

Wpływ czynników zapalnych na metabolizm tkanki kostnej u mężczyzn chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Influences of acute response on bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis

Hanna Rauhut-Wawrzyniak¹, Izabela Korczowska², Jakub Trefler¹, Hanna Przepiera-Będzak³, Marek Brzosko³, Paweł Hrycaj², Jan K. Łącki¹

¹Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jan K. Łącki, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

²Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Słowa kluczowe: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osteoporoza, densytometria, biochemiczne wskaźniki osteoporozy.

Key words: ankylosing spondylitis, osteoporosis, densitometry, markers of osteoporosis.

Streszczenie

U chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stwierdzono częstsze w porównaniu ze zdrową populacją występowanie osteoporozy. Ze względu na duże ryzyko wystąpienia osteoporozy w tej grupie chorych oraz potencjalne niebezpieczeństwo trwałej utraty zdrowia prowadzącej do kalectwa celem pracy była kompleksowa ocena metabolizmu tkanki kostnej u mężczyzn chorych na ZZSK.

Badania zostały przeprowadzone w grupie 58 mężczyzn chorych na ZZSK (wiek 50,1±13,1 roku; czas trwania choroby 17,1±11 lat) oraz u 60 zdrowych mężczyzn dobranych losowo. U wszystkich chorych dokonano pomiaru gęstości mineralnej kości metodą densytometryczną w odcinku dystalnym kości przedramienia. Chorych mężczyzn podzielono na dwie grupy w zależności od wartości T-score odcinka dystalnego kości przedramienia. W podgrupie pierwszej było 19 mężczyzn z wartością T-score >–1,0 (wiek 43±12 lat; wartość T-score –0,5±0,4), a w podgrupie drugiej 39 mężczyzn z wartością T-score ≤–1,0 (wiek 54±12 lat; wartość T-score –2±0,8). U wszystkich badanych osób przeprowadzono badanie kliniczne. Oznaczono również prędkość opadania krwinek czerwonych oraz

Summary

Osteoporosis has been found as a complication observed in ankylosing spondylitis (AS) patients more frequently as compared to healthy population. The aim of the study was the estimation of bone tissue metabolism in male population suffering from AS after having taken into account such factors as a high risk of incidence of osteoporosis and potential danger of permanent immobility.

The research comprised in 58 patients with AS (age: 50,1±13,1; duration of illness 17,1±11 years) and 60 healthy men chosen at random. The study of bone density was carried out in the distal part of radius by means of the dual energy X-ray absorptiometry (DXA) method. The group of AS patients was divided into 2 groups depending on the T score. The first subgroup consisted of 19 men with T score >–1.0 (age: 43±12; T score –0.5±0.4), and in the second subgroup there were 39 men with T score ≤–1.0 (age: 54±12; T score –2.0±0.8). All patients underwent clinical research. The erythrocyte sedimentation rate (ESR), was also measured according to Westergreen method. Radial immunodiffusion was incorporated to estimate the value of reactive proteins (CRP and ACT). Furthermore, ELISA method was used to estimate the

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Jan K. Łącki, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii

im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 42 41, e-mail: lacki@post.pl

Praca wpłynęła: 17.03.2008 r.

stężenie białek ostrej fazy (CRP oraz ACT), za pomocą metody ELISA zbadano stężenie IL-6 oraz stężenie markerów biochemicznych obrotu kostnego – frakcji kostnej fosfatazy alkaicznej (*bone specific alkaline phosphatase* – AP-B) i deoksyperydynoliny (*deoxyypyridinoline* – DpD).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wzrost aktywności choroby, oceniony stężeniem białek ostrej fazy oraz cytokin prozapalnych, stymuluje resorpcję kostną, a nasiloną resorpcją powoduje postępujący zanik tkanki kostnej w obrębie szkieletu obwodowego.

Wstęp

Utrata masy kostnej prowadząca do osteoporozy jest nieodłączną cechą zapaleń stawów, w tym również zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) [1]. Na częstość występowania osteoporozy u chorych na ZZSK wpływa wiele czynników – zmniejszenie aktywności życiowej (unieruchomienie, zaniechanie ćwiczeń fizycznych, siedzący tryb życia), zaburzenia wchłaniania wapnia spowodowane chorobami jelit, leczenie kortykosteroidami, a także przewlekły aktywny proces zapalny [2, 3]. Szczególne znaczenie w degradacji tkanki kostnej i chrzęstnej mają cytokiny, m.in. interleukiny (IL-1, IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) [4]. Częstość występowania osteoporozy towarzyszącej ZZSK waha się od 18,7 do 62% [5]. Obserwowane różnice wynikają prawdopodobnie z użycia różnych metod rozpoznawania osteoporozy oraz dużej zmienności w doborze chorych. Badania Reida i wsp. [6] wykazały, że u mężczyzn z ZZSK rocznie dochodzi do utraty 2,2% masy kostnej oraz utraty 2,9% całkowitego wapnia w ustroju w porównaniu z roczną utratą całkowitego wapnia ustrojowego na poziomie 0,7% u zdrowych mężczyzn powyżej 50. roku życia.

Osteoporoza towarzysząca ZZSK ma charakter wtórny. Nawet niewielkie urazy u tych chorych mogą skutkować złamaniami w obrębie kręgosłupa, a w konsekwencji być przyczyną kalectwa. Pełne poznanie mechanizmów prowadzących do powstania osteoporozy i powiązania odpowiedzi ostrej fazy z utratą masy kostnej może w przyszłości stanowić podstawę do opracowania schematów profilaktycznego leczenia antyresorpcyjnego w okresach wzmożonej aktywności procesu chorobowego u chorych na ZZSK. Celem pracy była ocena metabolizmu tkanki kostnej u mężczyzn chorych na ZZSK.

Materiał i metody

Badaniami objęto grupę 58 chorych na ZZSK. Wiek chorych wahał się od 25 do 74 lat; średnia wieku wynosiła 50,1±13,1 roku; średni czas trwania choroby 17,1±11 lat. Rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa ustalono na podstawie kryteriów nowojorskich [7]. Typowe kryteria kliniczne stwierdzono w ba-

concentration of the interleukin 6 (IL-6) and the concentration of biochemical markers of osteoporosis (AP-B, DpD).

Based on the obtained data we conclude that: a higher disease activity, assessed by the concentration of reactive proteins markers as well as by analyzed proinflammatory cytokines, causes an increase in the loss of bone tissue. Finally, an increase of disease activity estimated by the reactive proteins markers and inflammatory cytokines stimulates bone resorption with the limited influence on the process of bone formation.

daniu przedmiotowym, obejmującym ocenę ruchomości kręgosłupa piersiowego za pomocą testu Otto, ruchomości kręgosłupa lędźwiowego za pomocą testu Schöbera oraz pomiaru palce-podłoga. Ponadto zbadano ruchomość kręgosłupa szyjnego, mierząc odległość potylicy i podbródka od ściany klatki piersiowej, oraz oceniono ruchomość oddechową klatki piersiowej. U wszystkich potwierdzono rozpoznanie na podstawie badań radiologicznych stawów krzyżowo-biodrowych, które wykazały obecność zmian symetrycznych.

Dokonano pomiaru gęstości mineralnej kości metodą densytometryczną w odcinku dystalnym kości przedramienia u wszystkich chorych. Mężczyzn podzielono na dwie grupy w zależności od wartości T-score odcinka dystalnego kości przedramienia:

- wartość T-score $>-1,0$ (prawidłowa wartość T-score) – 19 mężczyzn w wieku 25–66 lat (średnia 43±12 lat); w grupie tej średnia wartość T-score wynosiła $-0,5\pm 0,4$;
- wartość T-score $\leq -1,1$ (osteopenia i osteoporoza) – 39 mężczyzn, w tym 30 z osteopenią i 9 z osteoporozą, w wieku 25–74 lat (średnia 54±12 lat); w grupie tej średnia wartość T-score wynosiła $-2\pm 0,8$.

Ponadto u 43 mężczyzn wykonano oznaczenie gęstości mineralnej kości w obrębie szyjki kości udowej. U 15 z nich ze względu na znaczne nasilenie zmian destrukcyjnych lub obecność endoprotezy oznaczenie nie było możliwe. Grupę kontrolną stanowiło 60 mężczyzn w wieku 25–62 lat (średnia 47 lat; średnia wartość T-score $-0,9\pm 1,4$).

Wszystkie badania wykonano jednocześnie. Krew pobierano na czczo, bez dodatku środków hamujących krzepnięcie, a surowice uzyskane po odwirowaniu przechowywano w temperaturze -70°C . Mocz uzyskano z drugiej ranej porcji, po uprzedniej 24-godzinnej diecie (bez wapnia i pokarmów zawierających kolagen). Próbkę moczu po odwirowaniu przechowywano w temperaturze -70°C . Do pomiaru gęstości mineralnej kości zastosowano metodę absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA). Osteopenię rozpoznano w przypadku wartości T-score $\leq -1,0$, a osteoporozę w przypadku T-score $< -2,5$.

Surowicze stężenia białka C-reaktywnego oraz α 1-antychymotrypsyny (ACT) oznaczono metodą immunoelektroforetyczną. Stężenie IL-6 w surowicy oznaczono przy użyciu zestawu Quantikine human (R&D System, USA). Aktywność fosfatazy alkalicznej – frakcji kostnej (AP-B) w surowicy – oraz deoksypirydynoliny (Dpd) w moczu oznaczono metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawów Alkphase-B (Metra Biosystems, USA) oraz Pylilinks-D (Metra Biosystems, USA).

Do porównania średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego (SD) określonej grupy wyników w grupie badanej i kontrolnej posłużono się testem Manna-Whitneya. Badanie zależności między poszczególnymi zmiennymi przeprowadzono za pomocą testu korelacji Spearmana, będącego również testem nieparametrycznym. W powyższych testach istotność statystyczna dotyczyła porównywanych zmiennych przy współczynniku $p < 0,05$.

Wyniki badań

Wartości gęstości masy kostnej (*bone mass density* – BMD) w grupie chorych na ZZSK mieściły się w zakresie 0,292–0,600 g/cm², średnia wartość wynosiła 0,519±0,059 g/cm². Wartości BMD w grupie chorych z prawidłową wartością T-score wahały się od 0,516 do 0,600 g/cm², wartość średnia wynosiła 0,579±0,019 g/cm², natomiast w grupie chorych z osteopenią i osteoporozą wartości BMD mieściły się w przedziale 0,292–0,531 g/cm², wartość średnia wynosiła 0,481±0,048 g/cm². Średnia wartość BMD u chorych na ZZSK była znacząco niższa w porównaniu z grupą kontrolną.

Wartości T-score w grupie chorych na ZZSK mieściły się w zakresie od 0,3 do –5,2 (średnia wartość wynosiła –1,5±1,1). Prawidłowe wartości T-score stwierdzono u 19 (32,7%) mężczyzn, osteopenię u 30 (51,8%), a osteoporozę u 9 (15,5%). Wartość średnia T-score u chorych na ZZSK była znacząco niższa w porównaniu z grupą kontrolną.

Średni czas trwania choroby w grupie chorych z prawidłową wartością T-score wynosił 9±6 lat, natomiast w grupie chorych z osteopenią i osteoporozą 21±11 lat. Wykazano istotną statystycznie korelację między czasem trwania choroby a BMD ($r = -0,26$; $p < 0,05$) oraz brak zależności o cechach istotności statystycznej między BMD a wiekiem chorych ($r = -0,26$; $p = 0,09$).

Wartości T-score w obrębie szyjki kości udowej w grupie chorych na ZZSK mieściły się w zakresie od –2,8 do 0,2; średnia wartość wynosiła –1,3±0,74. Prawidłowe wartości T-score stwierdzono u 19 mężczyzn, osteopenię u 22, a osteoporozę u 2. Wartość średnia T-score była znacząco niższa w porównaniu z grupą kontrolną.

Przeprowadzona analiza zależności wartości BMD od czasu trwania choroby wykazała w teście Spearma-

na istnienie ujemnej korelacji istotnej statystycznie ($r = -0,306$; $p = 0,039$), natomiast analiza zależności wartości BMD od wieku chorych na ZZSK nie wykazała cech istotności statystycznej.

Wartości OB mieściły się w zakresie od 5 do 132 mm/godz., średnia wartość wynosiła 38±31 mm/godz., i były znacząco wyższe ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie chorych z osteopenią i osteoporozą średnia wartość OB wynosiła 38±31 mm/godz. i nie była znacząco wyższa w porównaniu z grupą chorych z prawidłową wartością T-score (OB 39±31 mm/godz.). Stężenia CRP w surowicy chorych mieściły się w zakresie od 0 do 60 mg/l, średnia wartość 16±16 mg/l. Stwierdzono znacząco większe stężenie CRP w porównaniu z grupą kontrolną (0,81±2,7 mg/l).

W grupie chorych z prawidłowym T-score średnie stężenie CRP wynosiło 14±15 mg/l. Średnie stężenie CRP w surowicy chorych z osteopenią i osteoporozą wynosiło 15±15 mg/l, zakres 0–60 mg/l, i nie było znacząco większe w porównaniu z grupą chorych z prawidłową wartością T-score.

Stężenia białka ACT w surowicy mieściły się w zakresie 168–870 mg/l. Średnia wartość wynosiła 439±150 mg/l. W grupie badanej stwierdzono znacząco większe stężenie ACT w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie chorych z osteopenią i osteoporozą średnia wartość ACT wynosiła 447±140 mg/l, zakres 199–870 mg/l, i była znacząco wyższa ($p = 0,05$) w porównaniu z grupą chorych z prawidłowym T-score, średnia wartość to 422±173 mg/l (zakres 168–735 mg/l).

Stężenia IL-6 w surowicy mieściły się w zakresie 6–60 pg/ml. W grupie kontrolnej średnie stężenie IL-6 wynosiło 3,24±4,48 pg/ml. W grupie chorych z osteopenią i osteoporozą średnie stężenie IL-6 nie było znacząco większe ($p = 0,08$) w porównaniu z grupą chorych z prawidłową wartością T-score. W grupie badanej stwierdzono istotnie ($p = 0,001$) większe stężenie IL-6 w porównaniu z grupą kontrolną (tab. I).

Średnie stężenia frakcji kostnej fosfatazy zasadowej w surowicy wynosiło 22,9±9,7 j./l, w grupie kontrolnej 27,6±16,2 j./l. Nie stwierdzono istotnie statystycznej korelacji między stężeniem AP-B w grupie chorych z osteoporozą i osteopenią w porównaniu z grupą chorych z prawidłową wartością T-score oraz stwierdzono brak korelacji między grupą badaną a grupą kontrolną.

Średnie stężenie deoksypirydynoliny w moczu wynosiło 4±1,9 nmol/mmol. W grupie badanej stwierdzono znacząco większe stężenie DpD ($p = 0,0001$) w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie chorych z osteopenią i osteoporozą średnie stężenie DpD nie wykazywało statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z grupą chorych z prawidłową wartością T-score.

Tabela I. Stężenia IL-6, Dpd oraz AP-B w całej grupie chorych na ZZSK, w grupie osób z osteopenią i osteoporozą, w grupie osób z prawidłową wartością T-score oraz w grupie kontrolnej

Table I. IL-6, DpD and AP-B levels in the group of patients with AS suffering from osteopenia and osteoporosis; comparison with the healthy group

Parametry	ZZSK – cała grupa	Grupa kontrolna	Chorzy z osteopenią i osteoporozą	Wartość T-score prawidłowa
IL-6 [pg/ml]	21±13	3±4**	22±16	18±9 NS
DpD/Krea [nmol/mmol]	4±1,9	2,9±1,5**	4,2±2,1	3,4±1,2 NS
AP-B [j./l]	22,9±9,7	27,6±16,2 NS	24,1±10,3	20±7,3 NS

* $p < 0,001$ (w porównaniu z grupą kontrolną)

** $p < 0,001$ (porównanie w badanych grupach)

NS – nieistotne statystycznie

Znaleziono istotnie statystycznie ujemną korelację ($r = -0,40$; $p = 0,01$) między wartościami BMD w odcinku dystalnym kości przedramienia a stężeniami DpD, przy braku takich zależności między wartościami BMD w dystalnym odcinku kości przedramienia a stężeniami AP-B.

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie korelacji między wartościami OB oraz stężeniem badanych białek a stężeniami AP-B, natomiast przeprowadzone badania zależności wartości OB, stężeń CRP i ACT od stężeń DpD wykazały istotne statystycznie korelacje.

Uzyskane wyniki wykazały również istotną dodatnią korelację między stężeniami IL-6 a stężeniem DpD ($r = 0,39$; $p = 0,001$). Przeprowadzona jednocześnie analiza statystyczna w teście Spearmana nie wykazała korelacji między stężeniami frakcji kostnej alkalicznej fosfaty a IL-6.

Omówienie

Zaburzenia struktury i elastyczności kości oraz utrata masy tkanki kostnej są jednym z objawów ZZSK [5]. Patogeneza tych zmian nie jest do końca jasna. Uważa się, że istotną rolę może odgrywać tutaj zarówno obecność miejscowego i uogólnionego procesu zapalnego z wysoką aktywnością cytokin prozapalnych, jak i postępujące unieruchomienie. Może wydawać się paradoksalne, że ZZSK, będące chorobą charakteryzującą się wzmożonym wapnieniem tkanek oraz tworzeniem tkanki kostnej w obrębie struktur pozakostnych, powoduje wtórne wystąpienie osteoporozy. U chorych, u których ZZSK współwystępuje z osteoporozą, zazwyczaj jako pierwsze rozpoznawane jest ZZSK, a jedynie w wyjątkowych przypadkach osteoporoza bywa pierwszym objawem choroby [5, 8, 9].

W przeprowadzonych badaniach wartości średnie BMD, jak również T-score w porównaniu z grupą kon-

trolną były znacznie mniejsze. Reid i wsp. w badaniach densytometrycznych odcinka lędźwiowego kręgosłupa przeprowadzonych u chorych na ZZSK obserwowali wartości T-score w granicach normy w grupie z dłuższym czasem trwania choroby [6]. Duże różnice w uzyskanych wynikach wiążą się prawdopodobnie z różnorodnością grup badanych, zastosowanych metod badawczych oraz wyborem miejsca dokonywania pomiaru gęstości mineralnej kości. Obserwowane różnice populacyjne mogą wynikać z uwarunkowań genetycznych, kulturowych oraz światopoglądowych. Sugeruje się, że istotne znaczenie ma czynnik genetyczny, jak również miejsce zamieszkania związane z dostępnością promieni słonecznych, a także nawyki żywieniowe i stosowane używki [10–14].

Obecnie za „złoty standard” w ocenie densytometrycznej gęstości mineralnej kości w badaniach populacyjnych uznaje się pomiar gęstości kostnej kręgosłupa lędźwiowego w projekcji A-P lub okolicy szyjki kości udowej [15, 16]. Wiadomo jednak, że na wartości pomiaru wpływa wiele różnych czynników, które mogą zafałszowywać ocenę BMD, a w konsekwencji powodować błędną interpretację. U chorych na ZZSK nie został dotychczas wypracowany schemat postępowania dotyczący rozpoznawania osteoporozy.

W przypadkach nasilonych zmian kostnych u chorych na ZZSK wiarygodnych danych o gęstości mineralnej kości beleczkowej dostarczyć może jedynie badanie QCT [17, 18]. Jednak wykonywanie pomiarów gęstości mineralnej kości metodą densytometryczną, która jest tania oraz powszechnie dostępna, może być wystarczające do ustalenia wskazań do profilaktyki i leczenia.

Zebrane dane sugerują, iż utrata masy kostnej w grupie badanej zwiększa się wraz z czasem trwania choroby i w mniejszym stopniu zależy od wieku. W piśmiennictwie spotyka się różne informacje na ten te-

mat. W większości badań potwierdzono związek między utratą masy kostnej a czasem trwania choroby [10]. Część autorów wykazała również zależność utraty masy kostnej od wieku chorych [5], natomiast El Maghraoui i wsp. oraz Maillfert i wsp. nie znaleźli związku między gęstością mineralną kości a czasem trwania choroby i wiekiem [19, 20]. Wydaje się zatem, że zarówno czas trwania choroby, jak i wiek należy traktować jako czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy.

Jak już wspomniano, najsilniejszy wpływ na rozwój osteoporozy w ZZSK ma miejscowy i uogólniony proces zapalny. Wpływ systemowego bądź lokalnego zapalenia na zmniejszenie gęstości mineralnej kości i w konsekwencji rozwój osteoporozy jest lepiej poznany w RZS, jednak wielu autorów potwierdza również obecność takiego mechanizmu w ZZSK [2, 21, 22]. Badając aktywność procesu zapalnego w obrębie więzadeł w ZZSK, stwierdzono zwiększone uwalnianie cytokin: IL-6 i TNF- α . Cytokiny te wpływają na tkankę kostną, powodując jej resorpcję przez stymulację osteoklastów. W przeprowadzonych badaniach wykazano istotnie większe stężenia IL-6 w grupie badanej oraz w podgrupie z osteopenią i osteoporozą. Na podstawie analizy danych stwierdzono zależność utraty masy kostnej przede wszystkim od stężenia IL-6. Zwiększona produkcja tych cytokin występuje u chorych na RZS w zaostrzeniu procesów zapalnych i wiąże się ze zmniejszeniem masy kostnej [23, 24]. Na podstawie otrzymanych wyników można sugerować, że w ZZSK lepszym markerem aktywności choroby i silniejszym stymulatorem osteoporozy może być IL-6 [4, 10, 23–25].

Aktywność procesu tworzenia oraz degradacji tkanki kostnej można monitorować za pomocą markerów biochemicznych osteoporozy. W analizowanej grupie chorych otrzymano większe stężenie DpD w moczu i mniejsze stężenie AP-B w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną, w której wartości mieściły się w granicach normy. Mitra i wsp. oraz inni autorzy wykazali znamieny statystycznie wzrost stężenia izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej w surowicy chorych na ZZSK w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób [8, 10, 27, 28], natomiast Bronson i wsp. stwierdzili, że stężenie fosfatazy zasadowej mieściło się w granicach normy [10]. Jeszcze więcej kontrowersji wzbudza inny marker kościotworzenia – osteokalcyna, która nie była badana przez autorów niniejszej pracy. Ta dyskrepancja między obserwowanymi zmianami markerów osteogenezy wymaga dalszych pogłębionych badań [8, 10, 27].

Szejnfeld i wsp. [29] dokonali potwierdzenia oznaczeń markerów metabolizmu kostnego przez weryfikację histologiczną, pobierając biopaty z grzebienia biodrowego u chorych na ZZSK. Analiza wykazała defekt

mineralizacji oraz utratę masy kostnej, co odpowiada redukcji procesów kościotworzenia oraz wzrostowi procesów resorpcji kostnej. Jednak metoda ta ze względu na inwazyjność i grożące ryzyko powikłań ma ograniczone zastosowanie.

Wykazano istnienie związku między stężeniami DpD a wartościami BMD oraz jego brak między stężeniami AP-B a wartościami BMD, co może sugerować przewagę procesu resorpcji kości nad kościotworzeniem. Mitra i wsp. nie obserwowali korelacji między biochemicznymi markerami obrotu kostnego a BMD w grupie chorych na ZZSK, natomiast Toussirot i wsp. w grupie 71 chorych wykazali wzrost stężenia markerów resorpcji kości u wszystkich osób z osteopenią lub osteoporozą [8, 27].

Uważa się, że różnice między zmianami biochemicznymi a anatomicznymi w kościach mogą wynikać z faktu, iż utrata masy kostnej zależy od wielu czynników i jest efektem kumulacji wszystkich z nich, natomiast aktywność markerów biochemicznych odzwierciedla stan metabolizmu kostnego w momencie badania.

Wiadomo, że biochemiczne markery obrotu kostnego, zarówno osteoresorpcji, jak i osteogenezy, zwiększają się u chorych na RZS relatywnie do wzrostu wskaźników aktywności choroby [30]. Dane dotyczące chorych na ZZSK są mniej jednoznaczne.

Na podstawie wykonanych analiz stwierdzono pozytywny związek między wzrostem stężenia markera resorpcji a odpowiedzią ostrej fazy (OB, CRP, ACT, IL-6, TNF- α). Mitra i wsp. wykazali korelacje między stężeniami AP-B i DpD a białkiem C-reaktywnym [8]. Toussirot i wsp. wykazali dodatnie korelacje między stężeniami markerów resorpcji kości a wartościami OB, nie wykazując jednocześnie korelacji ze stężeniami CRP [26]. Marhoffer i wsp. oraz El Maghraoui i wsp. wykazali korelację między stężeniami DpD a CRP, natomiast Bronson i wsp. nie znaleźli związku między laboratoryjnymi wykładnikami zapalenia a biochemicznymi markerami resorpcji [10, 20, 31]. Gratacos i wsp. w 19-miesięcznej obserwacji 34 chorych z wczesną postacią ZZSK stwierdzili obniżenie wartości BMD tylko u pacjentów z aktywnym procesem chorobowym potwierdzonym dużym stężeniem IL-6 [32]. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że wzrost aktywności procesu chorobowego u mężczyzn chorych na ZZSK (zwiększenie stężeń markerów zapalenia) wpływa na przyspieszoną utratę masy kostnej przez aktywację procesów osteoresorpcji. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wzrost aktywności choroby oceniony stężeniem białek ostrej fazy oraz cytokin prozapalnych stymuluje resorpcję kostną, a nasiloną resorpcją powoduje postępujący zanik tkanki kostnej w obrębie szkieletu obwodowego.

Piśmiennictwo

- Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-1010.
- Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994; 21: 1877-1882.
- Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Rel Res* 1971; 74: 59-64.
- Gratacós J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-931.
- El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 2205-2209.
- Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NS, et al. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1986; 13: 932-935.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 971-974.
- Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 364-368.
- Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 85-89.
- Baek HJ, Kang SW, Lee YJ, et al. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. *Rheum Int* 2005; 26: 30-34.
- Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 929-935.
- Toussiot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2001; 40: 882-888.
- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
- Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 117-125.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000; 11 Suppl 6: S2-S17.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-382.
- Devogelaer JP, Maldague B, Malghem J, et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1062-1067.
- Lee YH, Hwang JY, Lee SW, Lee J. The clinical usefulness of multidetector computed tomography of the sacroiliac joint for evaluating spondyloarthropathies. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 171-177.
- El Maghraoui A, Tellal S, Chaouir S, et al. Bone turnover markers, anterior pituitary and gonadal hormones, and bone mass evaluation using quantitative computed tomography in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 346-351.
- Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, et al. Change in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 605-609.
- Donnelly S, Doyle DV, Denton A, et al. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 117-121.
- Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 223-231.
- Korcowska I, Hrycaj P, Lacki JK. Does infliximab decrease bone turnover in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 398-400.
- Łącki JK, Klama K, Mackiewicz SH, et al. Interleukin-10 inhibits IL-6 production and acute phase response in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp* 1995; 43: 11-14.
- Tutuncu ZN, Bilgie A, Kennedy LG, Calin A. Interleukin-6, acute phase reactants and clinical status in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 425-426.
- Toussiot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G, et al. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subset of ankylosing spondylitis. *Rheumatol (Oxford)* 1999; 38: 21-27.
- Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 343-346.
- Bal A, Unlu E, Bahar G, et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 211-215.
- Szejnfeld VL, Monier-Faugere MC, Bignar BJ, et al. Systemic osteopenia and mineralization defect in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 683-688.
- Gough AK, Peel NF, Eastell R, et al. Excretion of pyridinium crosslink's correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 14-17.
- Marhoffer W, Stracke H, Masoud I. Evidence of impaired cartilage bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 556-559.
- Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. A follow up study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2319-2332.