) Bolesnici s RA najčešće imaju smanjenu mišićnu masu uz normalnu ili povećanu masu masnog tkiva, tj. uredan ili povišen ITM u sarkopeniji, a što je poznato kao reumatoidna kaheksija. (43, 44)

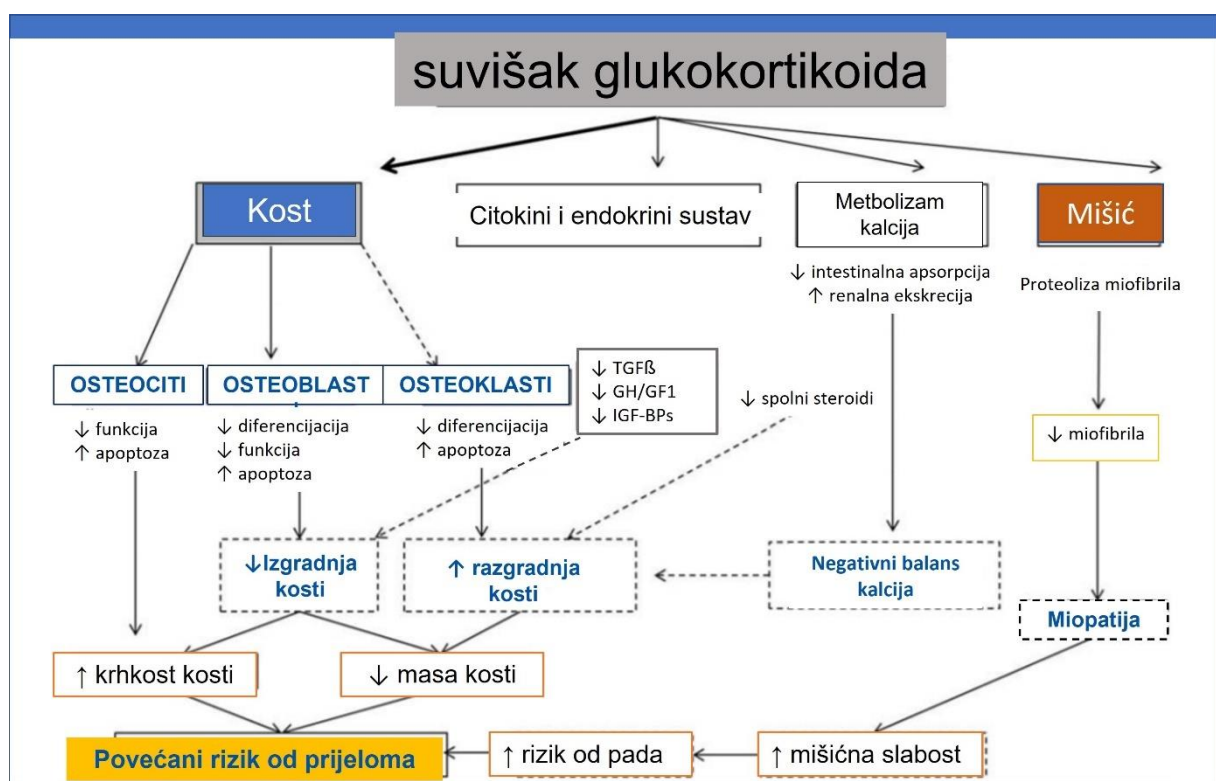
Sarkopenija je jedna od komplikacija RA, čiji mehanizam nastanka nije u potpunosti poznat. Kronična upala i povišenje proupalnih citokina (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18) dovode do mitohondrijske disfunkcije i oksidativnog stresa u skeletnim mišićima sa sljedstvenim pogoršanjem oštećenja mitohondrija i razvojem inzulinske rezistencije, potom potiče proteolizu u skeletnim mišićima pojačavanjem ubikvitin proteasomskog sustava, dok aktivacijom NF- κ B blokira proces miogene diferencijacije, što smanjuje anaboličke procese u mišiću. (45, 46) Sarkopenija djeluje sinergistički s osteoporozom u razvoju prijeloma u RA. Neke od odrednica RA koje se povezuju s nastankom sarkopenije su veća aktivnost bolesti, bol, smanjena pokretljivost i terapija glukokortikoidima. (4) U pacijenata s RA i sarkopenijom pronađena je značajno veća incidencija padova, prijeloma i osteoporoze. (47) Zbog slabosti mišića dolazi i do većeg rizika od mogućeg pada i posljedičnog prijeloma kosti. (4)

3.3.5. Uloga glukokortikoida u razvoju osteoporoze u RA

Sustavna i lokalna primjena glukokortikoida sastavni je dio liječenja RA. (48, 49, 50) Loš utjecaj glukokortikoida na kosti dobro je poznat i smatra se jednim od najčešćih uzroka sekundarne osteoporoze. (4) Negativan učinak na kost može se primijetiti i kod sustavne i kod intraartikularne primjene. (50)

U RA liječenje glukokortikoidima osim povećanog rizika od osteoporoze i prijeloma povećava rizik od ozbiljnih infekcija, šećerne bolesti, kardiovaskularne bolesti i smrti. Stoga se sustavno liječenje glukokortikoidima preporuča primarno kao inicijalna terapija tijekom prvih 3 do 6 mj. liječenja, tj. kao premoštavajuća terapija do ostvarenja učinka DMARD lijekova. Liječenje glukokortikoidima do 3 mj. smatra se kratkotrajnim liječenjem, od 4 do 6 mj. dugotrajnim liječenjem, dok se liječenje glukokortikoidima dulje od 6 mj. u RA smatra kroničnim liječenjem. U oko 80% bolesnika liječenje glukokortikoidima prekida se unutar 12 mj. od početka liječenja, a svega oko 10% bolesnika ih uzima dulje od 24 mjeseca. (49) U kroničnom liječenju doza glukokortikoida treba biti što manja, tj. ne više od 10 mg dnevno prednizolona, po mogućnosti od 1 do 3 mg dnevno. (48)

Rizik razvoja osteoporoze i prijeloma raste s duljinom uzimanja, dnevnom i kumulativnom dozom. Primjena glukokortikoida u dozi od 5 mg ili više prednizolona dnevno kroz tri mjeseca ili dulje značajno povećava rizik od razvoja osteoporoze. (51)



Slika 2.: Patogeneza glukokortikoidima inducirane osteoporoze. Prilagođeno prema: Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1(1):e000014. (52)

Glukokortikoidi pomoću više mehanizama i signalnih puteva dovode do smanjenja mineralne gustoće kosti. (52) U početnoj fazi (prva godina liječenja) glukokortikoidi uglavnom povećavaju resorpciju kosti pojačavanjem diferencijacije i sazrijevanja osteoklasta putem povećane ekspresije RANKL-a u odnosu na OPG. (53) Ubrzana koštana pregradna uz ubrzano smanjenje gustoće kosti (BMD) započinje već u prva 3 mj., a doseže vrhunac nakon 6 mj. od početka uzimanja glukokortikoida. Tijekom dugotrajne primjene glukokortikoidi inhibiraju i osteoblastogenezu te pospješuju apoptozu osteoblasta i osteocita, što rezultira smanjenim stvaranju kosti, sporijim gubitkom BMD-a i usporavanjem koštane pregradnje. Smanjeno stvaranje kosti posljedica je pojačanog stvaranja sklerostina i sljedstvene inhibicije Wnt/ β -kateninskog signalnog puta i pojačane aktivnosti receptora PPAR γ 2 (eng. proliferator-activated receptor gamma receptor 2), što dovodi do smanjene osteoblastogeneze i povećanog stvaranja adipocita. Smanjeno djelovanje spolnih hormona estrogena također povećava razgradnju kosti. (54) Negativan anabolički učinak glukokortikoida na kost ostvaruje se i preko supresije produkcije čimbenika rasta IGF-1 (eng. insulin-like growth factor 1). Glukokortikoidi također, smanjujući apsorpciju kalcija iz crijeva i reapsorpciju kalcija u bubregu uzrokuju negativan balans kalcija (dijelom preko izazivanja rezistencije ciljnog tkiva na vitamin D) te time smanjuju mineralizaciju osteoida i potiču porast paratireoidnog hormona i razgradnju kosti. Glukokortikoidi uzrokuju i steroidnu miopatiju te time indirektno povećavaju rizik od pada i prijeloma. Zbog svega navedenog prijelomi u glukokortikoidima izazvanoj osteoporozi razvijaju se pri višim vrijednostima BMD-a nego u postmenopauzalnoj osteoporozi, a najčešće se radi o kompresivnim vertebralnim prijelomima. (52)

Ipak, neka istraživanja su pokazala da niske doze prednizolona u ranim fazama RA mogu smanjiti negativan učinak kronične upale na kosti, posebice na zglobu kuka. (55) Smatra se da u niskim dozama sistemskih glukokortikoida prevladava protuupalni učinak, koji ima zaštitni učinak na kosti zahvaćene upalom, u odnosu na njihove štetne učinke. (27) Navedeno ipak ne opravdava dugotrajno liječenje glukokortikoidima u RA, već upalu treba primarno dugotrajno kontrolirati lijekovima DMARD. Niske doze prednizolona pokazale su se posebno rizičnima za razvoj osteoporoze u postmenopauzalnih žena s RA. (55) Što se tiče intraartikularne primjene, pronađen je protektivan učinak na gubitak kosti i protuupalan učinak kod istovremene

intraartikularne aplikacije glukokortikoida u upalom zahvaćene zglobove i sustavne primjene metotreksata, što je u suprotnosti s oralnom primjenom glukokortikoida. (56)

Zaključno, kratkotrajna uporaba glukokortikoida u liječenju aktivne bolesti je sigurna i inkorporirana je u EULAR smjernice za liječenje RA, stoga se trebaju koristiti u cilju postizanja brzog smanjenja aktivnosti bolesti do ostvarenja učinka DMARD lijekova. S druge strane, dugotrajna uporaba glukokortikoida, posebno u visokim dozama, povećava stopu prijeloma u osoba s RA. (3)

3.3.6. Uloga estrogena u razvoju osteoporoze u RA

Estrogen, ženski spolni hormon, ima važnu ulogu u homeostazi kostiju i rastu kostura, kako u žena, tako i u muškaraca. Koštane stanice osteoblasti, osteoklasti i osteociti eksprimiraju estrogenske receptore. Estrogenski receptori nalaze se i na prekursorima koštanih stanica u koštanoj srži. (50) Estrogen ostvaruje interakciju s RANK/RANKL/OPG signalnim putem i tako smanjuje koštanu resorpciju. (57)

RA predstavlja rizični faktor za razvoj prijevremene menopauze, što dovodi do smanjene izloženosti organizma estrogenu, za koji je poznato da ima zaštitni učinak na negativnu ravnotežu u resorpciji i formaciji kosti. (50) Pacijentice u postmenopauzi koje imaju RA imaju značajno snižene razine BMD na kuku, DHEAS-a i estrona u usporedbi s pacijenticama u postmenopauzi koje nemaju RA, što može dovesti do povećanog rizika za razvoj osteoporoze. (58) Primjenom hormonske nadomjesne terapije estrogenom u pacijentica s RA povećao se BMD vrata bedrene kosti i trupova kralježaka u odnosu na kontrolnu skupinu, što ukazuje na protektivan učinak estrogena na kosti osoba s RA. (59)

3.4. Probir na osteoporozi i evaluacija rizika od prijeloma u RA

Unatoč poznatoj činjenici da osobe s RA imaju visok rizik za razvoj osteoporoze, probir se nedovoljno često provodi. (39) Prevalencija osteoporotskih prijeloma u RA i dalje je visoka te je zbog toga važno naglašavati potrebu za prevencijom, probirom i

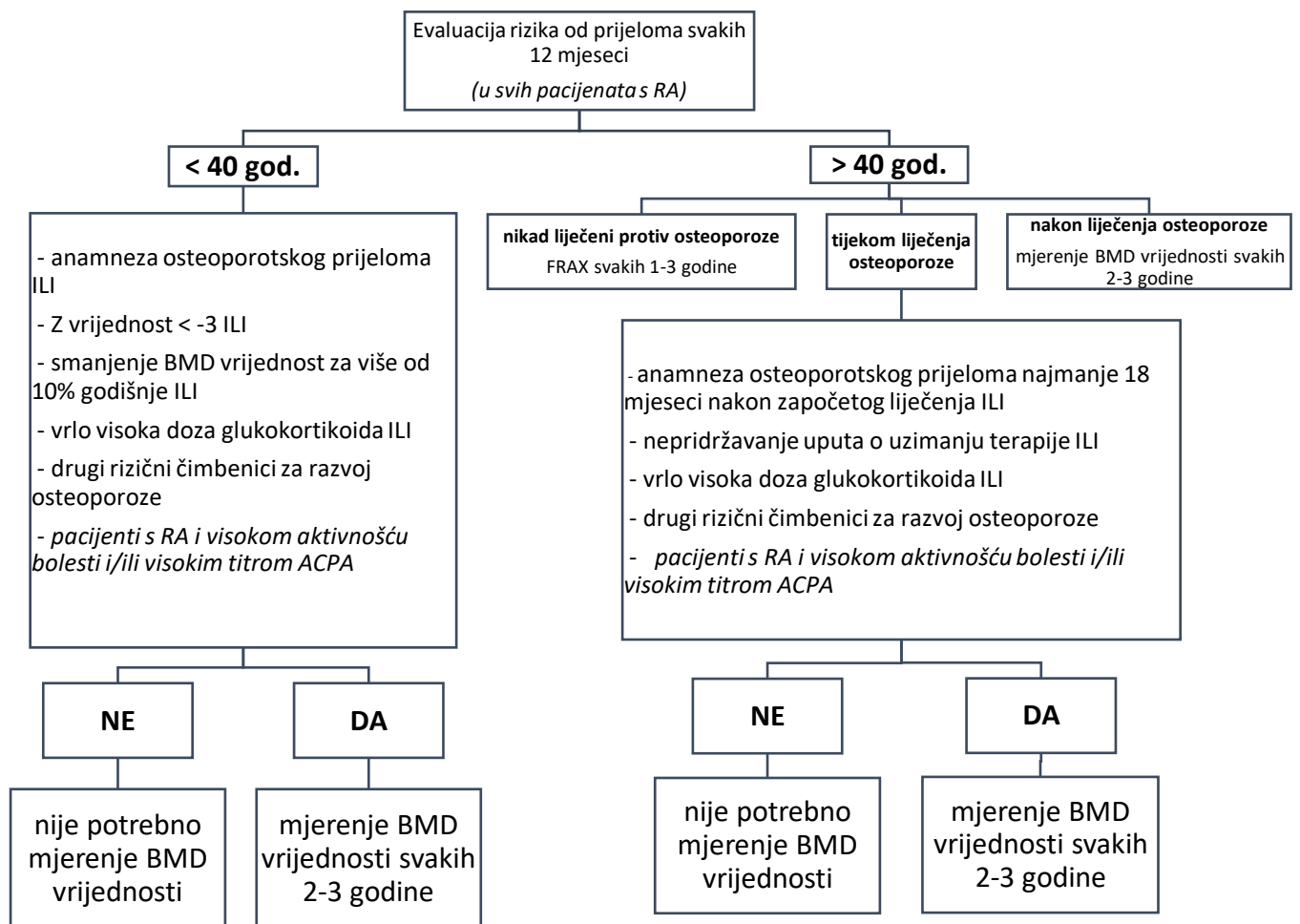
pravovremenim liječenjem osteoporoze u RA, koja se pojavljuje puno češće nego u općoj populaciji. (60) Budući da se osteoporoza dugo razvija bez simptoma, probirom se nastoji čim ranije postaviti dijagnozu i pokušati smanjiti rizik od prijeloma. Metoda izbora za probir i postavljanje dijagnoze osteoporoze je dvoenergetska rendgenska apsorciometrija, tj. denzitometrija skeleta, u kojoj se koriste X-zrake kako bi se procijenila mineralna gustoća kostiju. Denzitometriju bi trebalo napraviti svakoj ženi starijoj od 65 i muškarcu starijem od 70 godina u općoj populaciji, a i mlađim osobama koje imaju neke rizične čimbenike za nastanak osteoporoze, kao što je RA. (20) Za izračun rizika od prijeloma koristi se upitnik FRAX, koji uzima u obzir rizične čimbenike za nastanak prijeloma i izračunava 10-godišnju vjerojatnost prijeloma kuka ili velikog osteoporotskog prijeloma. (18)

Postavlja se pitanje kada i u kojih pacijenata s RA je potrebno provoditi probir i evaluirati rizik od prijeloma, budući da nema specifičnih smjernica za osteoporozu u RA. Postoji nekoliko međunarodnih smjernica koje se mogu primjenjivati i na populaciju pacijenata s RA. National Osteoporosis Foundation (NOF) izdao je 2014. smjernice za osteoporozu prema kojima se preporuča probir na osteoporozu u svih osoba s RA starijih od 50 godina. (39, 61)

EULAR je 2016. donio preporuke za probir na komorbiditete u upalnim reumatskim bolestima. Preporuča se traganje za rizičnim faktorima za razvoj osteoporoze, uključujući sekundarnu osteoporozu i ekspoziciju glukokortikoidima te korištenje FRAX upitnika za izračun rizika kad god je to primjenjivo. (62) Međutim, nema preporuka za učestalost provođenja denzitometrije niti je utvrđeno kad je potrebno terapijski intervenirati. (63)

ACR je 2017. godine izdao smjernice za sekundarnu osteoporozu uzrokovanu glukokortikoidima (GIOP). ACR GIOP smjernice preporučaju probir u svih osoba koje uzimaju 2,5 mg ili više prednizolona na dan, kroz vremenski period od 3 mjeseca ili dulje. Također se preporuča probir i u osoba mlađih od 40, ako imaju značajne rizične faktore za razvoj osteoporoze. (39, 64) U RA značajnim rizičnim faktorom možemo smatrati visoku aktivnost bolesti i/ili visoki titar autoantitijela ACPA. (63) Prema ovim smjernicama, procjena rizika za prijelom upitnikom FRAX trebala bi se evaluirati svakih 12 mjeseci te mjeriti BMD vrijednost svakih 1-3 godine, ovisno o terapiji, rizičnim faktorima i korištenju glukokortikoida. (63, 64). Iako su smjernice specifične za GIOP,

mogu se primijeniti i u osoba s RA u pacijenata koji u terapiji imaju glukokortikoide, a mogu se razmotriti i u onih koji nemaju glukokortikoide u terapiji. Većim ulaganjem napora u provođenje probira, može se poboljšati ishod pacijenata koji razviju osteoporozu kao komorbiditet RA. (63)



Slika 3. ACR algoritam za GIOP modificiran za pacijente s RA.

Prilagođeno prema: Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(7):34. (63)

3.4.1. Procjena mineralne gustoće kostiju – denzitometrija

Metoda se temelji na činjenici da je apsorpcija X zraka vrlo osjetljiva na mineralni sadržaj kosti. DXA je dvodimenzionalna metoda koja mjeri BMD u određenom, odabranom području kosti (eng. areal-BMD). BMD se izračunava tako da se mineralni sadržaj u odabranom području kosti podijeli s područjem mjerenja i izražava se u g/cm². Navedena vrijednost se potom korigira s veličinom tijela kako bi se umanjila moguća greška pri mjerenju upravo radi nedostatka treće prostorne dimenzije (dubine). BMD se može mjeriti na bilo kojoj kosti ili njezinom dijelu, no standardizirano se određuje na donjem dijelu slabinske kralježnice i to od 1. slabinskog do 4. slabinskog kralješka (L1-L4, anteroposteriorna projekcija), na proksimalnom dijelu bedrene kosti (vrat bedrene kosti i ukupna vrijednost na kuku, anteroposteriorna projekcija). (39) BMD vrijednost opisuje se T-vrijednošću, a ona označava odstupanje u BMD-u, izraženo kroz standardnu devijaciju (SD) od postignute prosječne vršne koštane mase osoba istog spola. (20) Z-vrijednost se koristi za uspoređivanje vrijednosti izmjerene BMD sa zdravim osobama iste dobi i spola. (18) Distalni dio radiusa nije povoljan za mjerenje BMD vrijednosti u RA zbog lokalnog gubitka koštanog tkiva kao posljedice upale ručnog zgloba te izmjerena vrijednost nije reprezentativna za cijeli kostur. (3)

Denzitometrija može detektirati smanjenje BMD vrijednosti prije nego što bi ono bilo primijećeno na klasičnom radiogramu, što omogućuje postavljanje dijagnoze osteoporoze prije pojave kliničkih znakova. (65) Prema dijagnostičkim kriterijima SZO-a, BMD izražena kroz T-vrijednost jednaka ili veća od 1 SD klasificira se kao normalna BMD, T-vrijednost između -1.0 i -2.5 SD klasificira se kao osteopenija, a T-vrijednost jednaka ili manja od -2.5 SD definira se kao osteoporoza. (20) Između smanjene BMD vrijednosti i povećanog rizika od prijeloma postoji jasna povezanost. Važno je voditi računa o tome da je T-vrijednost od -2.5 SD kao granica za dijagnozu osteoporoze određena za pacijente bez RA, stoga pacijenti s RA mogu imati veći rizik od prijeloma, od pojedinaca koji imaju istu izmjerenu T-vrijednost, ali nemaju drugih bolesti. (3)

Lumbalna kralježnica i zglob kuka tipična su mjesta za evaluaciju osteoporoze, koriste se već više od 3 desetljeća i prepoznati su kao vrlo pouzdani za procjenu rizika od prijeloma. Još jedan razlog zašto je procjena BMD vrijednosti na ovim lokacijama u

RA važna je taj što su osobe s RA posebno sklone razvoju osteoporoze na kortikalnoj kosti, a to se posebno očituje na zglobovima kuka i vratu femura. (63) Metakarpalne kosti također su mjesta od interesa u procjeni BMD vrijednosti te je 1994. razvijena metoda procjene uporabom denzitometrije, međutim u destruktivnim oblicima RA upitna je njihova vrijednost. Neka istraživanja pokazuju da bi smanjenje BMD vrijednosti na metakarpalnim kostima mogao biti prediktor progresije erozivnih promjena na zglobovima. U pacijenata s RA bez erozivnih promjena na početku bolesti, rano smanjenje BMD vrijednosti metakarpalnih kostiju prediktor je naknadnih promjena uočenih slikovnim metodama. Ukupno smanjenje BMD vrijednosti metakarpalnih kostiju snažan je prediktor razvoja RA u pacijenata s nediferenciranim artralgijskim međutim, klinička korisnost ove metode ostaje nejasna zbog malog broja dokaza. (63)

Procjena rizika od prijeloma samo na osnovi izmjerene BMD metodom DXA nije se pokazala dovoljno osjetljivom i pouzdanom. Razlog tome je taj što iako je smanjenje BMD vrijednosti snažno povezano s povećanim rizikom od prijeloma, većina prijeloma pri minimalnoj traumi nastaje iznad praga T-vrijednosti za dijagnozu osteoporoze, tj. nastaje pri normalnoj BMD ili osteopeniji. (66) Samo u polovici pacijenata s RA koji zadobiju prijelom T-vrijednost je u području osteoporoze tj. jednaka ili manja od -2.5 SD. U RA posebno je povećana prevalencija prijeloma kralježaka iznad praga T-vrijednosti za dijagnozu osteoporoze. (27) Navedeno posebice vrijedi za bolesnike koji se liječe glukokortikoidima. Drugi razlog je što se značaj T-vrijednosti mijenja s dobi pacijenta. Također, stope prijeloma jako se razlikuju u pojedinim zemljama, više nego što se to može objasniti varijacijama u BMD vrijednostima. Zbog navedenih razloga, rizik od prijeloma procjenjuje se složenim upitnikom FRAX gdje je BMD vrijednost samo jedan od parametara koji se koriste u procjeni rizika. (66)

3.4.2. Upitnik FRAX

Postoji više načina pomoću kojih se može kvantificirati rizik od prijeloma. Upitnik FRAX jedini je upitnik za izračun rizika od prijeloma koji u obzir uzima i prisutnost RA, uz ostale rizične faktore koji se mogu primijeniti na opću populaciju i zbog toga je najčešće korišten upitnik u osoba s RA. (3) To je i upitnik kojeg prihvaćaju sve vodeće smjernice za prevenciju i liječenje osteoporoze.

FRAX upitnik izračunava 10 - godišnji rizik od nastanka prijeloma zgloba kuka i velikog osteoporotskog prijeloma. (3) U velike osteoporotske prijelome ubrajaju se prijelom kuka, klinički manifestni prijelom trupa kralježka, prijelom distalnog dijela podlaktice i proksimalnog dijela humerusa. Za razliku od drugih upitnika, upitnik FRAX izračunava i rizik od prijeloma i rizik od smrti, što je važno jer neki rizični čimbenici mogu djelovati na oba ishoda. U izračunu se integriraju nekoliko dobro validiranih rizičnih čimbenika za nastanak prijeloma, uzimajući u obzir spol i dob pacijenta, tjelesnu masu, prisutnost prethodnih osteoporotskih prijeloma u osobnoj anamnezi, osteoporotski prijelom kuka u roditelja, trenutno pušenje, prekomjerno konzumiranje alkohola, uzimanje glukokortikoida, prisutnost RA, te drugih bolesti i stanja koja su povezana sa sekundarnom osteoporozom. BMD vrijednost vrata bedrene kosti je varijabla koja je opcionalna za unos, tj. individualni rizik od prijeloma se može procijeniti sa ili bez vrijednosti BMD na vratu bedrene kosti. Budući da se stope prijeloma specifičnih za dob razlikuju u svijetu, upitnik se kalibrira ovisno o epidemiološkim podacima, a inkorporiran je u 80 različitih smjernica. (66)

Alat za izračun

Molimo odgovorite na niže postavljena pitanja za izračunavanje desetogodišnjeg rizika od prijeloma s BMD.

Država: **Hrvatska** Ime: [O faktorima rizika](#)

Upitnik:

1. Dob (između 40 i 90 godina) ili datum rođenja
Dob: Datum i godina rođenja: G: M: D:

2. Spol Muški spol Ženski spol

3. Težina

4. Visina (cm)

5. Prethodni prijelomi Ne Da

6. Prijelomi kuka kod roditelja Ne Da

7. Pušač Ne Da

8. Glukokotikoidi Ne Da

9. Reumatoidni artritis Ne Da

10. Sekundarna osteoporoza Ne Da

11. Alkohol: 3 ili više jedinica pića dnevno Ne Da

12. Mineralna gustoća vrata bedrene kosti

Odaberi gustoću kostiju izračunate dezintometrijom

Slika 4. Upitnik FRAX® - alat za procjenu rizika prijeloma.

Preuzeto s interneta, dostupno na: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cr> (67)

Međutim, pri korištenju ovakvih upitnika još uvijek nije u potpunosti usuglašeno kada je potrebno intervenirati i započeti liječenje. Korištenjem fiksnih pragova moglo bi doći do nedovoljnog dijagnosticiranja i liječenja mlađih pacijenata te pretjeranog dijagnosticiranja i liječenja u starijoj životnoj dobi. (3) U Hrvatskoj se upitnikom FRAX izračunat 10-godišnji rizik od 20% za veliki osteoporotični prijelom i 3% za prijelom kuka smatra visokim rizikom od prijeloma, a koji zahtijeva liječenje osteoporoze. Vrlo visoki rizik od prijeloma je rizik veći od 30 % za veliki osteoporotični prijelom i veći od 4.5 % za prijelom kuka.

Pozitivna strana je što se korištenjem upitnika FRAX može poboljšati pacijentova suradljivost i pridržavanje terapijskog plana, što se pokazalo kao važna činjenica jer utječe na konačan ishod liječenja. Neka od ograničenja upitnika FRAX su

neuzimanje u obzir nedavnih padova i asimptomatskih prijeloma kralježnice. Također, iako se RA računa kao rizičan faktor, ne uzima se u obzir trajanje i težina bolesti, što može jako utjecati na povećanje ili smanjenje rizika od prijeloma. (3) Zbog toga bi kliničari pri procjeni rizika trebali imati na umu čimbenike vezane uz RA, koji su povezani s višim rizikom od prijeloma i u skladu s time interpretirati rezultat. (39) ACPA pozitivni pacijenti i postmenopausalne pacijentice s RA možda bi trebali neku osjetljiviju metodu za procjenu. (63) Osim toga, uzimanje glukokortikoida trebalo bi se moći kvantificirati prema dozi i trajanju terapije, što bi dovelo do točnije procjene rizika. (66) Upravo zbog navedenog, pri procjeni rizika od prijeloma upitnikom FRAX koristi se faktor korekcije u osoba koje uzimaju glukokortikoide, a koji ovisi o dozi. Srednje doze glukokortikoida, 2,5-7,5 mg dnevno ne zahtijevaju prilagodbu FRAX vrijednosti, međutim kod visokih doza, viših od 7,5 mg dnevno, potrebno je povisiti dobiveni rezultat za 15% (dobiveni rizik množi se faktorom korekcije 1.5) za rizik od velikih osteoporotskih prijeloma i za 20% za rizik od prijeloma kuka (dobiveni rizik množi se s faktorom korekcije 2.0). (68)

Usprkos ograničenjima, upitnik FRAX trenutno je najadekvatniji upitnik za procjenu rizika od prijeloma u RA i treba se koristiti prema međunarodnim smjernicama. (3)

3.4.3. Dodatne metode za procjenu mineralne gustoće kostiju

Analiza trabekularne strukture kosti računalnom analizom varijacije u pikselima na denzitometrijskoj slici lumbalne kralježnice (eng. trabecular bone score - TBS) koristi se u procjeni mikroarhitekture kosti i u procjeni rizika od prijeloma neovisno o BMD. (3) Mikroarhitektura trabekularne kosti važan je čimbenik čvrstoće kosti, pa se TBS pridodaje mjerenju BMD vrijednosti za bolju procjenu rizika od prijeloma. (69) U pacijenata s RA značajno je snižen TBS u usporedbi sa zdravim osobama. TBS se može koristiti i za poboljšavanje osjetljivosti upitnika FRAX. Također, TBS se znatno razlikuje u pacijenata s RA koji imaju prijelom kralježaka, u odnosu na one koji nemaju. Iako ova metoda može biti od koristi, potreban je softver za analizu, koji nije svugdje dostupan. (63) TBS može biti posebno koristan u odlučivanju o liječenju pacijenta s BMD vrijednošću na granici između osteopenije i osteoporoze. (3)

Osim mjerenja BMD vrijednosti, važno je detektirati i vertebralne prijelome. Vertebralni prijelomi često su asimptomatski i događaju se tijekom svakodnevnih životnih aktivnosti bez značajnije traume. Važno ih je uočiti jer su povezani sa slabljenjem funkcionalnog statusa, povećanom stopom mortaliteta i povećanim rizikom od budućih vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Zlatni standard za dijagnozu prijeloma kralježaka je konvencionalni radiogram grudne i slabinske kralježnice, a treba ga učiniti svim bolesnicima pri inicijalnoj dijagnostičkoj obradi osteoporoze, posebice u osoba koje su izgubile na visini 4 ili više centimetra ili imaju karakteristično pogrbljeno držanje. Procjena se vrši na standardnoj, postraničnoj radiografskoj snimci grudne i slabinske kralježnice od 4. grudnog do 4. slabinskog kralješka. (70)

Težina deformacije trupa kralješka procjenjuje se u stupnjevima od nultog do trećeg stupnja (70):

0 = neprelomljeni kralježak. Očuvana visina trupa kralješka.

I = prijelom prvog stupnja ili blaga deformacija trupa kralješka. Gubitak visine trupa kralješka za 20-25% u njegovom prednjem, srednjem ili stražnjem dijelu.

II = prijelom drugog stupnja ili umjerena deformacija trupa kralješka. Gubitak visine trupa kralješka za >25-40% u njegovom prednjem, srednjem ili stražnjem dijelu.

III = prijelom trećeg stupnja ili teška deformacija trupa kralješka. Gubitak visine trupa kralješka za >40% u njegovom prednjem, srednjem ili stražnjem dijelu.

Za procjenu prisutnosti postojećih prijeloma trupa kralježaka (tzv. prevalentnih prijeloma) koristi se i metoda VFA (eng. vertebral fracture assessment), tj. računalna tehnologija dostupna na modernim DXA uređajima koja na postraničnoj snimci procjenjuje visinu trupova kralježaka od 7. grudnog do 4. slabinskog kralješka. Obzirom da se fiziološki prvo smanjuje trabekularna kost, vrijednost BMD na kralježnici je obično niža od one izmjerene na kuku. Lažno dobru BMD vrijednost kralježnice u odnosu na kuk uzrokuju ateroskleroza aorte, osteoartritis kralježnice ili kompresivni osteoporotski prijelom trupa kralježaka. Nalaz deformiteta kralježaka uz gubitak visine >25% na VFA-

u može utjecati na odluku o početku liječenja osteoporoze, koji prema T-vrijednosti na denzitometriji još nemaju postavljenu dijagnozu osteoporoze. (3)

HR-pQCT (eng. high-resolution peripheral quantitative computed tomography) relativno je nova metoda za procjenu mikroarhitekture kostiju, koja se najčešće koristi u istraživačke svrhe. Prvi put se koristila u osoba s RA 2010. godine i pokazala se kao dobra i pouzdana metoda za procjenu oštećenja kostiju zglobova te za procjenu strukture kostiju. (63) Također se pokazala kao jako dobar alat za detekciju malih kortikalnih lezija kosti. (3) Može se koristiti i za procjenu i lokalnog i sustavnog gubitka gustoće kostiju, međutim veća je izloženost zračenju, slaba je dostupnost i zahtijeva velike troškove pa se ne koristi na dnevnoj bazi u kliničke svrhe. (63)

Određivanje statusa vitamina D mjerenjem koncentracije 25-hidroksikolekalciferola (25(OH)D) trebalo bi se razmotriti u većine pacijenata s RA, posebno onih u riziku od deficijencije, poput starijih žena i pacijenata s dugim trajanjem bolesti. Nedostatak vitamina D česta je pojava u osoba oboljelih od RA, a zahvaća oko polovice oboljelih. (63) Povezanost jako niskih razina 25-hidroksikolekalciferola i niske BMD vrijednosti te osteoporoze utvrđena je u srednjoj i starijoj životnoj dobi opće populacije, a isto je vjerojatno i za osobe s RA. (71)

Markeri pregradnje kostiju (BTMs) u RA ovise o lokalnoj i sistemske aktivnosti osteoblasta i osteoklasta. Mjerenje ovih markera može se koristiti u svrhu praćenja aktivnosti RA ili u svrhu praćenja osteoporoze u RA. Tumačenje rezultata može biti izazovno, a rezultati mogu varirati zbog aktivnosti ili trajanja bolesti i farmakološke terapije. Kao markeri koštane formacije najviše se koriste PINP, OC i BALP. Markeri koštane resorpcije su ICTP, NTX i CTX. Istraživana je vrijednost ovih markera u procjeni gubitka koštane mase u RA. Vrijednosti BTMs vrlo se brzo mijenjaju kao odgovor na menopauzu i lijekove specifične za RA ili osteoporozu, poput glukokortikoida, bioloških i antiresorptivnih lijekova. Zbog toga svojom vrijednošću nekad mogu zavarati i ne pokazati pravi učinak RA na kosti. Zbog navedenog, BTMs bi se trebali koristiti samo u određenim slučajevima i interpretirati u skladu s cjelokupnim stanjem pacijenta, stadijem bolesti i uzimajući u obzir utjecaj propisane terapije na rezultat. (63)

3.5. Liječenje osteoporoze u RA

Pored liječenja samog RA i primjene općih nefarmakoloških metoda, pacijenti s dijagnozom osteoporoze u RA trebali bi se liječiti i ciljanim lijekovima za liječenje osteoporoze. (3)

Iako ne postoje definirane smjernice specifično za osteoporozu u RA i jasno utvrđene granične T-vrijednosti specifične za RA koje bi ukazivale u kojem slučaju je potrebno terapijski intervenirati, preporuča se da pacijenti kojima je dijagnosticirana osteoporoza u RA pomoću mjerenja BMD-a metodom DXA počnu uzimati farmakološku terapiju za osteoporozu, neovisno o tome jesu li već doživjeli osteoporotski prijelom ili ne. (72) Prema NOF smjernicama, preporuča se liječenje osteoporoze u onih s postojećim prijelomima kuka ili kralježnice, T-vrijednošću manjom od -2.5 SD te u žena u postmenopauzi i muškaraca starijih od 50 s osteopenijom i izračunatim 10-godišnjim rizikom 3% ili većim za zglob kuka i/ili 20% ili većim za veliki osteoporotski prijelom, prema upitniku FRAX. (61) Prema ACR smjernicama za GIOP preporuča se liječenje u svih osoba starijih od 40 godina s umjerenim ili visokim rizikom za nastanak prijeloma te u mlađih od 40 s visokim rizikom. Slične preporuke mogu se slijediti kod osoba s RA. (63, 64)

Iako nije rađeno mnogo kliničkih studija o učincima ciljanih lijekova za liječenje osteoporoze specifično za pacijente s RA, podaci o njihovim učincima na osteoporozu u RA mogu se izvući iz podataka o pacijentima s RA uključenima u studije provedene na postmenopauzalnim pacijenticama s osteoporozom ili na pacijentima s GIOP. Od lijekova koji se najčešće primijenjuju za osteoporozu u RA razlikujemo antiresorptivne lijekove, poput bisfosfonata i denosumaba te osteoanaboličke lijekove poput teriparatida. (3) Glavni cilj liječenja ovim lijekovima je prevencija prijeloma povećanjem mineralne gustoće i čvrstoće kostiju. (26)

3.5.1. Bisfosfonati

Bisfosfonati su analozi anorganskog pirofosfata s molekulom ugljika na koji su vezane dvije fosfatne skupine, po čemu su i dobili ime. Već dugi niz godina koriste se kao prva linija u farmakološkom liječenju osteoporoze, uz opće nefarmakološke mjere. Imaju visok afinitet za kalcijev hidroksiapatit te se vežu za osteoklaste. Posljedično inhibiraju razvoj prekursora osteoklasta, sazrijevanje osteoklasta te stimuliraju njihovu apoptozu. (3)

Predstavnici ove skupine lijekova su dinatrijev etidronat, pamidronat, natrijev alendronat, natrijev risedronat, ibandronat i zoledronska kiselina. (73) U istraživanjima o GIOP, pronađena je velika redukcija prijeloma trupova kralježaka u pacijenata liječenim bisfosfonatima u GIOP, uključujući i osobe s RA. Međutim, zbog malog broja pacijenata, ovi podaci ne mogu se odmah generalizirati na sve osobe s RA. Kod nevertebralnih prijeloma nije pronađen takav učinak. (74) U istraživanju usmjerenom na povezanost korištenja bisfosfonata i rizika od prijeloma u osoba s RA na terapiji niskim dozama prednizolona, manjim od 10 mg kroz minimalno 3 mjeseca, pronađeno je značajno povećanje BMD vrijednosti lumbalne kralježnice i kuka u pacijenata na terapiji alendronatom u trajanju od godine dana u odnosu na placebo. Nije pronađena razlika u redukciji rizika od prijeloma, što se može protumačiti i kao rezultat prekratkog vremena praćenja pacijenata. (75)

Budući da osteoklasti imaju važnu ulogu u patofiziologiji osteoporoze u RA, postoji mogućnost da bisfosfonati mogu usporiti radiološku progresiju bolesti, budući da inhibiraju djelovanje osteoklasta. (3) U istraživanju utjecaja zoledronske kiseline u osoba s RA na terapiji metotreksatom, pronađen je za 60% slabiji razvoj koštanih erozija, u usporedbi s placebom. (76)

Bisfosfonati su kontraindicirani u pacijenata s teškom renalnom insuficijencijom, a od težih nuspojava mogu se javiti osteonekroza čeljusti i atipični prijelom femura. Kod dugotrajnog uzimanja ovih lijekova, tj. nakon 3 do 5 godina, potrebno je razmotriti pauze u terapiji ili prebacivanje na lijekove s drugim mehanizmom djelovanja. Općenito ne preporuča se liječenje duže od 10 godina. (3)

Ako sumiramo rezultate dosadašnjih istraživanja učinka bisfosfonata na metabolizam kosti u RA, možemo zaključiti da bisfosfonati povećavaju BMD vrijednost,

smanjuju rizik od vertebralnih prijeloma, u majoj mjeri nevertebralnih prijeloma i mogu usporiti radiološku progresiju bolesti. (3)

3.5.2. Denosumab

Denosumab je humano monoklonalno protutijelo protiv RANKL-a, koji je aktivator diferencijacije i proliferacije osteoklasta i ima važnu ulogu u mehanizmu nastanka osteoporoze u RA. (77) Denosumab svojim djelovanjem sprječava sazrijevanje i djelovanje osteoklasta i skraćuje njihovo preživljenje. (3)

Dokazano je da denosumab ima pozitivniji učinak na BMD vrijednost kralježnice i kuka nakon 2 godine terapije u odnosu na natrijev risedronat u osoba s GIOP, a značajno je da je u ovom istraživanju sudjelovalo 40% pacijenata s RA. Razlika u incidenciji vertebralnih i nevertebralnih prijeloma nije nađena, ali takav rezultat može biti i posljedica malog broja ispitanika i kratkog vremena praćenja. (78) Kod istovremenog uzimanja metotreksata i denosumaba u pacijenata s RA, u usporedbi s kombinacijom metotreksata i placeba, uočeno je povećanje BMD vrijednosti lumbalne kralježnice i femura. (79) Dokazano je da denosumab smanjuje radiološku progresiju bolesti, a istodobna primjena denosumaba i bDMARD-a u RA ima veći protektivni učinak na razvoj koštanih erozija u odnosu na monoterapiju bDMARD-ovima. (80) Iako je razvijen za liječenje sistemske osteoporoze, djeluje preventivno i na lokalne koštane erozije smanjujući ekspresiju RANKL-a na sinovijalnim stanicama. (72)

Liječenje denosumabom kontraindicirano je u osoba s hipokalcemijom i renalnom insuficijencijom. (3) Ne preporuča se uvođenje denosumaba neposredno po nastupu osteoporotičnog prijeloma kako lijek ne bi interferirao s cijeljenjem kosti. Također, po prekidu liječenja denosumabom potrebno je neposredno nastaviti liječenje kroz barem dvije godine bisfosfnatom kako bi se izbjegao nastup multiplih vertebralnih prijeloma radi snažno ubrzane pregradne kosti koja nastupa neposredno po prekidu liječenja denosumabom.

S obzirom na rezultate dosadašnjih istraživanja, možemo zaključiti da denosumab ima osteoprotektivno djelovanje u osoba s osteoporozom u RA. (3)

3.5.3. Teriparatid

Analog paratiroidnog hormona, teriparatid, lijek je koji povećava formaciju kosti tako što smanjuje apoptozu osteoblasta i osteocita te stimulira djelovanje osteoblasta. (3, 77) U pacijenata s GIOP, uključujući i pacijente s RA, dokazano je da teriparatid značajno više povećava BMD vrijednosti lumbalne kralježnice i femura u odnosu na alendronat. Također je dokazano da više smanjuje broj prijeloma kralježaka u usporedbi s alendronatom. (81)

Učinkovitost teriparatida uspoređivana je u pacijenata s osteoporozom u RA i u postmenopauzalnoj osteoporozi pacijentica bez RA. U pacijenata s RA pronađeno je značajno veće povećanje BMD vrijednosti vrata femura nakon 18 mjeseci liječenja, dok je učinak na BMD lumbalne kralježnice bio podjednak u obje skupine. (82) U analizi više istraživanja o GIOP, u kojima je sudjelovalo oko 900 pacijenata s RA, pokazalo se da osobe s RA koje su primale teriparatid imaju nižu incidenciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kosti, što pokazuje da teriparatid ima važnu ulogu u redukciji rizika od prijeloma. (83) Što se tiče koštanih promjena na šakama i ručnim zglobovima, terapija teriparatidom u trajanju od godine dana ne smanjuje značajno opseg koštanih erozija u pacijenata s RA u odnosu na placebo. Ovaj učinak može se objasniti time što teriparatid primarno djeluje na nekortikalnu kost, a erozije se primarno javljaju na kortikalnoj kosti te može i povišiti razinu DKK-1, koji potiče pojavu koštanih erozija u RA, stoga je upitno može li teriparatid smanjiti radiološku progresiju bolesti ili poticati regeneraciju kosti. (3, 84)

Primjena je kontraindicirana u osoba s teškom bubrežnom insuficijencijom, hiperkalcemijom, poznatom malignom bolesti kosti ili koštanim metastazama te kod trudnica i dojilja. (3) Abaloparatid i rimosozumab novi su anabolički lijekovi odobreni u SAD-u za liječenje postmenopauzalne osteoporoze i još nisu bili testirani na osobama koje uzimaju glukokortikoide ni u osoba s RA. (77)

3.6. Prevencija osteoporoze u RA

3.6.1. Nefarmakološke metode

Iako ne postoje studije provedene specifično na skupini pacijenata s osteoporozom u RA, u prevenciji razvoja osteoporoze preporučuju se neke opće mjere za provođenje zdravog stila života, koje mogu pozitivno utjecati na zdravlje kostiju svakog pojedinca. Potrebno je redovito provoditi tjelesnu aktivnost, prekinuti ili barem smanjiti unos alkohola i prestati pušiti te osigurati adekvatan status vitamina D u tijelu i unos kalcija prehranom ili suplementima. (3, 77)

Prema RAPIT studiji, preporuča se tjelesna aktivnost poput hodanja ili trčanja barem tri puta tjedno jer dugoročno usporava smanjenje BMD vrijednosti zgloba kuka u osoba s RA. (26) Također, potreban je adekvatan dnevni unos kalcija u dozi od 1000-1200 mg/dan, budući da je u osoba s RA apsorpcija kalcija smanjena, posebice u onih koji u terapiji uzimaju glukokortikoide. U pacijenata s niskim unosom kalcija prehranom potrebna je suplementacija. Što se tiče preporuka dijeta s visokom dozom kalcija postoje dvojbe jer je povezana s povišenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, što je zabrinjavajuće jer pacijenti s RA već zbog same bolesti imaju povećan rizik od istih. (3, 77)

Potrebno je voditi računa i o razini vitamina D, koja je često snižena u osoba s RA. Koncentracije 25(OH)D > 50 nmol/L smatraju se minimalnima za očuvanje zdravlja kosti, a poželjne su one od 75 do 125 nmol/L. Suplementacija vitamina D u dozi od 800 IU/dan uz adekvatnu suplementaciju kalcijem povezana je sa smanjenjem broja padova i nevertebralnih fraktura za 20%. (85) U pacijenata na terapiji bisfosfonatima, suplementacija vitamina D povezana je s većim porastom BMD vrijednosti. (86) Kombinacija denosumaba i suplementacije kalcija i vitamina D povećava BMD vrijednost više nego monoterapija denosumabom u RA. (87)

3.6.2. Farmakološke metode – DMARDs

Jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj osteoporoze u RA je kronična upala, koja je ujedno i glavno obilježje bolesti. Kako bi se dugoročno spriječilo smanjenje BMD vrijednosti i nastajanje ireverzibilnih promjena na kostima, važno je postaviti dijagnozu RA što ranije i nastojati liječenjem postići remisiju ili barem smanjenje aktivnosti bolesti kod svih pacijenata s RA jer se smanjenjem upale postižu bolji rezultati u povećanju BMD vrijednosti. (3) Najbolje rezultate u postizanju remisije RA pokazuju DMARD lijekovi. (17)

3.6.2.1. Konvencionalni sintetski DMARDs

U konvencionalne sintetske DMARD lijekove ubrajaju se metotreksat, leflunomid, sulfasalazin i hidroklorokin. Oni predstavljaju standardne lijekove u liječenju RA. Djeluju na smanjenje aktivnosti bolesti, što bi moglo smanjiti progresiju oštećenja kostiju, budući da je smanjenje BMD vrijednosti kostiju povezano s većom aktivnosti bolesti. (77)

Metotreksat je najčešće korišten lijek iz ove skupine i prvi je izbor u liječenju RA, ako nema kontraindikacija. Svoj protuupalni učinak ostvaruje kao antagonist folne kiseline, a posljedično smanjuje proliferaciju limfocita i sinovijalnih stanica. Smanjenjem sinovitisa potencijalno neizravno smanjuje razaranje kosti. (72) Međutim, malo je istraživanja koja istražuju povezanost metotreksata i osteoporoze u RA, a pretpostavljeni pozitivan učinak na BMD vrijednost još nije dokazan. (26) U pacijenata s RA koji su liječeni metotreksatom nije pronađen negativan učinak na BMD vrijednost u odnosu na pacijente koji nikad nisu primali metotreksat. (3) U odnosu na druge csDMARD lijekove, nije primijećeno pogoršanje BMD vrijednosti u osoba s RA liječenim metotreksatom. (88) Suprotno, kombinacija glukokortikoida i metotreksata dovodi do većeg smanjenja BMD vrijednosti u odnosu na monoterapiju glukokortikoidima. (77)

Iznenadujuće, otkriveno je da metotreksat može imati negativan učinak na osteoblaste i dovesti do spontanih stres-fraktura. (89) Međutim, takvo stanje najčešće je opisivano u hematoloških bolesnika koji su primali puno više doze metotreksata,

nego što se uobičajeno koriste u RA. (77) Od nuspojava mogu se javiti disfunkcija jetre, gastrointestinalni poremećaji, supresija koštane srži, intersticijska pneumonija i infekcije. U slučaju kontraindikacija, preporuča se propisivanje drugog lijeka iz ove skupine. (72) Ostali csDMARD lijekovi također su vrlo efikasni u smanjenju aktivnosti bolesti, međutim njihov učinak na BMD vrijednost nije ispitivan u randomiziranim pokusima. (26)

Generalno, nije pronađen negativan utjecaj na BMD vrijednost u osoba s RA koje su na terapiji csDMARD lijekovima, a zbog nedostatka dokaza za sad je još uvijek upitan i pozitivan učinak. (77)

3.6.2.2. Biološki DMARDs

Biološki DMARD lijekovi su antitijela ili proteini proizvedeni rekombinantnom DNA tehnologijom, koji smanjuju upalu inhibicijom citokina, njihovih receptora, djelovanjem na kostimulaciju T limfocita ili na B limfocite. (26) Lijekovi iz ove skupine koji se koriste u terapiji RA ciljano djeluju na TNF- α , IL-6, antigen CD20 na B limfocitima ili na kostimulaciju T limfocita. Vrlo su efektivni u postizanju remisije bolesti te bi tako mogli preventivno djelovati na strukturno oštećenje zglobova. (72)

Prema EULAR smjernicama, bDMARD uvode se ako csDMARD lijekovi ne pokažu željeni terapijski učinak. (3) Primjenjuju se samo parenteralno i još uvijek su vrlo skupi lijekovi. (26) Svojim djelovanjem smanjuju sinovitis i destrukciju kosti supresijom RANKL ekspresije na sinovijalnim stanicama i T limfocitima te povećavanjem ekspresije OPG-a. Također povećavaju diferencijaciju osteoblasta i potiču formiranje kosti, smanjuju ekspresiju sklerostina i DKK-1 te smanjuju diferencijaciju osteoklasta iz prekursora i drugih stanica. Mogu usporiti gubitak koštane mase u lumbalnoj kralježnici, femuru i distalnom radiusu, a za razliku od bisfosfonata, još nije dokazano da djeluju preventivno na prijelome. (72)

TNF- α inhibitori prvi su biološki lijekovi korišteni u liječenju RA i imaju vrlo važnu ulogu u smanjenju upale. Budući da je TNF- α upalni citokin, koji remeti ravnotežu u remodelaciji kosti, inhibicija njegovog djelovanja može pozitivno djelovati na stanje

kostiju u RA. Istraživanja pokazuju pozitivne učinke ove skupine lijekova na očuvanje mineralne gustoće kostiju u osoba s RA. (77)

Prvi lijek iz skupine TNF- α inhibitora dostupan za liječenje RA bio je infliksimab, a danas su dostupni i adalimumab, etanercept, certolizumab i golimumab. (3, 26) U dosadašnjim istraživanjima najviše se ispitalo djelovanje infliksimaba. Većina istraživanja opisuje da kod korištenja TNF- α inhibitora dolazi do stagnacije ili poboljšanja BMD vrijednosti u lumbalnoj kralježnici i zglobu kuka te do povećanja markera koštane formacije i smanjenja markera koštane resorpcije. (90, 91, 92) U kombinaciji s csDMARD lijekovima pronađene su veće BMD vrijednosti, nego u slučaju monoterapije TNF- α inhibitorima. U usporedbi monoterapije TNF- α inhibitorima s monoterapijom csDMARD lijekovima, uočeni su bolji ishodi u poboljšanju BMD vrijednosti kod pacijenata na terapiji TNF- α inhibitorima. (93)

Iako imaju djelotvoran učinak na očuvanje gustoće kostiju, kod pacijenata liječenim TNF- α inhibitorima do sad nije sa sigurnošću utvrđeno smanjenje incidencije prijeloma, u odnosu na druge terapijske opcije. (3) U usporedbi s liječenjem metotreksatom ili drugim csDMARD lijekovima, incidencija nevertebralnih fraktura bila je približno jednaka. (94) Navedeni rezultat ipak može sugerirati bolji preventivan učinak bioloških lijekova na nastanak prijeloma u odnosu na uspoređivane lijekove, budući da pacijenti liječeni biološkim lijekovima obično imaju teže oblike bolesti, češće koriste glukokortikoide te su zbog toga podložniji većem riziku za razvoj prijeloma. (3, 26) U usporedbi s monoterapijom metotreksatom, terapija TNF- α inhibitorima tijekom dvije godine povezana je s manjim rizikom od vertebralnih prijeloma u osoba s RA. (95) Ako uzmemo u obzir višu stopu incidencije prijeloma u RA prije početka korištenja bDMARD lijekova, navedeno indirektno sugerira kako TNF- α inhibitori imaju pozitivan učinak na metabolizam kostiju i prevenciju prijeloma. Međutim, moramo uzeti u obzir i korištenje drugih lijekova poput bisfosfonata, čija upotreba varira kod ispitanika u provedenim studijama. (92)

Prema trenutno dostupnim podacima, možemo zaključiti da terapija TNF- α inhibitorima ima djelotvoran pozitivan učinak na gustoću kostiju, međutim dokaza o prevenciji prijeloma je malo i zaštitni učinak još je uvijek nejasan. (92)

Utjecaj drugih bDMARD lijekova na gustoću kostiju u RA još je manje istraživano. Inhibitor IL - 6, tocilizumab, prema dosadašnjim istraživanjima, djeluje osteoprotektivno snižavanjem razine markera koštane resorpcije te uzrokuje stagnaciju ili povećanje BMD vrijednosti u pacijenata s RA u kombinaciji s metotreksatom. (96)

Abatacept smanjuje kostimulaciju T limfocita oponašajući CTLA-4 protein na njihovoj površini. Nedovoljno je istraživanja koja bi pokazala njegov učinak na BMD i markere koštane pregradnje na pacijentima. In-vitro istraživanja sugeriraju povoljan učinak na sistemsko zdravlje kostiju, a utjecaj na pacijente s RA još se mora istražiti. (92)

Rituksimab je monoklonalno protutijelo na CD20+ B limfocite. Dokazano je sniženje markera koštane resorpcije kod pacijenata s RA liječenim ovim lijekom. (97) Postoje podaci da rituksimab može poboljšati BMD vrijednost, međutim oni su dobiveni na malom broju pacijenata nakon kratkog vremena praćenja pa prave učinke još treba istražiti. (77, 92)

3.6.2.3. Ciljani sintetski DMARDs

U skupinu ciljanih sintetskih DMARD lijekova (tsDMARDs) pripadaju lijekovi u liječenju reumatskih bolesti, tzv. JAK-inhibitori. (3, 77) Signalni put JAK-STAT nije opisan samo u imunskim stanicama, nego i u drugim tkivima i također u koštanim stanicama. Mnogi citokini i drugi medijatori mogu ostvariti svoj učinak na kost putem JAK-STAT signalnog puta. (92)

Iako ne postoje istraživanja koja bi pokazala utjecaj JAK-inhibitora na BMD vrijednost, u in-vitro istraživanju dokazano je da predstavnik ove skupine baricitinib smanjuje ekspresiju RANKL na osteoblastima i tako smanjuje aktivaciju osteoklasta (98), a tofacitinib djeluje na očuvanje kortikalne i trabekularne čvrstoće kosti u štakora (99). Buduća istraživanja trebala bi rasvijetliti hoće li se ovi lijekovi pokazati kao dobri osteoprotektivni agensi. (3, 77)

4. Zaključak

RA je već dugo prepoznat kao važan rizični faktor za pojačanu resorpciju kosti, lokalni i generalizirani gubitak gustoće kostiju te vertebralne i nevertebralne prijelome kosti. Posljedično nastaje osteoporoza, kao jedno od glavnih obilježja bolesti. Mehanizmi uključeni u nastanak osteoporoze u RA vrlo su složeni, a najveći utjecaj imaju kronično upalno stanje, terapija glukokortikoidima i tjelesna neaktivnost.

Unatoč novim dijagnostičkim i terapijskim opcijama, prevalencija osteoporoze i osteoporotskih prijeloma u osoba s RA i dalje je vrlo visoka, s vrlo teškim posljedicama poput povećanja boli, invalidnosti i mortaliteta. Prevencija razvoja osteoporoze i prijeloma temelji se na adekvatnoj i pravovremenoj dijagnostici te primjeni nefarmakoloških i farmakoloških metoda u liječenju. Potrebno je pravovremeno provoditi probir na osteoporozi u RA mjerenjem BMD vrijednosti denzitometrijom i ovisno o mogućnostima koristiti dodatne metode koje dovode do bolje procjene mineralne gustoće kostiju. Ovisno o rezultatima potrebno je razmotriti terapijsku intervenciju, posebno u osoba s rizičnim čimbenicima poput veće aktivnosti i dužeg trajanja bolesti, pozitivnim ACPA autoantitijelima i značajnom ekspozicijom glukokortikoidima. Iako zasad ne postoje smjernice specifične za osteoporozi u RA, potrebno je evaluirati rizik od prijeloma pomoću upitnika FRAX i voditi se smjernicama za liječenje osteoporoze u visokorizičnoj populaciji.

Važno je potaknuti pacijente na prestanak pušenja, provođenje redovite tjelesne aktivnosti te po potrebi uvesti suplementaciju kalcija i vitamina D. U pacijenata s RA i dijagnosticiranom osteoporozi i/ili visokim rizikom za nastanak prijeloma, indicirana je primjena ciljanih lijekova za liječenje osteoporoze. Farmakološkim liječenjem RA kao cilj se nastoji postići remisija bolesti. Liječenje glukokortikoidima indicirano je za smanjenje upale, ali potrebno je upotrijebiti što manju dozu kroz kraće vrijeme, kako bi se smanjio negativan učinak na metabolizam kostiju. Protuupalni učinak bioloških DMARD lijekova, posebice TNF- α inhibitora, ima obećavajuće učinke u očuvanju koštane mase u pacijenata s aktivnim RA. Zbog još relativno malog broja dokaza, u budućnosti je potrebno provesti još više kvalitetnih kliničkih istraživanja na ovom polju da bi se dodatno istražili rizični čimbenici i terapijske opcije specifično za

pacijente s osteoporozom kao komplikacijom RA i tako smanjila njena prevalencija i teške posljedice za pacijenta i društvo u cjelini.

5. Zahvale

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Nadici Laktašić Žerjavić na pomoći, savjetima i uloženom trudu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svim profesorima koji su mi predavali i pacijentima s kojima sam komunicirala jer su doprinijeli mom obrazovanju.

Hvala mojoj obitelji, Marku, prijateljicama i prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom cijelog razdoblja studiranja.

6. Literatura

1. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400. doi:10.1016/j.jaut.2019.102400
2. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102776. doi:10.1016/j.autrev.2021.102776
3. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(14):1725-1737. doi:10.1080/14656566.2020.1787381
4. Pietschmann P, Butylina M, Kerschman-Schindl K, Sipos W. Mechanisms of Systemic Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8740. Published 2022 Aug 5. doi:10.3390/ijms23158740
5. Jin S, Hsieh E, Peng L, i sur. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1263-1275. doi:10.1007/s00198-018-4473-1
6. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, i sur. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):25. doi:10.1007/s11657-016-0278-z
7. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9(4):880. Published 2020 Apr 3. doi:10.3390/cells9040880
8. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(3):387-397. doi:10.55563/clinexprheumatol/3uj1ng
9. Laktašić Žerjavić N, Soldo-Jureša D, Perić P, Grazio S, Anić A. Utjecaj prehrane i stila života te drugih okolišnih čimbenika na pojavnost reumatoidnog artritisa. *Reumatizam* 2017;64(2):88–96.
10. Stuart H. Ralston, Ian D. Penman, Mark W. J. Strachan RPH. Rheumatology and bone disease. U: Davidson's Principles and Practice of Medicine. 2018. str. 1021–6
11. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am.* 2021;105(2):355-365. doi:10.1016/j.mcna.2020.10.006
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, i sur. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi:10.1002/art.27584

13. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(7):455-462.
14. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-S108.
15. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. CDAI and DAS28 in the management of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):671-674. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216607
16. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-145. doi:10.1002/art.1780230202.
17. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. Published 2021 Oct 23. doi:10.3390/cells10112857
18. Anam AK, Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management. *Med Clin North Am*. 2021;105(6):1117-1134. doi:10.1016/j.mcna.2021.05.016
19. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am*. 2020;104(5):873-884. doi:10.1016/j.mcna.2020.06.004
20. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018;6(2):122-127. Published 2018 Jun 14. doi:10.1055/s-0038-1660790
21. Liang B, Burley G, Lin S, Shi YC. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27(1):72. Published 2022 Sep 4. doi:10.1186/s11658-022-00371-3
22. Abdulkhaliq A, Cheikh M, Almunshari F, i sur. A Comparison of Demographics, Disease Activity, Disability, and Treatment Among Rheumatoid Arthritis Patients with and without Osteoporosis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:275-283. Published 2021 Sep 14. doi:10.2147/OARRR.S318810
23. Choi ST, Kwon SR, Jung JY, i sur. Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *J Clin Med*. 2018;7(12):507. Published 2018 Dec 2. doi:10.3390/jcm7120507
24. Auréal M, Machuca-Gayet I, Coury F. Rheumatoid Arthritis in the View of Osteoimmunology. *Biomolecules*. 2020;11(1):48. Published 2020 Dec 31. doi:10.3390/biom11010048
25. Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:601618. Published 2020 Nov 23. doi:10.3389/fmed.2020.601618

26. Hoes JN, Bultink IE, Lems WF. Management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(4):559-571. doi:10.1517/14656566.2015.997709
27. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med.* 2020;9(10):3361. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/jcm9103361
28. Sakthiswary R, Uma Veshaliini R, Chin KY, Das S, Sirasanagandla SR. Pathomechanisms of bone loss in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:962969. Published 2022 Aug 17. doi:10.3389/fmed.2022.962969
29. Kim KW, Cho ML, Oh HJ, i sur. TLR-3 enhances osteoclastogenesis through upregulation of RANKL expression from fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2009;124(1):9-17. doi:10.1016/j.imlet.2009.02.006
30. Miao CG, Yang YY, He X, i sur. Wnt signaling pathway in rheumatoid arthritis, with special emphasis on the different roles in synovial inflammation and bone remodeling. *Cell Signal.* 2013;25(10):2069-2078. doi:10.1016/j.cellsig.2013.04.002
31. Cheng T, Zhang SX, Wang J, i sur. Abnormalities of Peripheral Lymphocyte Subsets in Rheumatoid Arthritis Patients Complicated with Osteoporosis. *Rheumatol Ther.* 2022;9(4):1049-1059. doi:10.1007/s40744-022-00452-x
32. Kurowska W, Slowinska I, Krogulec Z, Syrowka P, Maslinski W. Antibodies to Citrullinated Proteins (ACPA) Associate with Markers of Osteoclast Activation and Bone Destruction in the Bone Marrow of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 2021;10(8):1778. Published 2021 Apr 19. doi:10.3390/jcm10081778
33. Skoumal M, Haberhauer G, Kolarz G, Hawa G, Woloszczuk W, Klingler A. Serum cathepsin K levels of patients with longstanding rheumatoid arthritis: correlation with radiological destruction. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):R65-R70. doi:10.1186/ar1461
34. Fu J, Nogueira SV, Drongelen VV, i sur. Shared epitope-aryl hydrocarbon receptor crosstalk underlies the mechanism of gene-environment interaction in autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(18):4755-4760. doi:10.1073/pnas.1722124115
35. Yu XH, Yang YQ, Cao RR, i sur. Rheumatoid arthritis and osteoporosis: shared genetic effect, pleiotropy and causality. *Hum Mol Genet.* 2021;30(21):1932-1940. doi:10.1093/hmg/ddab158
36. Mosaad YM, Hammad EM, Fawzy Z, i sur. Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. *Hum Immunol.* 2014;75(5):452-461. doi:10.1016/j.humimm.2014.02.009

37. Brambila-Tapia AJ, Durán-González J, Sandoval-Ramírez L, i sur. MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and OPG A163G polymorphisms in Mexican patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Dis Markers*. 2012;32(2):109-114. doi:10.3233/DMA-2011-0868
38. Lindner L, Callhoff J, Alten R, i sur. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: trends in the German National Database 2007-2017 [published correction appears in *Rheumatol Int*. 2020 Oct 16;:]. *Rheumatol Int*. 2020;40(12):2005-2012. doi:10.1007/s00296-020-04593-6
39. Wysham KD, Baker JF, Shoback DM. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(3):270-276. doi:10.1097/BOR.0000000000000789
40. Mikos M, Kucharska E, Lulek AM, Kłosiński M, Batko B. Evaluation of Risk Factors for Falls in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2020;26:e921862. Published 2020 Apr 15. doi:10.12659/MSM.921862
41. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, i sur. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing*. 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
42. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):309-314. doi:10.1016/j.jbspin.2018.08.001
43. Laktašić Žerjavić N, Perić P. Sarkopenija i osteoporotski prijelomi u starijih bolesnika s artritismom. *Reumatizam* 2020;67(Supl 1/Suppl 1):1–3.
44. Laktašić Žerjavić N. Sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatologia*. 2022;36(Suppl 1):6-8.
45. An HJ, Tizaoui K, Terrazzino S, i sur. Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5678. Published 2020 Aug 7. doi:10.3390/ijms21165678
46. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(10):1113-1126. doi:10.1007/s00109-008-0373-8
47. Lian L, Wang JX, Xu YC, Zong HX, Teng YZ, Xu SQ. Sarcopenia May Be a Risk Factor for Osteoporosis in Chinese Patients with Rheumatoid Arthritis [published correction appears in *Int J Gen Med*. 2022 Apr 08;15:3827-3828]. *Int J Gen Med*. 2022;15:2075-2085. Published 2022 Feb 23. doi:10.2147/IJGM.S349435
48. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):e76]. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. doi:10.1136/ard-2022-223356

49. Bergstra SA, Sepriano A, Kerschbaumer A, i sur. Efficacy, duration of use and safety of glucocorticoids: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):81-94. doi:10.1136/ard-2022-223358
50. Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, i sur. The Impact of Rheumatoid Arthritis on Bone Loss: Links to Osteoporosis and Osteopenia. *Cureus.* 2021;13(8):e17519. Published 2021 Aug 28. doi:10.7759/cureus.17519
51. García-Bustínduy M, Gantes MA. Corticoides y osteoporosis [Corticosteroids and osteoporosis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(8):526-530. doi:10.1016/s0001-7310(07)70127-8
52. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000014. Published 2015 Apr 8. doi:10.1136/rmdopen-2014-000014
53. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018;61(1):7-16. doi:10.1007/s12020-018-1588-2
54. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(8):437-447. doi:10.1038/s41574-020-0341-0
55. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I; Better Anti-Rheumatic FarmacO Therapy Study Group. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):R128. doi:10.1186/ar2542
56. Haugeberg G, Morton S, Emery P, Conaghan PG. Effect of intra-articular corticosteroid injections and inflammation on periarticular and generalised bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):184-187. doi:10.1136/ard.2009.128124
57. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7623. Published 2020 Oct 15. doi:10.3390/ijms21207623
58. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(8):973-978. doi:10.1002/art.1780310805
59. van den Brink HR, Lems WF, van Everdingen AA, Bijlsma JW. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(4):302-305. doi:10.1136/ard.52.4.302
60. Ozen G, Kamen DL, Mikuls TR, England BR, Wolfe F, Michaud K. Trends and Determinants of Osteoporosis Treatment and Screening in Patients With Rheumatoid

- Arthritis Compared to Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(5):713-723. doi:10.1002/acr.23331
61. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, i sur. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int*. 2015 Jul;26(7):2045-7]. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2359-2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
62. Baillet A, Gossec L, Carmona L, de Wit M, van Eijk-Hustings Y, Bertheussen H, i sur. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:965–73.
63. Adami G, Saag KG. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):34. Published 2019 May 23. doi:10.1007/s11926-019-0836-7
64. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, i sur. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69:1521–37.
65. Williams S, Khan L, Licata AA. DXA and clinical challenges of fracture risk assessment in primary care. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(11):615-622. Published 2021 Nov 2. doi:10.3949/ccjm.88a.20199
66. McCloskey EV, Harvey NC, Johansson H, i sur. Fracture risk assessment by the FRAX model. *Climacteric*. 2022;25(1):22-28. doi:10.1080/13697137.2021.1945027
67. Preuzeto s interneta, dostupno na <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=cr>
68. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, i sur. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [published correction appears in *Arch Osteoporos*. 2022 May 19;17(1):80]. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. Published 2022 Apr 5. doi:10.1007/s11657-022-01061-5
69. 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;41(5):1333-1342. doi:10.1007/s10067-022-06048-8
70. Genant HK, Jergas M, Palermo L, i sur. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):984-996. doi:10.1002/jbmr.5650110716
71. Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in

- patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):1994-2001. doi:10.1093/rheumatology/keu173
72. Tanaka Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview. *J Clin Med*. 2021;10(6):1241. Published 2021 Mar 17. doi:10.3390/jcm10061241
73. Xie J, Li S, Xiao L, i sur. Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):421. Published 2019 Dec 10. doi:10.1186/s13018-019-1492-3
74. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD001347. Published 2016 Oct 5. doi:10.1002/14651858.CD001347.pub2
75. Lems WF, Lodder MC, Lips P, i sur. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2006;17(5):716-723. doi:10.1007/s00198-005-0037-2
76. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, i sur. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1410-1414. doi:10.1002/art.21824
77. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging*. 2019;36(12):1061-1072. doi:10.1007/s40266-019-00714-4
78. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, i sur. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):445-454. doi:10.1016/S2213-8587(18)30075-5
79. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, i sur. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983-990. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208052
80. Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):379-380. doi:10.1016/j.jbspin.2016.05.010

81. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-2039. doi:10.1056/NEJMoa071408
82. Ebina K, Hashimoto J, Shi K, Kashii M, Hirao M, Yoshikawa H. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2755-2765. doi:10.1007/s00198-014-2819-x
83. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018;116:58-66. doi:10.1016/j.bone.2018.07.013
84. Solomon DH, Kay J, Duryea J, et al. Effects of Teriparatide on Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1741-1750. doi:10.1002/art.40156
85. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention [published correction appears in *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):481. Orav, Endel J [corrected to Orav, Endel J]]. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-49. doi:10.1056/NEJMoa1109617
86. Kwon OC, Oh JS, Park MC, Kim YG. Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Mineral Density in Rheumatoid Arthritis Patients With Osteoporosis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:443. Published 2020 Aug 21. doi:10.3389/fmed.2020.00443
87. Suzuki T, Nakamura Y, Kato H. Calcium and vitamin D supplementation with 3-year denosumab treatment is beneficial to enhance bone mineral density in postmenopausal patients with osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;15:15-22. Published 2018 Dec 18. doi:10.2147/TCRM.S182858
88. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(7):741-749. doi:10.1093/rheumatology/41.7.741
89. May KP, West SG, McDermott MT, Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):201-206. doi:10.1002/art.1780370208
90. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1546-1548. doi:10.1093/rheumatology/kei082

91. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, i sur. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1495-1499. doi:10.1136/ard.2005.044198
92. Orsolini G, Fassio A, Rossini M, i sur. Effects of biological and targeted synthetic DMARDs on bone loss in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Res*. 2019;147:104354. doi:10.1016/j.phrs.2019.104354
93. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61. doi:10.1186/ar2219
94. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):789-796. doi:10.1002/jbmr.1489
95. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, i sur. Initiation of tumor necrosis factor α antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1085-1094. doi:10.1002/acr.21937
96. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43. doi:10.1002/art.25053
97. Boumans MJ, Thurlings RM, Yeo L, i sur. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):108-113. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200198
98. Murakami K, Kobayashi Y, Uehara S, i sur. A Jak1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing RANKL expression in osteoblasts in vitro. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181126. Published 2017 Jul 14. doi:10.1371/journal.pone.0181126
99. Vidal B, Cascão R, Finnilä MAJ, i sur. Effects of tofacitinib in early arthritis-induced bone loss in an adjuvant-induced arthritis rat model [published correction appears in *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(2):371]. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1461-1471. doi:10.1093/rheumatology/kex258

7. Životopis

Rođena sam 12.11.1998. u Varaždinu. Pohađala sam Osnovnu školu Ivana Rangera u Kamenici i Glazbenu školu u Varaždinu, instrument flauta. Srednju školu u Ivancu upisala sam 2013. godine i završila smjer opće gimnazije 2017. godine. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na natjecanjima prve pomoći mladeži Hrvatskog Crvenog Križa i volontirala u domu za starije. Godine 2017. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim jezikom.