

Тања Јанковић, Јелена Звекић-Сворцан,
Оливера Гојков-Жигић*

Специјална болница за реуматске болести, Нови Сад
*Приватна специјалистичка ординација за физикалну
медицину и рехабилитацију Medhome, Бачка Паланка

Утицај гликокортикоида на вредност коштане густине код болесника са реуматоидним артритисом

Кључне речи:

гликокортикоиди,
реуматоидни артритис,
коштана густина

Сажетак

Увод. Реуматоидни артритис (РА) као болест је фактор ризика за остеопорозу. Хронична терапија гликокортикоидима (ГК) додатно доприноси развоју остеопорозе, утичући на промену вредности коштане густине код болесника са РА (дневна доза, дужина примене и кумулација лека).

Циљ рада. Испитати утицај примене гликокортикоида на вредност коштане густине код болесника са РА.

Метод. Испитивање је спроведено у периоду од септембра 2011. до септембра 2012. године у Специјалној болници за реуматске болести у Новом Саду на 180 болесника са РА, 155 (86,1%) жена и 25 мушкараца (13,9%), средњег животног доба 57 година, просечне дужине трајања болести 8,9 година. Сви болесници су били на стабилној дози пронилона просечне вредности 10 mg дневно, током годину дана. Болесницима је на почетку испитивања и након годину дана рађен остеодензитометријски (DEXA) преглед. Мерена је минерална коштана густина (BMD) на лумбалној кичми (ЛК) и куку, изражена у апсолутним вредностима (g/cm^2) и у виду T-скора. Статистичке анализе су рађене у програму *Statistical Package for The Social Sciences* 20.0.

Резултати. При првом мерењу, нормалан DEXA налаз имало је 58 (32,2%) болесника, остеопенију 83 (46,1%), просечне вредности T-скора и BMD на ЛК (-1,5 SD; 0,997 g/cm^2) и куку (-1,64 SD; 0,815 g/cm^2). Остеопороза је била присутна код 39 (21,7%) болесника са налазом на ЛК (-3,2 SD и 0,774 g/cm^2) и куку (-2,9 SD и 0,815 g/cm^2). На контролном прегледу након годину дана, нормалну вредност DEXA налаза имало је 50 (27,8%) болесника, 78 (43,3%) остеопенију, и 52 (28,9%) остеопорозу. Добијене просечне вредности T-скора и BMD код болесника са остеопенијом за ЛК (-1,7 SD; 0,939 g/cm^2) и кук (-1,7 SD; 0,797 g/cm^2) и остеопорозом за ЛК (-3,3 SD; 0,761 g/cm^2) и кук (-3,08 SD; 0,797 g/cm^2) показале су значајну статистичку разлику у односу на вредности добијене при првом DEXA прегледу ($p < 0,001$).

Закључак. Примена гликокортикоида значајно утиче на смањење коштане густине код болесника са РА. Због тога је велики значај превенције, раног дијагностиковања и лечења РА, што подразумева редизајнирање режима терапије и скраћење дужине терапије ГК, благовремено увођење савремене терапије РА и едукацију болесника ради елиминације осталих фактора ризика за остеопорозу.

Увод

Гликокортикоиди (ГК) су лекови који испољавају снажно антиинфламаторно и имуносупресивно дејство, који се користе у лечењу запаљењских реуматских болести. Савремени концепт раног и агресивног лечења болесника са реуматоидним артритисом (РА) заговара увођење гликокортикоида у почетку лечења истовремено са лековима који мењају ток болести (*DMARD – Disease modifying antirheumatic drugs*) у сврху премошћавања док они не испоље своје дејство, али и као континуирану терапију код оболелих који немају добру контролу болести, која се среће у две петине болесника. Они утичу на вредност коштане густине (*Bone Mineral Density - BMD*) својим директним и индиректним механизмом. Директни механизам се испољава као снажни инхибиторни ефекат на остеобласте, тако што смањују пролиферацију и диференцијацију а повећава апоптозу остеобласта и зрелих остеоцита¹. Смањују и остеобласно формирање коштаног матрикса смањујући синтезу колагена и повећавајући његову деградацију. Модификују експресију за остеобласте специфичних гена, као што је остеокалцин. Индиректни механизам се огледа у смањењу интестиналне апсорпције калцијума, повећању његове реналне екскреције, што доводи до секундарног хиперпаратиреоидизма и тако стимулишу ослобађање паратиреоидног хормона (*PTH*): смањују секрецију полних хормона. Примена ГК индикује значајно већи губитак трабекуларне од кортикалане кости, због чега је фрактура највише изражена на вертебрама и проксималном фемуру². Редукција вредности коштане густине зависи од трајања и примењене дневне дозе ГК. Губитак коштане масе највише је изражен у првих 3-6 месеци од њиховог увођења у терапију³. Унутар 6 месеци долази до редукције масе костију чак до 30%, да би се након тог периода, с продужењем примене ГК, овај процес успорио⁴. Многобројна испитивања и студије су показали да су степен промене коштане густине код болесника на ГК терапији дозно зависни. Дневне дозе веће од 7,5 mg пронизона колерирају са смањењем коштане густине у болесника са РА и повећавају ризик за настанак прелома⁵. Резултати неких студија указују да остеопоротични преломи могу настати за само неколико недеља лечењем ГК. Испитујући *BMD* код болесника са РА лечених дозама ГК вишим од 15 mg дневно и кумулативном дозом већом од 1 gr, *De Vries* и сар. су доказали знатно повећан ризик од остеопоротичних прелома који настају у 30% до 50% болесника⁶.

Циљ рада

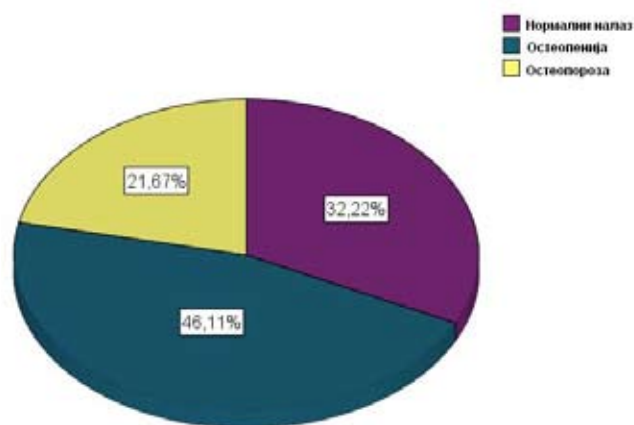
Испитати утицај примене гликокортикоида на вредност коштане густине код болесника са реуматоидним артритисом.

Метод

Ретроспективно-проспективном студијом спроведеном у Специјалној болници за реуматске болести у Новом Саду, обухваћено је 180 болесника са РА чија је дијагноза постављена на основу класификационих критеријума за реуматоидни артритис Америчког удружења реуматолога (*ARA* критеријума) лечених у амбулантним и стационарним условима у периоду од септембра 2011. до септембра 2012. године. Сви болесници су поред лекова који мењају ток болести (*DMARD*) били на стабилној дневној дози пронизона просечне вредности 10 mg током годину дана. Код испитаника је рађен остеодензитометријски преглед, тј. двострука *X* зрачна апсорпциометрија (*dual-energy x-ray absorptiometry – DEXA*) на почетку испитивања и након годину дана. Мерена је коштана густина (*BMD*) на лумбалној кичми (ЛК) и куку, која је изражена у апсолутним вредностима (g/cm^2) и у виду *T*-скора израженог у стандардним девијацијама (*SD*). Добијени резултати се изражавају као одступање (број стандардних девијација) од средње густине кости младих здравих особа од 20 до 40 година (*T*-скор). Према подацима *C3O*, као нормалан налаз одговара вредност *T*-скора већи од -1 *SD*, остеопенија одговара вредностима *T*-скора између -1 и -2,5 *SD*, а остеопороза ако је *T*-скор мањи од -2,5 *SD*. У статистичкој анализи коришћена је аритметичка средина са стандардном девијацијом, фреквенције и проценти. За испитивање разлике коришћен је χ^2 квадрат тест, *t*-тест и *ANOVA* (*Analysis of variance*) тест. За испитивање повезаности коришћен је Пирсонов коефицијент корелације. Све статистичке анализе рађене су у статистичком пакету *Statistical Package for The Social Sciences* 20.0.

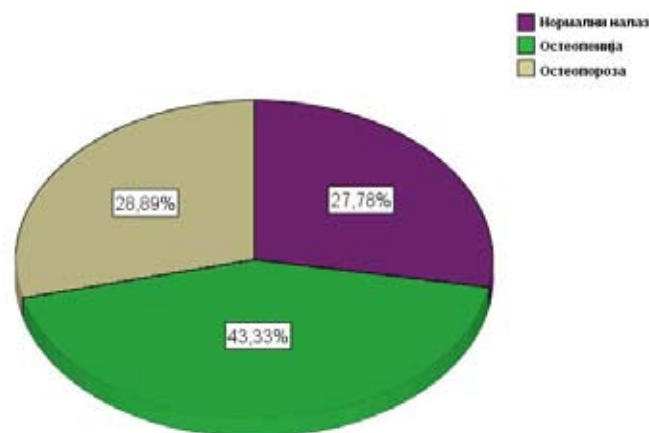
Резултати

Од 180 студијом обухваћених болесника са РА, било је 155 (86,1%) жена и 25 (13,9%) мушкараца, просечне старости 57±9,5 година и просечне дужине трајања болести 8,9±5,3 године. При првом *DEXA* прегледу 58 (32,2%) болесника је имало нормалан налаз. Умањену вредност коштане густине имало је 122 (67,8%) болесника, 83 (46,1%) остеопенију, 39 (21,7%) остеопорозу.



Графикон 1. Налаз при првом DEXA прегледу

На контролном налазу након годину дана, нормалан DEXA налаз имало је 50 (27,8%) болесника, умањену коштану густину 130 (72,2%), остепенију 78 (43,3%), остеопорозу 52 (28,9%) болесника.



Графикон 2. Налаз при контролном DEXA прегледу

Табела 1. Просечне вредности T-скора и BMD мерених на лумбалној кичми и куку при првом и контролном налазу код болесника са остепенијом.

T-скор (SD)	BMD (g/cm ²)		
Лумбална кичма	Прво мерење	-1,5	0,977
	Контролно мерење	-1,7	0,939
Кук	Прво мерење	-1,6	0,815
	Контролно мерење	-1,7	0,797

Постоји статистички значајна разлика на почетном и контролном мерењу за ЛК ($t=5,77$; $p=0,000$) као и на куку ($t=3,99$; $p=0,000$) за T-скор, односно ($t=5,48$; $p=0,000$), ($t=4,50$; $p=0,000$) за вредности BMD.

Табела 2. Просечне вредности T-скора и BMD мерених на лумбалној кичми и куку при првом и контролном налазу код болесника са остеопорозом

		T-скор (SD)	BMD (g/cm ²)
Лумбална кичма	Прво мерење	-3,2	0,774
	Контролно мерење	-3,3	0,761
Кук	Прво мерење	-2,9	0,815
	Контролно мерење	-3,0	0,797

Истраживање је показало да постоји статистички значајна разлика промене T-скора на ЛК и куку при првом и контролном мерењу ($t=2,32$; $p=0,026$), тј. ($t=4,50$; $p=0,000$). Што се тиче промене BMD лумбалне кичме и кука, при овим мерењима није постојала статистичка разлика ($t=2,00$; $p=0,059$), тј. ($t=1,67$; $p=0,107$).

Дискусија

Бројни су фактори који утичу на промену вредности коштане густине у болесника са РА. Само обољење са развојем запаљењског процеса, при коме се ослобађају инфламаторни цитокини и простогландини, посебно интерлеукин 1 (IL-1) и фактор некрозе тумора (TNF), утиче на регулацију и сазревање остеокласта, као и на њихову активацију и доприноси измени метаболизма костију, што резултира променом BMD и развојем остепеније и остеопорозе^{7,8}. Присутност других фактора ризика: старост, менопауза, BMI (body mass index), пушење, конзумирање алкохола, преломи у породици, физичка неактивност итд. значајно утичу на РА. Терапија лекова који мењају ток болести а посебно континуирана примена ГК код болесника са РА, врло брзо доводи до промене минералне густине костију (BMD) и честу појаву остеопорозе^{9,10}.

У великој ретроспективној студији спроведеној у Великој Британији, нађено је да 0,9% одрасле популације узима у неко доба оралне гликокортикоиде, а око 25% у дози од 7,5 mg или више пронизон дуже од 6 месеци¹¹. У студији коју су спровели Звекић-Сворцан и сарадници¹², којом су обухваћена 763 болесника са остепенијом и остеопорозом, употреба ГК у дози већој од 7,5 mg дуже од три месеца јављала се у 6,4% испитаника. У другој студији спроведеној на 120 жена преко 50 година старости, којима је у оквиру систематског прегледа процењивано

присуство фактора ризика, примена гликокортикоида је била заступљена код 7,4% испитаника¹³.

Дневне дозе пронизона од 15 mg до 30 mg у периоду од 12 до 18 месеци, могу довести до умањења *BMD* за 15% до 50%. У почетној фази примене ГК долази до брзог губитка коштане густине због повећане ресорпције - изражајније у пределу трабекуларне кости, те је губитак коштане густине израженији у пределу кичменог стуба и кука. У другој споријој прогресивној фази, умањење коштане густине је везано за смањење стварања кости. Болесници на оралној терапији ГК имају повећан ризик за настанак прелома, 2,6 пута за вертебралне, 1,6 за фрактуру кука и 1,3 за остале преломе, који се повећавају употребом већих доза ГК и применом у дужем периоду^{14,15}. Већи број водича добре клиничке праксе у свету стога препоручује ригорозне мере превенције и увођење ових лекова у терапију по потреби, имајући у виду индивидуални приступ лечења^{16,17}.

Pereira и сарадници су током свог истраживања, гликокортикоидима изазване остеопорозе у РА, добили резултате по којима је учесталост остеопеније била 14%-68,7%, остеопорозе 50%-61,9%, а појава фрактура и до 25%¹⁸.

При првом *DEXA* прегледу, умањење коштане густине имало је 122 (67,8%) наших болесника, при чему је већи број болесника имало остеопенију - 83 (46,1%), док је остеопороза била присутна код 39 (21,7%) оболелих. При поновљеном *DEXA* прегледу након годину дана када су болесници били на стабилним дневним дозама пронизона од 10 mg, број болесника са смањеном коштаном густином повећан је на 130 (72,2%), при чему је значајан скок забележен међу онима са остеопорозом - 52 (28,9%), док је број болесника са остеопенијом и даље био високо заступљен 78 (43,3%).

Solomon и сарадници су 2006. године спровели студију која је обухватала 193 болесника са РА, њих 94 је било на терапији пронизона од 5 mg који су узимали континуирано дуже од 3 месеца, док 99 болесника није

користило ГК последње 2 године. У првој групи 64% болесника је имало остеопорозу, у другој групи 38% ($p=0,002$)¹⁹.

Код болесника који започињу са применом гликокортикоида очекује се смањење *BMD* за 10% или 1 стандардну девијацију у првој години њене примене.

Резултати нашег истраживања показују да је дошло до значајне промене вредности *T*-скора мереног на ЛК и куку при контролном *DEXA* прегледу ($p=0,000$), као и у вредностима *BMD*.

Због насталих промена, индикативно је да се код ових болесника врши периодично мерење коштане густине. Препоручује се да се базални *BMD* одреди свим болесницима којима се започиње ГК терапија, која ће трајати дуже од 6 месеци. Контролна мерења упутно је радити сваких 6 месеци, односно годину дана уколико је укључена превенција или терапија остеопорозе^{15,20,21}.

Закључак

Рано постављање дијагнозе РА и рано увођење у терапију *LMTB* и биолошких лекова, утицало би на смањење дозе и дужине давања ГК.

Примена ГК код болесника са РА значајно смањује коштану густину, тј. доприноси настајању остеопеније и остеопорозе. Због тога је велики значај њене превенције, ране дијагностике и лечења, а пре свега кроз редизајнирање режима терапије ГК, која би подразумевала примену минималне ефективне дозе, примену на други дан, избор препарата са краћим полуживотом или, ако је могуће, интраартикуларно. Кроз едукацију болесника могуће је елиминисање других фактора ризика, који би поред ГК утицали на умањење коштане густине, као што су: прекид пушења, редовна физичка активност, смањење уноса кафе, алкохола, соли, уношење адекватне дозе калцијума и витамина *D*, итд.

Tanja Janković, Jelena Zvekić-Svorcan,
Olivera Gojkov-Žigić*

Specialized hospital for rheumatic diseases,
Novi Sad, Serbia
*Private ordination specialized for physical medicine and
rehabilitation, Medhome, Backa Palanka, Serbia

Key words:

glucocorticoids,
rheumatoid arthritis,
bone density

Glucocorticoids effect on the value of bone density in patients with rheumatoid arthritis

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA), as a disease, is a risk factor for osteoporosis. Chronic glucocorticoid therapy (GC) is the most common cause of changes in the value of bone density in patients with rheumatoid arthritis (RA). It correlates with the dose, the length of usage and the accumulation of the drug.

Objective: To examine effects of glucocorticoid therapy on bone density values in patients with RA.

Method: The one-year study included 180 patients with RA, 155 women (86.1%) and 25 men (13.9%) of median age 57, with average disease duration of 8, 9 years. All patients were on a stable dose of prednisone median value 10 mg per day, during the year. Osteodensitometric (DEXA) examination was performed in all patients, at the beginning of examination and one year later. The bone mineral density (BMD) at the lumbar spine (LS) and hip was measured and expressed as absolute value (g/cm^2) in the form of T-scores. Statistical analyses were done in the Statistical Package for The Sciences 20.0 program.

Results: In the first measurement, 58 (32.2%) patients had normal DEXA findings, 83 (46.1%) had osteopenia with mean T-score and BMD at LS (-1.5 SD; $0.997 \text{ g}/\text{cm}^2$) and at hip (-1.64SD, $0.815 \text{ g}/\text{cm}^2$). Osteoporosis was present in 39 (21.7%) patients with LS finding of (-3.2 SD; $0.774 \text{ g}/\text{cm}^2$) and hip finding of (-2.9 SD; $0.815 \text{ g}/\text{cm}^2$). At the control after one year, normal DEXA findings were present in 50 (27.8%) patients, 78 (43.3%) had osteopenia and 52 (28.9%) had osteoporosis. The average value of T-score and BMD in patients with osteopenia for LS (-1.7SD; $0.939 \text{ g}/\text{cm}^2$) and hip (-1.77 SD; $0.797 \text{ g}/\text{cm}^2$) and osteoporosis for LS (-3.3SD; $0.761 \text{ g}/\text{cm}^2$) and hip (-3.08 SD; $0.797 \text{ g}/\text{cm}^2$) showed statistically significant difference, compared to the first values of DEXA examination ($p < 0.001$).

Conclusion: The usage of glucocorticoids in patients with RA significantly decreases the bone density. Because of this, its prevention, early diagnosis and treatment are of great importance, which would primarily entail redesigning the GC regime and patient education.

Литература References

- Horsch K, deWet H, Shuurman MM, Allie Reid F, Cato A, Chunningham J, et al. *Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1/dual specificity phosphatase 1 mediates glucocorticoid inhibition of osteoblast proliferation*. *Mol Endocrinol*. 2007;21(12):2929-40.
- Ehrlich PJ, Lanyon LE. *Mechanical strain and bone cell function: A review*. *Osteoporos int*. 2002;13:688-700.
- den Uyl D, Bultink IE, Lems WF. *Advances in glucocorticoid induced osteoporosis*. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:233-40.
- Weinstein RS. *Glucocorticoid – induced osteoporosis*. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001;2:65-73.
- Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. *Effects of low-dose prednisone on bone metabolism*. *J Bone Miner Res*. 2005; 20:464-70.
- De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JVV, Cooper C, Van Staa T. *Fracture risk with intermittent high dose oral glucocorticoid therapy*. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):208-14.
- Марковић З. *Остеопороза у реуматоидном артритису*. *Балнеоклиматологија*. 2007;34(4):9-15.
- Hong JM, Teitelbaum SL, Kim TH, Ross P, Kim SY, Kim HJ. *Calpain 6, a target molecule of glucocorticoids, regulates osteoclastic bone resorption via cytoskeletal organization and microtubule acetylation*. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(3):657-65.
- Дамјанов Н, Симић-Пашалић К. *Лечење реуматоидног артритиса*. *Acta reum Belgrade*. 2008;38(супл.2):40-45.
- Палић-Обрадовић Д. *Остеопороза и реуматске болести*. *Acta reum Belgrade*. 2007;37 (2):49-55.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaus B, Zhang B, Cooper C. *Use of oral corticosteroids in the United Kingdom*. *Q J Med*. 2000;93:105-11.
- Звекић – Сворцан Ј, Миков А, Миков И, Субин-Тодосијевић С. *Фактори ризика, локализације и учесталост фрактура код пацијената са смањеном коштаном густином*. *Здравствена заштита*. 2011;40(6):64-68.
- Босић-Живановић Д, Марков З. *Фактори ризика који су повезани са смањењем минералне густине кости*. *Општа медицина*. 2011; 17(1-2):28-35.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta analysis*. *Osteoporosis int*. 2002;13:777-87.
- Ковачевић-Завишић Б. *Гликокортикоидима индикована остеопороза*. *Балнеоклиматологија*. 2007;34(4):63-70.
- Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, Gomez Alonso C, et al. *[Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine]*. *Rev Clin Esp*. 2008; 208:33-45 (in Spanish)
- Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, et al. *Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52: 580-93. (in English and Portuguese).
- Pereira RM, Carvalho JE, Canalis E. *Glucocorticoid induced osteoporosis in rheumatic diseases*. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65:1197-205.
- Solomon HD, Katz NJ, Jacobs PJ, La tourrette MA, Coblyn J. *Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism* 2006;46 (12):3136-31-42.
- Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. *Diagnosis and treatment of osteoporosis*. *Am Fam Physician*. 2009; 79: 193-200.
- National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. *Endocrinol*. 2007;21(12):2929-40.

Примљен • Received: 14/01/2013
Прихваћен • Accepted: 07/04/2013