

**Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Mariusz Korkosz

Diagnostyka osteoporozy w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

*Praca na stopień doktora nauk medycznych
z Zakładu Reumatologii i Balneologii*

Kierownik i Promotor pracy: dr hab. med. Piotr Głuszko

Bibl. Medyczna CM UJ



1816020078

Moim Rodzicom

Spis treści

1. Wstęp	1
1.1 Wprowadzenie	1
1.2 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	2
1.3 Osteoporoza w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa	6
1.4 Etiopatogeneza osteoporozy w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa	7
1.5 Metody pomiaru gęstości kości w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa	11
1.6 Podsumowanie	14
2. Założenia i cele pracy	16
2.1 Założenia pracy	16
2.2 Cele pracy	16
3. Badani i metody	17
3.1 Badani	17
3.2 Badania radiologiczne kręgosłupa	18
3.3 Badania densytometryczne	18
3.3.1 Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (DEXA)	18
3.3.2 Ilościowa tomografia komputerowa (QCT)	20
3.4 Analiza statystyczna	21
4. Wyniki	22
4.1 Badania radiologiczne	22
4.2 Badania densytometryczne techniką DEXA	22
4.3 Badania densytometryczne techniką QCT – porównanie z grupą kontrolną	23
4.4 Związek czasu trwania choroby i wieku chorych z pomiarami densytometrycz- nymi, zaawansowaniem zmian radiologicznych i testami klinicznymi	24
4.5 Korelacja wyników pomiarów uzyskanych techniką DEXA i techniką QCT w grupie chorych na ZZSK	28
4.6 Stopień zaawansowania zmian radiologicznych a wartości pomiarów densytometrycznych	29
5. Dyskusja	33
6. Wnioski	41
7. Streszczenie	42
8. Piśmiennictwo	45

Wykaz skrótów używanych w pracy

BMC – zawartość minerałów w kości

BMD – gęstość mineralna kości

BMP – morfogenetyczne białka kości

BUA – tłumienie fali ultradźwiękowej przez kość

CRP – białko C-reaktywne

CTU – jednostki tomograficzne

DEXA – dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska

DPA – dwuwiązkowa absorpcjometria fotonów

HLA – ludzki antygen leukocytarny

Ig – immunoglobulina

IL – interleukina

NS – nieistotne statystycznie

OB – szybkość opadania krwinek czerwonych

p – współczynnik prawdopodobieństwa

QCT – ilościowa tomografia komputerowa

QUS – ilościowa metoda ultradźwiękowa

r – współczynnik korelacji

ROI – region pomiarowy

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

SD – odchylenie standardowe

SOS – prędkość przechodzenia fali ultradźwiękowej przez kość

SPA – jednowiązkowa absorpcjometria fotonów

TGF – transformujący czynnik wzrostowy

TNF – czynnik martwicy nowotworów

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną łamliwością i podatnością na złamania³⁹. Ze względu na etiopatogenezę osteoporozy są heterogenną grupą pierwotnych i wtórnych chorób metabolicznych kości. Przyjęto, że osteoporoza po-menopauzalna i starcza to osteoporozy pierwotne. Natomiast osteoporozy wtórne, które stanowią 5–20% wszystkich typów osteoporozy^{52;80}, są wywołane różnymi czynnikami chorobotwórczymi, np. stanem zapalnym, lub są indukowane jatrogennie. Osteoporozy wtórne stwierdza się zwłaszcza u chorych w młodym wieku⁴⁷, u których w patogenezie zaniku kostnego z reguły bierze udział kilka czynników⁸⁰. Ta grupa osteoporozy sprawia niekiedy szczególne trudności diagnostyczne.

W diagnostyce osteoporozy – oprócz wywiadu i badania przedmiotowego – centralną rolę odgrywa aktualnie badanie densytometryczne, a za „złoty standard” uważa się pomiar gęstości kości techniką dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA). W diagnostyce różnicowej osteoporozy kluczową rolę odgrywają badania biochemiczne gospodarki wapniowo-fosforanowej i metabolizmu tkanki kostnej, rzadziej badania histopatologiczne bioptatu kości. Istotna jest także klasyczna radiologia.

W diagnostyce densytometrycznej osteoporozy ważne jest uwzględnienie dwóch praktycznych aspektów. Wyściowa ocena gęstości kości pozwala po pierwsze przewidzieć ryzyko złamań osteoporotycznych, po drugie umożliwia monitorowanie skuteczności leczenia osteoporozy³⁹. Powodzenie przełożenia wyników badań diagnostycznych na interwencję terapeutyczną zależy w dużej mierze od zastosowania odpowiednich metod, a w przypadku badań densytometrycznych – od doboru właściwego miejsca pomiaru.

W przypadku osteoporozy wtórnych, zwłaszcza w przebiegu układowych chorób zapalnych takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) czy zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), w których osteoporoza jest tylko jednym z objawów, należy uwzględnić swoiste dla danej choroby czynniki wpływające na masę kostną, np. aktywność choroby czy unieruchomienie, a także właściwą dla danej jednostki lokalizację zmian osteoporotycznych.

Istnieją standardy diagnostyki i postępowania w najczęstszych typach osteoporozy, np. pomenopauzalnej⁶⁰ czy posteroïdowej². W innych typach osteoporozy, np. w ZZSK, opracowanie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy wiąże się z wieloma trudnościami.

1.2 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa jest przewlekłą chorobą zapalną o niejasnej etiologii, obejmującą przede wszystkim stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup, rzadziej inne stawy. Nazwa łacińska choroby – *spondyloarthritis ankylopoëtica* – i jej angielski odpowiednik – *ankylosing spondylitis* – powstały dzięki połączeniu greckich słów *angkylos*, czyli „zgięty” i *spondylos* czyli „kręgosłup”, odpowiada charakterystycznej sylwetce chorego. Natomiast greckie *ankylosis* oznacza „zrośnięcie”. W literaturze stosowane są również inne określenia: choroba Bechterewa, choroba Pierre Marie-Strümpell lub *pelvospondylitis ossificans*. Rozpoznanie ZZSK opiera się na powszechnie akceptowanych kryteriach nowojorskich z 1966 roku⁸ (tabela 1.1.):

Tab. 1.1 Kryteria rozpoznania ZZSK

Kryteria kliniczne:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ograniczenie ruchomości lędźwiowego odcinka kręgosłupa do przodu, do boków i do tyłu. 2. Ból pogranicza piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa. 3. Ograniczenie rozszerzalności klatki piersiowej $\leq 2,5$ cm mierzonej na poziomie czwartej przestrzeni międzyżebrowej
Kryteria radiologiczne zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych (<i>sacroiliitis</i>):	<p>Okres 0 – prawidłowe stawy krzyżowo-biodrowe</p> <p>Okres 1 – podejrzenie zmian (obraz niepewny)</p> <p>Okres 2 – zmiany minimalne; nadżerki i sklerotyzacja kostna na niewielkiej przestrzeni, bez zmian szerokości szpary stawowej</p> <p>Okres 3 – zmiany zaawansowane; liczne nadżerki, wyraźna sklerotyzacja, poszerzenie lub zwężenie szpary stawowej aż do częściowego zarośnięcia</p> <p>Okres 4 – całkowite zeszywnienie kostne</p>
Rozpoznanie pewne:	<ul style="list-style-type: none"> – obustronne <i>sacroiliitis</i> okres 3–4 i co najmniej jedno kliniczne kryterium lub – obustronne <i>sacroiliitis</i> okres 2 lub jednostronne <i>sacroiliitis</i> okres 3–4 i kliniczne kryterium 1. lub 2. i 3.;
Rozpoznanie prawdopodobne:	<ul style="list-style-type: none"> – obustronne <i>sacroiliitis</i> okres 3–4 bez klinicznych kryteriów

Stosuje się także – szczególnie we wczesnym okresie choroby – zmodyfikowane kryteria nowojorskie z 1984 roku⁹⁴, kryteria europejskie opracowane przez *European Spondyloarthropathy Group* w 1991 roku¹⁹ lub kryteria Amora z 1995 roku³. Obecnie nie stosuje się kryteriów rzymskich z 1961 roku.

Etiopatogeneza ZZSK nie została ustalona. Przypuszcza się, że zakażenie nieznanym mikroorganizmem (najprawdopodobniej bakterią) lub ekspozycja na nieznaną antygen u podatnych genetycznie osób – tj. posiadających antygen HLA-B27 – powoduje rozwój choroby^{1;23;40;46}. Niemniej nie jest jasne, w jaki sposób dochodzi do interakcji patogenu z antygenem HLA-B27, powodującej zmiany w układzie immunologicznym, które wywołują chorobę. Wiadomo, że niektóre polipeptydy bakteryjne wykazują podobieństwo do HLA-B27 i licznych antygenów stawowych; podobnie fragmenty kolagenu typu II i proteoglikanów chrząstki stawowej wykazują podobieństwo do HLA-B27⁴⁶. Chorobę może zatem powodować proces autoimmunizacji, opartej na reakcji krzyżowej antygen bakteryjny–antygen HLA-B27, chociaż nie zostało to jeszcze jednoznacznie udowodnione.

ZZSK występuje u 0,5–1,0% populacji osób dorosłych rasy kaukaskiej, częściej u mężczyzn³¹. Początek choroby przypada zwykle na 2. i 3. dekadę życia. Występowanie choroby powiązane jest z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27, który stwierdza się u 90–95% chorych^{11;77}. Występowanie tego antygeny w różnych grupach etnicznych waha się od zera do 52,9%; w populacjach rasy kaukaskiej w Europie odsetek ten ocenia się na 4–13%⁴³, co oznacza, że chorują nie wszystkie osoby posiadające ten antygen.

Uważa się, że pierwotną lokalizacją procesu zapalnego w ZZSK są przyczepy ścięgien, więzadeł i torebek stawowych do kości (*enthesitis*) w obrębie zarówno kręgosłupa, jak i stawów obwodowych^{6;57;75}. Zapalenie przyczepu prowadzi do wystąpienia odczynu zapalnego okostnej, kości, obrzęku szpiku kostnego, uszkodzenia przyległej chrząstki stawowej i przesiekania płynu zapalnego do tkanek miękkich okołostawowych^{57;58}. W preparatach histopatologicznych przyczepów i przyległej tkanki kostnej uwidoczniono nacieki limfocytów, komórek plazmatycznych i neutrofilów^{6;45}. W zwierzęcych modelach wykazano, że indukowanie zapalenia stawów kolagenem typu II⁷ lub agrekanem chrząstki stawowej⁵⁰ wywołuje zmiany zapalne przyczepów. Oba antygeny stwierdzano w chrząstce włóknistej przyczepów oraz tkankach przylegających do przyczepów. W ZZSK dochodzi również do wtórnego zapalenia błony maziowej stawów, prawdopodobnie wywołanego lokalnym uwolnieniem cytokin prozapalnych z przyczepów⁵⁷. Badania eksperymentalne na zwierzętach potwierdziły, że TNF-alfa⁴¹, IL-1³⁷, TGF-beta⁹² oraz i IL-1 wraz z TNF- alfa³⁶ powodują zapalenie błony maziowej stawów. Konsekwencją utrzymującego się zapalenia jest włóknienie i kalcyfikacja przyczepów i torebek stawowych.

W obrębie kręgosłupa charakterystyczne jest zapalenie przyczepu zewnętrznej warstwy krążka międzykręgowego – pierścienia włóknistego – do krawędzi trzonu kręgu. Odczyn naprawczy i gojenie tego *enthesitis* poprzez uwapnienie pierścienia włóknistego doprowadza do powstania syndesmofitów i kostnienia przylegających więzadeł⁹⁶. Ta silna tendencja do powstawania odczynów wytwórczych jest szczególnie widoczna w obrębie kręgosłupa. Wprawdzie patogeneza tych zmian jest niejasna, jednak w badaniach na zwierzętach wykazano, że w procesie tym biorą udział czynniki wzrostowe – TGF-beta i morfogenetyczne białka kości (*bone morphogenic proteins* – BMP)⁵⁶. Natomiast zapalenie przyczepów więzadeł i torebki stawowej w stawach krzyżowo-biodrowych prowadzi do ankylozy⁶ – wewnątrzchrzęstnego kostnienia (*endochondral ossification*) i zarastania szpar stawowych.

Jak wspomniano zapalenie przyczepów w obrębie stawów obwodowych, np. przyczepów więzadeł krzyżowych w stawie kolanowym, oraz przyczepów więzadeł w bliskim sąsiedztwie stawów, np. więzadeł pobocznych stawu kolanowego, powoduje wtórne zmiany błony maziowej, tj. tworzenie łuszczyki i nacieki komórek zapalnych⁵⁸. W konsekwencji dochodzi do ubytków naciekanej przez łuszczykę chrząstki szklistej, włóknistej i kości korowej (nadżerek)^{6;95}.

McGonagle⁵⁸ proponuje więc, aby badania nad patogenezą ZZSK i innych spondyloartropatii zogniskować w obrębie przyczepów, a nie błony maziowej stawów, jak to ma miejsce w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Ponadto zwraca uwagę na potwierdzoną na modelach zwierzęcych odpowiedź autoimmunologiczną na natywne antygeny (kolagen typu II, agrekan) oraz rolę cytokin prozapalnych i czynników wpływających na funkcję osteoblastu (TNF-alfa, TGF-beta, BMP).

Klinicznie choroba ma charakter postępujący z okresami zaostrzeń i remisji. W obrębie kręgosłupa anatomiczną lokalizacją zapalenia są więzadła kręgosłupa, połączenia krążków międzykręgowych z trzonami kręgów, stawy międzywrostkowe, żebrowo-poprzeczne i żebrowo-kręgowo^{23;44}. Przewlekłe zapalenie prowadzi do kostnienia wymienionych struktur, co ogranicza ruchomość kręgosłupa i w konsekwencji doprowadza do jego zeszywnienia. Postęp choroby powoduje charakterystyczną zmianę sylwetki chorego, tj. zniesienie lordozy lędźwiowej, pogłębienie kifozy piersiowej i kompensacyjną hiperlordozę szyjną. U części chorych oprócz zmian osiowych obserwuje się zajęcie stawów obwodowych, głównie kończyn dolnych (biodrowych, kolanowych i skokowych) oraz stawów

obręczy barkowej (ramiennych, mostkowo-obojczykowych i barkowo-obojczykowych) oraz stawów mostkowo-żebrowych; zmiany te doprowadzają do usztywnienia klatki piersiowej. W przebiegu choroby dochodzi również do objawów pozastawowych, tj. amyloidozy nerek, nefropatii IgA, włóknienia górnych płatów płuc, mikroskopowego zapalenia jelita, zapalenia aorty i niedomykalności zastawek aorty oraz zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka, i neurologicznych, związanych z podwichnięciem zęba obrotnika i zespołem ogona końskiego⁴⁴.

We wczesnym okresie u części chorych udaje się uzyskać długotrwałe remisje a większość z nich może pracować zawodowo. Rzadko mamy do czynienia z chorobą o szybkim przebiegu, w którym dochodzi do upośledzenia zdolności lokomocyjnych i całkowitego ograniczenia ruchomości kręgosłupa⁴⁴.

Diagnostyka obrazowa ZZSK opiera się nadal na konwencjonalnej radiologii. Do swoistych objawów należą zwłaszcza zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych oraz charakterystyczne zmiany w kręgosłupie, tj. kwadratowienie trzonów kręgów, syndesmofity (kostnienie zewnętrznej warstwy pierścienia włóknistego krążków międzykręgowych oraz przylegającego więzadła) oraz praktycznie zawsze osteoporoza trzonów kręgów^{4,48}. Zgodnie z kryteriami nowojorskimi z 1966 roku⁸ zmiany w obrazie radiologicznym kręgosłupa w ZZSK podzielono wg stopnia zaawansowania na następujące okresy (tabela 1.2):

Tab. 1.2 Okresy zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa w ZZSK

Okres 0 – brak zmian radiologicznych
Okres 1 – wyrównanie fizjologicznej lordozy lędźwiowej, zaznaczona kifoza odcinka piersiowego
Okres 2 – objawy kwadratowienia co najmniej jednego trzonu kręgowego, zatarcie zarysów szpar stawów międzykręgowych
Okres 3 – kwadratowienie kilku trzonów kręgowych, pojedyncze syndesmofity, zeszywnienie jednego lub kilku stawów międzykręgowych
Okres 4 – liczne syndesmofity, kostnienie stawów międzykręgowych

W diagnostyce wykorzystuje się również inne metody obrazowania, szczególnie tomografię komputerową do oceny stawów krzyżowo-biodrowych i tomografię rezonansu magnetycznego do śledzenia zmian w obrębie przyczepów.

Ze względu na brak leczenia przyczynowego podstawą leczenia ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz fizjoterapia. W niektórych przypadkach stosuje się leki modyfikujące, np. sulfasalazynę i cytostatyki. Kortykosteroidy podaje się do- i okołostawowo;

rzadziej doustnie. Ostatnio przeprowadzono interesujące i obiecujące próby leczenia aktywnych postaci ZZSK bisfosfonianami działającymi antyresorpcyjnie oraz przeciwzapalnie, tj. pamidronianem⁵⁴ i etydronianem⁶⁵, monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko ludzkiemu TNF-alfa^{5;9;93} i talidomidem¹⁰.

1.3 Osteoporoza w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Już w 1932 roku Buckley stwierdził, że najwcześniejszym objawem radiologicznym w ZZSK jest rozrzedzenie struktury kostnej trzonów kręgow¹³. W ostatnich latach zwrócono uwagę na zagadnienie występowania osteoporozy i złamań w ZZSK z powodu:

1. zwiększonego ryzyka złamań trzonów kręgow,
2. wdrożenia do praktyki klinicznej nowych, czułych i powtarzalnych metod diagnostyki densytometrycznej oraz
3. potencjalnych możliwości terapeutycznych związanych z nowymi lekami.

Właśnie badania nad złamaniami rzuciły światło na patogenezę i diagnostykę ilościową zaniku kostnego w ZZSK.

Początkowo badacze kierowali się analogią do korelacji gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) i ryzyka złamań trzonów kręgow obserwowaną w osteoporozie pomenopauzalnej, i tu napotkano pierwsze niezgodności. Okazało się bowiem, że gęstość mineralna kręgosłupa lędźwiowego w ZZSK, mierzona najczęściej stosowaną metodą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA) nie koreluje z ryzykiem złamań trzonów kręgow^{18;64}. Ustalono wprawdzie, że liczba złamań trzonów kręgow rośnie z czasem trwania choroby i jest większa u mężczyzn oraz w przypadkach z bardziej zaawansowanym ograniczeniem ruchomości kręgosłupa,^{14;18} to jednak pomiary gęstości kręgosłupa za pomocą tej standardowej metody densytometrycznej nie umożliwiły oceny ryzyka złamań.

Przyjmowano także, co potwierdzała praktyka oraz prace retrospektywne i prospektywne, że złamania trzonów kręgow występują głównie w zaawansowanej chorobie i są spowodowane zarówno nieprawidłowo kompensowanymi przez usztywniony kręgosłup obciążeniami mechanicznymi, jak i zanikiem kostnym związanym z unieruchomieniem^{35;38}. Dlatego ze zdziwieniem przyjęto dwa fakty. Otóż Mitra wykazał, że złamania kompresyjne trzonów kręgow występują już u pacjentów w początkowym stadium choroby (tj. bez ograniczeń ruchomości i zeszywnienia kręgosłupa), częściej niż u zdrowych rówieśni-

ków⁶⁴. Co ciekawe, złamania obwodowe – włączając złamania kości przedramienia, bliższej nasady kości ramiennej i bliższej nasady kości udowej – występują bez względu na wiek z taką samą częstością w ZZSK, jak w populacji kontrolnej¹⁴. Problem dodatkowo komplikują niespójne wyniki badań gęstości kośćca obwodowego – wartości mogą być prawidłowe nawet u pacjentów ze złamaniami trzonów kręgow^{17;68;71}, a w niektórych przypadkach stwierdza się zmniejszenie gęstości kośćca zarówno osiowego, jak i obwodowego, np. w kościach przedramienia techniką QCT^{70;89}.

Nasuwa się więc wniosek, że dystrybucja osteoporozy w ZZSK jest głównie osiowa, a zanik rozpoczyna się wcześniej, zanim dojdzie do usztywnienia kręgosłupa. W patogenezie osteoporozy w ZZSK oprócz unieruchomienia muszą zatem brać udział inne czynniki.

Uściślono, że częstość złamań kompresyjnych trzonów kręgow odcinka piersiowo-lędźwiowego w ZZSK wynosi 4–18%^{35;71} a w populacji kontrolnej 1,9–3,4%^{14;18;64}. Warto w tym miejscu podkreślić, że konsekwencją kliniczną złamania trzonu kręgu jest zarówno ból, jak i deformacja prawidłowych krzywizn kręgosłupa, szczególnie pogłębienie kifozy piersiowej; mogą się również pojawiać powikłania neurologiczne⁴⁴.

Badania Coopera i wsp. wykazują dość jednoznacznie, że utrzymanie gęstości mineralnej kośćca osiowego w ZZSK zapobiega złamaniom trzonów kręgow¹⁴. Tym ważniejsza jest bezbłędna ocena gęstości kości, i to najlepiej w miejscu potencjalnego złamania.

1.4 Etiopatogeneza osteoporozy w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Jeszcze przed wprowadzeniem densytometrów do diagnostyki osteoporozy powstały prace oparte na konwencjonalnych zdjęciach radiologicznych, które jednoznacznie wykazały ujemną korelację pomiędzy zaawansowaniem radiologicznym choroby (ocenianym w kręgosłupie) a osteoporozą trzonów kręgow rozpoznawaną na podstawie charakterystycznych objawów radiologicznych^{35;84}. Autorzy tych prac uważali, że zaawansowanie zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa odzwierciedla stopień jego unieruchomienia, a więc wraz z postępem choroby zanik kostny się pogłębia w wyniku braku fizjologicznego obciążania kośćca osiowego. Ujemną korelację masy kostnej z czasem trwania choroby

⁴⁹potwierdziły także nowsze prace wykorzystujące do analizy kości beleczkowej kręgów ilościową tomografię komputerową (QCT) ¹⁷.

W 1989 roku Will i wsp. opublikowali w czasopiśmie *The Lancet* pracę⁹⁷, w której dowiedli, że osteoporoza ujawnia się już we wczesnych okresach choroby, zanim jeszcze wystąpi unieruchomienie kręgosłupa. Badali oni grupę młodych mężczyzn chorych na ZZSK (średni wiek i czas trwania choroby wynosiły odpowiednio 33 lata i 11,5 roku), u których stwierdzono prawidłową ruchomość kręgosłupa, a radiologicznie ujawniono brak lub tylko niewielkie zmiany patologiczne. Ponadto chorzy zachowywali porównywalną lub nawet większą aktywność fizyczną (dzięki regularnym ćwiczeniom) niż grupa kontrolna, którą stanowili dobrani wiekiem zdrowi mężczyźni. Okazało się, że gęstość mineralna trzonów kręgów i szyjki kości udowej w grupie chorych była mniejsza niż w grupie kontrolnej. Badania przeprowadzono techniką dwuwiązkowej absorpcjometrii fotonów (DPA). U chorych nie stwierdzono osteomalacji, a utrata wapnia z moczem była prawidłowa. Autorzy uznali, że osteoporoza w ZZSK nie ma charakteru wtórnego do unieruchomienia – przynajmniej w młodszym wieku – lecz jest jednym z objawów towarzyszących chorobie od początku; postulowali również, że jest ona wynikiem uszkodzenia funkcji osteoblastu przez cytokiny prozapalne.

Po opublikowaniu tej pracy rozpoczęto badania aktywności osteoblastów (komórek kościotwórczych) i osteoklastów (komórek kościogubnych) oraz wpływu zapalenia na ich funkcję w ZZSK. Jedni autorzy wykazywali zwiększenie, inni prawidłowe tempo przemiany tkanki kostnej (tzw. obrotu kostnego), które jest głównie odbiciem nasilenia resorpcji. I tak kolejni badacze stwierdzali zwiększone ^{22;53} lub prawidłowe^{12;91} stężenie markerów resorpcji w moczu. Stężenie osteokalcyny we krwi jest zmniejszone^{21;25;62} lub prawidłowe^{55;91}; natomiast stężenie izoenzymu kostnego fosfatazy zasadowej lub całkowitej fosfatazy zasadowej pochodzącej z tkanki kostnej jest zawsze zwiększone^{25;42;78;79}. Wiadomo, że fosfataza zasadowa odzwierciedla fazę dojrzewania macierzy kostnej a osteokalcyna fazę jej mineralizacji. Oba te etapy są składowymi procesami tworzenia. W sukurs tym poszukiwaniom poszły badania histologiczne przeprowadzone przez Lee i Szejnfeld ^{49;85}, w których dowiedziono, że mamy do czynienia głównie z defektem tworzenia, które jest funkcją osteoblastu, a dokładniej, że zaburzenie dotyczy fazy mineralizacji, która przebiega nieprawidłowo już od początku choroby. Autorki tych badań podkreśliły, że obserwowane zaburzenia mineralizacji korelowały istotnie z czasem trwania choroby.

Kilku badaczom^{53;62;91} udało się wykazać dodatnią korelację wskaźników stanu zapalnego (np. stężenia białka C-reaktywnego, szybkości opadania krwinek) z markerami resorpcji (np. stężeniem pirydynoliny i dezoksypirydynoliny), a także ujemną korelację wskaźników zapalenia (szybkości opadania krwinek) z markerami tworzenia⁵³, tj. stężeniem C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PICP). Ponadto Gratacos i wsp.³² wykazali związek pomiędzy zmniejszaniem się masy kostnej a aktywnością zapalną choroby mierzoną wskaźnikami ostrej fazy i stężeniem interleukiny-6 we krwi. Wyciągnięto stąd wniosek, że zapalenie zaburza równowagę między tworzeniem a resorpcją, co w efekcie może powodować zmniejszanie się gęstości masy kostnej.

Co konkretnie uszkadza osteoblast pozostaje nadal niewiadome, tym bardziej że w badaniach *in vitro* większość cytokin zapalnych „podkręca” jednak resorpcję^{30;88}. W 1998 roku Toussiroot wykazał w ZZSK zmniejszenie stężenia głównego białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu IGF (tzw. IGFBP-3), którego stężenie odzwierciedla w warunkach fizjologicznych pobudzenie osteoblastu; zwracał też uwagę na ujemną korelację jego stężenia z szybkością opadania krwinek⁹⁰. Stąd wniosek, że stan zapalny w ZZSK odbija się negatywnie na aktywności osteoblastu. Ponieważ zapalenie występuje w ZZSK od początku, może to tłumaczyć pojawiający się wcześniej zanik kostny.

Należy zaznaczyć, że wskaźniki gospodarki wapniowej, tj. stężenie wapnia, fosforu i parathormonu we krwi są w ZZSK prawidłowe, podobnie jak stężenie aktywnych postaci witaminy D₃ w surowicy^{12;25}. Prawidłowe są również stężenia i aktywność testosteronu, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) oraz FSH i LH⁶³. Nie znajduje więc podstaw postulowane w przeszłości⁸⁶ występowanie w ZZSK zaburzeń endokrynologicznych.

Warto podkreślić, że w ZZSK nie udało się skorelować gęstości mineralnej kości i ryzyka złamań kręgow z aktywnością markerów kostnych^{62;91}, ich rokownicze znaczenie w przewidywaniu ryzyka złamań jest więc wątpliwe i wymaga dalszych badań.

Nie brakuje również argumentów w piśmiennictwie potwierdzających opinię, że zachorowanie przed osiągnięciem szczytowej masy kostnej – co jest częste w ZZSK – powoduje wyjściowo mniejszą gęstość kości⁴⁹. Podejrzewa się, że w bliskim sąsiedztwie *loci* dla HLA-B27 na krótkim ramieniu 6. chromosomu może się znajdować hipotetyczny *bone density gene*^{49;97}. Wiadomo np., że znajdują się tam geny kodujące TNF alfa i IL-1⁶⁷, które jak wykazali Growen³⁰ i Thompson⁸⁸ stymulują *in vitro* resorpcję kości. Należy dodać, że

niektóre leki, np. kortykosteroidy, mają niekorzystny wpływ na masę kostną, jednak ich stosowanie w ZZSK – jak już wspomniano – jest ograniczone. Niektórzy autorzy uważają, że NLPZ mogą powodować zaburzenia przepuszczalności ściany jelita i tym samym pogarszać wchłanianie wapnia i witaminy D₃^{16;61}, ale brakuje na to przekonujących dowodów.

Najprawdopodobniej osteoporoza w ZZSK jest wynikiem zarówno unieruchomienia, jak i działania cytokin prozapalnych (IL-6, Il-1, TNF alfa). Patomechanizm osteoporozy w ZZSK jest więc związany z aktywnością zapalną choroby, która interferuje z metabolizmem tkanki kostnej. Skuteczne leczenie przeciwzapalne, jeśli takie w ZZSK jest możliwe, powinno warunkować zachowanie masy kostnej, przynajmniej we wczesnym okresie. Należałoby zwłaszcza hamować rozwój osteoporozy u osób z dużą aktywnością choroby – przyspieszonym OB, zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i innymi wskaźnikami zapalenia – ponieważ u tych chorych występuje duże ryzyko ubytku masy kostnej kręgosłupa w krótkim czasie.

Okazało się, że bisfosfoniany – grupa stosowanych w leczeniu osteoporozy leków hamujących resorpcję kości – osłabiają *in vitro* syntezę prozapalnych cytokin (Il-1, Il-6, TNF-alfa) oraz aktywność makrofagów prezentujących antygen⁶⁹. Ponadto hamują przewlekły odczyn zapalny w chorobach przebiegających z tworzeniem ziarninaków skóry²⁰ i działają przeciwzapalnie i antyresorpcyjnie w modelach indukowanego zapalenia stawów u zwierząt²⁴. W ślad za tymi wnioskami Maksymowych i wsp. podawali dożylnie bisfosfonian – pamidronian – uzyskując zmniejszenie wskaźników stanu zapalnego⁵⁴. Wprawdzie było to tylko otwarte badanie obejmujące 16 pacjentów, wyniki wydają się bardzo obiecujące. W naszym pilotowym 6-miesięcznym badaniu otwartym, w którym uczestniczyło 20 chorych na ZZSK, wykazaliśmy, że w grupie z aktywnym procesem zapalnym podawanie kłodronianu powoduje istotne zmniejszenie wskaźników zapalenia (CRP, OB, IgG), jak również markerów resorpcji (dezoksyperydynoliny, wydalania wapnia z moczem)²⁹. Wydaje się, że bisfosfoniany będą w przyszłości uwzględnione w wytycznych leczenia osteoporozy w ZZSK, tym bardziej że jeden z nich – etydronian – hamuje powstawanie zwapnień ektopowych w zapaleniu skórno-mięśniowym¹⁵ i po endoprotezoplastyce stawu biodrowego⁸⁷.

1.5 Metody pomiaru gęstości kości w zeszczywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

W ZZSK stosowano wszystkie zasadnicze metody pomiaru gęstości mineralnej kości. Pomiar przeprowadzono zarówno w zakresie kośćca osiowego, tj. kręgosłupa i bliższej nasady kości udowej jak i obwodowego, tj. w kości przedramienia i piętowej. Badacze posiadali zwykle własne grupy kontrolne lub korzystali z danych referencyjnych producentów densytometrów. Praktycznie wszyscy autorzy stosują się do wytycznych WHO⁹⁸ dla oceny osteoporozy pomenopauzalnej, według których osteopenia to wskaźnik T od -1 do $-2,5$ odchylenia standardowego, a osteoporoza to wskaźnik T poniżej $-2,5$ odchylenia standardowego (wskaźnik T to liczba odchyłeń standardowych pomiędzy szczytową gęstością masy kostnej zdrowych dorosłych tej samej płci a gęstością masy kostnej osoby badanej). Rodzi się jednak pytanie czy wytyczne WHO można swobodnie „przenosić” celem oceny osteoporozy wtórnej.

Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (dual-energy x-ray absorptiometry – DEXA).

Technika DEXA polega na zastosowaniu dwóch wiązek promieniowania rentgenowskiego o różnych energiach. Detektor rejestruje absorpcję promieniowania przechodzącego przez ciało pacjenta i na podstawie otrzymanych danych komputer wylicza gęstość mineralną kości czyli parametr BMD (*bone mineral density*). DEXA jest uważana za „złoty standard” pomiaru masy kostnej. Badanie charakteryzuje się małą dawką promieniowania jonizującego, co umożliwia seryjne pomiary, np. monitorowanie skuteczności leczenia, oraz niskim błędem dokładności i powtarzalności. Powtarzalność metody wynosi w zależności od lokalizacji 1–2% a dokładność 4–10%⁵². Pomiarów osiowych dokonuje się w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższej nasadzie kości udowej analizując szyjkę kości udowej, trójkąt Warda, krętarz większy i trzon kości udowej. Pomiary obwodowe dokonuje się najczęściej w zakresie kości przedramienia i podudzia. Technika DEXA umożliwia także pomiar gęstości całego kośćca. Wyniki pomiarów podawane są w jednostkach tzw. gęstości powierzchniowej wyrażonej w g/cm^2 , co jest pewnym ograniczeniem ponieważ nie daje wglądu w gęstość trójwymiarową czyli wolumetryczną (w g/cm^3).

Rezultaty uzyskane techniką DEXA w różnych badaniach w ZZSK są zbieżne. Uogólniając, BMD w zakresie szyjki kości udowej jest obniżona w porównaniu do grupy kontrol-

nej^{12;18;22;59;64;66;89}. Wyniki pomiarów w zakresie kręgosłupa lędźwiowego są również obniżone ale tylko w populacji krótko chorujących i z niewielkimi zmianami radiologicznymi w kręgosłupie, natomiast u pacjentów z zaawansowaną chorobą, u których występuje m.in. uwapnienie tkanek przykręgosłupowych gęstość jest prawidłowa lub zwiększona^{12;18;66}. Jak wspomniano, przewlekły stan zapalny kręgosłupa w ZZSK powoduje nieodwracalne zmiany anatomiczne, które polegają na wapnieniu i kostnieniu więzadeł podłużnych i krótkich kręgosłupa (międzykolcowych i nadkolcowych), kostnieniu stawów międzywyrostkowych, żebrowo-kręgowych i żebrowo-poprzecznych, tworzeniu syndesmofitów na krawędziach trzonów kręgów i zewnętrznych warstwach krążków międzykręgowych. Obecność tak zmineralizowanych struktur powoduje fałszywe zawyżanie parametru BMD mierzonego przechodzącym promieniowaniem rentgenowskim, które sumuje gęstość kości korowej i beleczkowej kręgów z gęstością zmienionych patologicznie tkanek przykręgosłupowych^{18;66}. Badanie w zakresie bliższej nasady kości udowej nie napotyka na podobne trudności i w opinii wielu badaczy^{12;49;59;81} jest lepszym miejscem pomiarowym dla oceny gęstości kośćca osiowego, szczególnie w późniejszym okresie choroby.

Wykonywano również pomiary DEXA kręgosłupa w projekcji bocznej; czułość w tym przypadku okazuje się większa niż standardowo wykonywanej projekcji tylnoprzodnej, ale badanie jest trudniejsze technicznie i obarczone dużym błędem powtarzalności¹². El Maghraoui i Toussirof badali również gęstość całego kośćca, która jak się okazało jest w ZZSK obniżona^{22;89}.

Dwuwiązkowa absorpcjometria fotonów (dual-photon absorptiometry – DPA)

Zasada działania i zastosowanie aparatów DPA jest podobne jak w przypadku DEXA, przy czym źródłem promieniowania nie jest lampa rentgenowska ale izotop gadolinu Gd¹⁵³ emitujący promieniowanie o dwóch różnych energiach. Powtarzalność metody wynosi 2–4% a dokładność 4–10%⁵². Z uwagi na zastosowanie izotopu promieniotwórczego wymaga jest częsta kalibracja aparatu w celu sprawdzenia aktywności źródła promieniowania oraz okresowa wymiana izotopu. Niedogodności te sprawiły, że stosowanie aparatów DPA jest obecnie ograniczone i ma raczej znaczenie historyczne. Niemniej przeprowadzono w ZZSK kilka badań z użyciem tej techniki^{17;72;82;97}. Ich wyniki są zgodne z wyżej wymienionymi w badaniach DEXA.

Metoda ta jest oparta o absorpcjometrię wiązki fotonów o pojedynczej energii emitowanej przez izotop jodu J^{125} . Technikę stosowano w badaniach kośćca obwodowego (przedramię, podudzie i kość piętowa). Ograniczona korelacja z pomiarami w kręgosłupie i bliższej nasadzie kości udowej jak również konieczność częstej kalibracji i okresowej wymiany izotopu spowodowały wycofanie tej metody z użycia^{39;52}. W dwóch badaniach oceniano techniką SPA gęstość kośćca obwodowego, tj. kości promieniowej^{17;71}. Nie wykazały one różnic pomiędzy ZZSK a grupami kontrolnymi.

Ilościowa tomografia komputerowa (quantitative computed tomography – QCT)

Technika QCT jako jedyna pozwala na trójwymiarową ocenę kości i rzeczywisty pomiar gęstości w jednostkach wolumetrycznych, tj. w g/cm^3 . Zasada działania polega na cyfrowej rekonstrukcji przestrzennego obrazu uzyskanego na drodze pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez kość. Powtarzalność metody techniką jednowiązkowej QCT (*single-energy QCT* – SEQCT) wynosi 2–4% a dokładność 5–15%²⁷; techniką dwuwiazkowej QCT (*dual-energy QCT* – DEQCT) uzyskuje się wprawdzie lepszą dokładność ale gorszą powtarzalność. Rosnąca bowiem wraz z wiekiem zawartość tłuszczu w szpiku kostnym trzonów kręgów zaniża wyniki pomiaru gęstości, szczególnie techniką SEQCT^{28;51}, dlatego najlepiej jest porównywać badania techniką SEQCT do grupy rówieśniczej lub stosować w obliczeniach współczynniki korygujące zawartość tłuszczu zależną od wieku²⁸. QCT umożliwia pomiary osiowe i obwodowe. Przewagą tej techniki jest zdolność do selektywnego pomiaru kości beleczkowej. Na wynik pomiaru nie wpływa mineralizacja kości korowej ani struktur pozakostnych. Ponieważ kość beleczkowa jest bardziej aktywna metabolicznie niż korowa pomiary QCT lepiej rejestrują zmiany związane z chorobami i leczeniem. Zaletą techniki QCT jest również możliwość morfologicznej oceny kręgu w czasie badania oraz wyeliminowanie artefaktów w tkankach miękkich poza polem pomiarowym (np. zwapnień w aorcie brzusznej i tkankach przykręgosłupowych). Natomiast pewnym ograniczeniem jest mniejsza dostępność, wysoki koszt badania, dawka promieniowania jonizującego odpowiadająca 1/5–1/10 standardowego badania tomograficznego jamy brzusznej, konieczność kalibracji aparatu i badania fantomu referencyjnego w trakcie każdego pomiaru oraz wspomniany już wpływ zawartości tłuszczu w szpiku kostnym na jakość pomiarów.

Opublikowano dwa badania gęstości kręgosłupa metodą QCT w ZZSK. Devogelaer stwierdził obniżoną w porównaniu do grupy kontrolnej gęstość kości beleczkowej trzonów kręgow u 10 chorych z ZZSK¹⁷. Ponadto zwrócił uwagę, że ubytek ten w porównaniu do grup referencyjnych był większy w QCT niż w badaniu techniką DPA tych samych chorych. Natomiast Lee i wsp.⁴⁹ udowodnili w zawansowanym ZZSK lepszą przydatność QCT niż DEXA w ocenie zaniku kostnego w kręgosłupie lędźwiowym.

Ilościowa metoda ultradźwiękowa (quantitative ultrasound – QUS)

Ilościowa metoda ultradźwiękowa jest tanią metodą nie wykorzystującą promieniowania jonizującego, co jest jej niewątpliwą zaletą. Aparaty QUS mierzą tłumienie fali ultradźwiękowej przez tkankę kostną (*broadband ultrasonic attenuation – BUA*) i prędkość przechodzenia fali ultradźwiękowej przez kość (*speed of sound – SOS*). Tłumienie fali ultradźwiękowej i jej prędkość w czasie przechodzenia przez kość zależy od ilości tkanki kostnej napotkanej przez falę oraz struktury kości beleczkowej^{34;52}. Z tego powodu parametry te uznaje się obecnie za określające prawdopodobnie jakość kości a nie tylko jej gęstość i dlatego nie traktuje się techniki QUS jako metody równocennej innym badaniom densytometrycznym⁷³. Wadą metody jest również ograniczona korelacja z pomiarami techniką DEXA w kręgosłupie i bliższej nasadzie kości udowej; z tego powodu QUS może być stosowana jako metoda przesiewowa ale nie nadaje się do monitorowania zmian gęstości kości lub skuteczności leczenia⁷³. Do badań ultradźwiękowych wybiera się zazwyczaj kość piętową, która zawiera niemal wyłącznie kość beleczkową, a ostatnio również paliczki.

Opublikowano jedną pracę, w której oceniano masę kostną techniką QUS u 57 chorych z ZZSK i 60 zdrowych ochotników⁸⁹. Parametry uzyskane w badaniach, tj. SOS i BUA kości piętowej były podobne u chorych i w grupie kontrolnej. Ta sama grupa chorych miała obniżoną gęstość kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej, trójkąta Warda i krętarza ocenianą metodą DEXA.

1.6 Podsumowanie

W ostatnich latach opublikowano szereg badań, których przedmiotem jest ocena gęstości kości w ZZSK. Najczęściej badania się prowadzi według następującego schematu: po pierwsze, porównuje się gęstość kośćca osiowego i(lub) obwodowego z normami produ-

centów densytometrów lub grupami kontrolnymi – uwzględniając różne miejsca pomiaru i techniki. Potem koreluje się utratę masy kostnej z różnymi parametrami ZZSK, tj. aktywnością (*activity*), zaawansowaniem zmian radiologicznych (*severity*) oraz czasem trwania choroby (*chronicity*). Wszystko po to, aby opracować wytyczne diagnostyki i leczenia osteoporozy w ZZSK – czyli ustalić jaką metodą i w jakim miejscu mierzyć gęstość kości, a następnie których pacjentów i kiedy zacząć leczyć. Brak takich wytycznych jest konsekwencją niespójności dotychczasowych wyników badań.

Panuje zgodność, że osteoporoza jest relatywnie wczesnym objawem pozastawowym ZZSK a nie jego późnym powikłaniem. Zaburzeniu ulega metabolizm tkanki kostnej, szczególnie proces jej tworzenia. Konsekwencją osteoporozy w ZZSK są złamania trzonów kręgów, które występują częściej i wcześniej niż w populacji ogólnej.

2. Założenia i cele pracy

2.1 Założenia pracy

„Złotym standardem” w ocenie gęstości mineralnej kości jest od wielu lat technika DEXA. Niemniej jednak większość dostępnych danych, na których oparte są kryteria rozpoznawania osteoporozy wg WHO oraz algorytmy diagnostyczno-terapeutyczne, pochodzi z badań nad populacją kobiet po menopauzie lub populacją ludzi w podeszłym wieku (osteoporoza starcza). W osteoporozach wtórnych, np. w ZZSK, standardowe podejście do zagadnienia diagnostyki i monitorowania ubytku masy kostnej z użyciem techniki DEXA może być źródłem poważnych błędów. Z tego względu, wobec braku odpowiednich wytycznych, warto ustalić, które miejsca pomiaru techniką DEXA są w ZZSK najbardziej przydatne.

Ostatnio w diagnostyce gęstości mineralnej kości wykorzystywana jest technika QCT. W ZZSK może być ona szczególnie przydatna, ponieważ umożliwia wybiórczy pomiar kości beczkowej trzonów kręgow. W literaturze brakuje standardowych zaleceń dotyczących wykorzystania tej techniki w ZZSK. Celowe jest zatem ustalenie przydatności techniki QCT w ZZSK oraz stopnia korelacji wyników uzyskanych za pomocą obu technik, tj. DEXA i QCT w ZZSK.

2.2 Cele pracy

- I. Ocena przydatności techniki QCT kręgosłupa w diagnostyce i monitorowaniu ubytku masy kostnej w ZZSK.
- II. Ustalenie najbardziej użytecznego w ZZSK miejsca pomiarowego do zastosowania techniki DEXA.
- III. Analiza wzajemnych relacji pomiędzy wynikami pomiarów uzyskanymi techniką DEXA i techniką QCT w ZZSK.
- IV. Próba określenia, czy stopień zaawansowania (okresy) zmian radiologicznych kręgosłupa korespondują z ubytkiem masy kostnej w ZZSK.

3. Badani i metody

3.1 Badani

Badanie przeprowadzono w grupie 38 mężczyzn chorych na ZZSK (w wieku od 23 do 67 lat, średnio $47,9 \pm 10,7$ SD; czas trwania choroby od 3 do 30 lat, średnio $17,7 \pm 8,9$ SD), spełniających nowojorskie kryteria rozpoznania choroby⁸ (patrz Wstęp, tabela 1.). Chorych leczono doraźnie lub przewlekłe niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i(lub) sulfasalazyną; żadnego z chorych nie leczono przewlekłe kortykosteroidami. Jednego z chorych, którego podczas trwania badań leczono przewlekłe prednizonem w dawce ≥ 10 mg/d wykluczono z analizy.

Wszyscy chorzy byli i nadal pozostają pod stałą kontrolą Zakładu Reumatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. U chorych zbierano szczegółowy wywiad i przeprowadzono badanie przedmiotowe. Wywiad obejmował m.in. dodatkowe czynniki ryzyka osteoporozy. W trakcie badania przedmiotowego dokonano obiektywnej oceny postępu zmian w obrębie kręgosłupa i klatki piersiowej wykonując pomiar następujących parametrów według Sadowskiej-Wróblewskiej⁷⁶:

- rozszerzalność oddechowa klatki piersiowej
- ruchomość lędźwiowego odcinka kręgosłupa (objaw Schöbera)
- ruchomość piersiowego odcinka kręgosłupa (objaw Otta)
- odległość palców rąk od podłogi (objaw Tomayera)
- odległość potylicy od ściany (objaw Forestiera)

U wszystkich chorych wykonano badania densytometryczne techniką DEXA i techniką QCT, a u 36 chorych zdjęcia radiologiczne kręgosłupa (dwóch chorych odmówiło wykonania badania RTG).

Grupę kontrolną do badania densytometrycznego techniką QCT stanowiło 12 mężczyzn (w wieku od 32 do 60 lat, średnio $45,1 \pm 10,7$ SD) z dolegliwościami bólowymi dolnego odcinka kręgosłupa, bez istotnych klinicznie objawów lub czynników ryzyka osteoporozy, u których istniały wskazania do diagnostyki tomograficznej kręgosłupa.

3.2 Badania radiologiczne kręgosłupa

(Badania przeprowadzono we współpracy z Krakowskim Centrum Rehabilitacji)

W trakcie badań wykonano klasyczne zdjęcia rentgenowskie kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego w projekcjach przednio-tylnej i bocznej aparatem Philips Diagnost 15M. Zdjęcia w projekcji przednio-tylnej (AP) wykonano u chorych w pozycji leżącej na plecach, a w projekcji bocznej (L) w pozycji leżącej na lewym boku. Ze względu na pogłębianą kifozę piersiową u wielu pacjentów stosowano kształtki korygujące układane pomiędzy stołem do pozycjonowania a kręgosłupem piersiowym i(lub) szyjnym. Odległość ogniska lampy od kasety wynosiła 100 cm. W obrębie kręgosłupa piersiowego napięcie lampy rentgenowskiej w obu projekcjach (AP i L) ustalono półautomatycznie na 77 kV; w obrębie kręgosłupa lędźwiowego odpowiednio 77 kV w projekcji AP i 90 kV w projekcji L. Pozostałe parametry lampy rentgenowskiej, tj. natężenie i czas ekspozycji, ustawiano automatycznie.

Radiolog oceniał zdjęcia w celu ustalenia zaawansowania zmian w kręgosłupie wg wspomnianych już standardowych kryteriów Bennetta i Burcha⁸ (patrz Wstęp, tabela 1.2.) oraz wg kryteriów zaproponowanych w 1992 roku przez Devogelaera¹⁷ (tabela 3.1.).

Tab. 3.1 Zaawansowanie zmian w obrazie radiologicznym kręgosłupa w ZZSK wg Devogelaera

Okres 0 – izolowane <i>sacroiliitis</i> (brak syndesmofitów)
Okres I – obecność syndesmofitów typu „incipient”
Okres II – obecność syndesmofitów typu „bridging”, łączących jedną lub dwie przestrzenie międzykręgowce
Okres III – liczne syndesmofity tworzące obraz „kija bambusowego”
Okres IV – objaw „szyn tramwajowych”

3.3 Badania densytometryczne

3.3.1 Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (DEXA)

(Badania przeprowadzono we współpracy z Małopolskim Centrum Osteoporozy w Krakowie)

Pomiary wykonano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższej nasadzie kości udowej. Zastosowano densytometr DPX-IQ firmy Lunar, wykonujący pomiary techniką DEXA. Podstawową kalibrację aparatu wykonywano rutynowo rano, przed rozpoczęciem badań:

pięć razy w tygodniu aparat kalibrowano również europejskim fantomem do „cross-kalibracji” firmy Hologic. Do komputera wprowadzano dane pacjenta (imię i nazwisko, płeć, rasa, data urodzenia, masa ciała, wzrost). Badania przeprowadzono zgodnie z instrukcją producenta aparatu – firmy Lunar.

Pomiar lędźwiowego odcinka kręgosłupa

Pacjenta układano w pozycji leżącej na plecach, wzdłuż linii środkowej stołu pomiarowego. W celu zniwelowania lordozy lędźwiowej podudzia pacjenta układano na specjalnej podpórce, tak aby były uniesione, a stawy kolanowe i biodrowe zgięte. Ze względu na pogłębianą kifozę piersiową u wielu pacjentów stosowano kształtki korygujące układane między stołem do pozycjonowania a kręgosłupem piersiowym i(lub) szyjnym. Pomiar odbywał się na odcinku L1–L4 w projekcji tylnoprzodniej. Parametry zasilania lampy rentgenowskiej ustalano w zależności od grubości powłok brzusznych mierzonych od powierzchni stołu pomiarowego zgodnie z wytycznymi firmy Synarc. Obrisy trzonów kręgowców do analizy uzyskiwano automatycznie, a tylko w przypadku nieprawidłowego ich ustawienia korygowano je manualnie. Uzyskane wyniki wyrażone były w jednostkach bezwzględnych, tj. gęstości powierzchniowej (g/cm^2), i względnych, tj. procentach i wskaźnikach T i Z. W analizie 35 przypadków uwzględniano średnią arytmetyczną wyników L2–L4. W dwóch przypadkach z powodu złamań kompresyjnych wykluczono z pomiarów odpowiednio trzon L2 (analizowano L3–L4) lub L3 (analizowano L1–L2).

Pomiar bliższej nasady kości udowej

Pacjenta układano w pozycji leżącej na plecach, z kończyną dolną ułożoną wzdłuż linii środkowej stołu pomiarowego. Dodatkowo w celu lepszego pozycjonowania bliższej nasady kości udowej kończynę rotowano wewnątrz w zakresie 25–30 stopni stosując specjalną kształtkę dopasowaną do stopy. Rutynowo badano lewą kość udową; jeśli występowały poważne problemy z pozycjonowaniem kończyny lub wszczepiona była endoproteza badano kończynę prawą. Badanie wykonywano w projekcji tylnoprzodniej. Pomiar aparatem DPX-IQ pozwalał na analizę gęstości szyjki kości udowej, trójkąta Warda, krętarza większego i trzonu kości udowej. Zsumowane i uśrednione wyniki przedstawiano w parametrze *total*. Uzyskane wyniki wyrażone były w jednostkach bezwzględnych, tj. gęstości powierzchniowej (g/cm^2), i względnych, tj. procentach i wskaźnikach T i Z. W analizie uwzględniano wyniki pomiaru szyjki i trójkąta Warda.

3.3.2 Ilościowa tomografia komputerowa (QCT)

(Badania przeprowadzono we współpracy z II Katedrą Chorób Wewnętrznych CM UJ w Krakowie)

Pomiary wykonano w lędźwiowym odcinku kręgosłupa u wszystkich chorych i 12 mężczyzn stanowiących grupę kontrolną. Zastosowano tomograf CT Twin Flash firmy Marconi, wykonujący pomiary techniką jednowiązkową (*Single Energy QCT* – SEQCT). Warunki pracy lampy rentgenowskiej tomografu do badań densytometrycznych są ustawiane automatycznie przez producenta.

Podstawową kalibrację aparatu wykonywano rutynowo rano przed rozpoczęciem badań. Po wprowadzeniu danych pacjenta (imię i nazwisko, płeć, rasa, data urodzenia, masa ciała, wzrost) do komputera aparatu sprawdzano, czy pacjent nie ma przy sobie w miejscach pomiaru przedmiotów metalowych lub elementów metalowych ubrania i układano go w pozycji leżącej na plecach. Następnie wykonywano pilotowy topogram, czyli badanie kręgosłupa lędźwiowego pacjenta w projekcji bocznej, który służył do oceny morfologicznej trzonów kręgów i wyznaczenia płaszczyzny pomiaru w środku trzonów kręgów L1–L5. Wykonywano warstwy o grubości 10 mm, przechodzące przez środkową część trzonów kręgów. Następnie automatycznie określono obszar pomiaru, tzw. *region of interest* (ROI) o kształcie elipsy i powierzchni 400 mm². Gęstość mineralną obliczano zatem w objętości 4 cm³ kości beleczkowej (10 mm x 400 mm² = 4000 mm³). W niektórych przypadkach konieczne było manualne korygowanie położenia ROI, pozwalające ominąć sploty żyłne u podstawy kręgów.

Po przeprowadzeniu pomiarów kręgów pacjenta w polu pomiarowym umieszczano fantom kalibracyjny firmy Picker (rekomendowany przez producenta tomografu), zbudowany z zewnętrznej warstwy plastyku symulującej tkanki miękkie pacjenta oraz wewnętrznej wymiennej wkładki o dwóch standardowych gęstościach (150 i 50 mg/cm³), do których odnoszono gęstości mierzone u pacjentów. Stosowano trzy rozmiary fantomów o różnej grubości zewnętrznej warstwy plastyku w zależności od grubości powłok brzusznych i masy ciała pacjenta, tj. mały (*small*), średni (*medium*) i duży (*large*). Wkładki były jednakowe dla trzech rozmiarów fantomów. Po półautomatycznym opracowaniu danych uzyskanych z pomiaru pacjenta i fantomu wyniki w jednostkach tomograficznych (CTU), obrazy poszczególnych przekrojów (bocznego i ROI) i dane pacjenta oraz warunki techniczne badania naświetlano z ekranu komputera na klisze rentgenowskie. Następnie uzyskane

w jednostkach tomograficznych wyniki manualnie wprowadzono do programu komputerowego CirsCT Bone Densitometry firmy CIRS (rekomendowany przez firmę Marconi) w celu obliczenia gęstości wolumetrycznej (g/cm^3) i odniesienia ich do danych referencyjnych producenta. Wyniki podawane były w jednostkach bezwzględnych (g/cm^3) i względnych, tj. procentach i wskaźnikach T i Z. W analizie uwzględniono średnią arytmetyczną wyników L1–L5. Z powodu złamań kompresyjnych u dwóch pacjentów wykluczono z analizy trzon L1, u jednego pacjenta L1 i L2, a u jednego pacjenta – L3.

3.4 Analiza statystyczna

Zebrane dane wprowadzono do arkusza kalkulacyjnego Excel firmy *Microsoft*. Analizę statystyczną przeprowadzono, posługując się programem komputerowym Statistica firmy *Statistical Graphics System*.

W celu ustalenia rozkładu zmiennych stosowano test Shapiro-Wilka. Porównanie grupy chorych i kontrolnej (wg wskaźników masy ciała i wieku) przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych. Parametry mierzalne porównywano stosując test nieparametryczny Manna-Whitneya lub test Kruskala-Wallisa w zależności od liczby porównywanych grup. Poszukując korelacji pomiędzy różnymi parametrami, korzystano z matrycy korelacji Pearsona. We wszystkich testach różnice uznawano za statystycznie istotne przy współczynniku $p < 0,05$.

4. Wyniki

4.1 Badania radiologiczne

Analiza zdjęć rentgenowskich kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego pozwoliła na podział grupy chorych na okresy zaawansowania zmian radiologicznych wg kryteriów nowojorskich i Devogelaera. Według kryteriów nowojorskich uwzględniających wszystkie możliwe objawy radiologiczne (m.in. kwadratowanie trzonów kręgów, zmiany szpar stawów międzykręgowych, syndesmofity itd.) w kręgosłupie u chorych na ZZSK większość badanych stanowili chorzy w zaawansowanych okresach (III i IV). Natomiast wg kryteriów Devogelaera, które uwzględniają niemal wyłącznie różnice jakościowe i ilościowe syndesmofitów (decydujących w dużej mierze o ruchomości kręgosłupa), rozkład liczbowy badanej grupy wg stopnia zaawansowania zmian – i co się z tym wiąże stopnia upośledzenia ruchomości kręgosłupa – był prawie równomierny. W tabeli 4.1 przedstawiono rozkład liczbowy badanej grupy chorych w zależności od okresu zaawansowania zmian radiologicznych wg kryteriów nowojorskich i Devogelaera.

Tab. 4.1 Rozkład liczbowy (procentowy) badanej grupy chorych na ZZSK (n=35) wg okresów zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego zgodnie z kryteriami nowojorskimi i kryteriami Devogelaera

	okres 0 n (%)	okres I n (%)	okres II n (%)	okres III n (%)	Okres IV n (%)
Kryteria nowojorskie	0	0	6 (17,1)	18 (51,4)	11 (31,5)
Kryteria Devogelaera	5 (14,3)	7 (20,0)	7 (20,0)	10 (28,6)	6 (17,1)

n – liczba przypadków, % - odsetek przypadków

4.2 Badania densytometryczne techniką DEXA

Uwzględniając pomiary techniką DEXA w obrębie kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono równomierny rozkład liczbowy chorych na grupy normy, osteopenii i osteoporozy wg kryteriów WHO opartych na wskaźniku T; natomiast analiza pomiarów w obrębie szyjki kości udowej i trójkąta Warda nasady bliższej kości udowej wykazała, że zdecydowana większość chorych plasowała się w grupie osteopenii i osteoporozy (tab. 4.2).

Tab. 4.2 Rozkład liczbowy (procentowy) badanej grupy chorych (n=37) na podstawie wartości wskaźnika T uzyskanego techniką DEXA wg kryteriów WHO.

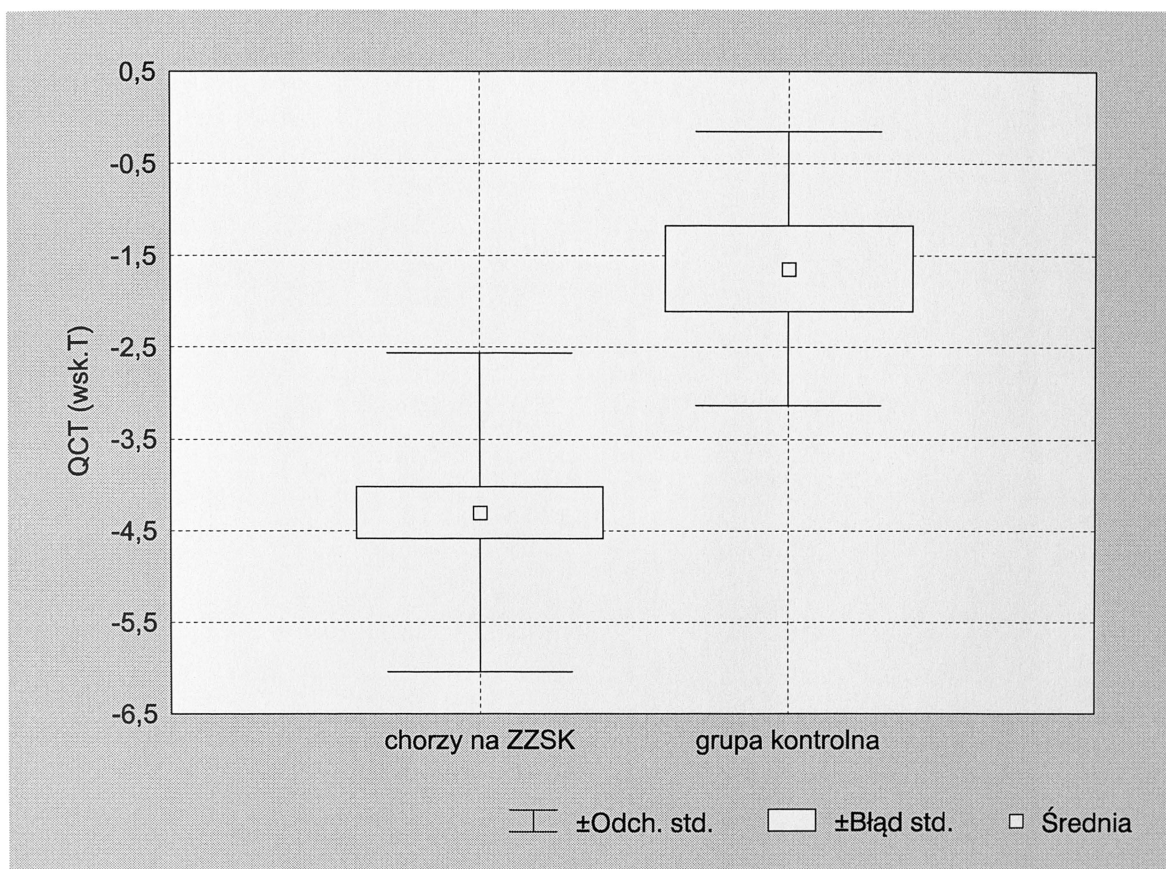
	kryteria WHO – wskaźnik T		
	Norma (-) 1 SD n (%)	Osteopenia (-) 1 – (-) 2,5 SD n (%)	Osteoporoza < (-) 2,5 SD n (%)
L2–L4	12 (32,5)	14 (37,8)	11 (29,7)
szyjka kości udowej	6 (16,2)	17 (45,9)	14 (37,9)
trójkąt Warda	3 (8,2)	17 (45,9)	17 (45,9)

n – liczba przypadków; % - odsetek przypadków; SD – odchylenie standardowe

4.3 Badania densytometryczne techniką QCT – porównanie z grupą kontrolną

Grupa kontrolna (n=12) nie różniła się istotnie statystycznie od grupy chorych pod względem wieku i wskaźnika masy ciała (BMI). Niemniej, jak należało się spodziewać, obie grupy różniły się istotnie wartościami BMC ($p=0,0001$; ryc. 4.1.). W grupie chorych wyniki pomiarów BMC uzyskane techniką QCT w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, wyrażone za pomocą wskaźników T i Z były znacznie mniejsze niż analogiczne wskaźniki uzyskane techniką DEXA. Średnie wartości wskaźnika T wynosiły $-1,3 \pm 2,1$ SD dla DEXA, $-4,3 \pm 1,7$ SD dla QCT, a wskaźnika Z odpowiednio $-1,0 \pm 2,0$ SD i $-3,5 \pm 1,5$ SD. Gdyby przyjmując kryteria WHO dla DEXA, u czterech mężczyzn z grupy kontrolnej stwierdzono osteoporozę, u sześciu osteopenię a tylko u dwóch gęstość kości w normie; w grupie 37 pacjentów tylko u pięciu nie występowała osteoporoza. Na podstawie wyników badań techniką QCT częściej można więc byłoby rozpoznać densytometryczną osteoporozę ale należy pamiętać, że wskaźnik T w obu tych technikach odpowiada różnym pomiarom – w technice DEXA pomiarowi gęstości kości beleczkowej i korowej (a w naszym materiale również zwapnieniom w tkance przykręgosłupowej), a w technice QCT wyłącznie pomiarowi gęstości kości beleczkowej. Ponadto grupy referencyjne dla obu technik (czyli wykorzystanych przez nas aparatów) są różne i nie ma jednoznacznych wytycznych, które wartości wskaźnika T w technice QCT odpowiadają densytometrycznej osteoporozie (analogicznie jak wskaźnik T = -2,5 SD w technice DEXA).

Ryc. 4.1 Wartości pomiarów L1–L5 techniką QCT (wsk. T) w grupie chorych i grupie kontrolnej ($p=0,0001$, test Manna-Whitneya)



4.4 Związek czasu trwania choroby i wieku chorych z pomiarami densytometrycznymi, zaawansowaniem zmian radiologicznych i testami klinicznymi

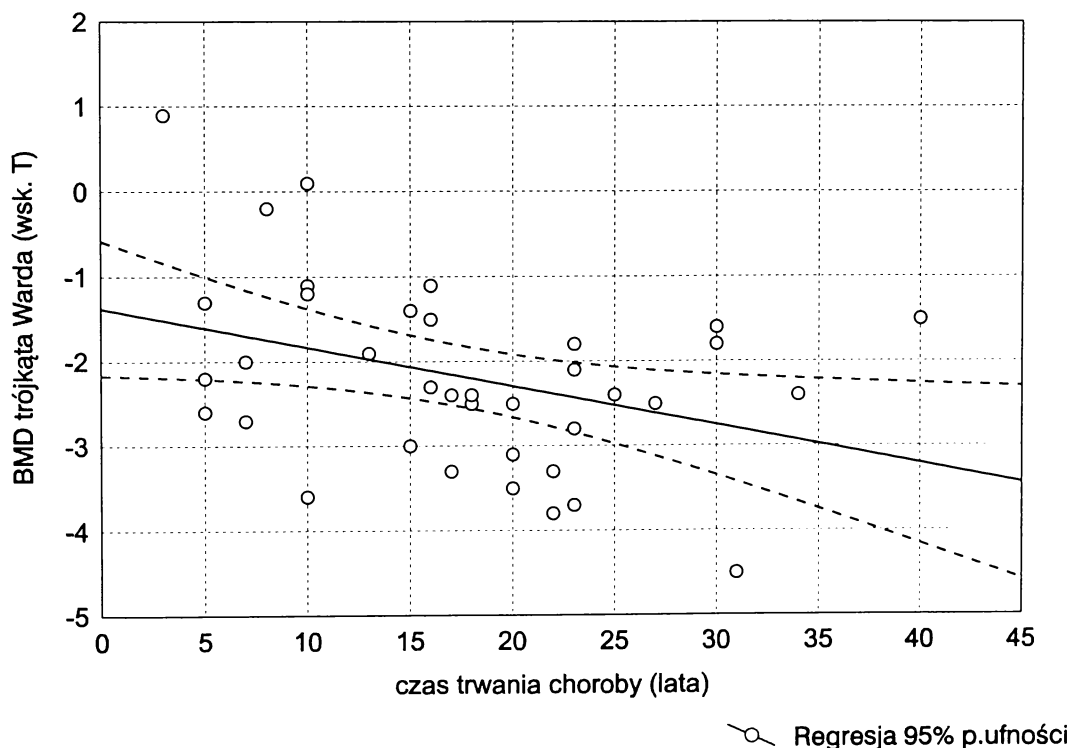
Z grupy pomiarów wykonanych techniką DEXA tylko wyniki BMD w obrębie trójkąta Warda korelowały istotnie z czasem trwania choroby i wiekiem pacjentów – pacjenci z dłuższym czasem trwania choroby i w starszym wieku mieli niższe wartości BMD (ryc. 4.2). Co ciekawe, pomiary techniką QCT kręgosłupa korelowały z czasem trwania choroby i wiekiem pacjentów jeżeli oceniano wskaźnik T (ryc. 4.3) i jednostki bezwzględne (g/cm^3), nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji wskaźnika Z z wiekiem pacjentów (tab. 4.3).

Tab. 4.3 Korelacje czasu trwania ZZSK i wieku chorych z wynikami pomiarów uzyskanymi techniką DEXA i QCT w różnych regionach

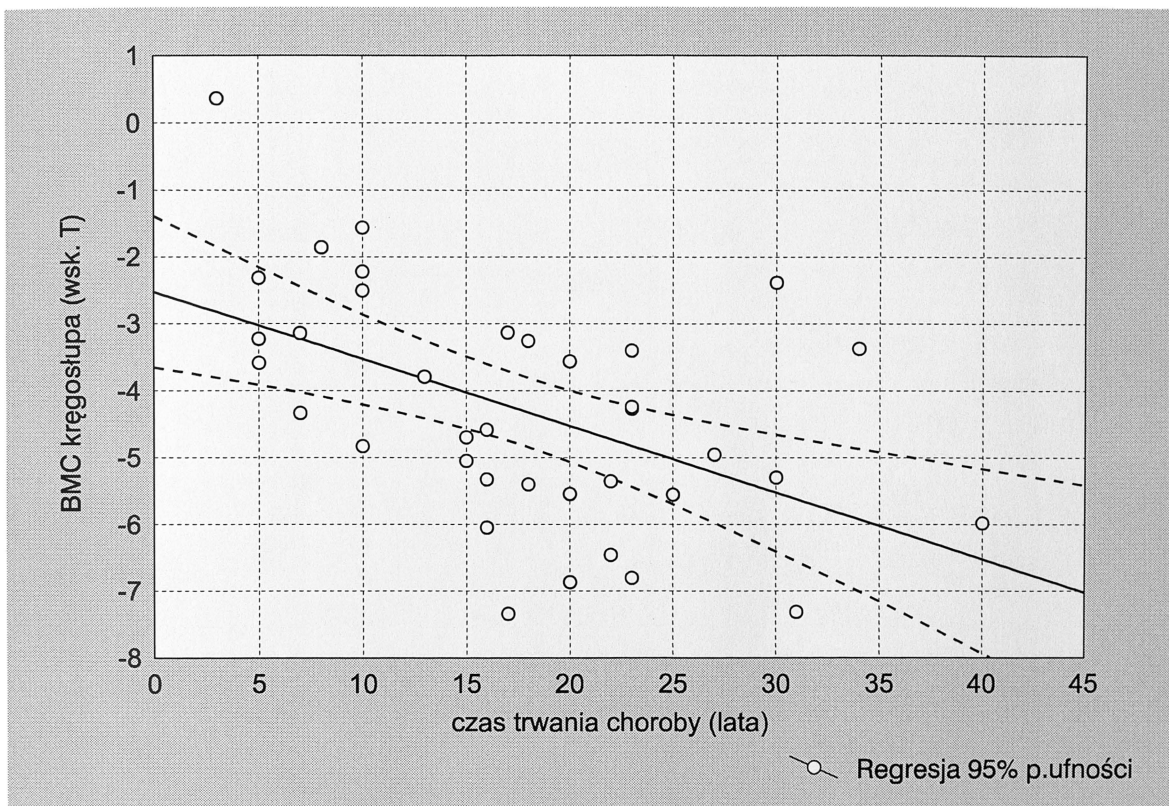
Region pomiaru	Korelacja czasu trwania choroby z wynikami pomiarów techniką DEXA		Korelacja wieku chorych z wynikami pomiarów techniką DEXA	
	r	p	r	p
Region pomiaru				
L2-L4 (wsk. T)	0,23	NS	0,24	NS
L2-L4 (wsk. Z)	0,28	NS	0,29	NS
szyjka kości udowej (wsk. T)	-0,14	NS	-0,13	NS
trójkąt Warda (wsk. T)	-0,36	0,029*	-0,36	0,027*
Region pomiaru	Korelacja czasu trwania choroby z wynikami pomiarów techniką QCT		Korelacja wieku chorych z wynikami pomiarów techniką QCT	
	r	p	r	p
Region pomiaru				
L1-L5 (wsk. T)	-0,51	0,001*	-0,54	0,0006*
L1-L5 (wsk. Z)	-0,23	0,036*	-0,24	NS
L1-L5 (g/cm ³)	-0,57	0,00038*	-0,54	0,0006*

r – współczynnik korelacji; p – współczynnik prawdopodobieństwa; NS – nieistotne statystycznie

Ryc. 4.2 Korelacja wartości BMD (DEXA) w trójkącie Warda chorych z czasem trwania choroby (r = -0,37; p=0,0025)

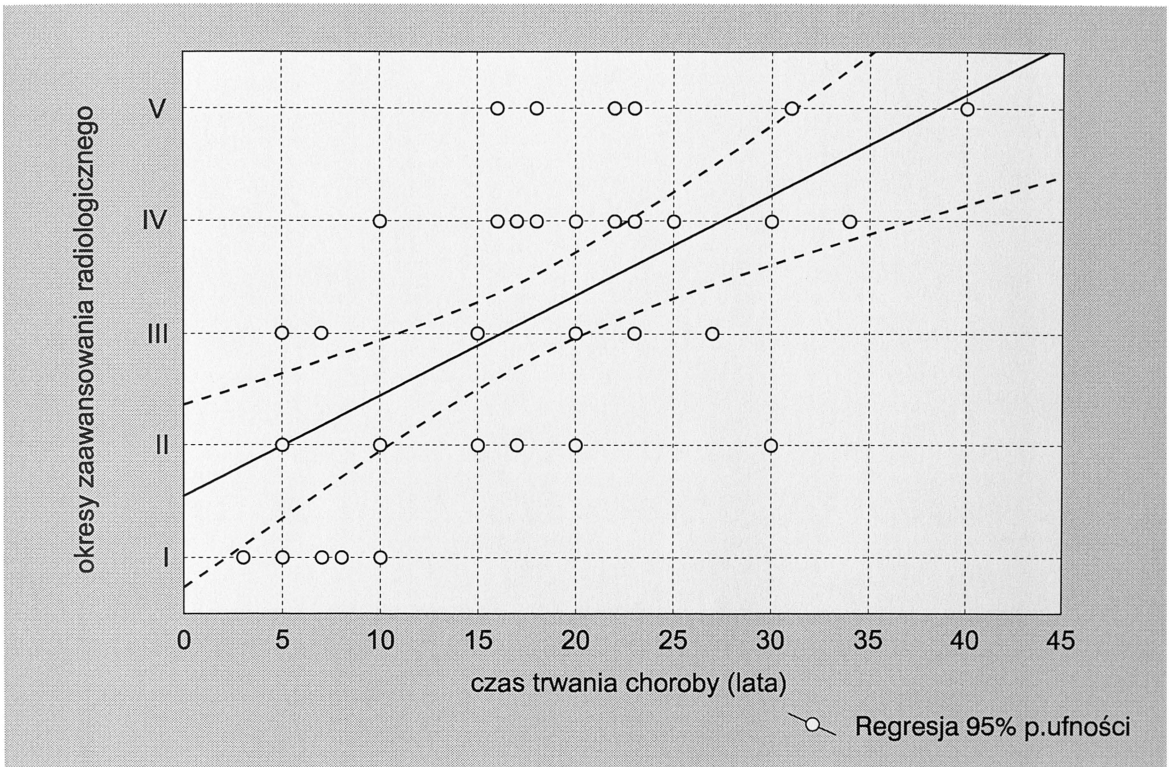


Ryc. 4.3 Korelacja wartości BMC (QCT, wsk. T) kręgosłupa (L1-L5) chorych z czasem trwania choroby ($r = -0,51$; $p=0,001$)

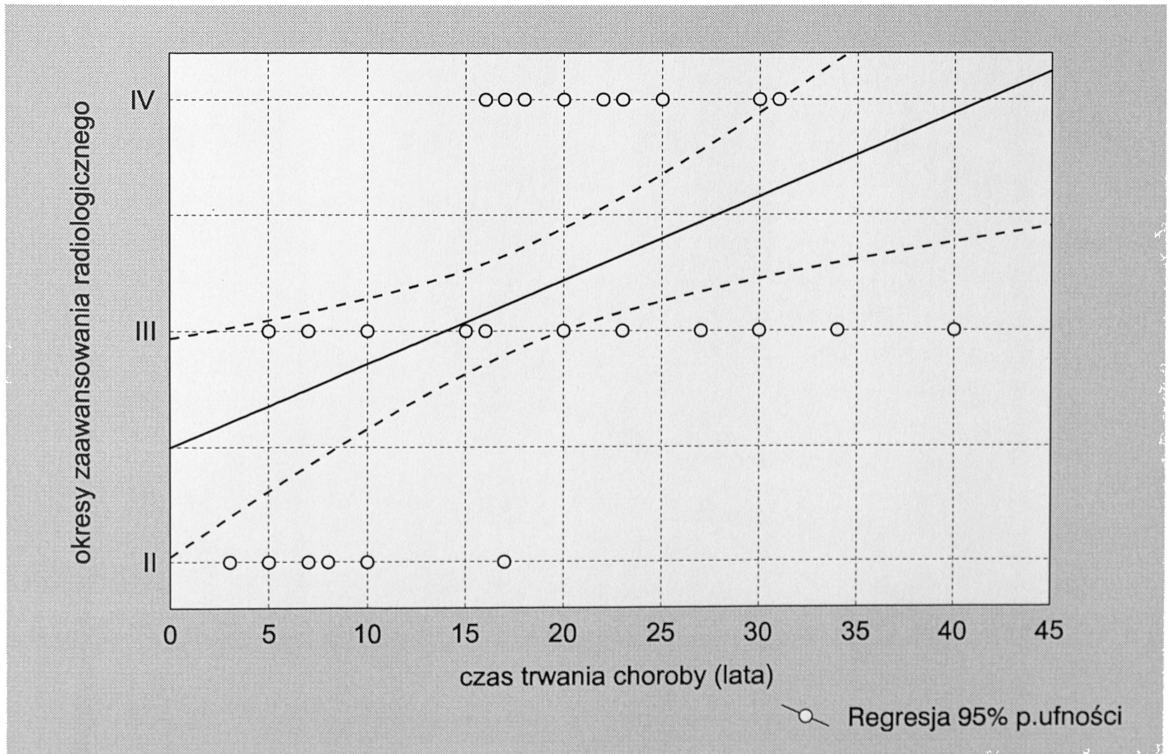


W naszym materiale zarówno kryteria nowojorskie, jak i kryteria Devogelaera dobrze odzwierciedlają postęp zmian radiologicznych kręgosłupa w ZZSK. Uwzględniając bowiem okresy zaawansowania zmian radiologicznych – II, III i IV w kryteriach nowojorskich (w okresach 0 i I nie było pacjentów) i 0–IV w kryteriach Devogelaera – wykazano ich istotną korelację z czasem trwania choroby (ryc. 4.4, 4.5).

Ryc. 4.4 Korelacja czasu trwania choroby z okresami zaawansowania radiologicznego wg klasyfikacji Devogelaera ($r=0,61$; $p=0,0001$)



Ryc. 4.5 Korelacja czasu trwania choroby z okresami zaawansowania radiologicznego wg klasyfikacji nowojorskiej ($r=0,48$; $p=0,0036$)



Warto dodać, że w grupie testów klinicznych (rozszerzalności klatki piersiowej, Otta i Forestiera) obserwowano istotne korelacje z czasem trwania choroby i wiekiem pacjentów; wyjątek stanowiły testy Schöbera i Tomayera, w których nie potwierdzono istotnych zależności.

4.5 Korelacja wyników pomiarów uzyskanych techniką DEXA i techniką QCT w grupie chorych na ZZSK

Obserwowano istotną korelację pomiędzy wynikami pomiarów w obrębie trójkąta Warda i szyjki kości udowej uzyskanymi techniką DEXA a wynikami pomiarów w obrębie kręgosłupa (L1–L5) uzyskanymi techniką QCT – uwzględniając zarówno wskaźnik T, jak i jednostki bezwzględne (g/cm^2 ; g/cm^3) – tab. 4.6. Okazało się, że pomiary gęstości kości beczkowej – bez względu na technikę, tj. DEXA (trójkąt Warda) czy QCT (trzony kręgow) – są zbieżne i dają podobną informację o gęstości mineralnej kości w ZZSK.

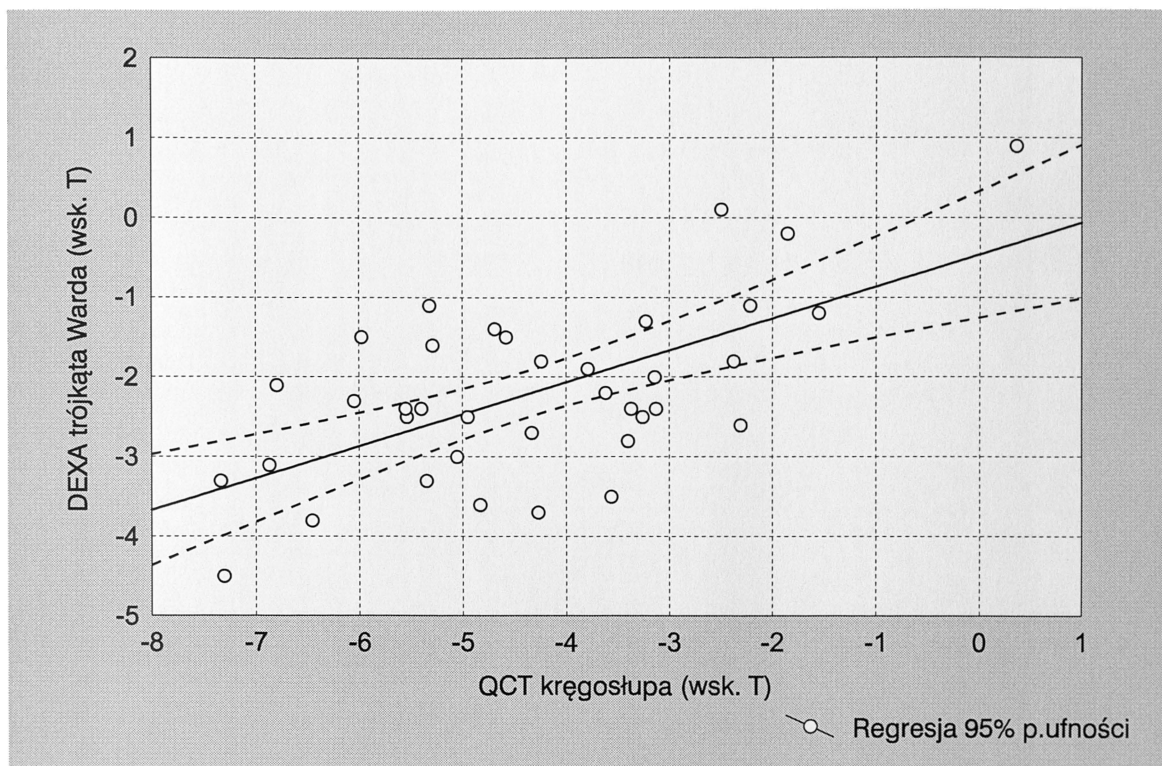
Tab. 4.6 Korelacje pomiarów uzyskanych techniką DEXA (wyrażonych w g/cm^2 i wskaźnikiem T) i QCT (wyrażonych w g/cm^3 i wskaźnikiem T) w grupie chorych na ZZSK

QCT (wsk. T)	DEXA (wsk. T)	r	p
L1–L5	L2–L4	0,10	NS
L1–L5	Szyjka kości udowej	0,51	0,001*
L1–L5	Trójkąt Warda	0,63	0,00003*
(g/cm^3)	(g/cm^2)		
L1–L5	L2–L4	0,17	NS
L1–L5	Szyjka kości udowej	0,44	0,006*
L1–L5	Trójkąt Warda	0,59	0,0001*

r – współczynnik korelacji; p – współczynnik prawdopodobieństwa; NS – nieistotne statystycznie

Na rycinie 4.6 przedstawiono graficznie korelację pomiarów BMD trójkąta Warda (DEXA, wskaźnik T) z pomiarami BMC kręgosłupa (QCT, wskaźnik T); zmniejszaniu się gęstości mineralnej kości beczkowej w trójkącie Warda (DEXA) towarzyszy równoczesne obniżanie się wartości BMC (QCT) kręgosłupa.

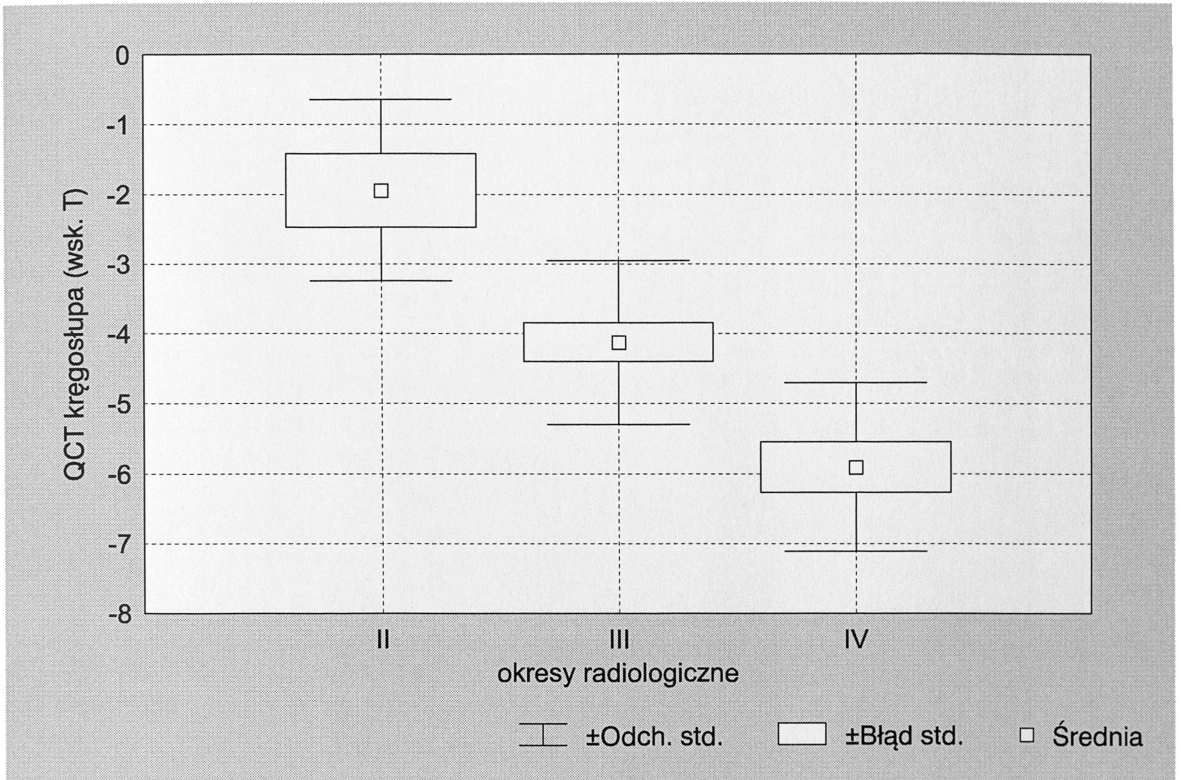
Ryc. 4.6 Korelacja wartości BMD trójkąta Warda (DEXA, wsk. T) z BMC kręgosłupa (QCT, wsk. T) w grupie chorych na ZZSK ($r=0,63$; $p=0,00003$)



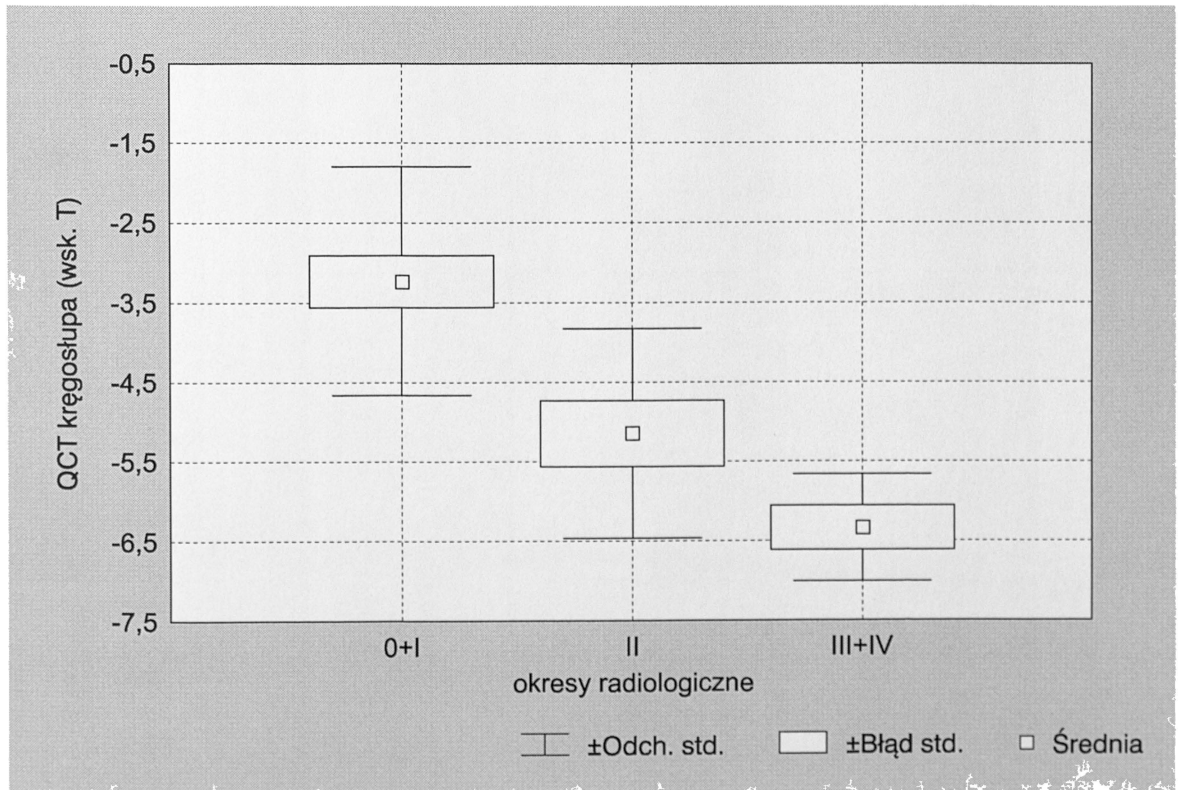
4.6 Stopień zaawansowania zmian radiologicznych a wartości pomiarów densytometrycznych

Na użytek analizy związku między stopniem zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa a wynikami BMD uzyskanymi techniką DEXA i QCT u chorych przyjęto, że w kryteriach nowojorskich bierze się pod uwagę okresy II, III i IV (w okresach 0 i I brak chorych w naszej grupie badanych) a w kryteriach Devogelaera okresy 0+I, II i III+IV. Istotną korelację kryteriów nowojorskich i Devogelaera wykazano wyłącznie z wynikami uzyskanymi techniką QCT – statystycznie istotne związki pomiędzy BMC L1–L5 (techniką QCT) a okresami zaawansowania zmian radiologicznych wg kryteriów nowojorskich (okresy II,III,IV) i kryteriów Devogelaera (okresy 0–I,II,III–IV) przedstawiono odpowiednio na rycinach 4.7 i 4.8. Można na nich zaobserwować, że wartość wskaźnika T obniża się wraz z rosnącym zaawansowaniem zmian radiologicznych w kręgosłupie, czyli w uproszczeniu – im mniejsza gęstość mineralna kości beleczkowej kręgow tym większe upośledzenie ruchomości kręgosłupa.

Ryc. 4.7 Wartości BMC (QCT, wsk. T) w poszczególnych okresach kryteriów nowojorskich w grupie chorych na ZZSK ($p=0,001$; test Kruskala-Wallis)



Ryc. 4.8 Wartości BMC (QCT, wsk. T) w poszczególnych okresach kryteriów Devogelaera w grupie chorych na ZZSK ($p=0,002$; test Kruskala-Wallis)

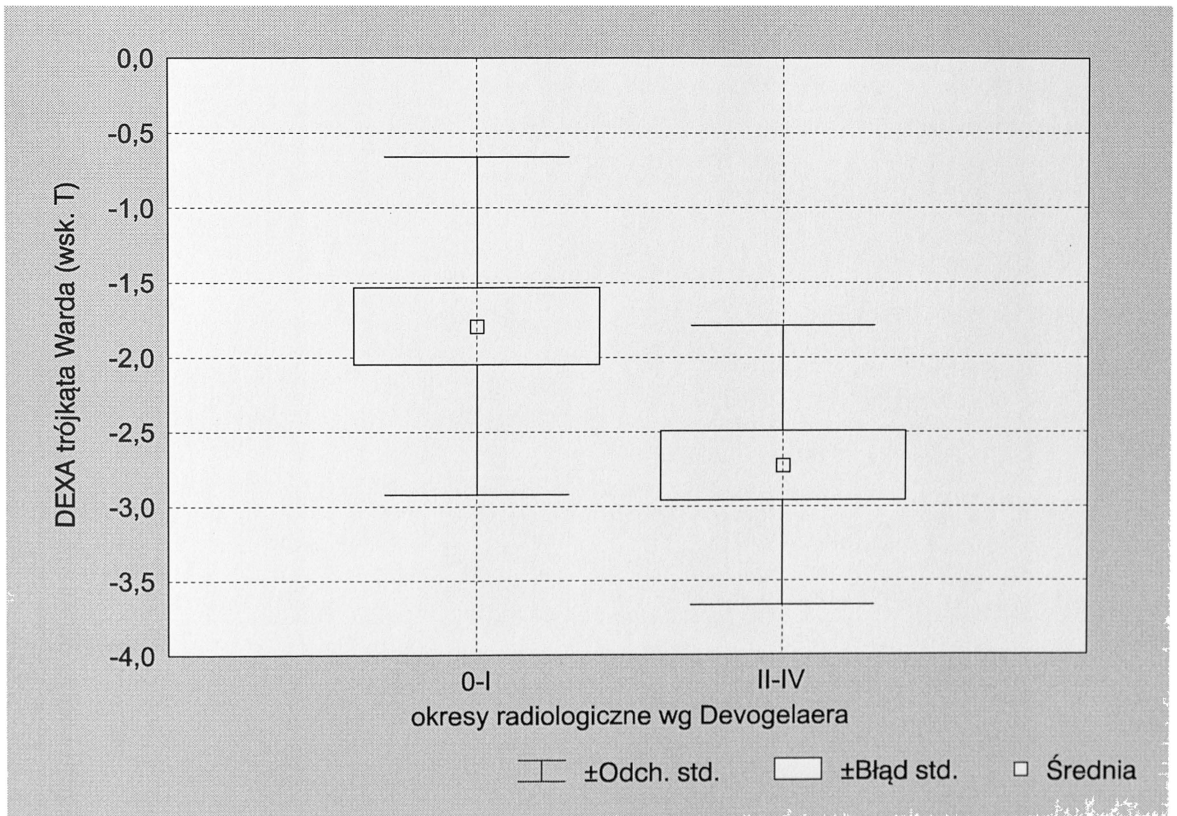


Do porównania wyników BMD pomiędzy grupą wczesnego i późnego ZZSK przyjęto kryteria Devogelaera – 0+I (wczesne ZZSK; bez syndesmoftów lub syndesmoftów typu „incipient”) i II+III+IV (późne ZZSK; obecne syndesmoftowy).

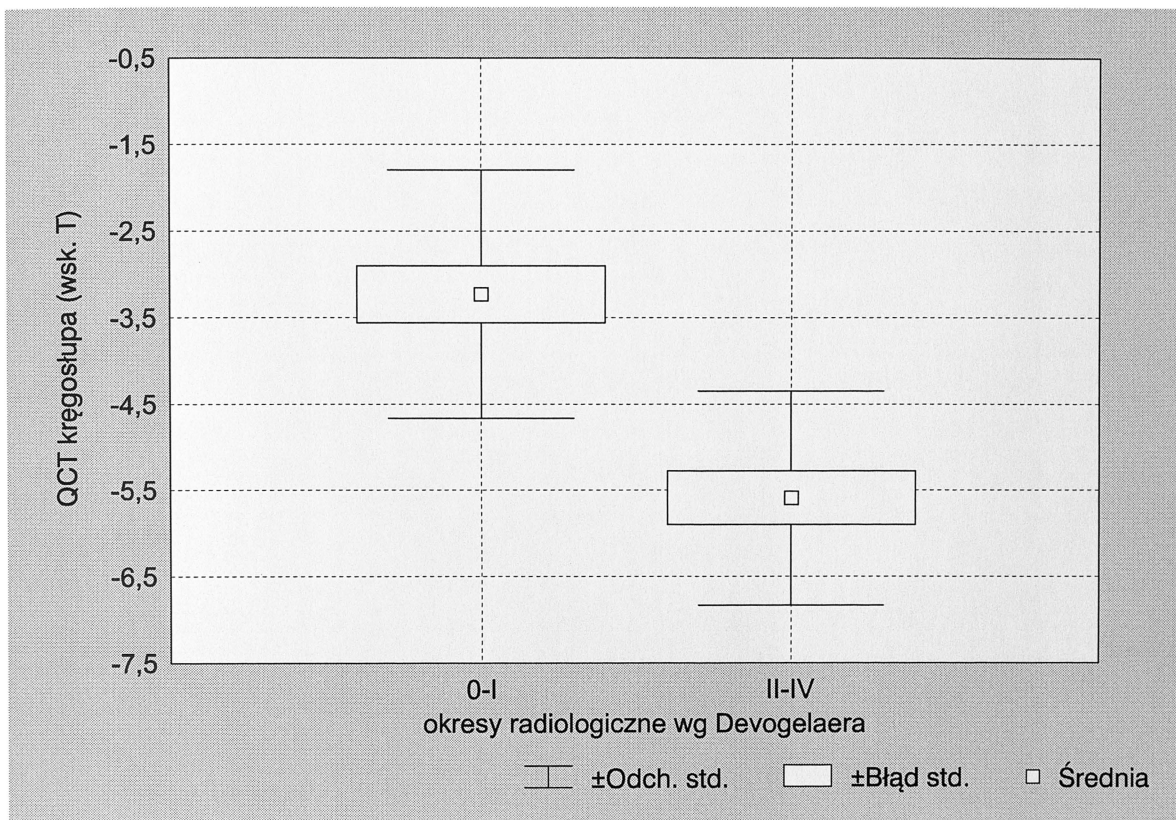
Istotnie statystycznie różnice gęstości mineralnej pomiędzy grupami wczesnego i późnego ZZSK uzyskano tylko w badaniach trójkąta Warda techniką DEXA (ryc. 4.9) i kręgosłupa lędźwiowego techniką QCT (4.10).

Dowodzi to, że usztywnienie kręgosłupa w późnym ZZSK – wyrażone obecnością syndesmoftów – koreluje ze zmniejszeniem gęstości kości beczkowej w porównaniu do wczesnego ZZSK bez syndesmoftów i utrwalonego ograniczenia ruchomości kręgosłupa.

Ryc. 4.9 Średnie wartości BMD (DEXA, wsk. T) trójkąta Warda we wczesnym i późnym ZZSK ($p=0,03$; test Manna-Whitneya)



Ryc. 4.10 Średnie wartości BMC (QCT, wsk. T) kręgosłupa we wczesnym i późnym ZZSK (p=0,00005; test Manna-Whitneya)



5. Dyskusja

Zmniejszenie gęstości mineralnej trzonów kręgów jest jednym z ważnych objawów u chorych na ZZSK – tym bardziej że proces ten obserwuje się już we wczesnym okresie choroby, a z biegiem lat się pogłębia. Wynikiem tego jest większe ryzyko złamań, które u chorych na ZZSK występują częściej niż w populacji kontrolnej^{14;18;35;64;71}. Nasze badania wskazują, że wyniki pomiarów BMC (QCT) i BMD (DEXA) korelują istotnie z czasem trwania choroby i stopniem zaawansowania zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa.

Mineralizacja tkanek okołokręgosłupowych w ZZSK stanowi główną przyczynę zawodności i jest źródłem błędów w badaniu kręgosłupa techniką DEXA, szczególnie w okresie zaawansowanych zmian radiologicznych. Niemniej w kilku badaniach stwierdzono, że w zaawansowanych przypadkach wyniki pomiarów DEXA kręgosłupa pacjentów i grup kontrolnych nie różnią się istotnie^{17;18;49}. Wprawdzie Meirelles wykazał korelację pomiędzy czasem trwania choroby a wynikami DEXA kręgosłupa, jednak badaną grupę w prowadzonym przez niego badaniu stanowili względnie młodzi pacjenci – średnia wieku wynosiła 37 lat, a średni czas trwania choroby 17 lat; autor nie podał też charakterystyki stopni zaawansowania zmian radiologicznych w kręgosłupie. W niektórych opracowaniach podjęto próbę wyróżnienia wczesnego i późnego ZZSK. Uwzględniając tę klasyfikację autorzy przekonują, że w okresie wczesnym badanie techniką DEXA może być przydatne^{17;18;49;66}. Kryteria podziału ZZSK na okres wczesny i późny nie były jednak ujednocnione. Lee za wczesny okres ZZSK przyjęła wartość testu Schöbera >5 cm i brak syndesmofitów w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, a za późny – wartość testu Schöbera <5 cm i obecność syndesmofitów;⁴⁹ inni autorzy podział opierają wyłącznie na kryteriach radiologicznych włączając do grupy wczesnego ZZSK również tzw. *incipient syndesmophytes*^{17;66;82}, natomiast Will do grupy wczesnego ZZSK kwalifikował chorych bez zmian lub z niewielkimi zmianami w stawach biodrowych i kręgosłupie, nie podając jednak definicji „niewielkich” zmian.⁹⁷ W kilku pracach, w których nie stosowano oddzielnej stratyfikacji, wykazano, że wyniki DEXA kręgosłupa nie korelują z liczbą złamań.^{18;64} Co ciekawe, brak korelacji ryzyka złamań z wartościami BMD wykazano również w innej zapalnej jednostce chorobowej, jaką jest reumatoidalne zapalenie stawów.⁸³

Wydaje się, że przejrzystość algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego i jego powtarzalność jest w większości prac zakłócona przez dość dowolny podział na grupy wczesnego ZZSK (*early*) i późnego ZZSK (*late*), tym bardziej, że jak pokazały badania ostatnich lat, kryteria wczesnego i późnego ZZSK były dość dowolnie przyjmowane przez różnych autorów. Trudno się zgodzić z niektórymi autorami, którzy uważają że obecność bodaj jednego syndesmofitu przesądza o rozpoznaniu późnego ZZSK, chociażby dlatego, że nawet doświadczony radiolog czy reumatolog może mieć problemy z rozpoznaniem syndesmofitu (np. *incipient*), nie mówiąc już o trudnościach związanych z diagnostyką różnicową ZZSK we wczesnym okresie choroby.

Reasumując, w ZZSK technika DEXA w obrębie kręgosłupa na pewno nie spełnia naszych oczekiwań przeniesionych z badań nad osteoporozą pomenopauzalną i starczą. Nie wiadomo, czy można w tym przypadku przyjmować kryteria rozpoznawania osteopenii i osteoporozy przyjęte przez WHO (wg wskaźnika T). Nie wykazano korelacji wartości BMD z czasem trwania choroby, wiekiem pacjenta i ryzykiem złamań czy wreszcie korelacji z gęstością kości bełczkowej trzonów kręgów zmierzonej techniką QCT, co powinno odzwierciedlać „rzeczywisty” i postępujący ubytek kości bełczkowej. Wiadomo, że zmniejszenie BMD kośćca osiowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań trzonów kręgów, z tego też powodu ważna jest trafna wyjściowa ocena i odpowiednie monitorowanie masy kostnej w ZZSK. Stosowana w obrębie kręgosłupa technika DEXA, co potwierdzają nasze badania okazuje się zawodna.¹⁴

Wyniki naszych badań dokonanych techniką DEXA w obrębie kręgosłupa nie korelowały ani z czasem trwania choroby i wiekiem pacjenta, ani też z wynikami pomiarów wykonywanych techniką QCT. W obu klasyfikacjach radiologicznych stopnia zaawansowania ZZSK (nowojorskiej⁸ i wg Devogelaera¹⁷) poszczególne podgrupy nie różniły się istotnie również pod względem wartości BMD mierzonych techniką DEXA w obrębie kręgów lędźwiowych.

Z powodu trudności związanych z badaniem DEXA kręgosłupa w ZZSK liczni badacze oceniali nasadę bliższą kości udowej. Warto podkreślić, że w klasyfikacji densytometrycznej nasada bliższa kości udowej jest kwalifikowana jako kościec osiowy (razem z kręgosłupem). W tej lokalizacji najczęściej interpretowany jest obszar określany jako szyjka kości udowej – miejsce najczęstszych złamań nasady bliższej kości udowej. Znaczenie pomiaru w tej lokalizacji jest według wielu autorów ważniejsze niż w obrębie krę-

gostupa, głównie z powodu lepszej powtarzalności (brak zwapnień struktur położonych w tej okolicy, które rzutowałyby się na obszar pomiaru) i co się z tym wiąże mniejszym błędem pomiaru. Donnelly stosując technikę DEXA, stwierdził w grupie 87 pacjentów chorujących na ZZSK postępujące zmniejszanie się gęstości mierzalnej szyjki kości udowej wraz z czasem trwania choroby, czego nie udało się wykazać w tej samej grupie w obrębie kręgosłupa.¹⁸ Kilku autorów wykazało korelację pomiędzy BMD szyjki kości udowej a czasem trwania choroby i stopniem zaawansowania zmian radiologicznych w kręgosłupie.^{12;18;59} Nie udało się natomiast wykazać istotnego związku pomiędzy BMD szyjki kości udowej a wskaźnikami aktywności choroby (laboratoryjnymi, klinicznymi lub ich kombinacją).^{59;82} Ponadto po uwzględnieniu ww. podziału na wczesne i późne ZZSK wykazano, że zmniejszenie wartości BMD szyjki kości udowej występuje tylko w grupie wczesnego ZZSK⁶⁶ lub w późnym ZZSK⁴⁹. Obserwacja ta dowodzi, że pomiar w obrębie szyjki kości udowej nie „pasuje” do podziału na wczesne i późne ZZSK lub podział jest niewłaściwy. Należy podkreślić, że Sivri⁸² nie stwierdził w ogóle korelacji BMD szyjki kości udowej z czasem trwania choroby w grupie 22 pacjentów (w tym 2 kobiety) w wieku 23–50 lat, którzy chorowali od 2 do 27 lat.

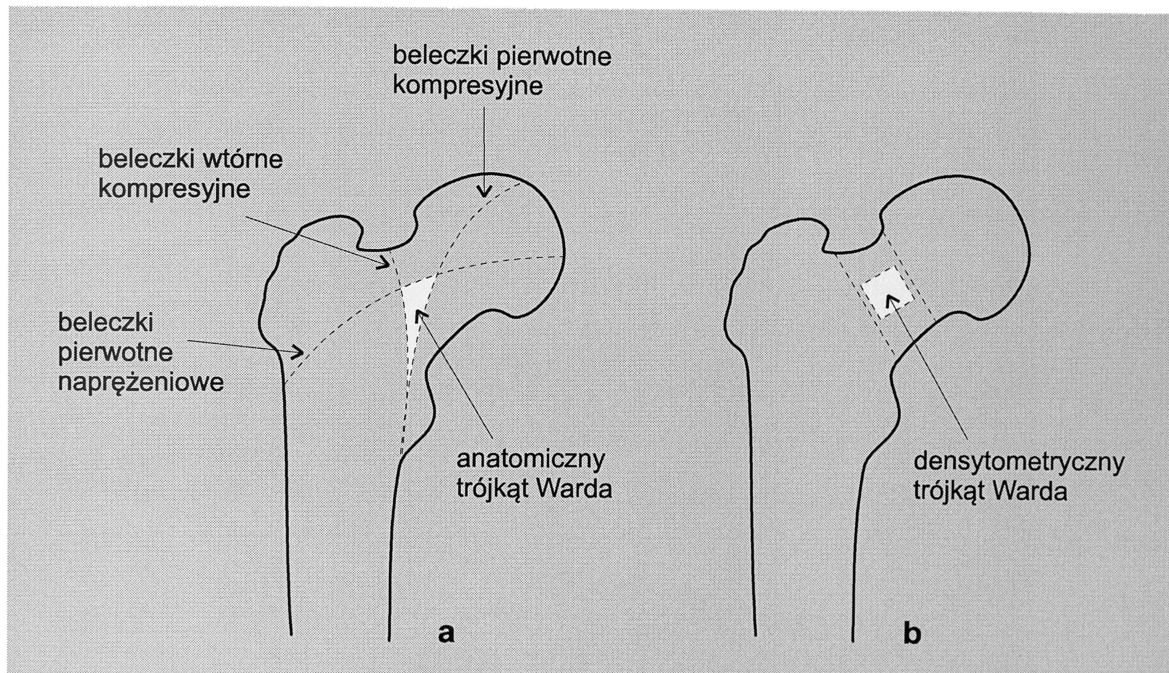
Wyniki naszych badań wskazują, że gęstość mineralna w obrębie szyjki kości udowej nie koreluje z czasem trwania choroby i wiekiem, ale koreluje z gęstością kości beleczkowej mierzonej techniką QCT w kręgosłupie lędźwiowym (Wyniki; tab.4.6). Wartości BMD szyjki kości udowej nie wykazują również istotnego statystycznie związku ze stopniem zaawansowania zmian radiologicznych ZZSK w kręgosłupie.

Badanie techniką DEXA krętarza, trzonu i tzw. *total hip* (średnia wszystkich regionów w obrębie nasady bliższej kości udowej) nie dostarczają dodatkowych informacji u chorych na ZZSK.⁸¹

W obrębie nasady bliższej kości udowej zwrócono również uwagę na interpretację pomiaru trójkąta Warda. Singh w 1995 stwierdził, że trójkąt Warda jest miejscem pomiaru o najmniejszej gęstości kości w przypadkach ZZSK o różnym zaawansowaniu ubytku masy kostnej.⁸¹ Ponadto wykazał, że w ZZSK pomiary w obrębie trójkąta Warda i szyjki kości udowej charakteryzują się wyższą czułością rozpoznawania osteoporozy niż w innych regionach nasady bliższej kości udowej i w kręgosłupie. Mullaji wykazał istotne różnice pomiędzy BMD trójkąta Warda już w grupie chorych z niewielkim zaawansowaniem zmian radiologicznych (tj. wg przyjętych przez autora kryteriów wczesnego ZZSK – bez

syndesmofitów) w porównaniu z grupą kontrolną.⁶⁶ W jednej z prac oceniającej grupę 30 pacjentów (w tym 3 kobiety; średnia wieku 37 lat) stwierdzono istotną różnicę wartości BMD trójkąta Warda u chorych w stosunku do grupy kontrolnej; obserwacji tych nie potwierdzono w przypadku pomiarów szyjki kości udowej⁵⁹.

Ryc. 5.1 Trójkąt Warda (anatomiczny i densytometryczny)



Do wartości pomiarów w zakresie trójkąta Warda i ich interpretacji należy jednak podchodzić krytycznie. Badanie w tym miejscu jest obciążone dość znacznym błędem powtarzalności. Haddaway i wsp. badając techniką DEXA grupę 394 zdrowych kobiet ocenili błąd powtarzalności w trójkącie Warda na 4,2%, natomiast w kręgosłupie na 1,4%.³³ Błąd ten wynika z faktu, że program komputerowy w każdym kolejnym badaniu tego samego pacjenta „szuka” miejsca w nasadzie bliższej kości udowej o najmniejszej gęstości, które za każdym razem może się znajdować w innej, nawet nieznacznie różniącej się lokalizacji. Kryterium obszaru o najmniejszej gęstości spełnia właśnie trójkąt Warda, zawierający wyłącznie kość beleczkową (ryc. 5.1.a). Anatomicznie jest to przestrzeń w obrębie szyjki kości udowej, ograniczona trzema grupami beleczek: pierwotnymi kompresyjnymi (podporowymi), wtórnymi kompresyjnymi i pierwotnymi rozciągowymi (naprężeniowymi)⁸¹. Program komputerowy densytometru automatycznie „szuka” regionu o najmniejszej gęstości i wyznacza obszar trójkąta Warda (ryc. 5.1.b). Niemniej jednak w chorobie systemowej, jaką jest niewątpliwie ZZSK, proces zapalny sprzężony z metabolizmem kości powoduje również „systemowe” ubywanie beleczek kostnych z całego kośćca, chyba że oste-

oporoza w ZZSK okaże się chorobą miejscową, nie zaś układową szkieletu. Z tego względu ocena miejsca szkieletu, w którym występuje 100% kości beleczkowej i równocześnie jest jej tam najmniej, może mieć zawsze wartość diagnostyczną, szczególnie w monitorowaniu postępu choroby, zważywszy na inne trudności, jakie napotyka DEXA w ZZSK.

Wyniki naszej pracy potwierdzają, że gęstość kości beleczkowej mierzona w obrębie trójkąta Warda koreluje ujemnie z czasem trwania choroby (Wyniki; ryc. 4.2) i dodatnio z gęstością kości beleczkowej mierzonej QCT w kręgosłupie (Wyniki; tab. 4.6, ryc. 4.6), czego nie udało się nam stwierdzić w szyjce kości udowej i kręgosłupie lędźwiowym. BMD trójkąta Warda, podobnie jak szyjki kości udowej, nie koreluje ze stopniem zaawansowania zmian radiologicznych ZZSK w kręgosłupie.

Na podstawie cytowanego piśmiennictwa i uzyskanych przez nas wyników wydaje się, że w ZZSK należy w ogóle zaniechać wykonywania badania DEXA kręgosłupa.

Biorąc pod uwagę charakterystykę badanej przez nas populacji, można przyjąć, że mamy do czynienia z jednolitą, reprezentatywną i jedną z najliczniejszych badanych grup ZZSK, stąd też nasze obserwacje należy uznać za dość istotne.

Warto w tym miejscu podkreślić, że w licznych pracach publikowanych w ostatnich latach – i to w dobrych czasopiśmie – wyciąga się wnioski na podstawie badań prowadzonych z udziałem 9–14 osobowych grup pacjentów, w których często znaczny odsetek stanowią kobiety, np. u Maghraoui we Francji w grupie 80 pacjentów było aż 28 kobiet²², a Singh badał 14 mężczyzn w szerokim przedziale wieku od 23 do 74 lat.⁸¹ Wielu badaczy te skromne liczbowo grupy dzieliło na podgrupy, np. wczesnego i późnego ZZSK.

QCT ma zasadniczy atrybut dobrego standardu w ZZSK – mierzy gęstość wyłącznie kości beleczkowej trzonu kręgu. Nasze badania wykazały, że wyniki pomiarów techniką QCT kręgosłupa korelują istotnie z czasem trwania choroby, okresami radiologicznymi zaawansowania choroby, a także z wynikami pomiarów DEXA w trójkącie Warda. Poważnym problemem w badaniu QCT jest brak norm dla osteopenii i osteoporozy, stąd mimo że w QCT stosuje się wskaźniki T i Z, do końca nie wiadomo, czy przedział wskaźnika T poniżej -2,5 SD odpowiada rzeczywiście osteoporozie. Już w pierwszym opublikowanym badaniu oceny gęstości kości za pomocą QCT Devogelaer zauważył w grupie pacjentów z zaawansowanym ZZSK, że wskaźniki QCT kręgosłupa są niższe niż DPA kręgosłupa

tych samych pacjentów, co tłumaczył postępującym zjawiskiem redystrybucji. Niemniej w naszej grupie kontrolnej, która nie różniła się statystycznie od chorych pod względem wskaźnika masy ciała i wieku, wyniki QCT były zaskakująco niskie. Zapewne kryteria rozpoznawania osteoporozy w QCT nie mogą się pokrywać z normami dla DEXA. Zdecydowaliśmy się na porównywanie wartości pomiarów tych dwóch technik jedynie w celach orientacyjnych mając na uwadze fakt, że wartości wskaźnika T w technice QCT nie są równoważne wskaźnikowi T w technice DEXA. Devogelaer wykonał QCT tylko u 10 pacjentów w badaniu bez grupy kontrolnej, nie mógł więc dostrzec tego problemu. Natomiast w drugiej pracy oceniającej przydatność QCT w ZZSK Lee i wsp. wykonali badanie wyjściowe i po 15 miesiącach kontrolne w grupie 14 pacjentów.⁴⁹ Celem tej pracy była ocena ewentualnego zróżnicowania gęstości kości w grupie wczesnego i późnego ZZSK, różnicę tę autorom udało się wykazać. Badanie przeprowadzono jednak bez grupy kontrolnej, a wyniki normatywne do obliczeń wskaźników pozyskano od Genanta i wsp.²⁶ Ciekawe jest natomiast spostrzeżenie, że po 15 miesiącach wyniki pomiarów QCT nie różniły się od wyjściowych, co dowodzi, że do uchwycenia zmian BMD konieczna jest dłuższa obserwacja i większy ubytek kości beleczkowej.

Pozostaje pytanie, czy stopień ubytku masy kostnej należy korelować z czasem trwania choroby, czy stratyfikować pacjentów wg zaawansowania zmian radiologicznych bądź aktywności choroby. Ważny argument za korelacją z czasem trwania choroby stanowi praca Szejnfeld, która w grupie 16 mężczyzn z ZZSK przeprowadziła badania histologiczne i histomorfometryczne biopatów talerza biodrowego.⁸⁵ Okazało się, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy czasem trwania choroby a względną i bezwzględną objętością osteoidu i czasem jego mineralizacji. Pośrednio potwierdza to hipotezę o zaburzeniu tworzenia, a w szczególności mineralizacji nowej macierzy kostnej w ZZSK, oraz dowodzi pewnego rodzaju utrwalenia defektów tworzenia, które raz zainicjowane toczą się nieprzerwanie w większym lub mniejszym tempie. Podobnie za istotną korelacją gęstości kości z czasem trwania choroby (a także wiekiem i wiekiem w momencie zachorowania) przemawiają wyniki dwóch największych jak dotychczas prac oceniających konwencjonalne radiogramy u chorujących na ZZSK (łącznie 250 chorych).^{35;84} Co do ciężkości choroby, to w naszym materiale zaawansowanie zmian radiologicznych wg dwóch skal (wg klasyfikacji nowojorskiej⁸ i wg Devogelaera¹⁷) korelowało istotnie z czasem trwania choroby (Wyniki; ryc. 4.4 i 4.5); czas trwania choroby korelował z kolei z wartościami BMD trójkąta Warda i BMC kręgosłupa w QCT (Wyniki; tab. 4.3, ryc. 4.2 i 4.3). Nie dziwi też fakt, że

w naszej grupie badanych testy rozszerzalności klatki piersiowej, Otto i Forestiera korelują z zaawansowaniem zmian radiologicznych.

Postępujące usztywnienie kręgosłupa, które w pewnym sensie odzwierciedlają zmiany radiologiczne (głównie liczba syndesmofitów) wiąże się z ubytkiem kości beleczkowej. Kość jest mniej obciążona, a sensorami dla większość sił w obrębie kręgosłupa stają się syndesmofity i zwapniałe więzadła, nie zaś beleczki kostne.⁷⁴ Nie można także pominąć czynnika unieruchomienia – oznacza to, że na zaburzony metabolizm kostny w ZZSK (tworzenie), dotyczący niemal wyłącznie kości beleczkowej, nakładają się zaburzenia „mechaniczne” podobne do tych, jakie występują w osteoporozie z unieruchomienia. Metabolizm kostny jest jak się okazuje zaburzony jeszcze przed powstaniem syndesmofitów, co wykazano, stwierdzając niskie wartości BMD w grupie chorych bez zmian anatomicznych w kręgosłupie⁹⁷ i większą liczbę złamań w tym okresie ZZSK w porównaniu z populacją kontrolną.^{14;64}

Podobnie jak Devogelaer¹⁷ podzieliliśmy chorych uczestniczących w naszym badaniu na dwie grupy; w pierwszej nie stwierdzono syndesmofitów (lub obecnością *incipient syndesmophytes*), w drugiej syndesmofity występowały. Okazało się, że grupy te różnią się istotnie statystycznie w zakresie pomiarów QCT kręgosłupa (Wyniki; ryc. 4.10) i DEXA trójkąta Warda (Wyniki; ryc. 4.9) nie różnią się natomiast w zakresie pomiarów DEXA szyjki kości udowej i kręgosłupa. Biorąc pod uwagę fakt, że w naszym materiale wyniki pomiarów DEXA trójkąta Warda i QCT kręgosłupa – obie lokalizacje oceniają kość beleczkową – istotnie ze sobą korelują, można założyć, że obie techniki w ww lokalizacjach się uzupełniają, a kość beleczkowa jest pewnego rodzaju „wspólnym mianownikiem”. Oczywiście, ze względów ekonomicznych i różnicy w dawce promieniowania rentgenowskiego należy preferować badanie techniką DEXA, z tym jednak, że pomiar w obrębie trójkąta Warda musi być oceniany krytycznie.

Oceniając zależność aktywności ZZSK i parametru BMD, próbowano udowodnić, że aktywność choroby wpływa na BMD. Dwie dostępne prace nie wykazały jednak związku pomiędzy aktywnością choroby a ubytkiem masy kostnej. W jednej autorzy zastosowali indeks aktywności ZZSK z ośrodka Bath w Wielkiej Brytanii (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI), kompilację objawów klinicznych (ból odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa, sztywność poranna > 60 min, zapalenie stawów obwodowych) i szybkości opadania krwinek czerwonych > 30 mm/h.⁵⁹ W drugiej zaś aktywność

oceniano poprzez kompilację nieswoistych wskaźników zapalenia (szybkość opadania krwinek czerwonych, stężenie CRP i hemoglobiny oraz liczba leukocytów we krwi obwodowej).⁸² Wydaje się, że aktywność może wpływać na obrót kostny i na BMD – jak wspomniano we wstępie, poprzez udowodnione sprzężenie zapalenia z metabolizmem tkanki kostnej. W naszym 6-miesięcznym badaniu 20 pacjentów z ZZSK (15 mężczyzn, 5 kobiet) w grupie (n=14) o wyjściowo zwiększonych wskaźnikach zapalenia (OB>50 mm/h, CRP>20 mg/l) stwierdziliśmy znamienne statystycznie zmniejszenie się szybkości opadania krwinek czerwonych, stężenia CRP, dezoksyrydynoliny i wskaźnika Ca/kreatynina w moczu porannym po leczeniu klodronianem – bisfosfonianem wykazującym działanie przeciwzapalne.²⁹ Warto podkreślić, że wykazaliśmy istotną statystycznie dodatnią korelację stężeń CRP i dezoksyrydynoliny przed leczeniem i po 3 miesiącach leczenia. Wyniki te potwierdzają stawianą przez licznych autorów tezę, że zapalenie jest w ZZSK sprzężone z metabolizmem tkanki kostnej.

Przebieg zapalenia i jego aktywność w ZZSK jest zmienna, choroba przebiega z okresami zaostrzeń, ale też niekiedy długotrwałych remisji. Ta „okresowa” aktywność znajdująca odzwierciedlenie we wzroście wskaźników zapalnych i pogorszeniu się objawów klinicznych może co najwyżej rzutować na aktualne tempo ubytku masy kostnej. *Notabene* w cytowanej pracy Meirellesa⁵⁹ istotna statystycznie różnica pomiędzy BMD chorych z aktywnym i nieaktywnym ZZSK występowała wyłącznie w obrębie trójkąta Warda, co jest jeszcze jednym argumentem przemawiającym za „kluczowym” znaczeniem oceny kości beczkowej w ZZSK, a techniką najbardziej w tym celu przydatną wydaje się być – jak sugerują wyniki naszej pracy – QCT.

6. Wnioski

1. Technika QCT jest najlepszą metodą pomiarową gęstości mineralnej kości w ZZSK. Uzyskane tą techniką wyniki pomiarów w istotny sposób korelują z czasem trwania choroby, stopniem zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa oraz wynikami pomiarów uzyskanych techniką DEXA w trójkącie Warda, zastrzegając, że kryteria rozpoznawania osteoporozy w QCT różnią się od norm WHO dla badania DEXA.
2. W badaniach densytometrycznych techniką DEXA w ZZSK najlepszym miejscem pomiarowym jest trójkąt Warda, mimo względnie dużego błędu powtarzalności (4,2%). Wyniki pomiarów w obrębie kręgosłupa lędźwiowego nie mają większego znaczenia diagnostycznego.
3. Pomiary gęstości kości beczkowej – tj. kręgosłupa lędźwiowego techniką QCT i trójkąta Warda techniką DEXA – chociaż wykonywane różnymi metodami mają podobne znaczenie diagnostyczne (wyniki BMC kręgosłupa lędźwiowego uzyskane techniką QCT korelują dodatnio z wynikami BMD trójkąta Warda w technice DEXA a pomiary w obu wymienionych obszarach korelują z czasem trwania choroby).
4. Naturalny postęp choroby oceniany na podstawie stopnia zaawansowania zmian radiologicznych w kręgosłupie znajduje odzwierciedlenie w pomiarach gęstości mineralnej kości beczkowej. Gęstość mineralna kości we wczesnym i późnym ZZSK (wg kryteriów radiologicznych) różni się istotnie tylko w pomiarach kręgosłupa lędźwiowego wykonanych techniką QCT, natomiast w technice DEXA – w obrębie trójkąta Warda.

7. Streszczenie

Osteoporoza jest relatywnie wczesnym objawem pozastawowym ZZSK a nie jego późnym powikłaniem. W wyniku stanu zapalnego zaburzeniu ulega metabolizm tkanki kostnej, szczególnie proces jej tworzenia. Konsekwencją osteoporozy w ZZSK są złamania trzonów kręgow, które występują częściej i wcześniej niż w populacji ogólnej.

W ostatnich latach opublikowano szereg opracowań, których przedmiotem jest ocena gęstości mineralnej kości w ZZSK. Badania te służą opracowaniu wytycznych diagnostyki i leczenia osteoporozy w ZZSK – czyli ustaleniu jaką metodą i gdzie mierzyć gęstość mineralną kości, a następnie których pacjentów i kiedy zacząć leczyć. Dotychczasowy brak wytycznych co do miejsca i metody pomiaru jest konsekwencją niespójności obecnie dostępnych wyników badań.

Przedmiotem niniejszej pracy była ocena przydatności techniki DEXA i QCT w diagnostyce gęstości mineralnej kości w ZZSK, wzajemnych relacji pomiędzy tymi technikami i korelacji ich wyników ze stopniem zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa w ZZSK.

Badania przeprowadzono w grupie 38 mężczyzn chorych na ZZSK w wieku od 23 do 67 lat i czasie trwania choroby od 3 do 30 lat. U wszystkich chorych wykonano badania densytometryczne techniką DEXA i techniką QCT oraz zdjęcia radiologiczne kręgosłupa. Grupę kontrolną do badania densytometrycznego techniką QCT stanowiło 12 mężczyzn w wieku od 32 do 60 lat.

Uwzględniając pomiary wykonane techniką DEXA w obrębie kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono równomierny rozkład liczbowy chorych w grupach „normy”, „osteopenii” i „osteoporozy” wg kryteriów WHO opartych na wskaźniku T, natomiast analiza w zakresie szyjki kości udowej i trójkąta Warda wykazała, że większość chorych plasowała się w grupie „osteopenii” i „osteoporozy”. W grupie chorych wyniki uzyskane techniką QCT w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, wyrażone za pomocą wskaźników T były znacznie niższe (śr. $-4,3 \pm 1,7$ SD) niż analogiczne wskaźniki uzyskane techniką DEXA (śr. $-1,3 \pm 2,1$ SD) – o ile wskaźniki T (*T-score*) obu tak różnych technik można w ogóle porównywać. Wartości BMC uzyskane techniką QCT grupy chorych różniły się istotnie statystycznie od grupy kontrolnej. Analiza zdjęć rentgenowskich kręgosłupa pozwoliła na

podział chorych na okresy zaawansowania wg kryteriów nowojorskich – zgodnie z którymi większość badanych stanowili chorzy w zaawansowanych okresach (III i IV) i wg kryteriów Devogelaera – zgodnie z którymi rozkład chorych w podgrupach był równomierny (0 – IV).

Z czasem trwania choroby korelowały istotnie tylko wyniki pomiarów techniką DEXA w zakresie trójkąta Warda i wyniki pomiarów techniką QCT w zakresie kręgosłupa. Okresy zaawansowania zmian radiologicznych wg obu klasyfikacji (tj. nowojorskiej i Devogelaera) również korelowały z czasem trwania choroby.

Odnotowaliśmy istotną korelację pomiędzy wartościami pomiarów w zakresie trójkąta Warda i szyjki kości udowej uzyskanymi techniką DEXA a wartościami pomiarów w obrębie kręgosłupa uzyskanymi techniką QCT. Okazało się, że pomiary gęstości kości beleczkowej – bez względu na technikę, tj. DEXA (trójkąt Warda) czy QCT (trzony kręgow L1–L5) – są zbieżne i dają podobną informację o gęstości mineralnej kości w ZZSK.

Stopień zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa wg kryteriów nowojorskich i Devogelaera korelował istotnie tylko z wynikami pomiarów kręgosłupa techniką QCT.

Zastosowano również podział grupy chorych na wczesne i późne ZZSK wg kryteriów Devogelaera, tj. wczesne ZZSK odpowiadało okresom 0 + I (bez syndesmofitów lub syndesmofity typu „incipient”) i późne ZZSK odpowiadało okresom II + III + IV (obecne syndesmofity). Istotnie statystyczne różnice gęstości mineralnej pomiędzy grupami wczesnego i późnego ZZSK uzyskano tylko w badaniach trójkąta Warda techniką DEXA i kręgosłupa lędźwiowego techniką QCT.

Przeprowadzone badania wykazały dużą przydatność kliniczną oceny gęstości kości beleczkowej w ZZSK. Pomiary gęstości kości beleczkowej – tj. trzonów kręgow lędźwiowych techniką QCT i trójkąta Warda techniką DEXA – chociaż wykonywane różnymi metodami mają podobne znaczenie diagnostyczne (wyniki BMC kręgosłupa lędźwiowego uzyskane techniką QCT korelują dodatnio z wynikami BMD trójkąta Warda w technice DEXA a pomiary w obu wymienionych obszarach korelują z czasem trwania choroby). Naturalny postęp choroby oceniany na podstawie stopnia zaawansowania zmian radiologicznych w kręgosłupie znajduje odzwierciedlenie właśnie w pomiarach gęstości kości beleczkowej techniką QCT. Gęstość mineralna kości we wczesnym i późnym ZZSK (wg kryteriów zaawansowania zmian radiologicznych w kręgosłupie) różni się istotnie

w pomiarach kręgosłupa lędźwiowego wykonanych techniką QCT, natomiast w technice DEXA – wyłącznie w obrębie trójkąta Warda.

8. Piśmiennictwo

1. Alvarez I., Lopez de Castro J.A. HLA-B27 and immunogenetics of spondyloarthropathies. *Curr.Opin.Rheum.* 2000;12:248-53.
2. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1996;11:1791-801.
3. Amor B., Dougados M., Lustrat V. i wsp. Are classification criteria for spondyloarthropathy usefull as diagnostic criteria? *Rev.Rheum.* 1995;6:10-15.
4. Bachmann D., Resnik D. Ankylosing spondylitis, (w:) Bachmann D, Resnik D. (red.). Radiological atlas of rheumatological diseases. 1994. Str. 44-59.
5. Baeten D., Kruihof E., Van den Bosch F. i wsp. Immunomodulatory effect of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001;44:186-95.
6. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis.* 1971;30:213-23.
7. Bassiouni H., Abou-Zeid S. A new spondyloarthropathy model using bovine collagen [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1997;40 (suppl.):261.
8. Bennett H., Burch T.A. New York symposium on population studies in the rheumatic disease: new diagnostic criteria. *Bull.Rheum.Dis.* 1967;17:453-58.
9. Brandt J., Haibel H., Cornely D. i wsp. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1346-52.
10. Breban M., Gombert B., Amour B. i wsp. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:580-81.
11. Brewerton D.A., Hart F.D., Nicholls A. i wsp. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;904-07.
12. Bronson W., Walker S.E., Hillman L.S. i wsp. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J.Rheumatol.* 1998;25:929-35.
13. Buckley C.W. Spondylitis deformans: its differential diagnosis and treatment by physical methods. *Proc.R.Soc.Med.* 1932;105-10.
14. Cooper C., Carbone L., Michet C.J. i wsp. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J.Rheumatol.* 1994;21:1877-82.
15. Cram R.L., Barmada R., Geko W.B. i wsp. Diphosphonate treatment of calcinosis universalis. *N.Engl.J.Med.* 1971;1012-13.
16. de Vos M.M., Cuvelier C., Mielants H. i wsp. Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1989;339-44.
17. Devogelaer J.P., Maldague B., Malghem J. i wsp. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1062-66.
18. Donnelly S., Doyle D.V., Denton A. i wsp. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis.* 1994;53:117-21.
19. Dougados M., van der Linden, Juhlin R i wsp. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
20. Dunn C.J., Galinet L.A., Wu H. i wsp. Demonstration of novel anti-arthritic and anti-inflammatory effects of diphosphonates. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1993;1691-98.
21. Ekenstam E.A., Sverker L., Hallgren R. Serum osteocalcin in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides: relation between inflammatory activity and the effect of glucocorticoids and remission inducing drugs. *Ann.Rheum.Dis.* 1986;45:484-90.
22. El Maghraoui A., Borderie D., Cherruau i wsp. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J.Rheumatol.* 1999;26:2205-09.

23. Filipowicz-Sosnowska A. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i inne seronegatywne zapalenia stawów ze zmianami w kręgosłupie, (w:) Mackiewicz S.H., Zimmermann-Górska I. (red.). Reumatologia, wyd. 1., PZWL, Warszawa, 1995. Str. 200-14.
24. Flora L. Comparative anti-inflammatory and bone protective effects of two diphosphonates in adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum.* 1979;22:340-46.
25. Franck H., Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis.* 1993;52:343-46.
26. Genant H., Cann CE i wsp. Vertebral mineral determination by QCT: clinical feasibility and normative data. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1983;554-54.
27. Genant H., Engelke K., Fuerst T. i wsp. Non-invasive assessment of bone mineral and structures: state of the art. *J.Bone Miner.Res.* 1996;11:707-29.
28. Gluer C.C., Genant H. Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J.Comp.Ass.Tomography* 1989;13:1023-35.
29. Głuszko P., Korkosz M. Evidence for an anti-inflammatory properties of clodronate in patients with ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis.* 1999;Supp.:122 (abstr.).
30. Gowen M., Mundy G.R. Action of recombinant interleukin-1, interleukin-2 and interferon-alpha on bone resorption in vitro. *J.Immunol.* 1986;2478-82.
31. Gran J.T., Husby G. Ankylosing spondylitis: prevalence and demography, (w:) Klippel J.H., Dieppe P.A. (red.). *Rheumatology*, wyd. 2, Mosby, London, 1998. Str. 15.1-15.5.
32. Gratacos J., Collado A., Pons F. i wsp. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. A follow-up study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2319-24.
33. Haddaway M.J., Davie M.W., McCall I.W. Bone mineral density in healthy normal women and reproducibility measurements in spine and hip using dual energy x-ray absorptiometry. *Br.J.Radiol.* 1992;65:213-17.
34. Hans D., Fuerst T., Lang T. i wsp. How can we measure bone quality? *Bailliere's Clin.Rheum.* 1997;11:495-515.
35. Hanson C.A., Shagrin J.W., Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin.Orthop.* 1971;74:59-64.
36. Henderson B., Pettipher E.R. Arthritogenic action of recombinant IL-1 and TNF-alfa in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin.Exp.Immunol.* 1989;306-10.
37. Henderson B., Thompson R.C., Hardingham T. i wsp. Inhibition of interleukin-1-induced synovitis and articular cartilage proteoglycan loss in the rabbit knee by recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Cytokine* 1991;3:246-49.
38. Hunter T., Dubo H.I.C. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum.* 1983;26:751-59.
39. Kanis J.A. Osteoporosis, wyd. 2, Blackwell Healthcare, London, 1997.
40. Keat A.C.S., Arnett F.C. Spondyloarthropathies, (w:) Klippel J.H., Dieppe P.A. (red.). *Rheumatology*, wyd. 2, Mosby, London, 1998. Str. 10.1-10.2.
41. Keffer J., Probert L., Cazlaris H. i wsp. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J.* 1991;10:4025-31.
42. Kendall M.J., Lawrence D.S., Shuttleworth G.R. i wsp. Haematology and biochemistry of ankylosing spondylitis. *BMJ* 1973;2:235-37.
43. Khan M.A. HLA and ankylosing spondylitis, (w:) Calabro J.J., Carson D.W. (red.). *Ankylosing spondylitis. New clinical applications.* Mosby, London, 1987. Str. 23-44.
44. Khan M.A. Ankylosing spondylitis: clinical features, (w:) Klippel J.H., Dieppe P.A. (red.). *Rheumatology*, wyd. 2, Mosby, London, 1998. Str. 16.1-16.10.
45. Khan M.A. Spondyloarthropathies, (w:) Hunder G.G. (red.). *Atlas of rheumatology*, wyd. 2, Current Medicine Inc., Philadelphia, 2001. Str. 5.1-5.24.

46. Khare S.D., Luthra H.S., David C.S. HLA-B27 and other predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr.Opin.Rheum.* 1998;10:282-91.
47. Khosla S., Lufkin F.G. i wsp. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-55.
48. Lao W., Staniszevska J., Wermeński K., Zabokrzycki J. Atlas rentgenowski chorób reumatoidalnych narządu ruchu, wyd. 1, PZWL, Warszawa 1977.
49. Lee Y.S.L, Schlotzhauer T., Ott S.M. i wsp. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am.J.Med.* 1997;103:233-41.
50. Leroux J.Y., Guerassimov A., Cartman A. i wsp. Immunity to the G1 globular domain of the cartilage proteoglycan aggrecan can induce inflammatory erosive polyarthritis and spondylitis in BALB/c mice but immunity to G1 is inhibited by covalently bound keratan sulfate in vitro and in vivo. *J.Clin.Invest.* 1996;97:621-32.
51. Leval-Jeantet A.M., Roger B., Bouysse S. i wsp. Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. *Radiol.* 1986;463-66.
52. Lorenc R.S. Diagnostyka osteoporozy , wyd. 1, Osteoforum, Warszawa, 2000.
53. MacDonald A.G., Birkinshaw G., Durham B. i wsp. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *Br.J.Rheumatol.* 1997;36:50-53.
54. Maksymowych W.P., Jhangri G.S., Leclercq S. i wsp. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J.Rheumatol.* 1998;25:714-17.
55. Marhoffer W., Stracke H., Masoud I. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis.* 1995;54:556-59.
56. Marker-Hermann E., Fassbender H.G., Kessler S. i wsp. Transgenic mice with an epidermal overexpression of bone morphogenic protein-6 (BMP-6) present with psoriatic skin lesions and osteoarthropathy [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1997;40 (suppl.):261.
57. McGonagle D., Gibbon W., Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;1137-40.
58. McGonagle D., Khan M.A., Marzo-Ortega H. i wsp. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr.Opin.Rheum.* 1999;11:244-50.
59. Meirelles E.S., Borelli A., Camargo O.P. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin.Rheumatol.* 1999;18:365-68.
60. Meunier P.J., Delmas P.D., Eastell R. i wsp. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin.Therap.* 1999;21:1025-44.
61. Mielants H., Vyes E.M., Cuvelier C. i wsp. Subclinical involvement of the gut in undifferentiated spondyloarthropathies. *Clin.Exp.Rheumatol.* 1989;7:499-504.
62. Mitra D., Elvins D.M., Collins A.J. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J.Rheumatol.* 1999;26:2201-04.
63. Mitra D., Elvins D.M., Collins A.J. Testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fracture. *J.Rheumatol.* 1999;26:2414-17.
64. Mitra D., Elvins D.M., Speder D.J. i wsp. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatol.* 2000;39:85-89.
65. Mitra D., O'Neill T., Elvins D.M. i wsp. The efficacy of etidronate on disease activity, markers of bone turnover and BMD in patients with early AS and osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:S349.
66. Mullaji A.B., Upadhyay S.S., Ho E.K.W. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DEXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *J.Bone Joint Surg.[Br]* 1994;660-65.
67. Muller U., Jongeneel C.V., Nedospasov S.A. i wsp. Tumour necrosis factor and lymphotoxin genes map close to H-2D in the mouse major histocompatibility complex. *Nature* 1987;265-67.

68. Nagant de Deuxchaisnes C., Devogelaer J.P., Esselinckx W. i wsp. The effect of low dosage glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis: a cross sectional and longitudinal study using single photon absorptiometry. *Adv.Exp.Med.Biol.* 1984;209-39.
69. Pennanen N., Lapinjoki S., Urtti A. i wsp. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm.Res.* 1995;12:916-22.
70. Przepiera-Będzak H., Brzosko M., Cyryłowski L. i wsp. Gęstość mineralna kości a stopień zaawansowania zmian radiologicznych u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Pol.Przegl.Radiol.* 2000;65:201-04.
71. Ralston S.H., Urquhart G.D.K, Brzeski M. i wsp. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Br.Med.J.* 1990;563-65.
72. Reid R.M., Nicoll J.J., Kennedy N.S.J. i wsp. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J.Rheumatol.* 1986;13:932-35.
73. Roux C., Dougados M. Quantitative ultrasund in posmenopausal osteoporosis. *Curr.Opin.Rheum.* 2000;12:336-45.
74. Rubinstein H.M. Osteoporosis in ankylosing spondylitis (list do red.). *Br.J.Rheumatol.* 1990;30:160-60.
75. Ruhoy M.K., Schweitzer M.E., Resnik D. Enthesopathy, (w:) Klippel J.H., Dieppe P.A. (red.). *Rheumatology*, 2 wyd., Mosby, London, 1998. Str. 13.1-13.6.
76. Sadowska-Wróblewska M. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, (w:) Bruhl W. (red.). *Choroby narządu ruchu. Reumatologia kliniczna*, wyd. 1, PZWL, Warszawa, 1969. Str. 292-301.
77. Schlosstein T., Terasaki P.I., Bluestone R. i wsp. High association of an HLA antigen, w27 with ankylosing spondylitis. *N.Engl.J.Med.* 1973;704-06.
78. Sheehan N.J., Slavin D.M., Kind P.R.N. i wsp. Increased serum alkaline phosphatase activity in ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis.* 1983;42:563-65.
79. Siede W.H., Seiffert U.B., Merle S. i wsp. Alkaline phosphatase isoenzymes in rheumatic diseases. *Clin.Biochem.* 1989;22:121-24.
80. Sieradzki J. Osteoporozy wtórne. *Medycyna po Dyplomie 1996*; wyd. spec. (listop.):17-23.
81. Singh A., Bronson W., Walker S.E. i wsp. Relative value of femoral and lumbar bone mineral density assessments in patients with ankylosing spondylitis. *South.Med.J.* 1995;88:939-43.
82. Sivri A., Kilinc S., Gokce-Kustal Y. i wsp. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Clin.Rheumatol.* 1996;15:51-54.
83. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V. i wsp. Risk of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis. *Br.Med.J.* 1993;558-58.
84. Spencer D.G., Park W.M., Dick H.M. i wsp. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA-B27. *J.Rheumatol.* 1979;6:305-15.
85. Szejnfeld V.L., Monier-Faugere M.C., Bognar B.J. i wsp. Systemic osteopenia and mineralization defect in patients with ankylosing spondylitis. *J.Rheumatol.* 1997;24:683-88.
86. Tapia-Serrano R., Jimenez-Balderas F.L., Murrieta S. i wsp. Testicular function in active ankylosing spondylitis: therapeutic response to human chorionic gonadotrophin. *J.Rheumatol.* 1991;18:841-48.
87. Thomas B.J., Amstutz H.C. Results of the administration of diphosphonates for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J.Bone Joint Surg.* 1985;67:400-03.
88. Thompson B.M., Saklatvala J., Chambers T.J. Tumour necrosis factors stimulate osteoclastic bone resorption through a primary effect on osteoblastic calls. *J.Bone Miner.Res.* 1986;296 (abstr.).
89. Toussirot E., Michel F., Wendling D. Bone mass, body composition and bone ultrasund measurements in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42 (suppl.):S356.
90. Toussirot E., Nguyen N.U., Dumoulin G. i wsp. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in ankylosing spondylitis. *Br.J.Rheumatol.* 1998;37:1172-76.
91. Toussirot E., Ricard-Blum S., Dumoulin G. i wsp. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 1999;38:21-27.

92. Van Beuningen H.M., van der Kraan P.M., Arntz O.J. i wsp. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab.Invest.* 1994;279-90.
93. Van den Bosch F., Kruithof E., Baeten D. i wsp. Effects of loading dose regiment of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondylarthropathy: an open pilot study. *Ann.Rheum.Dis.* 2000;59:428-33.
94. Van der Linden S.M., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis; a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:361-68.
95. Van der Linden S.M., van der Heijde D.M. Clinical and epidemiological aspects of ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. *Curr.Opin.Rheum.* 1996;8:269-74.
96. Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology (w:) Klippel J.H., Dieppe P.A. (red.). *Rheumatology*, 2 wyd., Mosby, London, 1998. Str. 18.1-18.6.
97. Will R., Bhalla A.K., Palmer R. i wsp. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989;1483-84.
98. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 843. 1994. Geneva. Technical Raport Series.

