



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**UTICAJ TERAPIJE INHIBITORA FAKTORA TUMORSKE
NEKROZE NA MINERALNU KOŠTANU GUSTINU I
KOŠTANE BIOHEMIJSKE MARKERE-PROKOLAGEN TIP
1N-TERMINALNI PROPEPTID I BETA-CROSSLAPS KOD
BOLESNICA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentori: Prof. dr Momir Mikov

Kandidat: Tanja Janković

Doc. dr Đorđe Popović

Novi Sad, 2019. godina

ZAHVALNICA

Ovaj doktorat posvećujem mojoj porodici, suprugu Zoranu i ćerkama Jeleni i Teodori, koji su mi pružili ogromnu podršku i razumevanje za pisanje ovog rada. Sa puno strpljenja i nesebične ljubavi bili su uvek tu da mi pomognu i bodre da uspem.

“Za mene postoji samo putovanje putevima koji imaju srca. Tuda ja putujem, i jedini dostojan izazov je da se taj put pređe sav, do kraja. I tuda putujem, gledajući, gledajući bez daha.”

Don Huan

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

| | |
|--|---|
| Redni broj: RBR | |
| Identifikacioni broj: IBR | |
| Tip dokumentacije: TD | Monografska dokumentacija |
| Tip zapisa: TZ | Tekstualni štampani materijal |
| Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR | Doktorska disertacija |
| Ime i prezime autora: AU | Tanja Janković |
| Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN | Prof.dr Momir M. Mikov, redovni profesor Doc.dr Đorđe Popović, |
| Naslov rada: NR | Uticaj terapije inhibitora faktora tumorske nekroze na mineralnu koštanu gustinu i koštane biohemijske markere-prokolagen tip 1N-terminalni propeptid i beta-crosslaps kod bolesnica sa reumatoidnim artritisom |
| Jezik publikacije: JP | Srpski |
| Jezik izvoda: JI | srp./eng. |
| Zemlja publikovanja: ZP | Srbija |
| Uže geografsko područje: UGP | Vojvodina |
| Godina: GO | 2019. |
| Izdavač: IZ | Autorski reprint |
| Mesto i adresa: MA | 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3 |
| Fizički opis rada: FO | Broj poglavlja: 11 / stranica: 125 / slika: 17 / tabela: 70 / grafikona: 23 / priloga: 3 / referenci: 172 |

| | |
|--|---|
| Naučna oblast: NO | medicina |
| Naučna disciplina: ND | Klinička farmakologija, endokrinologija, reumatologija |
| Predmetna odrednica, ključne reči: PO | reumatoidni artritis; faktor tumorske nekroze-alfa + antagonisti i inhibitori; koštana gustina; biomarkeri; koštano remodelovanje; menopauza; osteoporoza; ishod lečenja |
| UDK | 616.72-002.77:615.363 616.71-007.234-08 |
| Čuva se: ČU | U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3 |
| Važna napomena: VN | |
| Izvod: IZ | <p><i>Uvod:</i> Reumatoidni artritis (RA) je hronično inflamatorno oboljenje zglobova koji nastaje usled poremećaja u regulaciji imunskih mehanizama. TNF-alfa jedan je od ključnih medijatora inflamacije u RA, a koji preko složenih mehanizama podstiče aktivnost osteoklasta koji dovodi do poremećaja u procesu koštanog remodelovanja u pravcu povećane koštane resorpcije koji se klinički može pratiti određivanjem nivoa markera koštane resorpcije i koštanog formiranja u urinu i serumu. Primenom TNF inhibitora započeo je novi koncept lečenja RA.</p> <p><i>Cilj rada:</i> Utvrditi razliku mineralne koštane gustine (BMD-g/cm²) i vrednosti koštanih biohemijskih markera-prokolagen tip 1N-terminalni propeptid (P1NP) i beta-crosslapsa pre uvođenja terapije, i nakon godinu dana sprovedene terapije TNF inhibitorima.</p> <p><i>Metode :</i> Studija je sprovedena u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad jednim delom kao retrospektivno, a drugim delom prospektivno istraživanje, koje je obuhvatilo 50 bolesnica sa dijagnozom reumatoidnog artritisa kod kojih je postojala indikacija za uvođenje lekova iz grupe TNF inhibitora. Da bi ušle u studiju bolesnice su morale da ispune određene uključne/isključne kriterijume koji su bili vezani za dužinu trajanja RA i menopauze, način lečenja RA, stepen oštećenja zglobova i prisutnost drugih oboljenja sa reperkusijom na koštano tkivo. Pored reumatološkog i fizikalnog pregleda određivani su faktori rizika za osteoporozu i prelome. Na početku i na kraju godinu dana po uvođenju terapije TNF inhibitora rađena je osteodenzitometrija na aparatu tipa „Lunar“ merena na lumbalnoj kičmi i kuku kao i određivanje biohemijskih markera u serumu prokolagen tip 1 N-terminalni propeptid (P1NP) i beta-crosslapsa ECLIA metodom.</p> <p><i>Rezultati:</i> Prosečna starost bolesnica bila je 51,5 godina koje su u 84%, bolovale od RA do 5 godina kod kojih je u najvećem procentu dužina trajanja menopauze bila do godine, a u svojoj terapiji pored metotreksata su imale uključen TNF</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>inhibitor, Etanercept 34%, Adalimumab 46%, Golimumab 9% i 2% Infliksimab. Pre uvođenja biološke terapije najveći broj bolesnica 80% imalo je osteopeniju, 14% normalan nalaz, dok je osteoporozna zabeležena kod 6% bolesnica. Na kraju jednogodišnje primene TNF inhibitora 18% bolesnica je imalo normalan osteodenzitometrijski nalaz, 78 % osteopeniji, a 4% osteoporozu. Ova promena je statistički značajna (p=0,000). Nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora nije došlo do smanjenja vrednosti BMD (g/cm²) merenog na lumbalnom delu kičme i kuka. Beleži se statističko značajno povećanje vrednosti T- skora (SD) merenog na lumbalnom delu kičme i vratu butne kosti. Vrednost koštanih biohemijskih markera P1NP i beta crosslapsa značajno su povećani nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora, pri čemu se beleži veće povećanje biohemijskog markera koštane sinteze, P1NP.</p> <p><i>Zaključak:</i> Savremeni pristup lečenja reumatoidnog artritisa podrazumeva primenu bioloških lekova kao što su TNF inhibitori koji značajno suzbijaju inflamaciju i dovode do smanjenja odnosa RANKL/OPG sistema, čime se inhibira dejstvo osteoklasta i sprečava gubitak mineralne koštane gustine. Primena TNF inhibitora nakon godinu dana sprečila je pad vrednosti BMD (g/cm²), povećana je vrednost T- skora (SD) i vrednosti koštanih biohemijskih markera, posebno markera koštane sinteze. Uprkos velikom broju studija vezanih za dejstvo TNF inhibitora na kost, za sada nema dovoljan broj istraživanja o njegovom uticaju na sprečavanju osteoporozne i preloma kostiju i nivou vrednosti koštanih biohemijskih markera posebno u dužem periodu praćenja, što će biti verovatno predmet daljih istraživanja.</p> |
| Datum prihvatanja teme od strane senata: DP | 30. maj 2019. |
| Datum odbrane: DO | |
| Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO | |

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE NOVI SAD**

KEY WORD DOCUMENTATION

| | |
|--------------------------------|--|
| Accession number: ANO | |
| Identification number: INO | |
| Document type: DT | Monograph documentation |
| Type of record: TR | Textal printed material |
| Contents code: CC | Ph. D thesis |
| Author: AU | Tanja Jankovic |
| Mentor: MN | Prof.dr Momir M. Mikov Doc.dr Đorđe Popović |
| Title: TI | Effect of tumor necrosis factor inhibitor therapy on bone mineral density and biochemical markers in bone - procollagen type 1 N-terminal propeptide and beta-crosslaps in female patients suffering from rheumatoid arthritis |
| Language of text: LT | Serbian |
| Language of abstract: LA | Serbian / English |
| Country of publication: CP | Serbia |
| Locality of publication: LP | Vojvodina |
| Publication year: PY | 2019. |
| Publisher: PU | Author's reprint |
| Publication place: PP | 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3 |
| Physical description: PD | Chapters: 11 / pages: 125 / pictures: 17 / tables: 70 / graphics: 23 / appendices: 3 / references: 172 |

| | |
|-------------------------------|---|
| Scientific field : SF | Medicina |
| Scientific discipline : SD | |
| Subject, Key words: SKW | Arthritis, Rheumatoid; Tumor Necrosis Factor-alpha + antagonists and inhibitors; Bone Density; Biomarkers; Bone Remodeling; Menopause; Osteoporosis; Treatment Outcome |
| UC | 616.72-002.77:615.363 616.71-007.234-08 |
| Holding data: HD | Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3 |
| Note: N | |
| Abstract: AB | <p><i>Introduction:</i> Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease resulting from compromised regulation of immune mechanisms. TNF-alpha is one of the key inflammation mediators in RA that, through complex mechanisms stimulates osteoclast activity, thereby modifying the bone remodeling process in the direction of increased bone resorption that can be clinically monitored by determining the level of bone resorption and bone formation markers in urine and serum. Use of TNF has initiated a new concept in RA treatment.</p> <p><i>Aims:</i> To determine the differences in bone mineral density (BMD, g/cm²) and values of biochemical markers in bone—procollagentype 1 N-terminal propeptide(P1NP) and beta-crosslaps—before and after yearlong TNF inhibitor therapy.</p> <p><i>Methods:</i>The study was conducted at the Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad partly as retrospective and partly as prospective research, which involved 50 female patients diagnosed with rheumatoid arthritis in whom introduction of medications from the TNF inhibitor group was indicated. To be included in the study, patients had to meet certain inclusion/exclusion criteria related to RA and menopause duration, RA treatment, degree of joint impairment, and presence of comorbidities with repercussions for bone tissues. In addition to rheumatological and physical examinations, risk factors for osteoporosis and fractures were determined. At the beginning and one year after commencing TNF inhibitor therapy, osteodensitometry was performed using “Lunar” apparatus, taking measurements on lumbar spine and hip, and serum levels of biochemical markers procollagentype 1 N-terminal propeptide(P1NP) and beta-crosslaps were determined via ECLIA method.</p> <p><i>Results:</i>Mean patient age was 51.5 years, 84% of whom suffered from RA for up to 5 years, and in the greatest percentage experienced menopause for two years, receiving therapy that in</p> |

| | |
|------------------------------|--|
| | <p>addition to methotrexate included a TNF inhibitor, Etanercept 34%, Adalimumab 46%, Golimumab 9%, and 2% Infliximab. Prior to commencing biological therapy, majority of patients 80% suffered from osteopenia, 14% had normal findings, and osteoporosis was recorded in 6% of patients. At the end of yearlong TNF inhibitor therapy, 18% of patients had normal osteodensitometry findings, 78% had osteopenia and 4% osteoporosis. This change was statistically significant ($p = 0.000$). As a result of yearlong TNF inhibitor therapy no reduction occurred in BMD (g/cm^2) values in lumbar spine and hip. Statistically significantly higher T scores (SD) pertaining to lumbar spine and femur were measured. Values of biochemical markers PINP and beta-crosslaps significantly improved after yearlong TNF inhibitor therapy, whereby a greater increase was recorded in the biochemical bone synthesis marker, PINP.</p> <p><i>Conclusion:</i> Advanced rheumatoid arthritis treatment involves the use of biological compounds such as TNF inhibitors that significantly suppress inflammation and reduce the RANKL/OPG ratio, thereby inhibiting osteoclast activity and preventing bone mineral loss. TNF inhibitor therapy after one year prevented reduction in the BMD (g/cm^2) levels, while increasing the T score (SD) and bone biochemical marker values, bone synthesis marker in particular. Despite a large number of studies related to the TNF inhibitor effect on bone, there is presently not enough research on its influence on osteoporosis and bone fracture prevention and bone biochemical marker levels, especially over longer periods, which will likely be the topic of further research.</p> |
| Accepted on Senate on: AS | 30. May 2019. |
| Defended: DE | |
| Thesis Defend Board: DB | |

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD | 11 |
| 1.1 Epidemiologija | 11 |
| 1.2 Etiologija | 11 |
| 1.3 Patologija i patogeneza | 12 |
| 1.4 Promena mineralne koštane gustine u reumatoidnom artritisu | 15 |
| <i>1.4.1 Etiopatogeneza remodeliranja kostiju</i> | <i>15</i> |
| <i>1.4.2 Uticaj inflamacije na remodelovanje kosti i promenu mineralne koštane gustine</i> | <i>17</i> |
| <i>1.4.3 Uticaj TNF-α na mineralnu koštanu gustinu</i> | <i>19</i> |
| <i>1.4.4 Uloga IL-1u resorpciji kosti kod reumatoidnog artritisa</i> | <i>21</i> |
| <i>1.4.5 Uloga IL-6 u resorpciji kosti u RA</i> | <i>22</i> |
| <i>1.4.6 Uticaj primene glikokortikoida na koštanu masu</i> | <i>23</i> |
| 1.5 Biohemijski markeri koštanog remodelovanja | 25 |
| 1.6 Klinička slika | 25 |
| <i>1.6.1 Komorbiditeti</i> | <i>26</i> |
| 1.7 Dijagnoza reumatoidnog artritisa | 27 |
| <i>1.7.1 Klinička procena aktivnosti bolesti</i> | <i>27</i> |
| 1.8 Terapija reumatoidnog artritisa | 29 |
| <i>1.8.1 Biološki lekovi – inhibitori TNF-α</i> | <i>30</i> |
| 2.CILJEVI RADA | 31 |
| 3. HIPOTEZA REZULTATA | 32 |
| 4. MATERIJAL I METODE | 33 |
| 4.1 Način izbora, veličine i konstrukcije uzorka | 33 |
| 4.2 Primenjena metodologija | 33 |
| 5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA | 38 |
| 6. REZULTATI | 39 |

| | |
|---|-----|
| 6.1 Opšte karakteristike ispitanika | 39 |
| 6.2 Učestalost pojedinih kliničkih karakteristika kod ispitivanih bolesnica..... | 43 |
| 6.3 Osteodenzitometrija pre i nakon terapije TNF inhibitorima | 45 |
| 6.4. Vrednosti koštanih biohemijskih markera P1NP i beta crosslapsa pre i nakon terapije TNF inhibitorima | 51 |
| 6.5 Laboratorijski parametri pre i nakon terapije | 55 |
| 6.6 HAQ, VAS i DAS28 pre i nakon terapije TNF inhibitorima | 66 |
| 6.7 Parametri mereni pre i nakon pojedinih TNF inhibitora..... | 69 |
| 6.7.1 Parametri mereni pre i nakon terapije Etanerceptom | 70 |
| 6.7.2 Parametri mereni pre i nakon terapije Adalimumabom..... | 74 |
| 6.7.3 Parametri mereni pre i nakon terapije Golimumabom | 77 |
| 6.8 Uticaj sociodemografije, podataka o bolesti i rizikofaktora na vrednosti P1NP i beta crosslaps | 80 |
| 7. DISKUSIJA | 88 |
| 8. ZAKLJUČAK..... | 101 |
| 9. LITERATURA | 102 |
| 10. SKRAĆENICE | 119 |
| 11. PRILOZI..... | 121 |
| 11.1 PRILOG BROJ 1 | 121 |
| 11.2 PRILOG BROJ 2..... | 124 |
| 11.3 PRILOG BROJ 3..... | 125 |

1. UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronično inflamatorno oboljenje zglobova koje nastaje usled poremećaja u regulaciji imunskih mehanizama. Ireverzibilno oštećenje zglobova koje nastaje već u prvim mesecima i trajna nesposobnost s čestom pojavom pridruženih bolesti i komplikacija najčešće su posledice ovog oboljenja (1,2). Prisustvo mnogih proinflamatornih citokina u zahvaćenim zglobovima bolesnika pokreću i održavaju hronično zapaljenje i imaju direktnu ulogu u oštećenju zglobnih struktura i razvoju sistemskih manifestacija bolesti. Osteoporoza je jedna od najčešćih sistemskih manifestacija RA (3,4,5).

1.1 Epidemiologija

Prevalencija RA kod odraslog stanovništva u razvijenim zemljama kreće se od 0,5% do 1%, prosečno 0,8%. Kod nas je nešto manja i kreće se od 0,2 do 0,5%. U Centralnoj Srbiji, prevalencija odraslog stanovništva iznosi 0,58% za celokupnu populaciju, odnosno 0,29% za muškarce i 0,74% za žene (6).

Najniža prevalencija RA u svetu zabeležena je u Africi (Nigeriji), gde praktično nisu pronađeni oboleli od ove bolesti, dok najvišu prevalenciju srećemo kod domorodačkih Amerikanaca i ona se kreće od 5,3% do 6% (6,7).

Sa starošću prevalencija raste, ali je vrh oboljenja između četvrte i šeste decenije, pri čemu žene 2-3 puta češće oboljevaju od muškaraca (8).

1.2 Etiologija

Uzrok RA je još uvek nepoznat. Smatra se da pored genetske predispozicije za nastanak ovog oboljenja značajnu ulogu imaju hormonalni faktor, infektivni agensi, spoljna sredina kao pokretači imunog mehanizma (9).

Uticaj genetskog faktora u nastanku RA iznosi oko 50%. Najveća povezanost leži između RA i molekula klase II HLA regiona. Genetska predispozicija je utvđena u populaciji bele rase i locirana je na HLA-DRB1 lokusu. Povezanost između RA i HLA-DR4 je odgovorna za razvoj agresivnih formi bolesti sa brzom destrukcijom zglobova (9,10).

Činjenica da se RA više javlja u ženskoj populaciji ukazuje na značaj hormonalnog faktora u nastanku ovog oboljenja. Trudnoća ima zaštitni efekat za razvoj bolesti, dok porođaj ili abortus mogu dovesti do akutizacije bolesti. Dojenje, zbog povećane sekrecije proinflatornog hormona prolaktina, može takođe da dovede do egzacerbacije bolesti. Ispitivanja su pokazala da muškarci oboleli od RA imaju smanjen nivo testosterona. Žene koje nisu rađale imaju povećan rizik za nastanak RA (11).

Uticaj stresa i traume kao okidača za razvoj ili pogoršanje RA objašnjava se poremećajem u hipotalamo-hipofizo-adrenalnoj osovini (11).

Od infektivnih agenasa koji se povezuju sa nastankom i održavanjem hronične inflamacije u RA povezuje se Epstein-Barr virus, Mycobacterium tuberculosis, Escheria coli, Retrovirusi, Proteus mirabilis i drugi. Oni mogu imati značajnu ulogu u procesu tzv. „antigenske mimikrije“, gde dolazi do slučajne unakrsne reakcije imunog sistema zbog antigenske sličnosti infektivnog agensa sa antigenima sopstvenog tkiva (12).

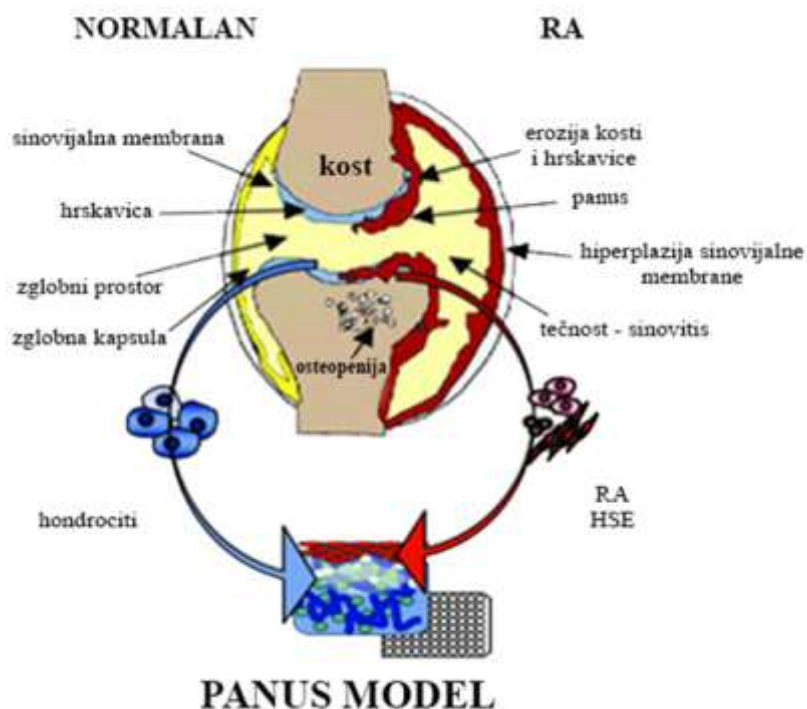
U poslednje vreme sve više se ističe značaj pušenja cigareta kao faktor rizika za razvoj RA. Istraživanja su pokazala da je tri puta veći rizik za pojavu RA kod muškaraca koji su pušači u odnosu na nepušače. Kod strastvenih pušača značajno se povećava rizik za pojavu RA, i to više od 13 puta, nezavisno od pola. Pušenje se dovodi u vezu i sa povećanom aktivnosti bolesti i težinom kliničke slike (13,14).

1.3 Patologija i patogeneza

Primarni, patološki proces u RA u vidu inflamacijske lezije odigrava se u sinoviji zgloba. Sinovijalno tkivo se sastoji od dva sloja, intime (površnog sloja) kojeg grade dva tipa sinoviocita, tip A koji su slični makrofagima i sinoviocita tipa B slični fibroblastima. Drugi sloj sinovijalnog tkiva čini subintima (unutrašnji sloj) koji je acelularan i sadrži krvne sudove i nervna vlakna (15,16).

Na samom početku razvoja RA dolazi do inflamatorne promene sinovije pri čemu dolazi do povećanja broja i hipertrofije sinoviocita tipa A i tipa B. Javlja se promene na endotelu ćelija krvnih sudova kao i hipertrofija krvnih sudova sinovijalnog tkiva koji omogućavaju lakšu migraciju leukocita, pre svega T i B limfocita, makrofaga i plazma ćelija iz cirkulacije u tkivo.

Ovako izmenjeno sinovijalno tkivo pretvara se u granulocitno tkivo koje se naziva panus (16,17) (Slika 1).



Slika 1. Formiranje panusa u RA

(preuzeto i adaptirano sa: https://www.researchgate.net/figure/The-3-dimensional-3-D-in-vitro-pannus-model-The-most-characteristic-feature-of_fig6_5902421)

Proteolitički enzimi i proinflamatorni citokini koje oslobađa panus dovodi do razgradnje zglobne hrskavice, kapsule i ligamenata. Pod uticajem citokina dolazi do promene u sinoviocitima koji stimulišu diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta koji dovode do erozije kosti (17,18).

Ključnu ulogu u patogenezi RA imaju T ćelije, B ćelije i proinflamatorni citokini. Smatra se da početak i održavanje imunsko-inflamacijskog procesa u RA zavisi od T ćelijskog odgovora na još nepoznat antigen. Ovaj antigen biva fagocitovan od strane antigen prezentujuće ćelije (APC), potom razgrađen u peptide (epitope) koji se vezuju za antigen-vezujuću žleb HLA-DR4/DR1 molekule unutar ćelije i kao binarni HLA-Ag kompleks izložen na njenoj površini. Antigen specifična T ćelija, preko površinskog T ćelijskog receptora, istovremeno prepoznaje sopstveni HLA molekul i nepoznati Ag za kojeg se vezuje. Ovom reakcijom dolazi do aktivacije specifičnih T ćelija, njihove proliferacije i sekrecije citokina, pre svega interferona gama (INF γ)

i interleukina 2 (IL-2), koji stimuliraju ćelije monocitno/makrofagnog sistema (Mo/Ma). Ove ćelije nakon aktivacije sekretuju brojne proinflamatorne citokine koji podstiču inflamaciju. Najveći značaj imaju interleukin 1 (IL-1), faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) granulacioni faktor stimulacije makrofaga (GM-CSF). Dejstva ovih proinflamatornih citokina ogleda se u aktivaciji hondrocita, sinovijskih fibroblasta, endotelnih ćelija, osteoklasta. Posledica aktivacije ovih struktura dolazi do formiranja novih krvnih sudova, erozije hrskavice i subhondralne kosti (18,19,20) (Slika 2).



Slika 2. Složena patogeneza u reumatoidnom artritisu (20)

Zbog sekrecije različitih inflamacijskih medijatora dolazi do aktivacije tzv. neimunskog puta inflamacije koji je direktno odgovoran za destrukciju tkiva. U hronično inflamiranoj sinoviji u RA prisutni su: prostaglandini, proteaze, aktivisane komponente komplemenata, slobodni radikali kiseonika i azota (20).

Aktivisane B ćelije, od strane proinflamatornih citokina, posebno TNF alfa proizvode reumatoidni faktor (Rheumatoid factor - RF), antitela na cirkulišući citrulirani peptid (Anti-citrullinated protein antibody- anti CCP antitela).

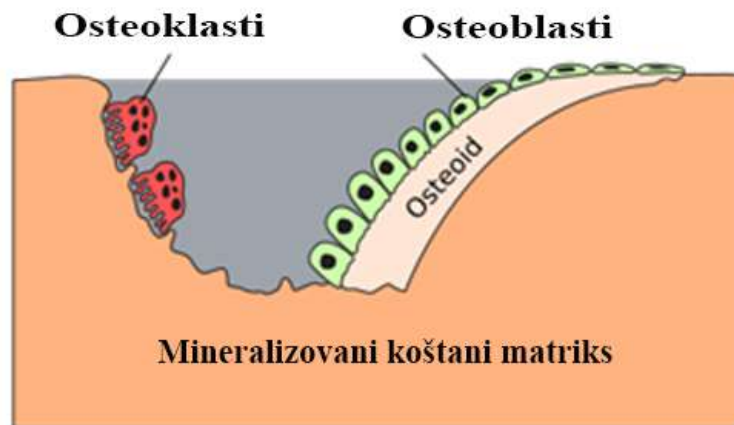
Za pojavu ekstraartikularnih manifestacija odgovorni su neki proinflamatorni citokini koji se oslobađaju iz inflamirane sinovije koji dospevaju u krv i daju sistemske manifestacije. Među njima posebno se izdvajaju TNF-alfa i IL-6 koji daju brojne sistemske efekte (18,21).

1.4 Promena mineralne koštane gustine u reumatoidnom artritisu

RA je inflamatorna bolest koja menja biomehaničke osobine kostiju i dovodi do promene u koštanim komponentama kroz povećanu proizvodnju proinflamatornih citokina ili mehanizmima posredovanih hormonima (22,23). Pored tradicionalnih faktora rizika za osteoporozu kao što su: ženski pol, životno doba, dužina trajanja menopauze, nizak indeks telesne mase (Body Massa Index – BMI), raniji prelomi na malu traumu, porodična anamneza o postojanju osteoporoze i osteoporotičnih preloma, smanjena fizička aktivnost, pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, utiču i faktori rizika vezanih za bolest (24,25). Najčešći faktori rizika vezani za RA su: aktivnost bolesti, seropozitivnost, prisutnost antitela, anti CCP At, dužina trajanja RA, funkcionalna nesposobnost, primena određene grupe lekova, posebno glikokortikoida (26).

1.4.1 Etiopatogeneza remodeliranja kostiju

Kost je tkivo velike metaboličke aktivnosti i podložan je neprestanom modeliranju. Ovaj proces je kompleksan i odvija se interreakcijom visoko specijalizovanih ćelija: osteoklasta, osteoblasta i osteocita (27) (Slika 3).



Slika 3. Prikaz remodeliranja kosti aktivnošću osteoklasta, osteoblasta i osteocita (preuzeto i adaptirano sa: https://sr.wikipedia.org/sr-el/Modelacija_i_remodelacija_kosti)

Osteoblasti su ćelije koje potiču iz nediferentovanih matičnih mezenhimnih ćelija čiju genezu omogućavaju transkripcioni faktori među kojima koštani morfogeni protein (Bone Morphogenetic Protein – BMP, iz porodice peptida TGF β), Cbfa1, Wnt koji aktiviraju specifične gene za diferencijaciju i proliferaciju osteoblasta kao što su : osteokalcin, osteopontin, tip I

kolagen, sialoprotein, alkalna fosfataza (27,28). Danas se smatra da je aktivacija Wnt transdukcionog puta najvažnija u kontroli diferencijacije osteoblasta. Wnt koristi ko-receptor (frizzled receptor i lipoprotein receptor 5- LPR5) da bi se aktivirao (29). Ovaj put promovise transkripciju proteina specifičnih za broj i aktivnost osteoblasta. Uloga osteoblasta je da odlaže organski matriks koji se potom mineralizuje (30). Nakon mineralizacije izlučenog matriksa, osteoblasti se pretvaraju u osteocite.

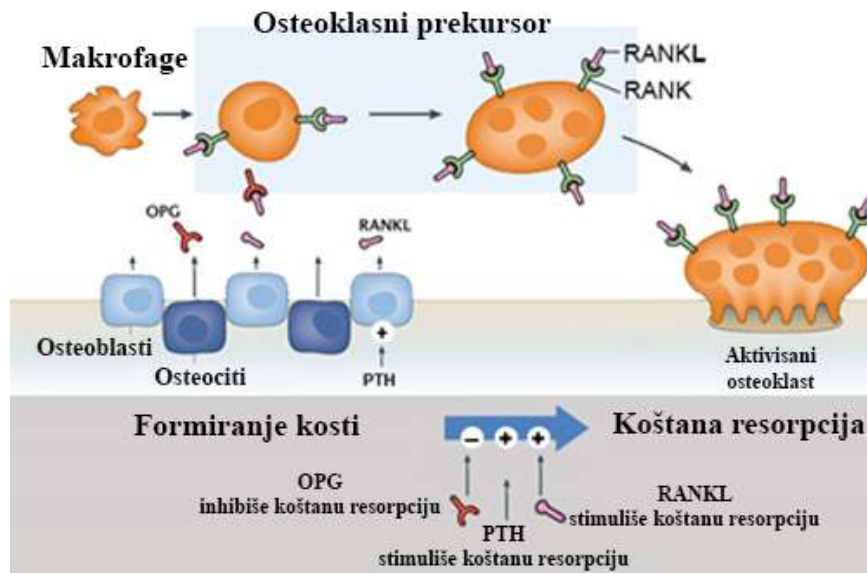
Osteociti imaju zadatak da senzorišu mesto gde je kost oštećena i reaguju pozivom na obnovu kosti (31).

Osteoklasti su ćelije zadužene za resorpciju kostiju. To su velike multinuklearne ćelije koje nastaju od hematopoetske progenitorne ćelije iz mononukleusne – fagocitne loze koja se pod uticajem stimulišućeg faktora granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) i makrofagnog kolonijalnog stimulišućeg faktora (M-CSF) može diferenciovati u monocit-makrofag ili proosteoklast. Dalja diferencijacija osteoklasta odvija se pod uticajem različitih citokina i faktora rasta: IL-1, IL-6, c-fos, NF- κ B (nukleusni faktor κ B), RANK liganda i drugih. Pomoću specifičnih receptora prijanjaju uz kost i stvaraju izolovano područje u koje se luče proteolitički enzimi i kiseline. Enzimi razgrađuju proteinski matriks, a kiseline mineralne sastojke (32,33).

Ključnu ulogu u procesu remodelovanja kosti imaju tri proteina iz porodice citokina TNF, RANKL (**receptor activator of nuclear factor kappa B ligand**), RANK (**receptor activator of nuclear factor kappa B**) i OPG (**osteoprotegerin**) (34,35).

Osteoblastni prekursori i fibroblasti strome luče RANKL, transmembranski protein, koji se može eksprimirati u sinovijalnim ćelijama, aktiviranim T ćelijama i B ćelijama. Ekspresija RANKL se reguliše pomoću paratireoidnog hormona (PTH), 1,25(OH) $_2$ D $_3$ i proinflamatornim citokinima IL-1, IL6, IL-17 i TNF-alfa. On predstavlja najbitniji stimulator stvaranja i aktivacije osteoklasta i igra ključnu ulogu u resorpciji kosti. Na površini osteoklasta RANKL se spaja sa RANK. Veza RANKL-RANK, dovodi do aktivacije i produžetka života osteoklasta preko inhibicije apoptoze osteoklasta što pokreće proces resorpcije kosti (36,37). **OPG (osteoprotegerin)** je solubilna deo receptora za RANKL, a po svojoj strukturi homologan je RANK-u i predstavlja endogenog antagonistu RANKL. OPG luče osteoblasti, osteociti i stromalne ćelije. Vezivanjem OPG za RANKL sprečava se stvaranje veze RANKL-RANK, a time i diferencijacija i aktivacija osteoklasta. Aktivacijom apoptoze osteoklasta skraćuje im se životni vek a time i resorpcija kosti

(38). Ravnoteža između RANKL-a i OPG glavni je regulacioni faktor koštane resorpcije. Kod povišenog odnosa RANKL/OPG, bilo da je povišena vrednost RANKL i smanjena vrednost OPG dominira ubrzana razgradnja kosti (Slika 4).

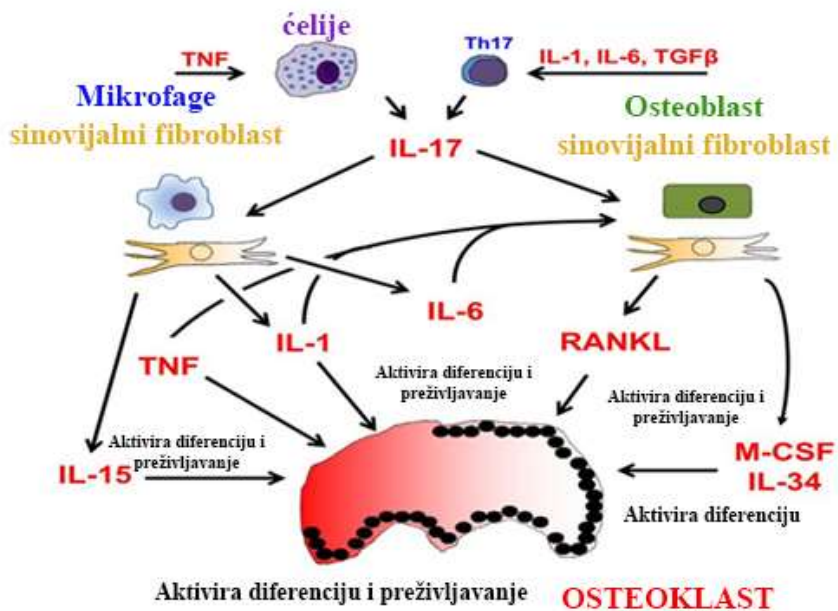


Slika 4. Koštano remodelovanje RANKL-RANK-OPG citokinski sistem (preuzeto i adaptirano sa: <https://www.orthobullets.com/basic-science/9010/bone-signaling-and-rankl>)

RANKL/OPG citokinski sistem nije specifičan samo za proces remodelovanja u kostima već se aktivira i u endotelu krvnog suda, te aktivacija utiče na proces u vaskularnom sistemu. Tako je osteoporoza tesno povezana sa aterosklerozom koja se karakteriše kalcifikacijom ateroskleroznih plakova (39,40).

1.4.2 Uticaj inflamacije na remodelovanje kosti i promenu mineralne koštane gustine

Kao posledica inflamacijskog procesa u RA oslobađaju se proinflamatorni citokini koji su moćni medijatori gubitka koštane mase aktiviranjem osteoklastogeneze i ubrzanja procesa resorpcije kostiju (41). Citokini deluju direktno ili indirektno kako bi pojačali osteoklastogenezu u inflamiranom zglobu i kostima kao što su TNF- α , IL-1, IL-6 i IL-17. Mnogi proinflamatorni citokini mogu promeniti odnos RANKL/OPG u mezenhimskim ćelijama, kao što su osteoblasti i fibroblasti, dok drugi citokini kao što su GM-CSF i RANKL direktno utiču na diferencijaciju, preživljavanje i aktivnost osteoklasata (41,42,43) (Slika 5).



Slika 5. Citokini koji aktiviraju osteoklastogenezu u reumatoidnom artritisu (44)

Sa povećanjem obima inflamacije ubrzava se metabolizam kostiju u pravcu povećanja koštane resorpcije i povećava se rizik od nastanka fraktura. Pacijenti sa vrednostima CRP većim od 7,5mg/l imaju povećani rizik od preloma (45).

Prisutnost Anti CCP At (Anti Cyclic Citrullinated peptide antibodies), koji se sreće kod dve trećine bolesnika sa RA, ima direktan i nezavistan stimulativan efekat na formiranje i dejstvo osteoklasta i na taj način pospešuje koštanu resorpciju (46,47).

Poslednjih godina proučavana je važnost adipokina u patogenezi RA, međutim rezultati su još uvek nejasni i tačna uloga adipoznog tkiva u RA još nije u potpunosti razjašnjena. Nekoliko studija naglašava da adiponektin, rezistin i visfastin igraju proinflamatornu ulogu u patogenezi RA, posebno u zglobovima, stimulišući sekreciju medijatora upale posebno TNF- α , IL-6, IL2 u inflamiranim ćelijama. Adipokini pokazuju pretežno imunomodulatorni efekat, utiču na funkciju i diferencijaciju centralnih ćelija metabolizma kosti. Preko inhibicije oba TLR4-liganda-indukuju osteoklastogenezu i TNF / RANKL-indukovanu diferencijaciju osteoklasta. Adipokine indukuje i RANKL i tako inhibira ekspresiju OPG u osteoblastima. Međutim, još uvek nije jasan mehanizam kako adipokin ekspresija utiče na eroziju kosti ili procese umanjenja koštane gustine u RA (48,49,50).

Postoje tri forme oštećenja kosti u RA:

1. Fokalni proces (erozija) koja zahvata subhondralnu i jukstartikularnu kost, izazvan je destruktivnim prodorom inflamirane sinovije u kost i hrskavicu (51,52).

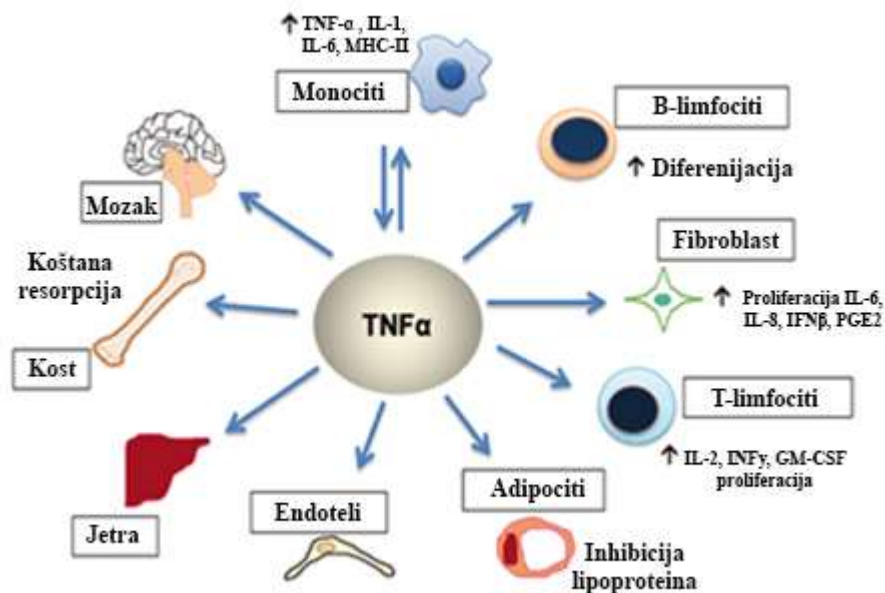
2. Lokalizovana – jukstartikularna osteoporozza povezana je sa prisustvom citokina i faktora rasta koji regulišu recipročne interakcije između osteoklasata, osteoblasta i ćelija imunskog sistema. U upaljenom zglobu akumuliraju se sinoviociti fenotipa fibroblasta i makrofaga, limfociti T, aktivirani limfociti B, i neutrofil. Povećana ekspresija RANKL, faktora stimulacije kolnije makrofaga (M-CSF), prisustvo TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-17 utiču na pojačan proces resorpcije kosti i patološkog gubitka koštane mase (53,54).

3. Generalizovana aksijalna i apendikularna osteoporoza, na mestima udaljenim od inflamiranih zglobova, ima multifaktorijalnu etiologiju i rezultat je složenog osteoimunološkog procesa. Njen razvoj odražava efekte faktora povezanih sa bolešću (prisustvo proinflamatornih citokina, dužine trajanja bolesti, primenjene terapije, invaliditeta bolesnika) i klasičnih faktora rizika za osteoporozu (pol, starost, postmenopauzalni period, genetska predispozicija, mala telesna težina, pušenje duvana, konzumacija alkohola) (55).

1.4.3 Uticaj TNF- α na mineralnu koštanu gustinu

TNF- α je proinflamatorni citokin, jedan od ključnih medijatora zapaljenja, koji ispoljava moćna lokalna, autokrina i parakrina dejstva. Lokalnim autokrinim dejstvom na Mo/Ma ćelije, koje ga sekretuju, TNF- α izaziva sopstvenu produkciju, što može izazvati samoodržavanje inflamacijskog procesa nezavisno od antigenske stimulacije. Parakrinim dejstvom TNF- α stimuliše oslobađanje drugih proinflamatornih citokina IL-6, IL-8, IL-1 i GM-CSF. Aktivisani monociti od strane TNF- α , započinju produkciju citokina (IL-1, IL-6), hemokina, prostaglandina, kiseoničnih i azotnih radikala (56). Stimuliše proliferaciju T-ćelija i njihovu produkciju citokina, proliferaciju i diferencijaciju B-ćelija. TNF- α podstiče hipertrofiju sinoviocita i ekspresiju adhezivnih molekula na ćelijama. Deluje na fibroblaste da dođe do ekspresije adhezivnih molekula kao što je intercelularni adhezivni molekul 1 (ICAM-1). TNF- α izaziva metaboličke efekte koji se manifestuju sa gubitkom mišićnih i masnih ćelija.

Podsticanjem diferencijacije osteoklasnih prekursora i inhibicije osteoblastnih prekursora TNF-alfa pospešuje koštanu resorpciju (57).



Slika 6. Sistemski uticaj specifičan za TNF- α na ćelije tkiva

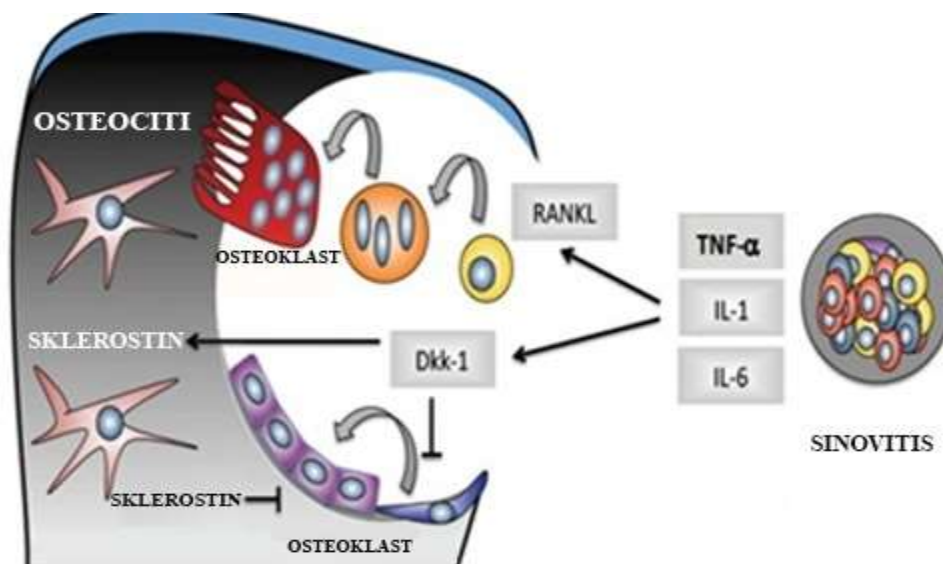
(preuzeto i adaptirano sa: https://www.researchgate.net/figure/fig2_260760477)

TNF- α postoji u obliku transmembranskog molekula tipa II (tmTNF α) i solubilnog proteina u cirkulaciji (sTNF- α) koji nastaje delovanjem enzima TNF- α konvertaze na membransku formu ovog citokina. Oba oblika TNF- α ostvaruju dejstvo vezujući se za dva tipa strukturno sličnih ali funkcionalno različitih receptora TNFR1 (p55) i TNFR2 (p75) koji su eksprimirani na membranama velikog broja različitih ćelija s tim da je TNFR1 eksprimiran na ćelijama sa jedrom dok je ekspresija TNFR2 ograničena uglavnom na ćelije endotela i hematopoetskog sistema. sTNF- α vezuje se za TNFR1 dok se biološka svojstva tm TNF- α ostvaruju većim delom kroz interakciju sa TNFR2. Vezivanjem TNF- α za receptore aktiviraju se unutarćelijske kaskade koje uključuju nuklearni faktor kapa B (NF- κ B) i mitogeno aktiviranje protein kinaze i na taj način prenose informaciju od receptora do jedra (58,59).

Osteoklasti i njegovi prekursori eksprimiraju TNFR1 i TNFR2 receptore (60). TNF- α povećava ekspresiju RANK-a i na taj način pojačava osteoklastogenezu (61). TNF- α može takođe direktno da deluje na prekursora osteoklasta, ali da li je ovo zaista nezavisno od RANKL

signalizacije je još uvek predmet debate. TNF- α pospešuje preživljavanje zrelih osteoklasta kao i sekreciju GM-CFS citokina (62).

Intereakcijom sa Wnt signalnim putem, bitan u kontroli i diferencijaciji osteoblasta, TNF- α pospešuje osteoklastogenezu tako što indukuje ekspresiju Dkk1 (Dickkopf-related protein 1) proteina endogenog inhibitora Wnt signala. Dkk-1 vezuje se za LRP5, čime se povećava RANK/OPG odnos i stimuliše osteoklastogenezu (63). Stimulacijom produkcije sklerostina, hormona kojeg produkuju osteociti, čija je uloga da inhibira osteoblaste u produkciji matriksa kako bi se započeo proces mineralizacije, TNF- α koči diferencijaciju preosteoblasta u osteoblaste i stvaranje koštanog tkiva (64,65,66) (Slika 7).

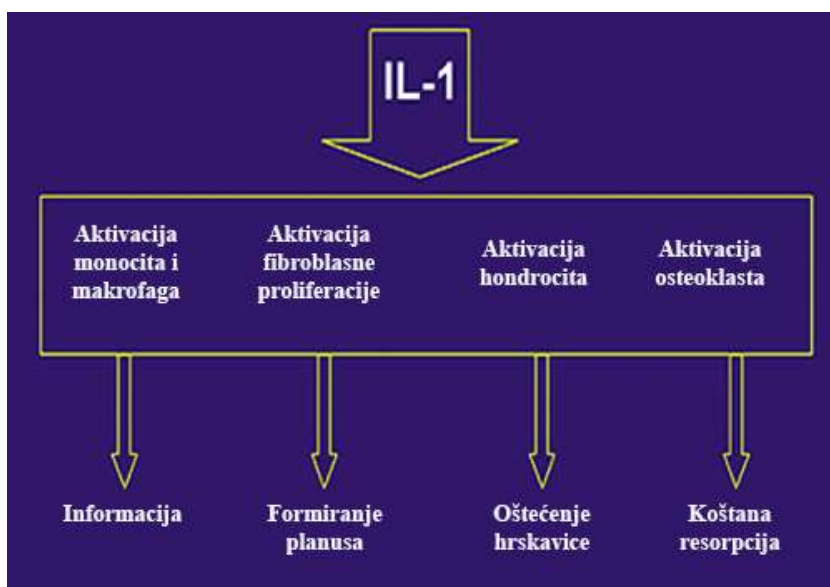


Slika 7. Inhibicija formiranja kosti od strane Wnt-antagonista dickkopf (dkk-1) tokom procesa upale (67)

1.4.4 Uloga IL-1u resorpciji kosti kod reumatoidnog artritisa

Porodicu IL-1 čini grupa od 11 citokina, koji indikuju kompleksnu mrežu proinflamatornih citokina koji preko ekspresije integrina na leukocitima i endotelnim ćelijama pokreću i regulišu inflamatorne odgovore u inflamiranim zglobovima. Aktivirani makrofagi i sinovijalni fibroblasti su glavni izvor IL. Zajedno sa TNF-alfa i drugim proinflamatornim citokinima stimulišu

diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta što dovodi do gubitka kosti. IL-1 stimuliše sinovijalne fibroblaste i hondroците da proizvode proteaze koji destruišu hrskavicu (68).

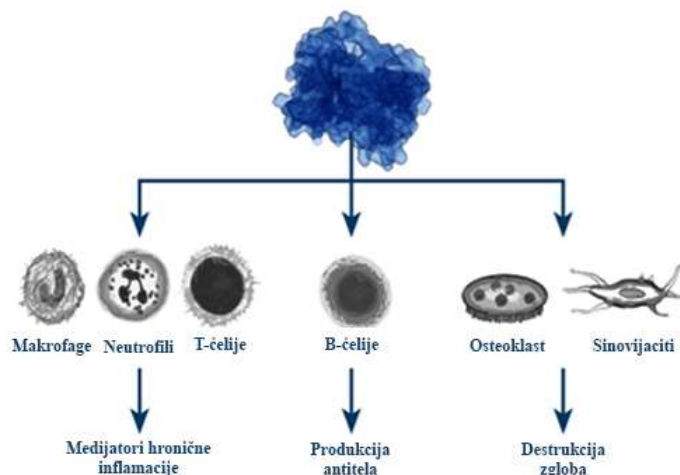


Slika 8. Uloga IL-1 u remodelovanju kosti u reumatoidnom artritisu (preuzeto i adaptirano sa: <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/interleukin-1-inhibition>)

1.4.5 Uloga IL-6 u resorpciji kosti u RA

IL-6 je glikopeptid koji igra ključnu ulogu u lokalnim i sistemskim manifestacijama RA. Produkuju ga mnogobrojne ćelije, među kojima su T i B ćelije, monociti, osteoblasti, endotelne ćelije, keratinociti. Nalazi se u serumu i sinovijalnom tkivu obolelih i njegova koncentracija korelira sa aktivnošću bolesti i destrukcijom zglobova.

IL-6 je uključen preko kompleksnih interakcija sa ćelijama u remodeliranju kosti. U RA, IL-6 može direktno promovisati osteoklastogenezu povećanjem oslobađanja RANKL od osteoblasta i sinovijalnih ćelija. Efekti IL-6 na osteoblaste mogu da variraju u zavisnosti od stadijuma diferencijacije ćelija prema tome, IL-6 može promovisati diferencijaciju pre-osteoblasta u zrele osteoblaste, dok istovremeno smanjuje proliferaciju osteoblasta u fazama kasne diferencijacije (69).

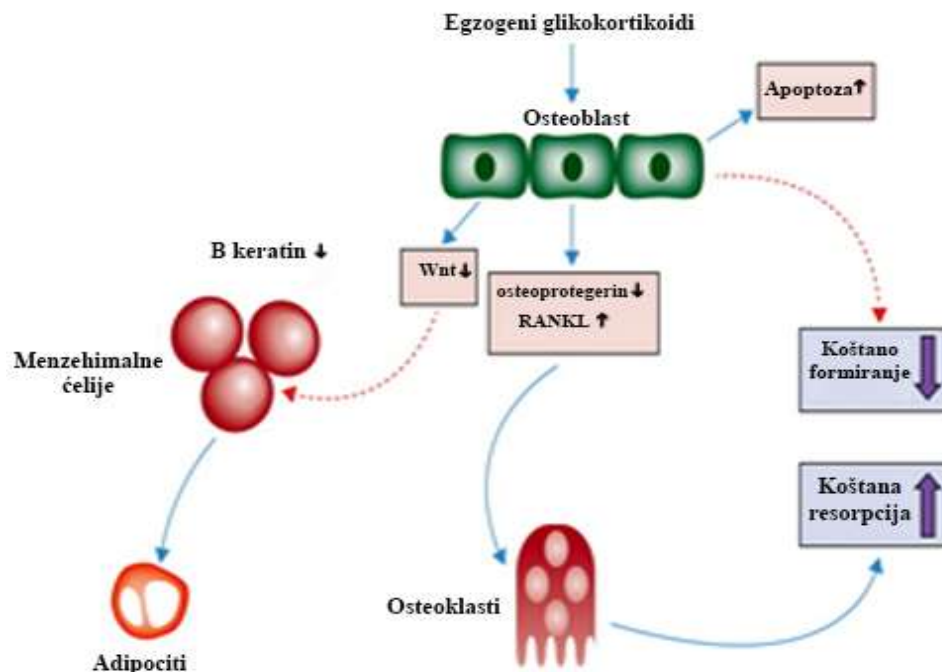


Slika 9. Dejstvo IL-6 na ćelije u reumatoidnom artritisu

(preuzeto i adaptirano sa: <https://www.kevzarahcp.com/role-of-il-6-in-ra>)

1.4.6 Uticaj primene glikokortikoida na koštanu masu

Zbog svog izuzetno potentnog anti-inflamatornog i imunosupresivnog dejstva u lečenju RA koriste se glikokortikoidi (GK) (70,71). Ovi lekovi imaju snažan inhibitorni efekat, preko inhibicije Wnt signalnog puta, na proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, stimulišući apoptozu osteoblasta i osteocita što direktno dovodi do poremećaja u mineralizaciji koštanog matriksa. Takođe utiče na stromalne ćelije koje ne prave razliku u osteoblastima pa se diferenciraju prema jednoj ćelijskoj liniji adipocita. Na osteoklaste GK deluju preko aktivacije receptorskog liganda za nuklearni transkripcioni faktor NF- κ B, stimulišući njihovu aktivnost i inhibirajući apoptozu. Kao posledica ovakog delovanja povećava se RANKL-RANK veza i smanjuje se nivo OPG što dovodi do povećanja resorpcije kosti (72,73).



Slika 10. Dejstvo glikokortikoidne terapije na remodelovanje kosti
(preuzeto i adaptirano sa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858713700457>)

Na smanjenje koštane mase GK deluju i indirektnim putem smanjujući intestinalnu apsorpciju kalcijuma. Putem uticaja na metabolizam kalcijuma, GK stimulišu oslobađanje parathormona (PTH) i direktnim stimulativnim delovanjem na paratiroidnu žlezdu (74). Dejstvo GK i deficit estrogena na koštani gubitak je aditivan, što praktično znači da su postmenopauzalne žene osetljivije na delovanje GK. Deluju na sekreciju i senzitivnost tkiva na hormon rasta (Growth hormone- GH) koji je bitan regulator formiranja i resorpcije kostiju (75).

Stepen koštanog gubitka korelira sa trajanjem i dozom GK terapije i dvofazan je. U prvoj fazi dolazi do brzog gubitka koštane mase od 6%-12% u prvoj godini terapije pri čemu je najizraženiji period u prvih 3-6 meseci kada dolazi do redukcije do 30% koštane mase. Druga faza je sporija i iznosi 0,5%-3% gubitka na godišnjem nivou i vezan je za smanjeno stvaranje kosti (76,77).

Dnevna primena Prednizolona ili njegovih ekvivalenata u periodu od 3 meseca u dozi od 7,5mg dnevno može dovesti do nastanka kortikosteroidima indukovane osteoporoze (GIO- glucocorticoid induced osteoporosis), koja je najčešći oblik sekundarne osteoporoze (78).

1.5 Biohemijski markeri koštanog remodelovanja

Kliničko praćenje procesa remodelovanja podrazumeva određivanje biohemijskih markera koštane resorpcije i koštanog formiranja u serumu i urinu, na osnovu kojih se može proceniti koštani metabolizam, brzina resorpcije kosti i rizik od preloma (79). Po svojoj strukturi biohemijski markeri predstavljaju specifične molekule koštanog tkiva, enzime i neenzimske peptide, koji se oslobađaju iz ćelija i ne ćelijskih struktura kostiju (80,81).

Markeri koštane resorpcije su: rezistentna kisela fosfataza (plazma), kalcijum (urin), hidroksiprolin (urin), piridinium cross links (urin), kolagen tipa I telepeptid beta-cross laps (urin, serum), C-terminalni telepeptid kolagena tipa I (ICTP-serum), N-terminalni telepeptid (NTH-urin) (82).

Markeri koštanog formiranja rezultat su aktivnosti osteoblasta i sekretuju se osteokalcin (serum), prokolagen peptid tipa I N-terminalni prokolagen peptid (PINP) i C-terminalni prokolagen peptid (PICP) (serum), alkalna fosfataza specifična za kost (serum) i neki drugi nekolageni proteini kosti. Nivo ovih markera korelira sa stepenom koštanog formiranja (83,84). Povišeni nivo biohemijskih markera kosti povezan je sa ubrzanim koštanim metabolizmom koji se dovodi u vezu sa pogoršanjem koštanog kvaliteta i povećanjem rizika za prelome (85).

1.6 Klinička slika

RA se najčešće ispoljava postepenim tokom sa razvojem simptoma u toku nekoliko nedelja ili meseci. U početku dominira bol i ukočenost zglobova, da bi se posle određenog vremena javio otok koga prati jutarnja ukočenost čija dužina zavisi od sinovijske inflamacije i koristan je parametar za praćenje aktivnosti bolesti. Mogu biti prisutni opšti simptomi i znaci kao što su slabost, malaksalost, povišena temperatura, gubitak apetita. Ređe, početak bolesti može se ispoljiti u vidu akutnog poliartritisisa koji se razvija u toku nekoliko dana što je praćeno opštim simptomima (86).

Kod manjeg broja bolesnika, simptomi mogu biti lokalizovani na jednom ili malom broju (2-3) zglobova, što se može manifestovati u vidu prolaznih epizoda monoartritisisa ili oligoartritisisa koji će se vremenom razviti i dati tipičnu sliku RA (87).

Za RA je karakterističan simetrični periferni artritis koji najčešće, i u početku, zahvata male zglobove šaka i stopla. Najčešće su zahvaćeni ručni zglobovi (RC), metakarpofalangealni (MCP) i proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi šaka, potom skočni (TC) i metatarzofalangealni (MTP) zglobovi stopala. Mogu biti zahvaćeni i drugi zglobovi, ramena, laktovi, kukovi, kolena. Ređe su zahvaćeni aksijalni i centralni zglobovi, atlantoaksijalni, sternoklavikularni, temporomandibularni i krikoaritenoidni zglobovi (88).

Strukturna oštećenja zglobova nastaju između prve i druge godine bolesti. Premda je osobina sinovitisa da fluktuiraju tokom vremena, strukturna oštećenja progrediraju kao linearna funkcija prethodnih sinovitisa, one su ireverzibilne i kumulativne (89).

Pored promena na zglobovima kod bolesnika sa RA javljaju se i ekstraartikularne manifestacije koje su prisutne u oko 40% i koje značajno utiču na prognozu bolesti (90). Obično su prisutne kod bolesnika sa visokim titrom RF i anti CCP At i može da bude zahvaćen bilo koji organ. Jedna od čestih ekstraartikularnih manifestacija je osteoporoza. Značajno smanjenje koštane mase i značajno povećanje rizika za frakturu kod bolesnika sa RA povezana je sa hroničnim zapaljenjem, funkcijskom nesposobnošću i primenom lekova posebno GK terapijom (91,92,93).

1.6.1 Komorbiditeti

Komorbidna stanja su česta kod bolesnika sa RA zbog prirode bolesti i terapije koja se primenjuje u njihovom lečenju i značajno utiču na morbiditet i mortalitet. Uprkos savremenom pristupu lečenja RA kojim je poboljšán ishod ove hronične bolesti oboleli od RA imaju kraći životni vek od opšte populacije. RA predstavlja nezavisni faktor za pojavu hroničnih bolesti najčešće kardiovaskularnih i malignih bolesti (94,95). Kardiovaskularne bolesti (KVB) najčešći su uzrok smrti i javljaju se kod oko 40% bolesnika od RA (96,97). Oboleli od RA imaju dvostruko veći rizik od infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta u odnosu na opštu populaciju (96,97). Rizik od limfoproliferativnih bolesti je 4-5 puta češći nego kod opšte populacije (98,99). Pojava depresije i anksioznosti kod bolesnika sa RA je 2-3 puta češća nego u opštoj populaciji. Osećaj zamora je visoko zastupljen i javlja se kod 40-80% bolesnika i jedan je od važnih uzroka sniženog kvaliteta života bolesnika sa RA, koji utiče na radnu sposobnost, emocionalno i socijalno funkcionisanje (100).

1.7 Dijagnoza reumatoidnog artritisa

Poslednjih decenija prepoznat je značaj rane dijagnoze RA, čime se postiže bolje lečenje i prognoza ovog oboljenja. Prema klasifikacionim kriterijumima American Collage of Rheumatology (ACR) iz 1987.godine, modifikovanih 1994. bilo je teško postaviti ranu dijagnozu RA jer su napravljeni kao klasifikacioni za bolesnike sa ispoljenom bolešću. Na osnovu njih je teško postaviti dijagnozu u ranom stadijumu bolesti ili u slučajevima atipičnog početka (101).

Danas se za postavljanje dijagnoze RA koriste novi klasifikacioni kriterijumi Američkog koledža za reumatologiju i Evropske lige za borbu protiv reumatizma, ACR/EULAR, kriterijumi (American Colleg of Rematology – ACR, European League Against Rheumatism – EULAR) iz 2010. godine kojima je moguće postaviti dijagnozu u jako ranom stadijumu bolesti. Ranim RA smatra se bolest koja traje kraće od tri meseca. Ovi kriterijumi uzimaju u obzir broj i veličinu zahvaćenih zglobova, imunoserologiju (RF, anti CCP AT), reaktante akutne faze upale (SE,CRP), trajanje simptoma (kraće ili duže od 6 nedelja). Skorovanjem predloženih kriterijuma dobija se skor od 0 do 10. Za postavljanje dijagnoze RA neophodan je najmanji skor od 6 (102,103).

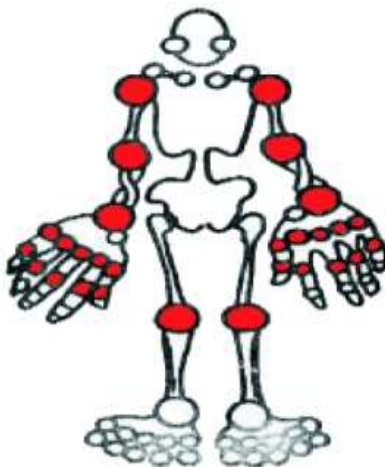
1.7.1 Klinička procena aktivnosti bolesti

Aktivnost reumatoidnog artritisa određuje brzinu napredovanja bolesti i njen potencijal za razvoj anatomskih i funkcionalnih poremećaja. Uspeh u lečenju RA znatno zavisi od dobre i pravovremene procene aktivnosti bolesti. Danas se, u cilju praćenja aktivnosti bolesti koriste kompozitni indeksi. Zbog svoje jednostavnosti najviše je u upotrebi indeks aktivnosti bolesti 28 sa sedimentacijom (Disease Activity Scor 28 Sedimentation – DAS28 SE) i indeks aktivnosti bolesti 28 sa C-reaktivnim proteinom (Disease Activity Score 20 C Reactive Protein – DAS28 CRP).

U izračunavanje ovih indeksa ulazi broj bolnih i otečenih zglobova, na 28 tipična zglobna područja za RA u koje spadaju, ramena, laktovi, ručni zglobovi (RC), metakarpofalangealni zglobovi (MCP) i proksimalni interfalangealni zglobovi (PIP) šaka i kolena, vizuelnom-

analognom skalom izražena aktivnost bolesti (VAS aktivnosti bolesti, 0-100mm) i vrednost sedimentacije (SE) odnosno C-reaktivnog proteina (CRP).

Na osnovu navedenih parametara izračunava se skor aktivnosti bolesti preko formule: $DAS28 SE = 0,56\sqrt{\text{broj bolnih zglobova}} + 0,28\sqrt{\text{broj otečenih zglobova}} + 0,70 \ln(SE) + 0,014(VAS)$



Slika 11. Zglobovi koji su obuhvaćeni pregledom kod DAS28 indeksa
(preuzeto sa: https://www.raliga.be/Over_de_DAS-28_score)

Na osnovu dobijenog skora procenjuje se aktivnost bolesti bolesnika. Bolesnik je u remisiji ako je vrednost DAS28 manja od 2,6. Niska aktivnost bolesti - DAS28 je između 2,6 i 3,1. Ako je DAS28 između 3,1 i 5,1 govorimo o umerenoj aktivnosti bolesti. Vrednost DAS28 veća od 5,1 ide u prilog visokoj aktivnosti bolesti.

U proceni aktivnosti bolesti sve više se koristi i Klinički indeks za aktivnost bolesti (Clinical Disease Activity Index CDAI) i individualni indeks aktivnosti bolesti (Simple Disease Activity Index-SDAI).

Procena stepena nesposobnosti vrši se na osnovu rezultata upitnika za procenu stanja zdravlja (Health Assessment Questionnaire –HAQ) i sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti (bodovna skala 0-3) (104,105,106).

1.8 Terapija reumatoidnog artritisa

Novi koncept lečenja RA, podrazumeva ranu dijagnozu i rano agresivno lečenje u cilju uvođenja bolesti u remisiju ili nisku aktivnost u onih sa dužim trajanjem bolesti. Najbolji klinički i radiološki ishod lečenja postiže se strategijom prema zadatom cilju „treat to target“(107).

Prema EULAR preporukama iz 2016. godine lečenje treba započeti odmah po postavljanju dijagnoze RA uvođenjem tradicionalnih lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB). Ovi lekovi mogu da smanje ili zaustave aktivnost bolesti, da očuvaju funkciju zglobova, ili bar značajno uspore njihovo oštećenje, očuvaju sposobnost za rad i kvalitet života obolelih (108,109).

LMTB dele se na konvencionalne sintetske lekove (ksLMTB) (metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, hidroksihlorokin) i na usmereno sintetske LMTB (usLMTB) u koje spada tofacitinib čije dejstvo je usmereno na janus kinazu (JAK), enzim neophodan za prenos zapaljenskog signala unutar ćelije (110).

U grupu LMTB spadaju i biološki originalni lekovi LMTB (boLMTB) koji inhibiraju aktivnost tumor nekrosis faktora – inhibitori TNF-a kao što su etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab i certolizumab pegol, lek koji inhibiraju dejstvo IL-6 tocilizumab, IL-1 anakin, lek koji smanjuje dodatni podsticaj T ćelijama –abatacept i lek koji deluje na smanjenje broja B ćelija –rituximab. U bioslične LMTB ili biosimilarise (bsLMTB) spada lek biosličan infliximabu (bs-infliximab) koga je nedavno Evropska medicinska agencija (EMA) odobrila (110).

Lečenje aktivne bolesti se započinje metotrexatom (MTX). Zbog visoke efikasnosti i male toksičnosti smatra se zlatnim standardom u terapiji RA. Ukoliko je MTX kontraindikovano ili se javi nepodnošljivost uvodi se salazopirin ili leflunomid. Rano kombinovano lečenje sa više ksLMTB je moguće umesto početne primene MTX. Kombinacija MTX ili drugih ksLMT sa manjim dozama glikokortikoida (GK) sa brzim smanjenjem može se primenjivati u prvih 6 meseci lečenja (111).

Neophodno je često praćenje bolesnika u cilju procene aktivnosti bolesti. Cilj lečenja treba da bude remisija DAS28 manja od 2,6 ili niska aktivnost DAS28 manja od 3,2. Ukoliko nema poboljšanja nakon najviše tri meseca ili se cilj ne dostigne nakon najviše 6 meseci lečenja lekove treba menjati (107). U slučaju nezadovoljavajućeg odgovora na ksLMTB, treba započeti lečenje

biološkim i ksLMTB. Prvi primenjeni biološki lek može biti iz grupe TNF-inhibitora ili abatacept, tocilizumaba ili u određenim uslovima rituximab. Kod ne adekvatnog odgovora na prvi TNF-inhibitor lečenje se može nastaviti drugim TNF-inhibitorom ili biološkim lekom sa drugim mehanizmom delovanja (107,110,111).

1.8.1 Biološki lekovi – inhibitori TNF- α

Primenom bioloških lekova započeo je novi koncept lečenja RA. Biološki lekovi su različiti proteini koji imaju sposobnost imunomodulacije tj. direktne regulacije imuno odgovora (112,113). Oni mogu blokirati ili stimulisati stvaranje i funkciju susptance i molekula u organizmu koji nastaju u biološkim procesima regulacije imunskog odgovora (114).

Neki od najčešće primenjivanih bioloških lekova jesu oni čiji se mehanizam dejstva zasniva na blokiranju proinflamatornog citokina TNF $-\alpha$, takozvani TNF inhibitori. Ovi lekovi smanjuju stvaranje proteolitičkih enzima, razaranje hrskavice, bujanje sinovije, kao i aktivnost osteoklasta u razaranju kosti (115).

Različiti TNF inhibitori se primenjuju u lečenju RA, a to su: etanercept, adalimumab, golimumab, infliksimab i certolizumab pegol (116). Etanercept (Enbrel) se primenjuje u vidu potkožnih injekcija, jednom sedmično u dozi od 50mg, adalimumab (Humira) u dozi od 40mg svake druge nedelje, Cerolizumab pegol (Cimzia) 200mg svake druge nedelje. Golimumab (Simponi) 50mg jednom mesečno. Infliksimab (Remicade) primenjuje se intravenski u dozi od 3mg/kg

2. CILJEVI RADA

1. Utvrditi razliku mineralne koštane gustine (BMD-g/cm²) pre uvođenja terapije i nakon godinu dana terapije TNF inhibitorima.
2. Utvrditi razliku između vrednosti koštanih biohemijskih markera-prokolagen tip 1N-terminalni propeptid (P1NP) i beta-crosslapsa pre uvođenja terapije, i nakon godinu dana sprovedene terapije TNF inhibitorima.

3. HIPOTEZA REZULTATA

1. Postoji statistički značajno povećanje mineralne koštane gustine nakon godinu dana sprovedene terapije TNF inhibitorima u odnosu na vrednosti pre uvođenja terapije.
2. Postoji značajna statistička promena u nivou koštanih biohemijskih markera, pre uvođenja terapije i nakon godinu dana sprovedene terapije TNF inhibitorima, u vidu povećanja nivoa prokolagena tipa 1N-terminalni propeptid (P1NP) i smanjenju nivoa beta-crosslapsa.

4. MATERIJAL I METODE

4.1 Način izbora, veličine i konstrukcije uzorka

Istraživanje je sprovedeno delom kao prospektivna i delom kao retrospektivna studija u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti Novi Sad.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 bolesnica sa reumatoidnim artritismom čija je dijagnoza postavljena na osnovu klasifikacionih ACR/EULAR kriterijuma iz 2010. godine. Uzorak je formiran poštujući kriterijume za uključivanje i kriterijume za isključenje učešća u istraživanju.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje. Bolesnice koje boluju od RA do 10 godina i nalaze se u II anatomskom stadijumu po Steinbrokeru (umerenu destrukciju zglobnih okrajaka), koje su na stabilnoj dozi metotreksata od najmanje 10mg/nedeljno bez glikokortikoidne terapije, kojima je indicovano uvođenje biološkog leka iz grupe TNF ihibitora (etanercep, adalimumab, golimumab ili infliksimab) i koje su do 5 godina u menopauzi.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja. Bolesnice koje imaju dijagnozu reumatoidnog artritisa duže od 10 godina i nalaze se u III (destrukcija hrskavice i kosti, deformacija zgloba) IV (fibrozna i koštana ankiloza sa destrukcijom i deformacijom zgloba) anatomskom stadijumu po Steinbrokeru, koje nisu u menopauzi ili su duže od 5 godina u menopauzi. Bolesnice koje boluju od bolesti sa reperkusijom na koštano tkivo: maligne bolesti, bubrežne i hepatične insuficijencije, endokrinoloških oboljenja (Kušingove bolesti, hipertireoidizma, hiperprolaktinemije, hiperparatireoidizma, hipoparatireoidizma, akromegalije). Bolesnice koje su na terapiji sa reperkusijom na koštano remodelovanje: niskomolekularni heparin, inhibitori aromataze, antikonvulzivi, antipsihotici, antidiabetici, suprafiziološke doze L-tiroksina i one koje se nalaze u dužem periodu imobilizacije.

4.2 Primenjena metodologija

Pre uključivanja u studiju bolesnice su bile upozate sa postupcima istraživanja i nakon informisanog pristanka i davanja pismene saglasnosti ispitanice koje su ispunile kriterijum za uključivanje u istraživanje pristupile su ispitivanju koje se sastojalo od :

1. Pregleda medicinske dokumentacije i uzimanja anamnestičkih podataka vezanih za: dužinu bolesti, lečenje, trajanja menopauze i faktora rizika za osteoporozu i prelome.

2. Određivanja antropoloških parametara

-Telesna visina (cm) -TV, koja se merila antropometrom po Murtinu sa preciznošću od 0,1 cm. Merenje se vršilo bez obuće, sa uspravnim položajem tela i glave tako da je frankfurtska ravan (linija koja povezuje tragus ušne školjke i spoljašnjeg ušnog kanala) horizontalna.

-Telesna masa (kg)-TM, koja se merila medicinskom decimalnom vagom sa pokretnim tegovima sa preciznošću od 0,1 kg, pri čemu su bolesnice bile u mirnom stavu i standardnom stojećem položaju.

-Indeks telesne mase (Body Mass Index – BMI) koji predstavlja kvantitativan odnos telesne težine izražene u kilogramima i telesne visine izražene u m². BMI se izračunavao formulom $BMI = TM(kg)/TV(m^2)$. Bolesnice su na osnovu dobijenih vredosti BMI klasifikovane u grupe telesne uhranjenosti (Slika 12).

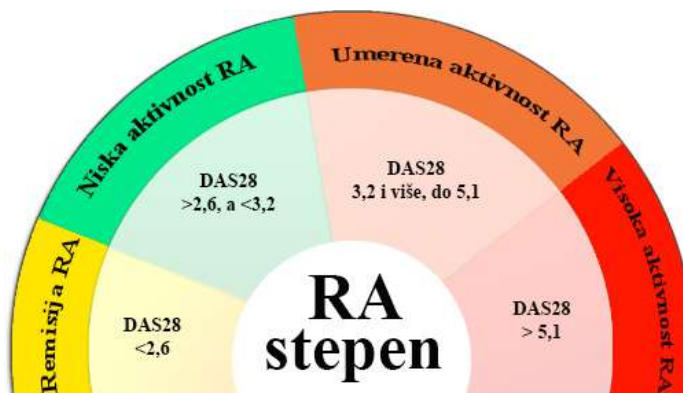


Slika 12. Indeks telesne mase (BMI-Body Mass Index)
(preuzeto i adaptirano sa: <https://www.dijeta.net/indeks-telesne-mase-bmi/>)

3. Reumatološkog pregleda koji je obuhvatio procenu aktivnosti bolesti preko određivanja: - jačine bola i globalne procene aktivnosti RA prema oceni bolesnika određivana je preko vizuelne analogne skale (VAS) za bol i aktivnost bolesti označavanjem aktuelne vrednosti vertikalnom crtom na milimetarskoj skali od 0-100 mm (0 mm označava odsustvo bola, a 100

mm najjači bol, odnosno stanje bez aktivnosti artritisa 0 mm, najjača aktivnost 100 mm). Na skali je označen početak i kraj skale, a aktuelna vrednost bi bila dobijena merenjem pomoću lenjira i izražena u mm.

- Indeks aktivnosti bolesti- DAS28 koji obuhvata procenu 28 zglobova i to ramenih, lakatnih, radiokarpalinih, metakarpofalangealnih, proksimalnih interfalangealnih i kolennih određivanjem broja osetljivih i otečenih zglobova koji se ocenjuju ocenama 0-nema bola/nema otoka; 1 ima bola/ima otoka. Za izračunavanje DAS28 se koriste 4 obeležja: broj otečenih zglobova, broj bolnih zglobova od ukupno 28 pregledanih zglobova, vrednost sedimentacije eritrocita (SE), vredosti VAS skale za bol preko opšte dostupnog DAS28 kalkulator ([www.DAS28 calculator](http://www.DAS28calculator.com)) u kome se po unošenju 4 prethodno navedenih parametara dobija jedinstvena merna vrednost DAS28 skora na osnovu koje su definisani sledeći stepeni aktivnosti RA (Slika 13).



Slika 13. Stepeni aktivnosti RA

- Procena funkcijskog stanja bolesnika - preko HAQ indeksa.

Za procenu funkcionalne nesposobnosti obolelih od RA se koristio najčešće upotrebljavani HAQ-upitnik za procenu zdravstvenog stanja. Ovaj upitnik ima 8 funkcionalnih delova sa pitanjima vezanih za svakodnevne aktivnosti bolesnika: oblačenje, ustajanje, hranjenje, šetanje, održavanje higijene, odevanje, hvatanje, spoljašnje aktivnosti. U proceni dobijenih odgovora koristi se četvorostepena Likertova skala sa ponuđenim ocenama: 0 = bez poteškoća; 1 = nešto teže; 2 = vrlo teško; 3 = ne može uopšte. Dobijena zbirna vrednost odgovora deli se sa 8, pri čemu se dobija numerička vrednost HAQ indeksa (od 1-3) – broj sa dve decimale. HAQ index ima 3 ocene (Slika 14).

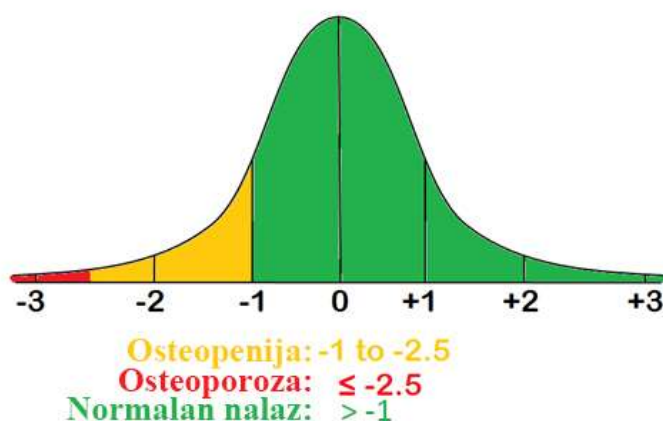
| HAQ ocena | Funkcijsko stanje |
|--------------|---|
| 1 | Ukazuje na lako smanjenje funkcija u svakodnevnom životu /umerena funkcijska nesposobnost |
| 2 | Pokazuje ozbiljno oštećenje u svim segmentima svakodnevnog života /teška nesposobnost |
| 3 | Označava potpunu nesposobnost, uz korišćenje tuđe nege i pomoći – invalidnost |

Slika 14. Procena funkcijskog stanja bolesnika - preko HAQ indeksa

4. Osteodenzitometrijsko merenje -Dual Energy X-Ray Apsorptiometry

Kod svih bolesnica na početku ispitivanja i nakon godinu dana rađena je osteodenzitometrija, merenje mineralne koštane gustine (Bone Mineral Density-BMD) na dva regiona: lumbalnoj kičmi (LK) i na kuku. Merenje BMD bi se vršilo DXA (Dual Energy X-Ray Apsorptiometry) metodom dvostruke apsorpcije X zraka na aparatu tipa Lunar. Pacijentkinja se postavlja u položaj na leđima, a potom u bočni položaj. Pregled traje oko 10 minuta i dobijeni rezultati pokazuju BMD na lumbalnoj kičmi i kuku. Izmerena koštana gustina je izražena u apsolutnim vrednostima BMD (g/cm²) i u vidu BMD T-skora. T-skor predstavlja odstupanje izraženo u standardnim devijacijama (SD) izmerene koštane gustine spitanika od srednje vrednosti gustine kosti zdravih mladih osoba od 20 do 40 godina istog pola.

T-skor



Slika 15. Koštana masa T-skor

(preuzeto i adaptirano sa: <https://warmsocks.wordpress.com/2015/12/19/ra-is-a-risk-factor-for-osteoporosis/>)

Prema podacima SZO, na osnovu vrednosti T skora izvršena je klasifikacija na: normalan nalaz koji odgovara vrednosti T-skora većeg od -1, osteopeniju ako je vrednost T-skora između -1 i -2,5, i osteoporozu ako je T skor manji od -2,5.

5. Procena metabolitičke aktivnosti i koštanog remodelovanja

Na početku ispitivanja i nakon godinu dana pacijentkinjama je uziman uzorak krvi za biohemijske analize i parametre metabolitičke aktivnosti kosti: SE, CRP, jonizovani i ukupni kalcijum, fosfor, vitamin D, alkalna fosfataza, paratireoidni hormon, a od koštanih markera prokolagen tip 1N-terminalni propeptid (P1NP) i beta- crosslaps. Za određivanje nivoa jonskog kalcijuma i fosfora koristilo se uobičajni laboratorijski postupak na bazi jonoizmenjivača pomoću jonoizmenjivačkih elektroda spektrofotometrijski. Određivanje alkalne fosfataze vršilo se uobičajnim postupkom -spektrofotometrijski. Za određivanje P1NP i beta crosslapsa koristile su se ECLIA metode (Slika 16).

| | Referentna vrednost |
|----------------------|---|
| Jonizovani Ca u krvi | 0,95-1,30 mmol/l |
| Ukupni Ca u krvi | 2,20-2,70 mmol/l |
| Fosfora | 0,80-1,45 mmol/l |
| Vitamin D u serumu | 35-120nmol/l |
| Alkalna fosfataza | 35 - 104 U/l |
| P1NP | Premenop. 20.3-76.3 ng/ml Postmenop. 16.3-73.9 ng/ml |
| Beta crosslaps | Gener.per 299-573 ng/ml Postmenop. 556-1008 ng/ml |
| Paratireoidni hormon | 6.5-36.8 pg/ml. |

Slika 16. Referentne vrednosti pojedinih laboratorijskih parametara

5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće nulte hipoteze od $r \leq 0.05$ do $r < 0.001$. Statistička obrada i analiza je urađena u kompjuterskom programu SPSS ver.20 (Statistical Package for the Social Sciences), a grafičko i tabelarno prikazana u programskom paketu Microsoft office (Excel i Word).

Ispitivanje rasporeda statističke serije odredilo je dalje testiranje Kolmogorov-Smirnov testom. Njime je takođe određena numerička varijabla parametrijskim ili neparametrijskim testovima. Razlike među grupama su se odredile pomoću ANOVA-e – jednofaktorska analiza varijanse, a dodatna testiranja varijansi je obavljena Tukey's testom. Pored ANOVA-e se koristio i T test za velike nezavisne uzorke. Kada se pokazalo da distribucija nije normalna, koristila se njihova neparametrijska zamena –Krskal Valisov test i Men Vitni test, a za ispitivanje povezanosti dve kontinuirane varijable koristi se Pirsonov koeficijent korelacije, kao parametarski test ili njegova neparametrijska zamena – Spirmanov koeficijent korelacije.Za ispitivanje odnosa dve diskontinuirane varijable koristi se χ^2 test.

6. REZULTATI

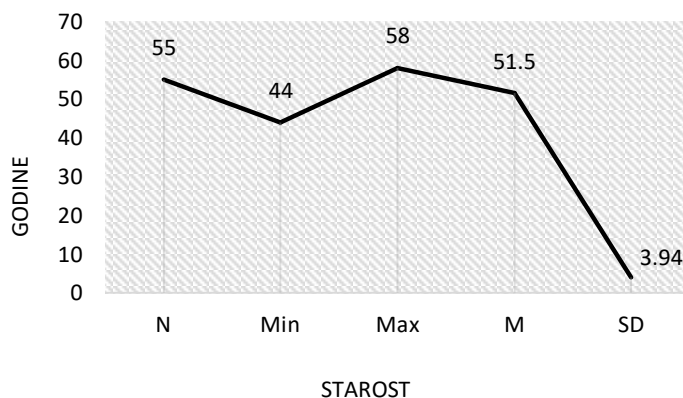
6.1 Opšte karakteristike ispitanika

Istraživanjem je obuhvaćeno 50 bolesnika ženskog pola, prosečne životne dobi 51,5 godina $\pm 3,94$ (Tabela 1) (Grafik 1).

Tabela 1. Prosečna starost ispitanica

| | N | Min | Max | M | SD |
|----------------|----------|------------|------------|----------|-----------|
| Starost | 50 | 44,00 | 58,00 | 51,50 | 3,94 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija



Grafik 1. Prosečna starost ispitanica

Starost ispitanica kreće se od Min=44 do Max=58 godina.

Prosečna telesna težina u bolesnica iznosila je 71,27 kg $\pm 11,69$, dok je telesna visina u proseku bila 163,18 cm $\pm 6,1$ (Tabela 2).

Tabela 2. Prosečne vrednosti telesne težine, visine i BMI

| | N | Min | Max | M | SD |
|-----------------------|----------|------------|------------|----------|-----------|
| Telesna težina | 50 | 52,00 | 99,00 | 71,27 | 11,69 |
| Telesna visina | 50 | 149,00 | 175,00 | 163,18 | 6,10 |
| BMI | 50 | 19,30 | 36,40 | 26,68 | 3,85 |

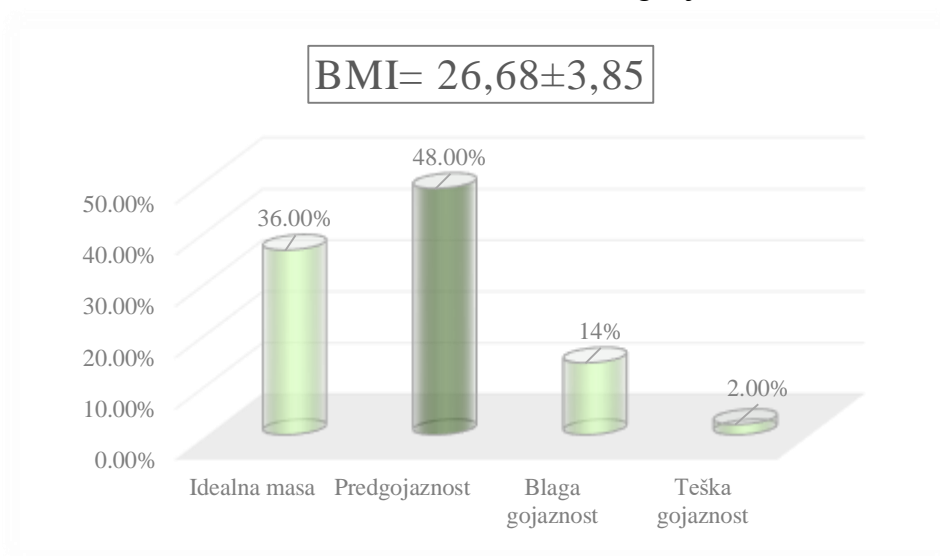
N - broj ispitanika; *Min* - minimalna vrednost na uzorku; *Max* - maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD* - standardna devijacija;

Kod najvećeg broja bolesnica, 48%, vrednost BMI išla je u prilog prekomerne telesne mase tj predgojaznosti, dok je 36% imalo normalu telesnu masu. Teška gojaznost je zabeležena kod 2% bolesnica (Tabela 3) (Grafik 2).

Tabela 3. Učestalost BMI kategorija

| | Frekvencija | Procenat (%) |
|-----------------------------|-------------|---------------|
| Idealna masa (18,5 - 24,9) | 18 | 36,0% |
| Predgojaznost (25 - 29,9) | 24 | 48,0% |
| Blaga gojaznost (30 - 34,9) | 7 | 14,0% |
| Teška gojaznost (35 - 39,9) | 1 | 2,0% |
| Total | 50 | 100,0% |

Grafik 2. Učestalost BMI kategorija

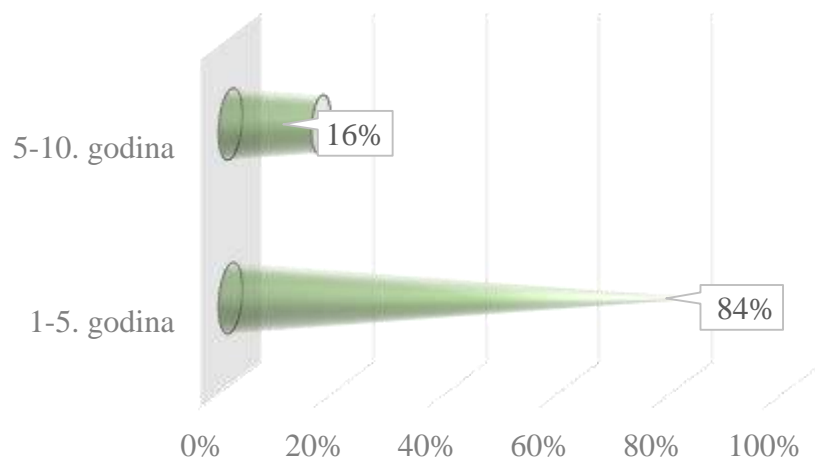


Dužina trajanja reumatoidnog artritisa do 5 godina imalo je najveći broj bolesnica 84%, a kod 16% reumatoidni artritis je trajao do 10 godina (Tabela 4) (Grafik3).

Tabela 4. Dužina trajanja reumatoidnog artritisa

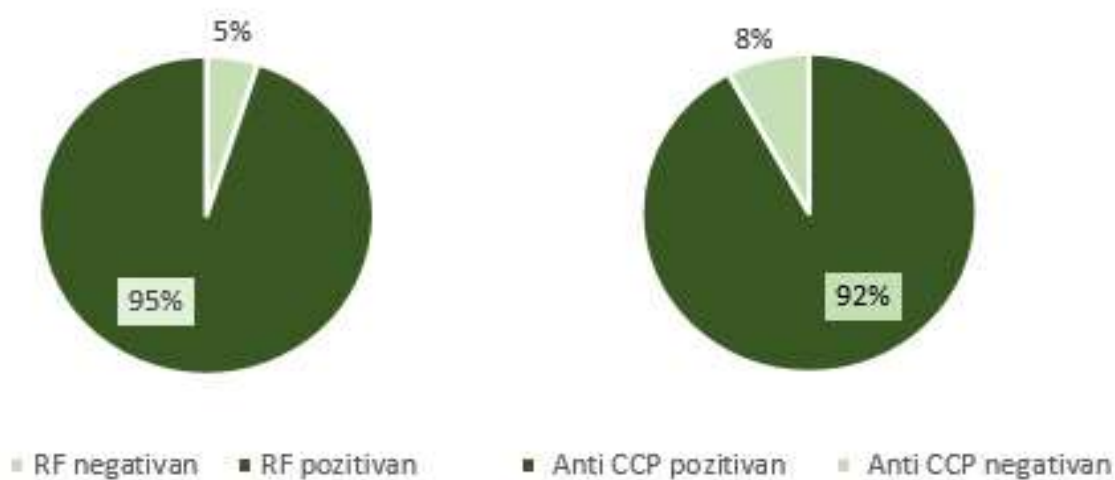
| | Frekvencija | Procenat (%) |
|---------------|-------------|--------------|
| 1god.-5 god. | 42 | 84,0 |
| 5god.- 10god. | 8 | 16,0 |
| Total | 50 | 100,0 |

Grafik 3. Dužina trajanja reumatoidnog artritisa



Prisutan reumatoidni faktor imalo je 95% ispitivanih bolesnica, a u 92% je zabeleženo prisustvo i anti CCP At (Grafik 4).

Grafik 4. Prisutnost reumatoidnog faktora i anti CCP At

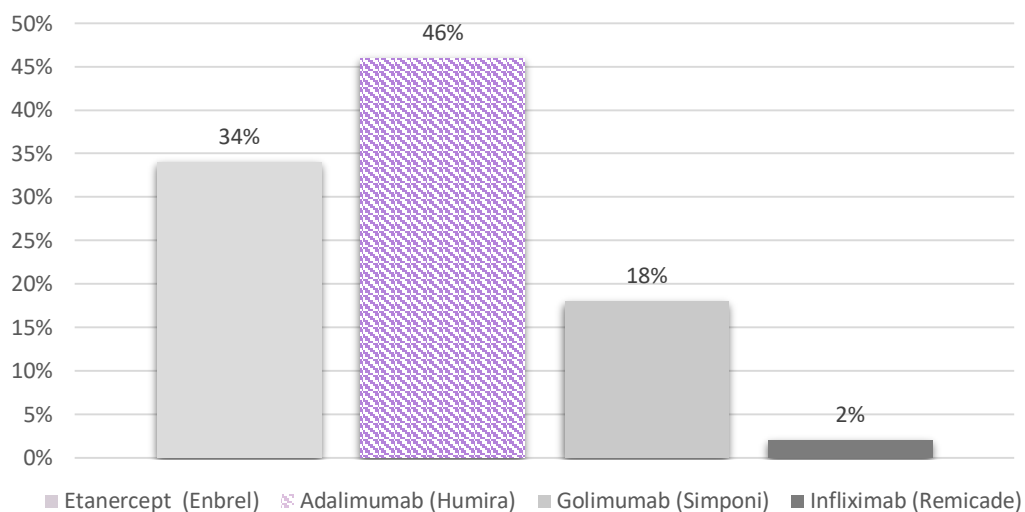


Pored metotreksata, čija je doza bila stabilna i kretala se između 15mg i 17,5mg/nedeljno, u terapiju bolesnica uključen je i biološki lek iz grupe TNF inhibitora. Etanercept (Enbrel) je primalo 34% bolesnica, Adalimumab (Humira) 46%, Golimumab (Simponi) 18%, dok je svega 2% bolesnica lečeno Infliximabom (Remicade) (Tabela 5) (Grafik 7).

Tabela 5. TNF inhibitori

| | Frekvencija | Procenat (%) |
|-----------------------|-------------|--------------|
| Etanercept (Enbrel) | 17 | 34,0 |
| Adalimumab(Humira) | 23 | 46,0 |
| Golimumab(Simponi) | 9 | 18,0 |
| Infliximab (Remicade) | 1 | 2,0 |
| Total | 50 | 100,0 |

Grafik5. TNF inhibitori



6.2 Učestalost pojedinih kliničkih karakteristika kod ispitivanih bolesnica

U cilju utvrđivanja postojanja pojedinih kliničkih karakteristika koje bi uticale na koštanu masu ispitivanih bolesnica, vršeno je utvrđivanje prisutnosti i učestalosti faktora rizika za nastanak osteoporoze.

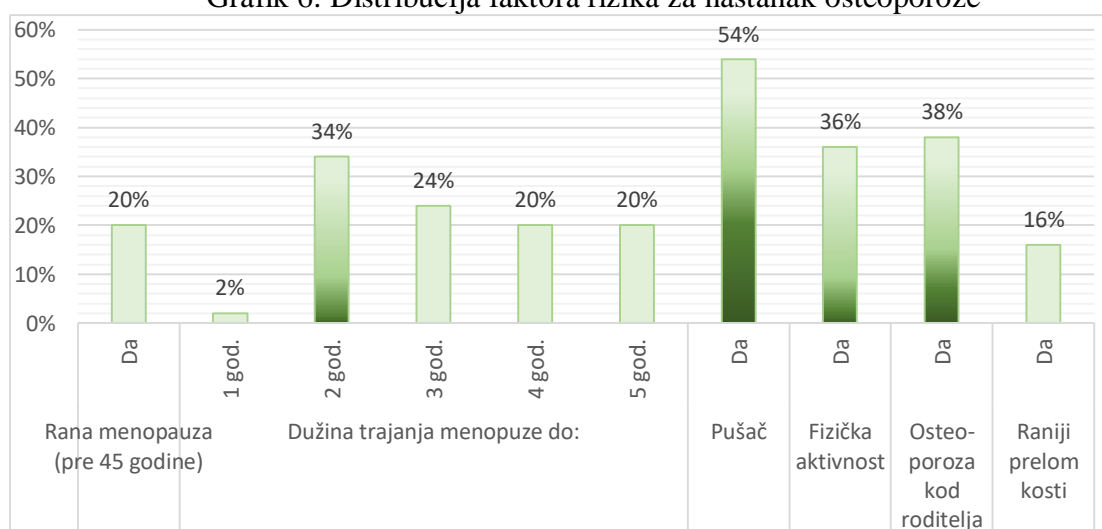
Tabela 6. Distribucija faktora rizika za nastanak osteoporoze

| | | Frekvencija | Procenat (%) |
|---|---------------------|-------------|--------------|
| Rana menopauze (pre 45 godine) | Da | 10 | 20,0 |
| | Ne | 40 | 80,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Dužina trajanja menopauze | do 1 godine | 1 | 2,0 |
| | do 2 godine | 17 | 34,0 |
| | do 3 godine | 12 | 24,0 |
| | do 4 godine | 10 | 20,0 |
| | do 5 godina | 10 | 20,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Pušački status | Pušač | 27 | 54,0 |
| | Nepušač | 23 | 46,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Konzumiranje alkoholnih pića | Da | 0 | 0,0 |
| | Ne | 50 | 100,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Fizička aktivnost manje od 30 minuta dnevno | Da | 18 | 36,0 |
| | Ne | 32 | 64,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Osteoporoza kod roditelja | Da | 19 | 38,0 |
| | Ne | 31 | 62,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Raniji nevertebralni prelomi | Da | 8 | 16,0 |
| | Ne | 42 | 84,0 |
| | Total | 50 | 100,0 |
| Prelomi kuka i vertebralni prelomi | Prelomi kuka | 0 | 0,0 |
| | Vertebralni prelomi | 8 | 100,0 |
| | Total | 8 | 100,0 |
| Broj preloma | 1 | 7 | 87,5 |
| | 2 | 1 | 12,5 |
| | Total | 8 | 100,0 |

U ranu menopauzu, jednog od ispitivanih faktora rizika, ušlo je 20% bolesnica. Kod najvećeg broja ispitanica, 34%, dužina trajanja menopauze bila je do 2 godine, u 12% trajala je do 3 godine. Trajanje menopauze do 4 i 5 godina imalo je po 20% bolesnica, samo jedna ispitanica

bila je u menopauzi do 1 godine. Nešto više od polovine uključenih bolesnica su aktivni pušači (54%), dok ni jedna bolesnica ne konzumira alkohol. Fizičku aktivnost manju od 30 minuta dnevno praktikuje 36% bolesnica. Roditelji 38% žena iz uzorka imaju/imali su osteoporozu. Ranije prelome imalo je 16% bolesnica. Nijedna bolesnica nije imala prelom kuka. Vertebralne prelome imalo je 8 (16%) bolesnica. Od 16% bolesnica koje su imale prelome njih 87,5% imalo je jedan prelom, a 12,5% dva preloma. Najčešća lokalizacija preloma bila je na kičmenim pršljenima (Tabela 6) (Grafik 6).

Grafik 6. Distribucija faktora rizika za nastanak osteoporoze

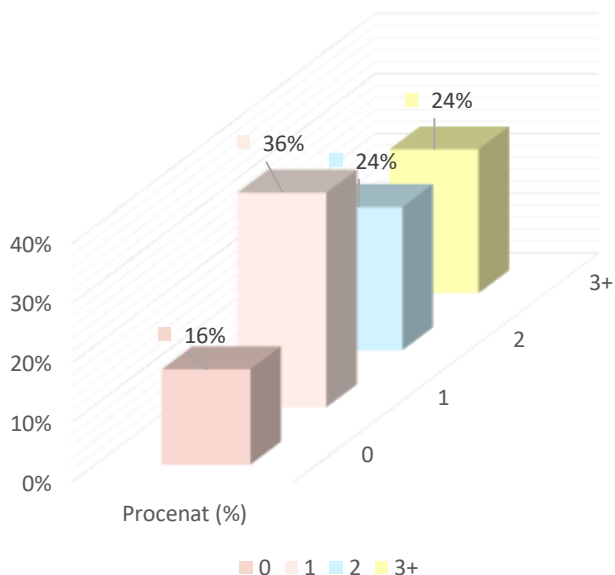


Kada se sagleda broj faktora rizika kod ispitivanih bolesnica njih 36% ima jedan faktor rizika. Po 24% ispitanica iz uzorka imale su 2 i više od 3 rizikofaktora. 16% ispitanica nije imalo ni jedan od ispitivanih faktora rizika (Tabela 7) (Grafik 7).

Tabela 7. Broj faktora rizika

| | Frekvencija | Procenat (%) |
|-------|-------------|--------------|
| 0 | 8 | 16,0 |
| 1 | 18 | 36,0 |
| 2 | 12 | 24,0 |
| 3+ | 12 | 24,0 |
| Total | 50 | 100,0 |

Grafik 7. Broj faktora rizika



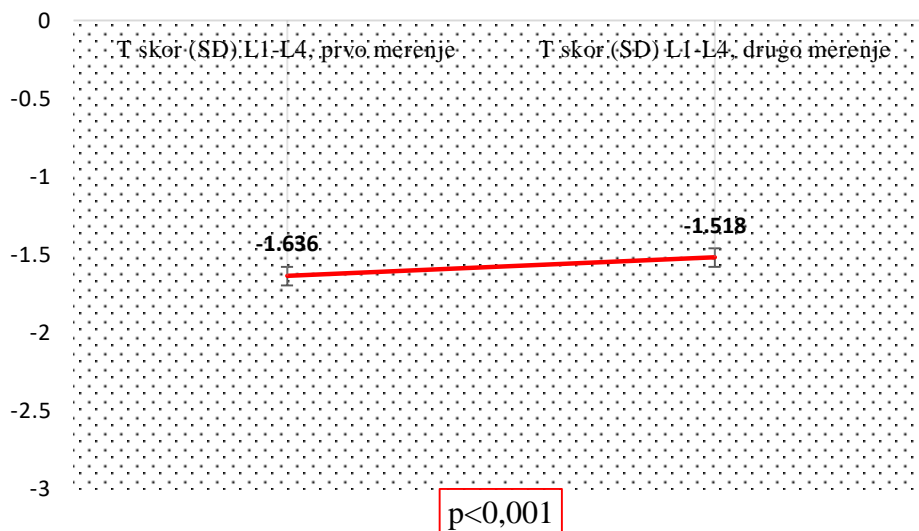
6.3 Osteodenzitometrija pre i nakon terapije TNF inhibitorima

Tabela 8. Razlika u prosečnim vrednostima T-skora (SD) L1-L4 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|----------------------------------|----|-------|------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| T skor (SD) L1-L4, prvo merenje | 50 | -2,50 | 0,10 | -1,64 | 0,71 | | | | | |
| T skor (SD) L1-L4, drugo merenje | 50 | -2,60 | 0,10 | -1,52 | 0,72 | -0,180 | -0,056 | -3,807 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* – aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 8. Razlika u prosečnim vrednostima T skora (SD) L1-L4 pre i nakon terapije TNF inhibitorima



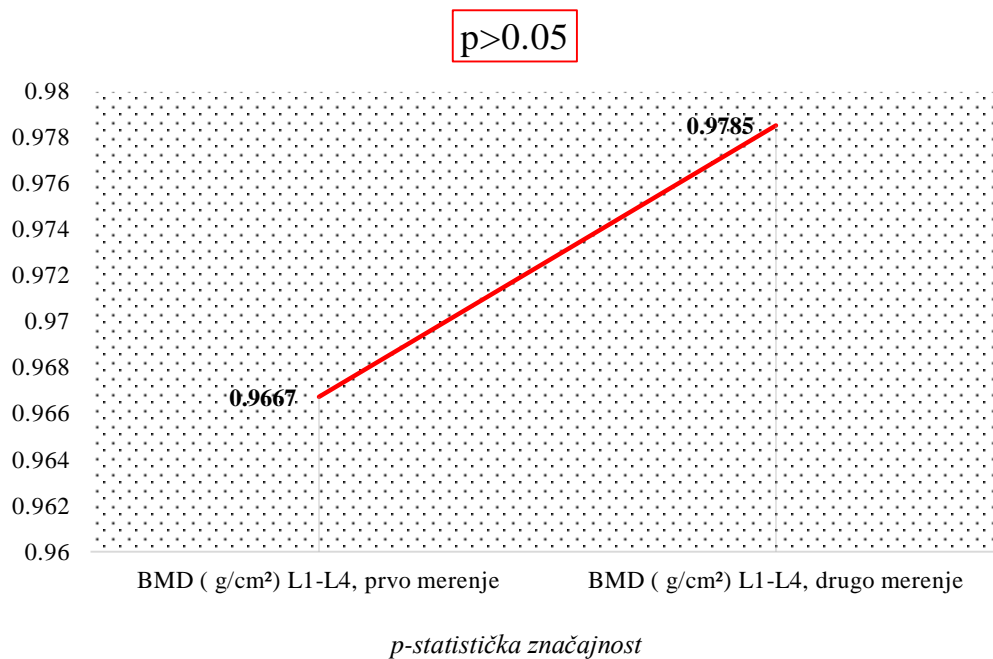
p-statistička značajnost

Došlo je do statistički značajne promene u vrednosti T skora (SD) L1-L4 nakon primene TNF inhibitora ($t=3,80$, $df=49$, $p=0,000$). Vrednost T skora (SD) L1-L4 na početku merenja iznosila je $-1,64 \pm 0,71$, dok je na kraju merenja bila $-1,52 \pm 0,72$ (Tabela 8) (Grafik8).

Tabela 9. Razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm^2) L1-L4 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|--------|----|-------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| BMD (g/cm^2) L1-L4, prvo merenje | 50 | 0,78 | 1,19 | 0,97 | 0,09 | | | | | |
| BMD (g/cm^2) L1-L4, drugo merenje | 50 | 0,75 | 1,20 | 0,98 | 0,10 | -0,027 | 0,003 | -1,569 | 49 | 0,123 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 9. Razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm²) L1-L4 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

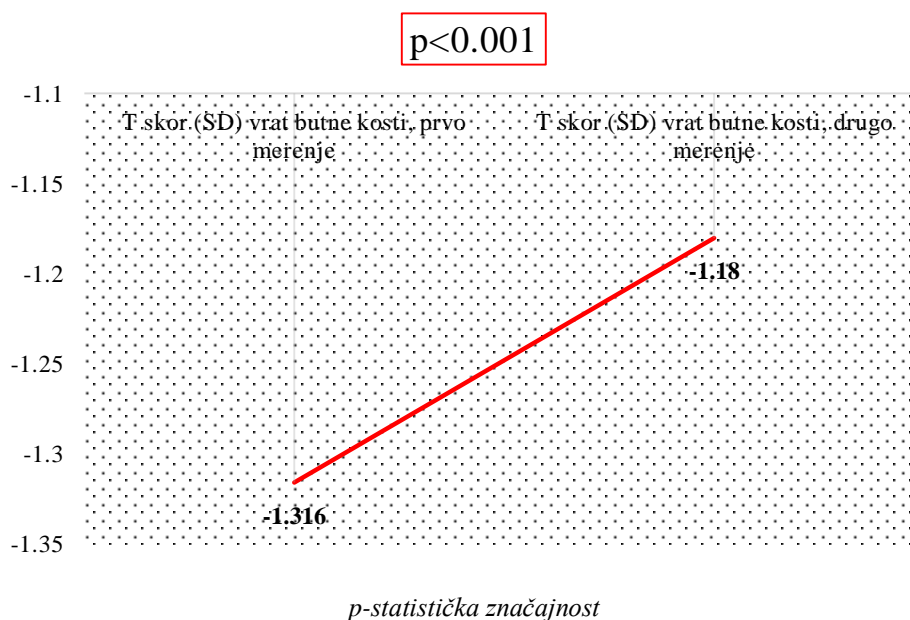
Razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm²) na L1-L4 pre i nakon terapije TNF inhibitora je mala ($0,97 \pm 0,09$ vs. $0,98 \pm 0,10$), te nedovoljna da bi preskočila prag statističke značajnosti ($t = -1,56$, $df = 49$, $p = 0,123$) (Tabela 9) (Grafik 9).

Tabela 10. Razlika u prosečnim vrednostima T skora (SD) vrata butne kosti pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---|----|-------|------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| T skor (SD) vrat butne kosti, prvo merenje | 50 | -2,80 | 0,80 | -1,32 | 0,88 | | | | | |
| T skor (SD) vrat butne kosti, drugo merenje | 50 | -2,70 | 0,80 | -1,18 | 0,84 | -0,206 | -0,066 | -3,903 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 10. Razlika u prosečnim vrednostima T skora (SD) vrata butne kosti pre i nakon terapije TNF inhibitorima



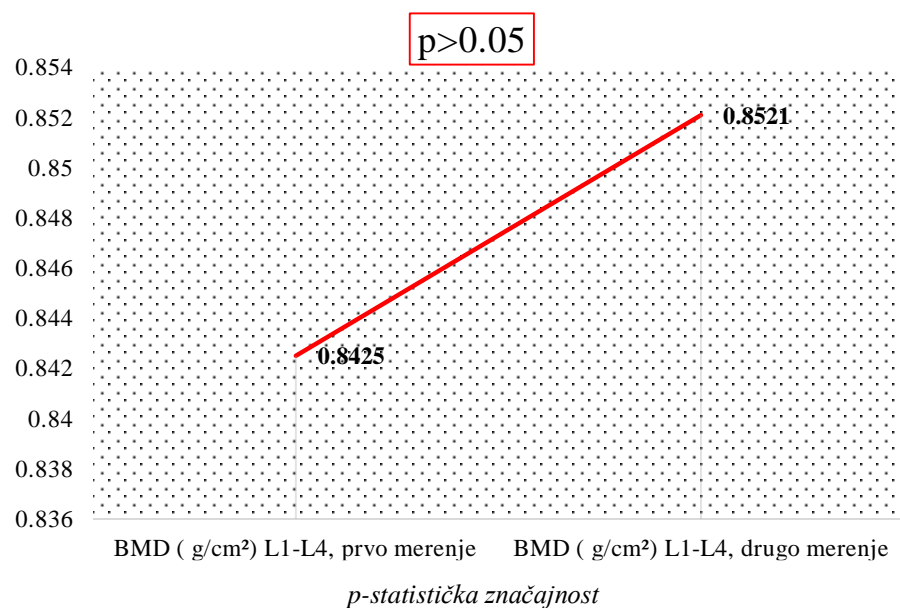
Došlo je do statistički značajne promene vrednosti T skora (SD) vrata butne kosti nakon primene TNF inhibitora ($t = -3,90$, $df = 49$, $p = 0,000$). Vrednost T skora (SD) vrata butne kosti na početku merenja iznosila je $-1,32 \pm 0,88$, dok je na drugom merenju bila $-1,18 \pm 0,84$ (Tabela 10) (Grafik 10).

Tabela 11. Razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm^2) vrata butne kosti pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|--------|----|-------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| BMD (g/cm^2) vrata butne kosti, prvo merenje | 50 | 0,64 | 1,09 | 0,84 | 0,10 | -0,021 | 0,002 | -1,671 | 49 | 0,101 |
| BMD (g/cm^2) vrata butne kosti, drugo merenje | 50 | 0,71 | 1,07 | 0,85 | 0,09 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 11. Razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm²) vrata butne kosti pre i nakon terapije TNF inhibitorima



Razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm²) vrata butne kosti pre i nakon terapije TNF inhibitorima je mala (0,84±0,10 vs. 0,85±0,09), te nedovoljna da bi preskočila prag statističke značajnosti ($t=-1,67$, $df=49$, $p=0,101$). Dakle, nema statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima BMD (g/cm²) vrata butne kosti pre i posle terapije TNF inhibitorima (Tabela 11) (Grafik 11).

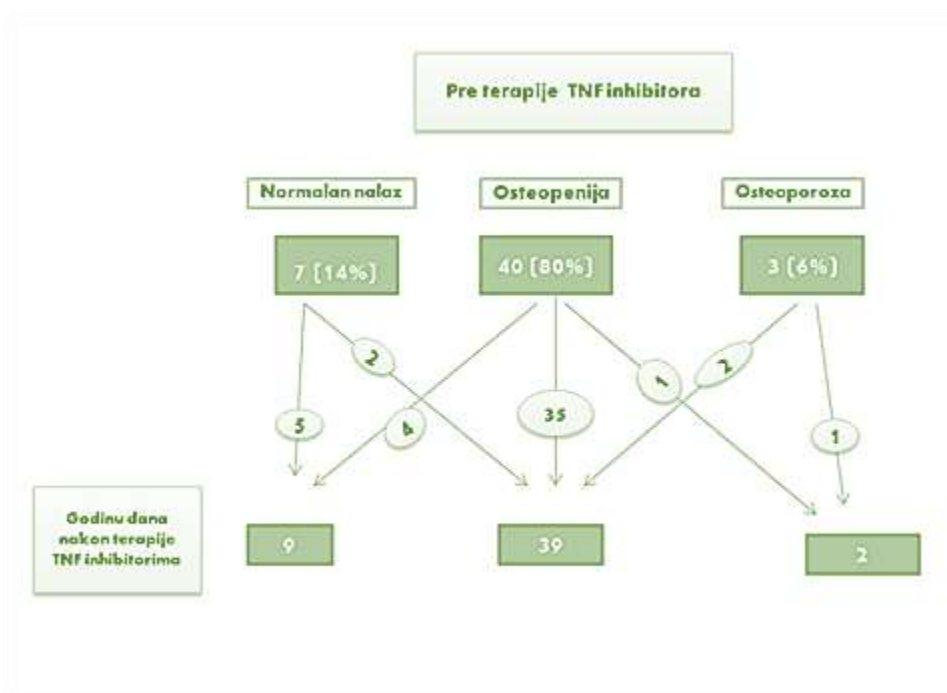
Tabela 12. Distribucija rezultata osteodenzitometrije pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|----------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Normalan nalaz | 7 | 14,0 | 9 | 18,0 |
| Osteopenija | 40 | 80,0 | 39 | 78,0 |
| Osteoporoza | 3 | 6,0 | 2 | 4,0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 13. Odnos rezultata osteodenzitometrije pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | | Rezultat, drugo merenje | | | Total | |
|------------------------|----------------|-------------------------|-------------|------------|-------|--------|
| | | Normalan nalaz | Osteopenija | Osteoporoz | | |
| Rezultat, prvo merenje | Normalan nalaz | Ukupno | 5 | 2 | 0 | 7 |
| | | % | 71,4% | 28,6% | 0,0% | 100,0% |
| | Osteopenija | Ukupno | 4 | 35 | 1 | 40 |
| | | % | 10,0% | 87,5% | 2,5% | 100,0% |
| | Osteoporoz | Ukupno | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | | % | 0,0% | 66,7% | 33,3% | 100,0% |
| Total | | Ukupno | 9 | 39 | 2 | 50 |
| | | % | 18,0% | 78,0% | 4,0% | 100,0% |

$\chi^2=22,72$, $df=4$, $p=0,000$; Likelihood Ratio=15,78, $df=4$, $p=0,003$



Slika 17. Odnos rezultata osteodenzitometrije pre i nakon terapije TNF inhibitorima

Pre biološke terapije, normalan nalaz imalo je 7 (14%) bolesnica, osteopeniju 40 (80%), a osteoporozu 3 (6%). Posle terapije TNF inhibitorima 9 (18%) ispitanica imalo je normalan nalaz, osteopeniju 39 (78%), a osteoporozu 2 (4%) ispitanice (Tabela 12).

Od 7 ispitanica kojima je ustanovljen normalan nalaz na prvom merenju, na drugom merenju 5 je imalo normalan nalaz, dok je 2 imalo osteopeniju. Od 40 ispitanica sa osteopenijom na početku merenja, njih 4 je na drugom merenju imalo normalan nalaz, 35 je ostalo sa dijagnozom osteopenije, dok je jednoj pacijentkinji dijagnostikovana osteoporozna. Od 3 ispitanice koje su na početku imale osteoporozu, njih 2 je popravilo rezultat i prešle su u kategoriju osteopenije, dok je jedna i dalje ostala sa dijagnozom osteoporozne. Ova razlika je statistički značajna ($\chi^2=22,72$, $df=4$, $p=0,000$) (Tabela 13) (Slika 17).

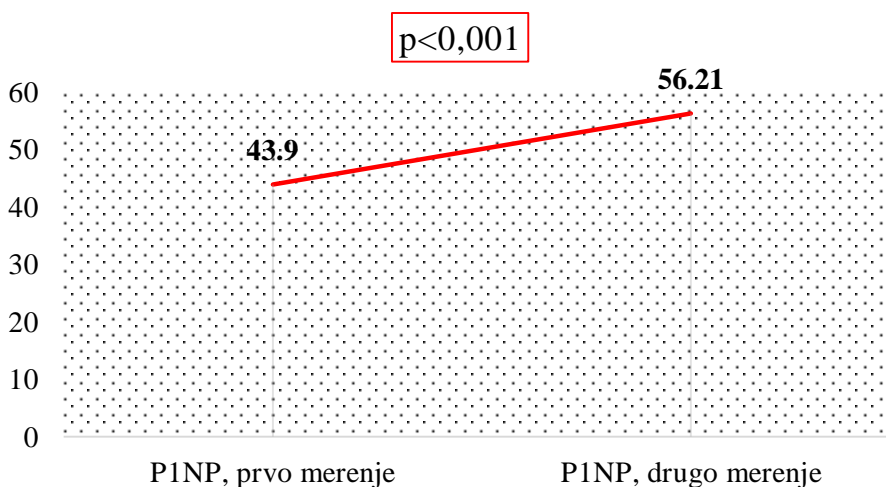
6.4. Vrednosti koštanih biohemijskih markera P1NP i beta crosslapsa pre i nakon terapije TNF inhibitorima

Tabela 14. Razlika u prosečnim vrednostima P1NP pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---------------------|----|-------|-------|-------|-------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| P1NP, prvo merenje | 50 | 15,80 | 67,80 | 43,90 | 13,74 | | | | | |
| P1NP, drugo merenje | 50 | 20,10 | 78,50 | 56,21 | 13,35 | -14,7 | -9,92 | -10,36 | 49 | 0,010 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 12. Razlika u prosečnim vrednostima P1NP pre i nakon terapije TNF inhibitorima



p-statistička značajnost

Vrednost koštanog biohemijškog markera P1NP statistički se značajno razlikuje pre i nakon terapije TNF inhibitorima ($t=-10,36$, $df=49$, $p=0,010$). Prosečna vrednost pre terapije iznosila je $43,90 \pm 13,74$, dok je nakon terapije došlo do povećanja vrednosti P1NP na $56,21 \pm 13,35$ (Tabela 14) (Gafik 12).

Tabela 15. Distribucija referentnih vrednosti P1NP pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|--|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Snižen rezultat | 1 | 2,0 | 0 | 0 |
| Referentna vrednost (16.3-73.9 ng/ml) | 49 | 98,0 | 48 | 96,0 |
| Povišen rezultat | 0 | 0,0 | 2 | 4,0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 16. Odnos referentnih vrednosti P1NP pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | | P1NP, drugo merenje | | | | |
|----------------------------|--|---------------------|--|------------------|--------|--------|
| | | Snižen rezultat | Referentna vrednost (16.3-73.9 ng/ml) | Povišen rezultat | Total | |
| P1NP, prvo merenje, | Snižen rezultat | Ukupno | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Referentna vrednost (16.3-73.9 ng/ml) | Ukupno | 0 | 47 | 2 | 49 |
| | | % | 0,0% | 95,9% | 4,1% | 100,0% |
| | Povišen rezultat | Ukupno | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | % | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Total | Ukupno | 0 | 48 | 2 | 50 | |
| | % | 0,0% | 96,0% | 4,0% | 100,0% | |

$$\chi^2=0,043, df=1, p=0,837; Likelihood Ratio=0,082, df=1, p=1,000$$

Na prvom merenju, kod jedne ispitanice zabeležena je smanjena vrednost P1NP, dok je kod drugih, 49 (98%) vrednost ovog biohemijškog markera bila u referentnim granicama. Nije bilo ispitanica sa povišenim vrednostima P1NP. Na drugom merenju kod dve ispitanice beleži se povećanje vrednosti P1NP, dok su ostale 48 (96%) i dalje imale vrednost P1NP u referentnim okvirima (Tabela 15).

Kada posmatramo tabelu krostabulacije, vidimo da jedna ispitanica koja je na prvom merenju imala snižene vrednosti P1NP, nakon terapije ušla u grupu sa referentnim vrednostima. Dve

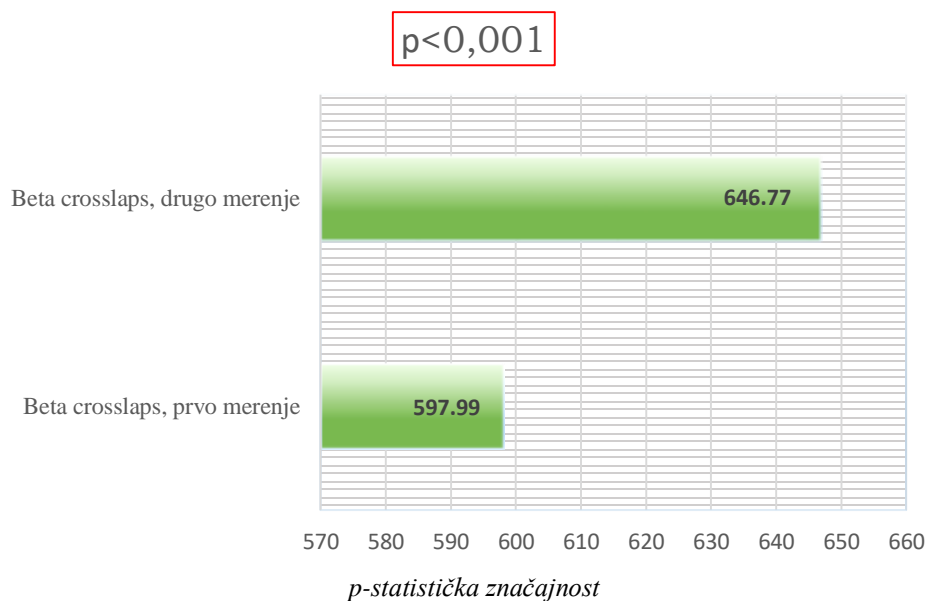
ispitanice koje su na drugom merenju imale povišen rezultat P1NP, na početku merenja imale su referentnu vrednost ovog biohemijskog markera. Međutim, ova razlika nije statistički značajna ($\chi^2=0,043$, $df=1$, $p=0,837$) (Tabela 16).

Tabela 17. Razlika u prosečnim vrednostima beta crosslapsa pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-------------------------------|----|--------|--------|--------|-------|------------------------|----------------|-------|----|-------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| Beta crosslaps, prvo merenje | 50 | 396,00 | 851,00 | 597,99 | 85,56 | -65,73 | -31,80 | - | 49 | 0,000 |
| Beta crosslaps, drugo merenje | 50 | 308,00 | 901,00 | 646,77 | 90,29 | | | 4,054 | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 13. Razlika u prosečnim vrednostima beta crosslapsa pre i nakon terapije TNF inhibitorima



Prosečna vrednost biohemijskog markera beta crosslapsa merenog u dva vremenska intervala statistički se značajno razlikuje pokazuje t test za zavisne uzorke ($t=-4,05$, $df=49$, $p=0,000$). Ovaj statistički test testira razlike prosečnih vrednosti merenih u dva vremenska trenutka. Uvidom u prosečne vrednosti ovog markera pre ($597,99 \pm 85,56$) i posle ($646,77 \pm 90,29$) terapije TNF

inhibitorima dolazimo do podatka da je došlo do statistički značajnog povišenja vrednosti ovog markera (Tabela 17) (Grafik 13).

Tabela 18. Distribucija referentnih vrednosti beta crosslapsa pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|---|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Snižen rezultat | 11 | 22,0 | 3 | 6,0 |
| Referentna vrednost (556-1008 ng/ml) | 39 | 78,0 | 47 | 94,0 |
| Povišen rezultat | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 19. Odnos referentnih vrednosti beta crosslapsa pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | | Beta crosslaps, drugo merenje | | | | Total |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|---|------------------|--------|--------|
| | | Snižen rezultat | Referentna vrednost (556-1008 ng/ml) | Povišen rezultat | | |
| Beta crosslaps, prvo merenje | Snižen rezultat | Ukupno | 3 | 8 | 0 | 11 |
| | | % | 27,3% | 72,7% | 0,00% | 100,0% |
| | Referentna vrednost (556-1008 ng/ml) | Ukupno | 0 | 39 | 0 | 39 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,00% | 100,0% |
| | Povišen rezultat | Ukupno | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | % | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| Total | Ukupno | 3 | 47 | 0 | 50 | |
| | % | 6,0% | 94,0% | 0,00% | 100,0% | |

$$\chi^2=11,31, df=1, p=0,001; Likelihood Ratio=9,80, df=1, p=0,008$$

Na početku merenja 11 (22%) ispitanica imalo je snižene vrednosti beta crosslapsa, dok je u 39 (78%) vrednosti ovog biohemijskog markera bio u referentnim okvirima. Nijedna ispitanica nije imala povišene vrednosti pri prvom merenju. Na drugom merenju povećao se broj ispitanica čija je vrednost beta crosslapsa bila u referentnim okvirima 47 (94%), dok su snižene vrednosti i dalje imale 3 (6%) ispitanica (Tabela 18).

Kada posmatramo tabelu krostabulacija, vidimo da od 11 ispitanica sa sniženim vrednostima beta crosslapsa na početku merenja, 3 je imalo i dalje snižene vrednosti nakon terapije TNF inhibitorima, dok je u 8 ispitanica vrednost ovog biohemijskog markera prešlo u referentne

vrednosti. Sve ispitanice koje su na prvom merenju imale vrednosti beta crosslapsa u referentnim vrednostima 39 i nakon terapije njihov beta crosslaps ostao je u referentnim vrednostima. Ova razlika je statistički značajna ($\chi^2=11,31$, $df=1$, $p=0,001$) (Tabela 19).

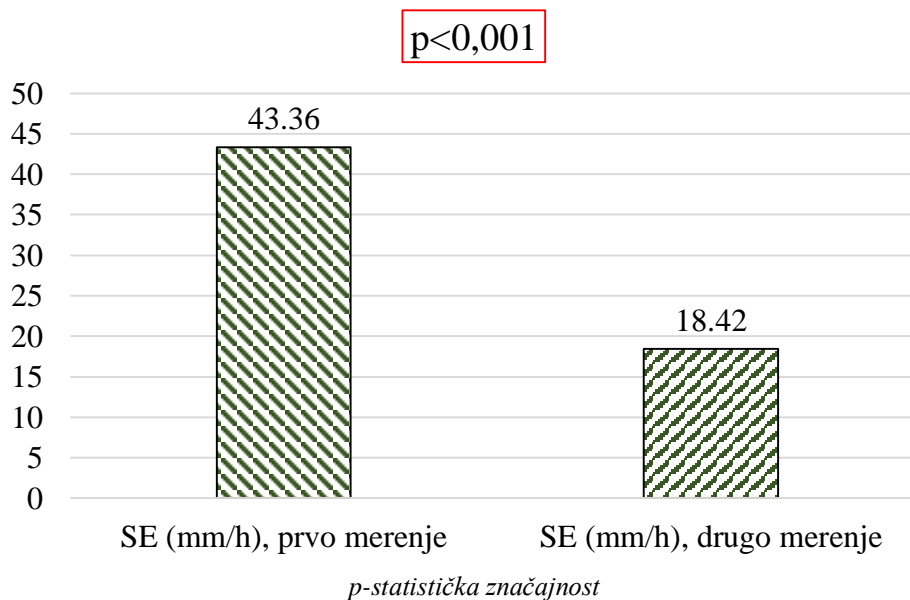
6.5 Laboratorijski parametri pre i nakon terapije

Tabela 20. Razlika u prosečnim vrednostima parametra SE (mm/h) pre i nakon terapije

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-----------------------|----|-------|-------|-------|-------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| SE (mm/h), I merenje | 50 | 18,00 | 65,00 | 43,36 | 10,47 | | | | | |
| SE (mm/h), II merenje | 50 | 2,00 | 31,00 | 18,42 | 5,68 | 22,153 | 22,727 | 17,986 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 14. Razlika u prosečnim vrednostima parametra SE (mm/h) pre i nakon terapije



Prosečna vrednost SE (mm/h) na prvom merenju iznosila je $43,36 \pm 10,47$, dok je na drugom ova vrednost pala na $18,42 \pm 5,68$. Postoji statistički značajna razlika između prosečne vrednosti SE

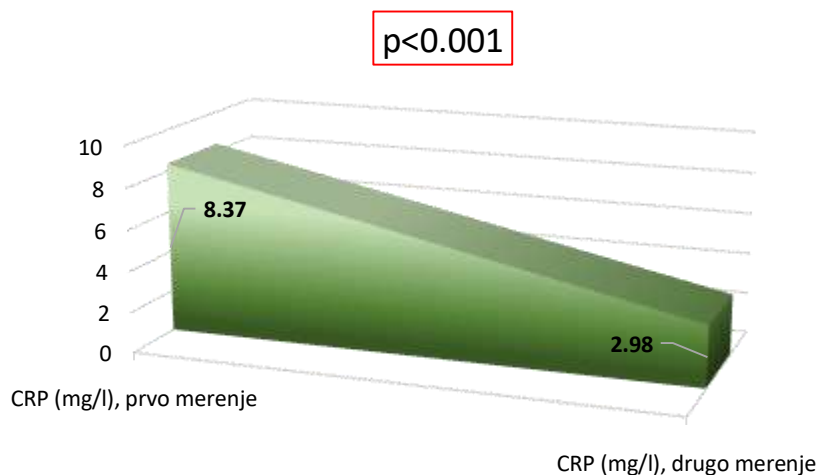
(mm/h) na prvom i drugom merenju ($t=17,98$, $df=49$, $p=0,000$), pokazuje t test za zavisne uzorke (Tabela 20) (Grafik 14).

Tabela 21. Razlika u prosečnim vrednostima parametra CRP (mg/l) pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---------------------------|----|------|-------|------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| CRP (mg/l), prvo merenje | 50 | 3,00 | 23,80 | 8,37 | 3,50 | | | | | |
| CRP (mg/l), drugo merenje | 50 | 1,00 | 6,00 | 2,98 | 1,13 | 4,489 | 6,287 | 12,050 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 15. Razlika u prosečnim vrednostima parametra CRP (mg/l) pre i nakon terapije TNF inhibitorima



p-statistička značajnost

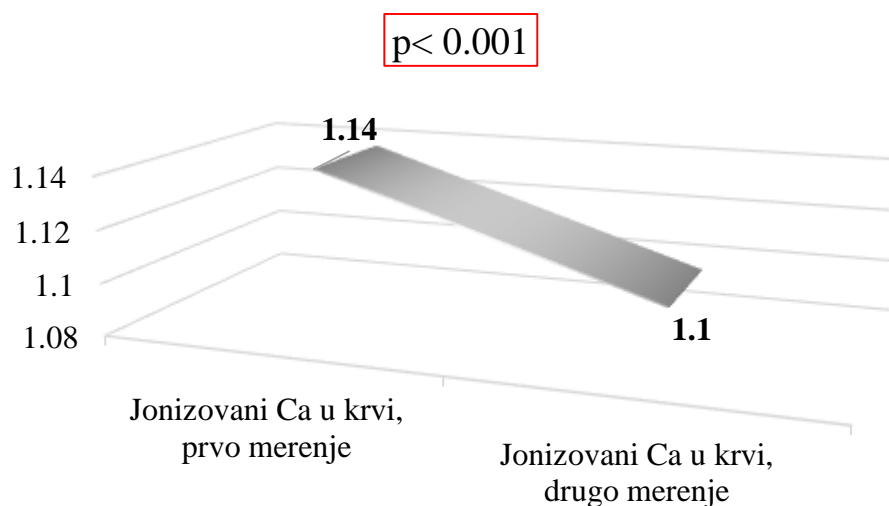
T testom za uparene uzorke ispitali smo da li postoji razlika, statistički značajna, u vrednostima CRP (mg/l), pre i nakon terapije. Statistička značajnost ovog testa ispod je granične vrednosti od 0,05, te možemo zaključiti da je došlo do promene vrednosti pre i posle terapije ($t=12,05$, $df=49$, $p=0,000$). Prosečna vrednost CRP (mg/l) pre terapije iznosila je $8,37 \pm 3,50$, a posle $2,98 \pm 1,13$ (Tabela 21) (Grafik 15).

Tabela 22. Razlika u prosečnim vrednostima jonizovanog Ca u krvi pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-------------------------------------|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|-------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| Jonizovani Ca u krvi, prvo merenje | 50 | 1,04 | 1,28 | 1,14 | 0,06 | | | | | |
| Jonizovani Ca u krvi, drugo merenje | 50 | 1,00 | 1,25 | 1,10 | 0,05 | 0,029 | 0,067 | 5,069 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 16. Razlika u prosečnim vrednostima jonizovanog Ca u krvi pre i nakon terapije TNF inhibitorima



p-statistička značajnost

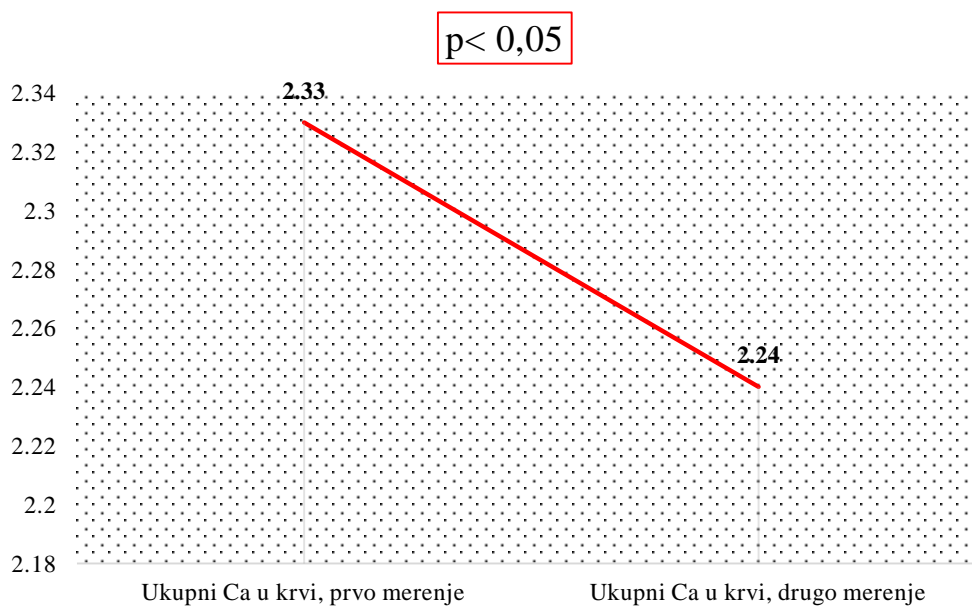
Došlo je do pada vrednosti jonizovanog Ca u krvi merenog pre i posle terapije ($t=5,06$, $df=49$, $p=0,000$). Prosečna vrednost ovog parametra pre terapije iznosila je $1,14 \pm 0,06$, a posle $1,10 \pm 0,05$. Svih 50 ispitanica na merenju pre uvođenja terapije TNF inhibitorima imalo je referentne vrednosti jonizovanog Ca u krvi. U referentnim okvirima ostale su vrednosti ovog parametra i nakon terapije (Tabela 22) (Grafik 16).

Tabela 23. Razlika u prosečnim vrednostima ukupnog Ca u krvi pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---------------------------------|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|-------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| Ukupni Ca u krvi, prvo merenje | 50 | 1,23 | 2,80 | 2,33 | 0,23 | | | | | |
| Ukupni Ca u krvi, drugo merenje | 50 | 1,05 | 2,54 | 2,24 | 0,22 | 0,014 | 0,153 | 2,399 | 49 | 0,020 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 17. Razlika u prosečnim vrednostima ukupnog Ca u krvi pre i nakon terapije TNF inhibitorima



p-statistička značajnost

Nakon uvođenja terapije TNF inhibitorima, prosečna vrednost ukupnog Ca u krvi pala je sa $2,33 \pm 0,23$ na $2,24 \pm 0,22$. Ova razlika u prosečnim vrednostima u dva merenja je statistički značajna ($t=2,39$, $df=49$, $p=0,020$), pokazuje *t* test za uparene uzorke (Tabela 23) (Grafik 17).

Tabela 24. Distribucija referentnih vrednosti ukupnog Ca u krvi pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|---|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Snižena vrednost | 7 | 14,0 | 11 | 22,0 |
| Referentna vrednost (2,20-2,70 mmol/l) | 41 | 82,0 | 39 | 78,0 |
| Povišena vrednost | 2 | 4,0 | 0 | 0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 25. Odnos referentnih vrednosti ukupnog Ca u krvi pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Ukupni Ca u krvi, drugo merenje | | | | Total | |
|---------------------------------------|---|---|------------------|--------|--------|--------|
| | Snižena vrednost | Referentna vrednost (2,20-2,70 mmol/l) | Povišenavrednost | | | |
| Ukupni Ca u krvi, prvo merenje | Snižena vrednost | Ukupno | 5 | 2 | 0 | 7 |
| | | % | 71,4% | 28,6% | 0% | 100,0% |
| | Referentna vrednost (2,20-2,70 mmol/l) | Ukupno | 6 | 35 | 0 | 41 |
| | | % | 14,6% | 85,4% | 0% | 100,0% |
| | Povišena vrednost | Ukupno | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0% | 100,0% |
| Total | Ukupno | 11 | 39 | 0 | 50 | |
| | % | 22,0% | 78,0% | 0% | 100,0% | |

$$\chi^2=11,82, df=2, p=0,003; Likelihood Ratio=10,17, df=2, p=0,006$$

Klasifikovali smo prosečne vrednosti ukupnog Ca u krvi u 3 grupe u zavisnosti dali ulaze u referentni okvir, tj. da li su vrednosti ispod ili iznad referentnih vrednosti. Na početku merenja 7 (14%) ispitanica imalo je snižene vrednosti ukupnog Ca, u 41 (82%) vrednost je bila u referentnim okvirima, dok je kod 2 (4%) zabeležno povećanje vrednosti. Na drugom merenju, povećao se broj ispitanica sa sniženim vrednostima ukupnog Ca u krvi 11 (22%), dok je kod 39 (78%) vrednost i dalje bila u referentnim okvirima. Nijedna ispitanica nije imala povišene vrednosti Ca u krvi (Tabela 24).

Od sedam ispitanica koje su pre terapije imale snižene vrednosti, njih 5 zadržalo je i dalje snižen rezultat i nakon terapije TNF inhibitorima, dok je kod dve vrednost ukupnog Ca prešla u referentne okvire. Od ukupnog broja onih čija je vrednost na početku bila u referentnim okvirima (41), 35 je i dalje imalo normalan nalaz, dok je kod 6 ispitanica došlo do pada vrednosti Ca u

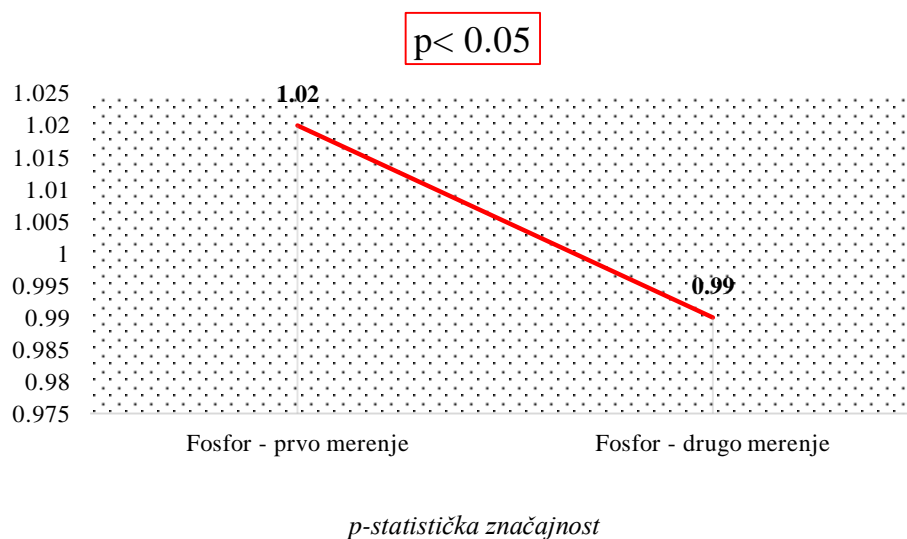
krvi. Dve ispitanice koje su na prvom merenju imale povišene vrednosti ukupnog Ca u krvi, njihov rezultat nakon terapije bio je u referentnim vrednostima (Tabela 25).

Tabela 26. Razlika u prosečnim vrednostima fosfora pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-------------------|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|-------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| Fosfor I merenje | 50 | 0,73 | 1,50 | 1,02 | 0,15 | | | | | |
| Fosfor II merenje | 50 | 0,80 | 1,30 | 0,99 | 0,11 | 0,008 | 0,065 | 2,533 | 49 | 0,015 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 18. Razlika u prosečnim vrednostima fosfora pre i nakon terapije TNF inhibitorima



Prosečne vrednosti fosfora pre i nakon terapije statistički se značajno razlikuju ($t=2,35$, $df=49$, $p=0,015$). Došlo je do pada vrednosti ovog parametra ($1,02 \pm 0,15$ vs. $0,99 \pm 0,11$) (Tabela 26) (Grafik 18).

Tabela 27. Distribucija referentnih vrednosti fosfora pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|--|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Snižena vrednost | 2 | 4,0 | 0 | 0,0 |
| Referentna vrednost (0,80-1,45 mmol/l) | 47 | 94,0 | 50 | 100,0 |
| Povišena vrednost | 1 | 2,0 | 0 | 0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 28. Odnos referentnih vrednosti fosfora pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | | Fosfor, drugo merenje | | | Total | |
|---------------------|--|-----------------------|--|-------------------|--------|--------|
| | | Snižena vrednost | Referentna vrednost (0,80-1,45 mmol/l) | Povišena vrednost | | |
| Fosfor prvo merenje | Snižena vrednost | Ukupno | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Referentna vrednost (0,80-1,45 mmol/l) | Ukupno | 0 | 47 | 0 | 47 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Povišena vrednost | Ukupno | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| Total | Ukupno | 0 | 50 | 0 | 50 | |
| | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% | |

$\chi^2=NA$, $df=NA$, $p=NA$; Likelihood Ratio=NA, $df=NA$, $p=NA$

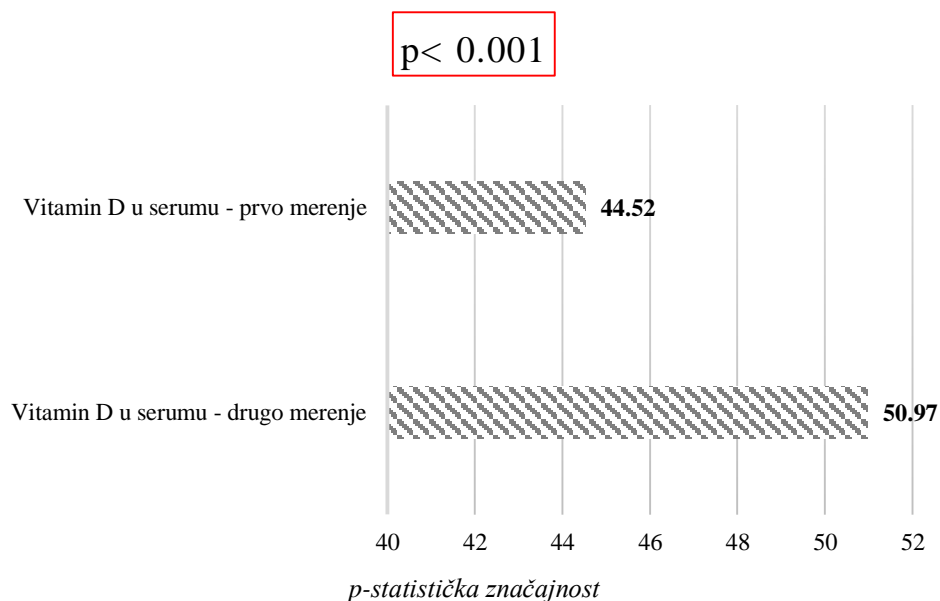
Klasifikovali smo prosečne vrednosti fosfora u 3 grupe u zavisnosti dali ulaze u referentni okvir, tj. da li su vrednosti ispod ili iznad referentnih vrednosti. Na početku merenja 2 (4%) ispitanice imale su snižene vrednosti, kod 47 (94%) vrednost je bila u referentnim okvirima, dok je kod jedne ispitanice (2%) zabeleženo povećanje vrednosti fosfora. Na drugom merenju, kod svih bolesnica vrednost fosfora u krvi bila je normalna (Tabela 27 i 28).

Tabela 29. Razlika u prosečnim vrednostima vitamina D u serumu pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-----------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|------------------------|----------------|--------|----|-------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| Vitamin D u serumu, prvo merenje | 50 | 21,00 | 78,00 | 44,52 | 12,81 | -9,157 | -3,735 | -4,779 | 49 | 0,000 |
| Vitamin D u serumu, drugo merenje | 50 | 4,00 | 75,00 | 50,97 | 11,92 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 19. Razlika u prosečnim vrednostima vitamina D u serumu pre i nakon terapije TNF inhibitorima



Da je do statistički značajnih promena u vrednostima vitamina D došlo pokazuje t test za zavisne uzorke ($t=4,77$, $df=49$, $p=0,000$). Pre terapije TNF inhibitorima vrednosti vitamina D iznosile su $44,52 \pm 12,81$, dok je nakon terapije vrednost ovog parametra viša $50,97 \pm 11,92$ (Tabela 29) (Grafik 19).

Tabela 30. Distribucija referentnih vrednosti vitamina D u serumu pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|---------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Snižena vrednost | 14 | 28,0 | 3 | 6,0 |
| Referentna vrednost (35-120nmol/l) | 36 | 72,0 | 47 | 94,0 |
| Povišena vrednost | 0 | 0,0 | 0 | 0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 31. Odnos referentnih vrednosti vitamina D u serumu pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | | Vitamin D u serumu, drugo merenje | | | Total | |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------|--------|--------|
| | | Snižena vrednost | Referentna vrednost (35-120nmol/l) | Povišena vrednost | | |
| Vitamin D u serumu, prvo merenje | Snižena vrednost | Ukupno | 2 | 12 | 0 | 14 |
| | | % | 14,3% | 85,7% | 0,0% | 100,0% |
| | Referentna vrednost (35-120nmol/l) | Ukupno | 1 | 35 | 0 | 36 |
| | | % | 2,8% | 97,2% | 0,0% | 100,0% |
| | Povišena vrednost | Ukupno | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | % | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Total | Ukupno | 3 | 47 | 0 | 50 | |
| | % | 6,0% | 94,0% | 0,0% | 100,0% | |

$\chi^2=2,36$, $df=1$, $p=0,124$; Likelihood Ratio=2,07, $df=1$, $p=0,150$

Klasifikovali smo prosečne vrednosti vitamina D u serumu u 3 grupe u zavisnosti dali ulaze u referentni okvir, tj. dali su vrednosti ispod ili iznad referentnih vrednosti. Na početku merenja 14 (28%) ispitanica imalo je snižene vrednosti, u 36 (72%) vrednost je bila u referentnim okvirima i nije bilo ispitanica sa povišenim vrednostima vitamina D. Na drugom merenju samo 3 (6%) ispitanice imale su sniženu vrednost vitamina D, dok su u velikoj većini, 47 (94%) imale normalan nalaz. Nije bilo onih sa povišenim vrednostima vitamina D (Tabela 30).

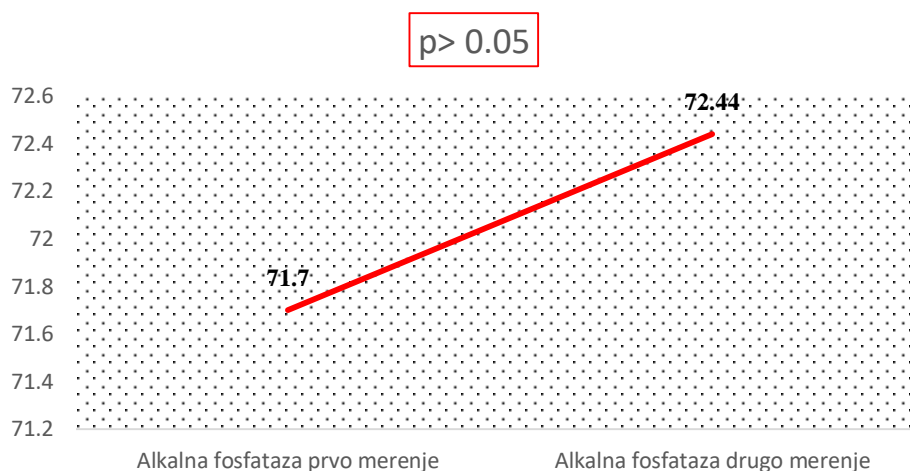
Od 14 ispitanica koje su pre terapije imale snižene vrednosti, dvoje je i dalje zadržalo snižen rezultat, dok je kod 12 došlo do poboljšanja i vrednost vitamina D je bila u granicama normalnog nalaza. Od ukupnog broja onih koje su na početku imale rezultat u referentnim vrednostima (36), kod jedne ispitanice je došlo do pada vitamina D, dok je kod ostalih 35 vrednost i dalje bila u referentnim okvirima. Promena u broju ispitanica kod kojih je vitamin D pre i nakon terapije pripadao referentnim vrednostima nije statistički značajna ($\chi^2=2,36$, $df=1$, $p=0,124$). Drugim rečima sličan je broj ispitanica koje su imale vitamin D u referentnim vrednostima pre i posle terapije (Tabela 31).

Tabela 32. Razlika u prosečnim vrednostima alkalne fosfataze pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|----------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|------------------------|----------------|--------|----|-------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| Alkalna fosfataza, prvo merenje | 50 | 34,00 | 98,00 | 71,70 | 15,34 | | | | | |
| Alkalna fosfataza, drugo merenje | 50 | 40,00 | 93,00 | 72,44 | 13,25 | -2,758 | 1,278 | -0,737 | 49 | 0,465 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 20. Razlika u prosečnim vrednostima alkalne fosfataze pre i nakon terapije TNFinhibitorima



p-statistička značajnost

Nije došlo do statistički značajne promene prosečnih vrednosti alkalne fosfataze pre i posle terapije TNF inhibitorima ($t=-0,737$, $df=49$, $p=0,465$). Statistička značajnost *t* testa zavisnih uzoraka ne prelazi graničnu vrednost od $p<0,05$. Ostavreni prosek alkalne fosfataze na prvom merenju iznosi $71,70\pm 15,34$, a na drugom $72,44\pm 13,25$ (Tabela 32) (Grafik 20).

Tabela 33. Distribucija referentnih vrednosti alkalne fosfataze pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|--------------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Snižena vrednost | 1 | 2,0 | 0 | 0 |
| Referentna vrednost (35- 104 U/l) | 49 | 98,0 | 50 | 100,0 |
| Povišena vrednost | 0 | 0,0 | 0 | 0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 34. Odnos referentnih vrednosti alkalne fosfataze pre i nakon terapije anti TNF inhibitorima

| | | Alkalna fosfataza, drugo merenje | | | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------|--------|
| | | Snižena vrednost | Referentna vrednost (35- 104 U/l) | Povišena vrednost | Total | |
| Alkalna fosfataza, prvo merenje | Snižena vrednost | Ukupno | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Referentna vrednost (35- 104 U/l) | Ukupno | 0 | 49 | 0 | 49 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Povišena vrednost | Ukupno | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | % | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| Total | Ukupno | 0 | 50 | 0 | 50 | |
| | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% | |

$$\chi^2=NA, df=NA, p=NA; \text{Likelihood Ratio}=NA, df=NA, p=NA$$

Klasifikovali smo prosečne vrednosti alkalne fosfataze u 3 grupe u zavisnosti da li ulaze u referentni okvir, tj. da li su vrednosti ispod ili iznad referentnih vrednosti. Na početku merenja 1 (2%) ispitanica imalo je snižen rezultat, 49 (98%) bilo je u referentnim vrednostima, dok nije bilo ispitanica sa povišenim vrednostima alkalne fosfataze. Na drugom merenju, sve ispitanice imale su vrednosti alkalne fosfataze u referentnim okvirima (Tabela 33, 34).

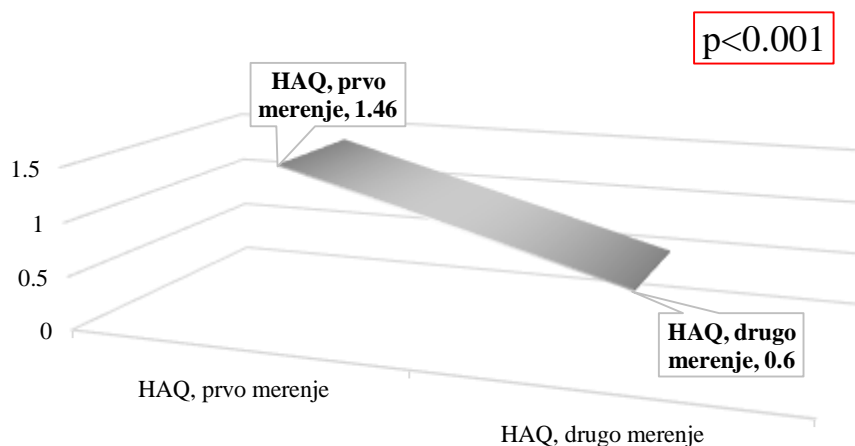
6.6 HAQ, VAS i DAS28 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

Tabela 35. Razlika u prosečnim vrednostima HAQ indexa pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-------------------------|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| HAQ index prvo merenje | 50 | 1,00 | 2,00 | 1,46 | 0,30 | | | | | |
| HAQ index drugo merenje | 50 | 0,13 | 1,50 | 0,60 | 0,33 | 0,789 | 0,934 | 23,947 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 21. Razlika u prosečnim vrednostima HAQ indexa pre i nakon terapije TNF inhibitorima



p-statistička značajnost

Da je došlo do statistički značajnih promena u vrednostima HAQ indeksa pokazuje t test za zavisne uzorke ($t=23,94$, $df=49$, $p=0,000$). Pre terapije TNF inhibitorima vrednosti HAQ indeksa iznosila je $1,46 \pm 0,30$, dok je nakon terapije vrednost ovog indeksa niža $0,60 \pm 0,33$ (Tabela 35) (Grafik21).

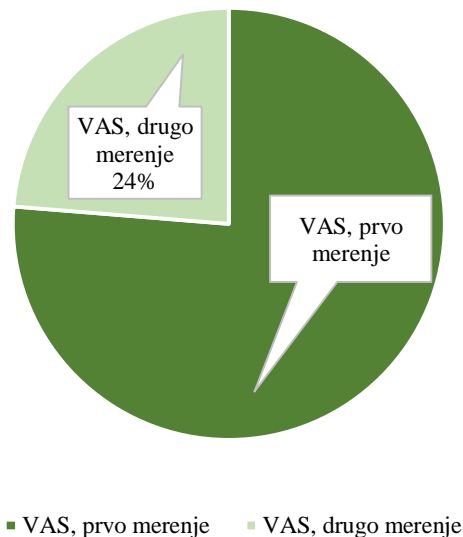
Tabela 36. Razlika u prosečnim vrednostima VAS-a pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|--------------------|----|-------|-------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| VAS, prvo merenje | 50 | 56,00 | 79,00 | 65,30 | 4,62 | | | | | |
| VAS, drugo merenje | 50 | 10,00 | 38,00 | 20,30 | 6,65 | 43,650 | 46,350 | 66,976 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 22. Razlika u prosečnim vrednostima VAS-a pre i nakon terapije TNF inhibitorima

$p < 0,001$



p-statistička značajnost

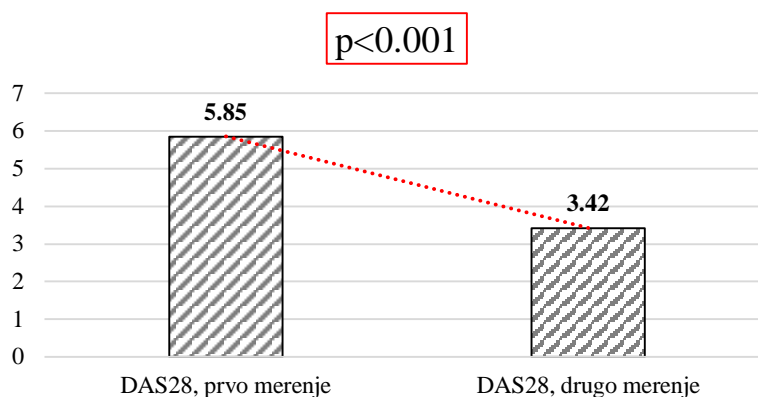
Ispitanice su na vizuelno analognoj skali za bol procenjivale intezitet bola. Teorijski raspon skale je od 0 do 100mm. Vrednost inteziteta bola iskazan preko VAS skale pre uvođenja terapije TNF inhibitorima bio je $65,30 \pm 4,62$, što je išlo u prilog intezivnom bolu. Nakon terapije, subjektivna procena VAS-a iznosila je $20,30 \pm 6,65$. Ova razlika je statistički značajna ($t=66,97$, $df=49$, $p=0,000$) tj. došlo je do statistički značajnog smanjenja bola (Tabela 36) (Grafik 22).

Tabela 37. Razlika u prosečnim vrednostima DAS28 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|----------------------|----|------|------|------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| DAS28, prvo merenje | 50 | 0,80 | 7,20 | 5,85 | 0,89 | | | | | |
| DAS28, drugo merenje | 50 | 2,89 | 4,10 | 3,42 | 0,33 | 2,162 | 2,686 | 18,581 | 49 | 0,000 |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Grafik 23. Razlika u prosečnim vrednostima DAS28 pre i nakon terapije TNF inhibitorima



p-statistička značajnost

Prosečna vrednost DAS28 pre terapije TNF inhibitorima iznosio je $5,85 \pm 0,89$, dok je nakon terapije prosečna vrednost za DAS28 iznosila $3,42 \pm 0,33$. Ova razlika u prosečnim vrednostima pre i posle terapije je statistički značajna ($t=18,58$, $df=49$, $p=0,000$) (Tabela 37) (Grafik 23).

Tabela 38. Distribucija rezultata DAS28 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | Prvo merenje | | Drugo merenje | |
|-----------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | Frekvencija | Procenat (%) | Frekvencija | Procenat (%) |
| Remisija (< 2,6) | 1 | 0 | 0 | 0,0 |
| Niska aktivnost (2,6-3,2) | 0 | 0,0 | 18 | 36,0 |
| Umerena aktivnost (3,2-5,1) | 1 | 2,0 | 32 | 64,0 |
| Visoka aktivnost (>5,1) | 49 | 98,0 | 0 | 0,0 |
| Total | 50 | 100,0 | 50 | 100,0 |

Tabela 39. Odnos rezultata DAS28 pre i nakon terapije TNF inhibitorima

| | | DAS28, drugo merenje | | | | Total | |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------|--------|
| | | Remisija (< 2,6) | Niska aktivnost (2,6-3,2) | Umerena aktivnost (3,2-5,1) | Visoka aktivnost (>5,1) | | |
| DAS28, prvo merenje | Remisija (<2,6) | Ukupno | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | % | 0,0% | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Niska aktivnost (2,6-3,2) | Ukupno | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | % | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| | Umerena aktivnost (3,2-5,1) | Ukupno | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | % | 0,0% | 100,0% | 0,0% | 0,0% | 100,0% |
| | Visoka aktivnost (>5,1) | Ukupno | 0 | 17 | 31 | 0 | 49 |
| | | % | 0,0% | 35,4% | 64,6% | 0,0% | 100,0% |
| Total | Ukupno | 0 | 18 | 32 | 0 | 50 | |
| | % | 0,0% | 36,0% | 64,0% | 0,0% | 100,0% | |

$\chi^2=2,34$, $df=2$, $p=0,309$; Likelihood Ratio=2,94, $df=2$, $p=0,230$

Pre primene biološke terapije, umerenu aktivnost bolesti je imala jedna ispitanica, dok je kod svih drugih 49 (98%) aktivnost bolesti bila visoka. Posle terapije TNF inhibitorima nije bilo ispitanica u remisiji, niti sa visokom aktivnošću bolesti. Najveći broj ispitanica imalo je umerenu aktivnost 32 (64%), dok je u 18 (36%) ostvarena niska aktivnost bolesti (Tabela 38).

Od 49 ispitanica sa visokom aktivnošću bolesti na početku merenja pre biloške terapije, njih 18 nakon terapije imalo je nisku aktivnost bolesti, a 31 umerenu aktivnost bolesti (Tabela 39).

6.7 Parametri mereni pre i nakon pojedinih TNF inhibitora

Nakon što smo ispitali da li se parametri osteodenzitometrije, vrednosti laboratorijskih parametara, HAQ, VAS i DAS28 statistički značajno razlikuju pre i posle terapije TNF inhibitorima, ispitali smo i da li se vrednosti razlikuju pre i posle terapije svakog TNF inhibitora ponaosob.

6.7.1 Parametri mereni pre i nakon terapije Etanerceptom

6.7.1.1 Osteodenzitometrija merena pre i nakon terapije Etanerceptom

Tabela 40. Razlika u prosečnim vrednostima osteodenzitometrije pre i nakon terapije Etanerceptom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|--|----|-------|-------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| T skor (SD) L1-L4, prvo merenje | 17 | -2,50 | -0,10 | -1,63 | 0,68 | -0,232 | 0,032 | -1,602 | 16 | 0,129 |
| T skor (SD) L1-L4, drugo merenje | 17 | -2,60 | -0,10 | -1,53 | 0,69 | | | | | |
| BMD (g/cm ²) L1-L4, prvo merenje | 17 | 0,82 | 1,12 | 0,96 | 0,09 | -0,040 | -0,003 | -2,479 | 16 | 0,025 |
| BMD (g/cm ²) L1-L4, drugo merenje | 17 | 0,81 | 1,17 | 0,98 | 0,10 | | | | | |
| T skor (SD) vrata butne kosti, prvo merenje | 17 | -2,40 | -0,10 | -1,39 | 0,67 | -0,180 | -0,008 | -2,315 | 16 | 0,034 |
| T skor (SD) vrata butne kosti, drugo merenje | 17 | -2,30 | 0,40 | -1,30 | 0,69 | | | | | |
| BMD (g/cm ²) vrata butne kosti, prvo merenje | 17 | 0,71 | 0,98 | 0,83 | 0,08 | -0,026 | 0,022 | -0,178 | 16 | 0,861 |
| BMD (g/cm ²) vrata butne kosti, drugo merenje | 17 | 0,72 | 1,03 | 0,83 | 0,08 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Ustanovljena je razlika u prosečnim vrednostima BMD (g/cm²) L1-L4 pre i nakon terapije Etanerceptom (0,96±0,09 vs. 0,98±0,10), (t=-2,47, df=16, p=0,025). Došlo je do promene, statistički značajne vrednosti T skora (SD) vrata butne kosti nakon primene Etanerceptom (t=-2,31, df=16, p=0,034). Vrednost T skora (SD) vrata butne kosti na početku merenja iznosila je -1,39±0,67, dok je na kraju merenja bila -1,30±0,69.

Vrednosti T skora (SD) L1-L4 i BMD (g/cm²) vrata butne kosti nisu statistički značajno različite nakon terapije Etanerceptom u odnosu na vrednosti pre terapije (Tabela 40).

6.7.1.2 Laboratorijski parametri mereni pre i nakon terapije Etanerceptom

Tabela 41. Razlika u prosečnim vrednostima laboratorijskih parametara pre i nakon terapije Etanerceptom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|--|----|--------|--------|--------|-------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| SE (mm/h), prvo merenje | 17 | 18,00 | 58,00 | 46,18 | 11,31 | 21,092 | 32,320 | 10,085 | 16 | 0,000 |
| SE (mm/h), drugo merenje | 17 | 2,00 | 30,00 | 19,47 | 7,26 | | | | | |
| CRP (mg/l), prvo merenje | 17 | 3,00 | 15,80 | 8,91 | 3,29 | 4,307 | 7,434 | 7,958 | 16 | 0,000 |
| CRP (mg/l), drugo merenje | 17 | 1,00 | 6,00 | 3,04 | 1,24 | | | | | |
| Jonizovani Ca u krvi, prvo merenje | 17 | 1,06 | 1,25 | 1,16 | 0,05 | 0,027 | 0,086 | 4,046 | 16 | 0,001 |
| Jonizovani Ca u krvi, drugo merenje | 17 | 1,03 | 1,18 | 1,10 | 0,04 | | | | | |
| Ukupni Ca u krvi, prvo merenje | 17 | 2,20 | 2,80 | 2,40 | 0,17 | 0,022 | 0,174 | 2,722 | 16 | 0,015 |
| Ukupni Ca u krvi, drugo merenje | 17 | 2,00 | 2,45 | 2,30 | 0,12 | | | | | |
| Fosfora, prvo merenje | 17 | 0,75 | 1,26 | 1,00 | 0,13 | -0,013 | 0,090 | 1,577 | 16 | 0,134 |
| Fosfora, drugo merenje | 17 | 0,80 | 1,20 | 0,97 | 0,09 | | | | | |
| Vitamin D u serumu, prvo merenje | 17 | 32,00 | 78,00 | 45,18 | 13,23 | -8,822 | 2,587 | -1,159 | 16 | 0,264 |
| Vitamin D u serumu, drugo merenje | 17 | 4,00 | 75,00 | 48,29 | 15,16 | | | | | |
| Alkalna fosfataza, prvo merenje | 17 | 49,00 | 92,00 | 74,47 | 13,41 | -3,267 | 0,679 | -1,391 | 16 | 0,183 |
| Alkalna fosfataza, drugo merenje | 17 | 54,00 | 93,00 | 75,76 | 12,47 | | | | | |
| P1NP, prvo merenje | 17 | 16,80 | 67,80 | 46,16 | 15,28 | -11,230 | -6,075 | -7,117 | 16 | 0,000 |
| P1NP, drugo merenje | 17 | 27,00 | 73,90 | 54,82 | 15,24 | | | | | |
| Beta crosslaps, prvo merenje | 17 | 480,00 | 851,00 | 618,71 | 87,87 | -83,090 | -30,910 | -4,631 | 16 | 0,000 |
| Beta crosslaps, drugo merenje | 17 | 562,00 | 901,00 | 675,71 | 79,70 | | | | | |
| Paratireoidni hormon, prvo merenje | 17 | 14,00 | 63,00 | 29,65 | 14,20 | -0,873 | 4,178 | 1,387 | 16 | 0,184 |
| Paratireoidni hormon, drugo merenje | 17 | 12,00 | 51,00 | 28,00 | 11,39 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Prosečna vrednost SE (mm/h) na prvom merenju iznosila je $46,18 \pm 11,31$, dok je na drugom ova vrednost pala na $19,47 \pm 7,26$. Postoji statistički značajna razlika između prosečne vrednosti SE (mm/h) na prvom i drugom merenju ($t=10,08$, $df=16$, $p=0,000$).

T-testom za uparene uzorke ispitali smo da li postoji razlika, statistički značajna, u vrednostima CRP (mg/l), pre i nakon terapije. Statistička značajnost ovog testa ispod je granične vrednosti od 0,05, te možemo zaključiti da je došlo do promene vrednosti pre i posle terapije ($t=7,95$, $df=16$, $p=0,000$). Prosečna vrednost CRP (mg/l) pre terapije iznosila je $8,91 \pm 3,29$, a posle $3,04 \pm 1,24$.

Došlo je do pada vrednosti jonizovanog Ca u krvi merenog pre i posle terapije ($t=4,04$, $df=16$, $p=0,000$). Prosečna vrednost ovog parametra pre terapije iznosila je $1,16 \pm 0,05$, a posle $1,10 \pm 0,04$.

Postoji statistički značajna razlika u ukupnom Ca u krvi merenog pre i posle terapije ($t=42,72$, $df=16$, $p=0,015$). Prosečna vrednost ovog parametra pre terapije iznosila je $2,40 \pm 0,17$, a posle $2,30 \pm 0,12$.

Vrednost koštanog biohemijskog markera P1NP statistički se značajno razlikuje pre i nakon terapije ($t=-7,11$, $df=16$, $p=0,000$). Prosečna vrednost pre terapije iznosila je $46,16 \pm 15,28$, dok je nakon terapije došlo do povećanja vrednosti P1NP na $54,82 \pm 15,24$.

Prosečna vrednost biohemijskog markera beta crosslaps merenog u dva vremenska intervala statistički se značajno razlikuje, pokazuje t test za zavisne uzorke ($t=-4,63$, $df=16$, $p=0,000$). Uvidom u prosečne vrednosti ovog markera pre ($618,71 \pm 87,87$) i posle ($675,71 \pm 79,70$) terapije, dolazimo do podatka da je došlo do statistički -značajnog povišenja vrednosti ovog markera.

Vrednosti fosfora, vitamina D, alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona nisu statistički značajno različite nakon terapije Etanerceptom u odnosu na vrednosti pre terapije (Tabela 41).

6.7.1.3 HAQ, VAS i DAS28 pre i nakon terapije Etanerceptom

Tabela 42. Razlika u prosečnim vrednostima HAQ, VAS, DAS28 pre i nakon terapije Etanerceptom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-------------------------|----|-------|-------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| HAQ index prvo merenje | 17 | 1,00 | 2,00 | 1,46 | 0,26 | 0,628 | 0,883 | 12,550 | 16 | 0,000 |
| HAQ index drugo merenje | 17 | 0,25 | 1,50 | 0,71 | 0,33 | | | | | |
| VAS, prvo merenje | 17 | 58,00 | 72,00 | 65,47 | 4,26 | 39,609 | 45,450 | 30,871 | 16 | 0,000 |
| VAS, drugo merenje | 17 | 12,00 | 38,00 | 22,94 | 7,67 | | | | | |
| DAS28, prvo merenje | 17 | 5,10 | 7,20 | 6,05 | 0,60 | 2,289 | 2,763 | 22,574 | 16 | 0,000 |
| DAS28, drugo merenje | 17 | 3,00 | 4,10 | 3,52 | 0,35 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Da je do statistički značajnih promena u vrednostima HAQ indeksa došlo pokazuje *t* test za zavisne uzorke ($t=12,55$, $df=16$, $p=0,000$). Pre terapije Etanerceptom vrednost HAQ indeksa iznosila je $1,46 \pm 0,26$, dok je nakon terapije vrednost ovog parametra niža $0,71 \pm 0,33$. Pre uvođenja Etanercepta, ispitanice su procenjivale intezitet bola na VAS skali, na $65,47 \pm 4,26$. Nakon terapije, subjektivna procena inteziteta bola VAS skalom iznosila je $22,94 \pm 7,67$. Ova razlika je statistički značajna ($t=30,87$, $df=16$, $p=0,000$). Prosečna vrednost DAS28 pre terapije Etanerceptom iznosio je $6,05 \pm 0,60$, dok je nakon terapije prosečna vrednost za DAS28 bila $3,52 \pm 0,35$. Ova razlika u prosečnim vrednostima pre i posle terapije je statistički značajna ($t=22,57$, $df=16$, $p=0,000$) (Tabela 42).

6.7.2 Parametri mereni pre i nakon terapije Adalimumabom

6.7.2.1 Osteodenzitometrija merena pre i nakon terapije Adalimumabom

Tabela 43. Razlika u prosečnim vrednostima osteodenzitometrije pre i nakon terapije Adalimumabom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---|----|-------|------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| T skor (SD) L1-L4, prvo merenje | 23 | -2,40 | 0,10 | -1,64 | 0,77 | -0,205 | -0,048 | -3,333 | 22 | 0,003 |
| T skor (SD) L1-L4, drugo merenje | 23 | -2,40 | 0,10 | -1,51 | 0,76 | | | | | |
| BMD (g/cm ²) L1-L4, prvo merenje | 23 | 0,78 | 1,19 | 0,97 | 0,10 | -0,024 | 0,029 | 0,209 | 22 | 0,836 |
| BMD (g/cm ²) L1-L4, drugo merenje | 23 | 0,80 | 1,20 | 0,97 | 0,09 | | | | | |
| T skor (SD) vrata butne kosti, prvo merenje | 23 | -2,40 | 0,80 | -1,24 | 0,99 | -0,182 | -0,044 | -3,380 | 22 | 0,003 |
| T skor (SD) vrata butne kosti, drugo merenje | 23 | -2,30 | 0,80 | -1,13 | 0,93 | | | | | |
| BMD (g/cm ²) vrata butne kosti, prvo merenje | 23 | 0,70 | 1,09 | 0,85 | 0,11 | -0,032 | 0,002 | -1,806 | 22 | 0,085 |
| BMD (g/cm ²) vrata butne kosti, drugo merenje | 23 | 0,71 | 1,07 | 0,86 | 0,10 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t-t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Došlo je do promene, statistički značajne, vrednosti T skora (SD) L1-L4 nakon primene Adalimumaba ($t=-3,33$, $df=22$, $p=0,003$). Vrednost T skora (SD) L1-L4 na početku merenja iznosila je $-1,64\pm 0,77$, dok je na kraju merenja bila $-1,51\pm 0,76$. I T skor (SD) vrata butne kosti statistički je značajno viši nakon terapije Adalimumabom ($t=-3,38$, $df=22$, $p=0,003$). Vrednost T skora (SD) vrata butne kosti na prvom merenju iznosila je $-1,24\pm 0,99$, dok je nakon terapije ta vrednost porasla na $-1,13\pm 0,93$.

Razlika pre i posle terapije ne postoji na BMD (g/cm²) L1-L4, kao ni na BMD (g/cm²) vrata butne kosti (Tabela43).

6.7.2.2 Laboratorijski parametri mereni pre i nakon terapije Adalimumabom

Tabela 44. Razlika u prosečnim vrednostima laboratorijskih parametara pre i nakon terapije Adalimumabom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|----------------------------------|----|--------|--------|--------|--------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| SE (mm/h), I merenje | 23 | 20,00 | 58,00 | 42,04 | 10,00 | 19,945 | 28,316 | 11,958 | 22 | 0,000 |
| SE (mm/h), II merenje | 23 | 11,00 | 31,00 | 17,91 | 4,69 | | | | | |
| CRP (mg/l), I merenje | 23 | 3,00 | 12,80 | 7,77 | 2,59 | 3,671 | 5,972 | 8,692 | 22 | 0,000 |
| CRP (mg/l), II merenje | 23 | 1,00 | 4,20 | 2,94 | 0,95 | | | | | |
| Jonizovani Ca u krvi, I merenje | 23 | 1,04 | 1,28 | 1,13 | 0,07 | 0,008 | 0,070 | 2,649 | 22 | 0,015 |
| Jonizovani Ca u krvi, II merenje | 23 | 1,00 | 1,20 | 1,09 | 0,05 | | | | | |
| Ukupni Ca u krvi, I merenje | 23 | 1,23 | 2,53 | 2,23 | 0,26 | -0,079 | 0,082 | 0,045 | 22 | 0,965 |
| Ukupni Ca u krvi, II merenje | 23 | 1,90 | 2,54 | 2,23 | 0,15 | | | | | |
| Fosfor, I merenje | 23 | 0,73 | 1,40 | 1,02 | 0,15 | -0,017 | 0,082 | 1,370 | 22 | 0,185 |
| Fosfor, II merenje | 23 | 0,80 | 1,30 | 0,99 | 0,11 | | | | | |
| Vitamin D u serumu, I merenje | 23 | 21,00 | 69,00 | 44,22 | 12,65 | -12,644 | -4,947 | -4,740 | 22 | 0,000 |
| Vitamin D u serumu, II merenje | 23 | 32,00 | 71,00 | 53,02 | 10,36 | | | | | |
| Alkalna fosfataza, I merenje | 23 | 34,00 | 87,00 | 65,91 | 16,42 | -5,679 | 0,896 | -1,509 | 22 | 0,146 |
| Alkalna fosfataza, II merenje | 23 | 40,00 | 87,00 | 68,30 | 14,46 | | | | | |
| P1NP, I merenje | 23 | 15,80 | 65,90 | 42,64 | 12,73 | -64,558 | 2,236 | -1,935 | 22 | 0,066 |
| P1NP, II merenje | 23 | 20,10 | 425,00 | 73,81 | 77,45 | | | | | |
| Beta crosslaps, I merenje | 23 | 396,00 | 798,50 | 596,28 | 95,06 | -73,930 | -15,339 | -3,160 | 22 | 0,005 |
| Beta crosslaps, II merenje | 23 | 308,00 | 821,00 | 640,92 | 108,08 | | | | | |
| Paratireoidni hormon, I merenje | 23 | 8,90 | 67,20 | 29,42 | 15,63 | -4,638 | 6,299 | 0,315 | 22 | 0,756 |
| Paratireoidni hormon, II merenje | 23 | 7,20 | 60,30 | 28,59 | 14,05 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Prosečna vrednost SE (mm/h) na prvom merenju iznosila je 42,04±10,00, dok je na drugom ova vrednost pala na 17,91±4,69. Postoji statistički značajna razlika između prosečne vrednosti SE (mm/h) na prvom i drugom merenju (t=11,95, df=22, p=0,000), pokazuje t test za zavisne

uzorke. Došlo je do promene vrednosti pre i posle terapije Adalimumabom CRP-a ($t=8,69$, $df=22$, $p=0,000$). Prosečna vrednost CRP (mg/l) pre terapije iznosila je $7,77\pm 2,59$, a posle $2,94\pm 0,95$. Zabeležen je pad vrednosti Jonizovani Ca u krvi merenog pre i posle terapije Adalimumabom ($t=2,64$, $df=22$, $p=0,015$). Prosečna vrednost ovog parametra pre terapije iznosila je $1,13\pm 0,07$, a posle $1,09\pm 0,05$. Pre terapije Adalimumabom vrednosti vitamina D iznosile su $44,22\pm 12,65$, dok je nakon terapije vrednost ovog parametra viša $53,02\pm 10,36$, ($t=4,74$, $df=22$, $p=0,000$). Prosečna vrednost biohemijskog markera beta crosslaps merenog u dva vremenska intervala statistički se značajno razlikuje pokazuje t test za zavisne uzorke ($t=-3,16$, $df=22$, $p=0,005$). Uvidom u prosečne vrednosti ovog markera pre ($596,28\pm 95,06$) i posle ($640,92\pm 108,08$) terapije dolazimo do podatka da je došlo do statistički značajnog povišenja vrednosti ovog markera.

Vrednosti ukupnog Ca u krvi, fosfora, alkalne fosfataze, P1NP i paratireoidnog hormona nisu statistički značajno različite nakon primene Adalimumabom u odnosu na vrednosti pre terapije (Tabela 44).

6.7.2.3 HAQ, VAS i DAS28 pre i nakon terapije Adalimumabom

Tabela 45. Razlika u prosečnim vrednostima HAQ, VAS, DAS28 pre i nakon terapije Adalimumabom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|-------------------------|----|-------|-------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| HAQ index prvo merenje | 23 | 1,00 | 2,00 | 1,49 | 0,32 | 0,777 | 0,984 | 17,609 | 22 | 0,000 |
| HAQ index drugo merenje | 23 | 0,25 | 1,50 | 0,61 | 0,33 | | | | | |
| VAS, prvo merenje | 23 | 57,00 | 71,00 | 65,74 | 4,18 | 44,939 | 48,365 | 56,481 | 22 | 0,000 |
| VAS, drugo merenje | 23 | 11,00 | 28,00 | 19,09 | 5,44 | | | | | |
| DAS28, prvo merenje | 23 | 0,80 | 7,20 | 5,69 | 1,16 | 1,724 | 2,818 | 8,609 | 22 | 0,000 |
| DAS28, drugo merenje | 23 | 2,89 | 4,01 | 3,42 | 0,35 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Došlo je do statistički značajnih promena u vrednostima HAQ indeksa ($t=17,60$, $df=22$, $p=0,000$). Pre terapije Adalimumabom vrednost HAQ indeksa iznosila je $1,49\pm 0,32$, dok je nakon terapije vrednost ovog parametra niža $0,61\pm 0,33$. Pre uvođenja Adalimumaba, ispitanice su procenjivale intezitet bola na VAS skali na $65,74\pm 4,18$. Nakon terapije, subjektivna procena inteziteta bola VAS skalom iznosila je $19,09\pm 5,44$. Ova razlika je statistički značajna ($t=56,48$, $df=22$, $p=0,000$). Prosečna vrednost DAS28 pre terapije Adalimumabom iznosila je $5,69\pm 1,16$, dok je nakon terapije prosečna vrednost za DAS28 iznosila $3,42\pm 0,35$. Ova razlika u prosečnim vrednostima pre i posle terapije je statistički značajna ($t=8,60$, $df=22$, $p=0,000$) (Tabela 45).

6.7.3 Parametri mereni pre i nakon terapije Golimumabom

6.7.3.1 Osteodenzitometrija merena pre i nakon terapije Golimumabom

Tabela 46. Razlika u prosečnim vrednostima osteodenzitometrije pre i nakon terapije Golimumabom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|---|---|-------|-------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|-------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| T skor (SD) L1-L4, prvo merenje | 9 | -2,50 | -0,50 | -1,54 | 0,67 | -0,337 | 0,070 | -1,512 | 8 | 0,169 |
| T skor (SD) L1-L4, drugo merenje | 9 | -2,30 | -0,40 | -1,41 | 0,71 | | | | | |
| BMD (g/cm ²) L1-L4, prvo merenje | 9 | 0,78 | 1,13 | 0,98 | 0,09 | -0,072 | 0,012 | -1,672 | 8 | 0,133 |
| BMD (g/cm ²) L1-L4, drugo merenje | 9 | 0,75 | 1,13 | 1,01 | 0,12 | | | | | |
| T skor (SD) vrata butne kosti, prvo merenje | 9 | -2,40 | 0,70 | -1,19 | 0,89 | -0,636 | 0,080 | -1,789 | 8 | 0,111 |
| T skor (SD) vrata butne kosti, drugo merenje | 9 | -2,20 | 0,60 | -0,91 | 0,78 | | | | | |
| BMD (g/cm ²) vrata butne kosti, prvo merenje | 9 | 0,75 | 0,99 | 0,88 | 0,07 | -0,029 | 0,019 | -0,448 | 8 | 0,666 |
| BMD (g/cm ²) vrata butne kosti, drugo merenje | 9 | 0,77 | 0,96 | 0,89 | 0,06 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Mereni T skor i BMD na kičmi i kuku nisu statistički značajno različiti nakon terapije Golimumabom, pokazuje t test za zavisne uzorke. Statistička značajnost ovog testa nije prešla prag statističke značajnosti od $p < 0,05$ (Tabela 46).

6.7.3.2 Laboratorijski parametri mereni pre i nakon terapije Golimumabom

Tabela 47. Razlika u prosečnim vrednostima laboratorijskih parametara pre i nakon terapije Golimumabom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|----------------------------------|---|--------|--------|--------|-------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| SE (mm/h), I merenje | 9 | 32,00 | 65,00 | 42,67 | 10,11 | 18,993 | 31,230 | 9,464 | 8 | 0,000 |
| SE (mm/h), II merenje | 9 | 8,00 | 25,00 | 17,56 | 5,25 | | | | | |
| CRP (mg/l), I merenje | 9 | 5,30 | 23,80 | 9,18 | 5,65 | 2,699 | 9,657 | 4,095 | 8 | 0,003 |
| CRP (mg/l), II merenje | 9 | 1,00 | 6,00 | 3,00 | 1,50 | | | | | |
| Jonizovani Ca u krvi, I merenje | 9 | 1,10 | 1,27 | 1,17 | 0,06 | -0,004 | 0,122 | 2,165 | 8 | 0,062 |
| Jonizovani Ca u krvi, II merenje | 9 | 1,05 | 1,25 | 1,11 | 0,07 | | | | | |
| Ukupni Ca u krvi, I merenje | 9 | 2,26 | 2,80 | 2,42 | 0,16 | -0,042 | 0,591 | 2,000 | 8 | 0,081 |
| Ukupni Ca u krvi, II merenje | 9 | 1,05 | 2,50 | 2,15 | 0,43 | | | | | |
| Fosfor, I merenje | 9 | 0,89 | 1,50 | 1,08 | 0,18 | 0,006 | 0,109 | 2,585 | 8 | 0,032 |
| Fosfor, II merenje | 9 | 0,90 | 1,30 | 1,02 | 0,12 | | | | | |
| Vitamin D u serumu, I merenje | 9 | 28,00 | 67,00 | 45,22 | 14,16 | -11,339 | -0,661 | -2,591 | 8 | 0,032 |
| Vitamin D u serumu, II merenje | 9 | 41,00 | 65,00 | 51,22 | 9,28 | | | | | |
| Alkalna fosfataza, I merenje | 9 | 62,00 | 98,00 | 79,78 | 11,53 | -3,545 | 9,545 | 1,057 | 8 | 0,321 |
| Alkalna fosfataza, II merenje | 9 | 58,00 | 88,00 | 76,78 | 9,73 | | | | | |
| P1NP, I merenje | 9 | 30,80 | 66,70 | 44,67 | 13,91 | -19,615 | -9,571 | -6,701 | 8 | 0,000 |
| P1NP, II merenje | 9 | 42,00 | 73,20 | 59,27 | 10,91 | | | | | |
| Beta crosslaps, I merenje | 9 | 487,00 | 624,40 | 575,14 | 40,11 | -52,990 | -3,876 | -2,670 | 8 | 0,028 |
| Beta crosslaps, II merenje | 9 | 541,00 | 642,80 | 603,58 | 31,81 | | | | | |
| Paratireoidni hormon, I merenje | 9 | 11,00 | 58,00 | 31,11 | 17,41 | -3,715 | 15,493 | 1,414 | 8 | 0,195 |
| Paratireoidni hormon, II merenje | 9 | 11,00 | 38,00 | 25,22 | 10,51 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-*t* test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Prosečna vrednost SE (mm/h) na prvom merenju iznosila je $42,67 \pm 10,11$, dok je na drugom ova vrednost pala na $17,56 \pm 5,25$. Ova razlika je statistički značajno drugačija ($t=9,46$, $df=8$, $p=0,000$). Došlo je i do statistički značajnog pada u vrednosti CRP-a nakon terapije Golimumabom sa $9,18 \pm 5,65$ na $3,00 \pm 1,50$, ($t=4,09$, $df=8$, $p=0,003$). Prosečne vrednosti fosfora pre i nakon terapije statistički se značajno razlikuju ($t=2,58$, $df=8$, $p=0,032$). Došlo je do pada vrednosti ovog parametra ($1,08 \pm 0,18$ vs. $1,02 \pm 0,12$). Da je do statistički značajnih promena u vrednostima vitamina D došlo pokazuje t test za zavisne uzorke ($t=-2,59$, $df=8$, $p=0,032$). Pre terapije vrednosti vitamina D iznosile su $45,22 \pm 14,16$, dok je nakon terapije vrednost ovog parametra viša $51,22 \pm 9,28$. Vrednost koštanog biohemijskog markera PINP statistički se značajno razlikuje pre i nakon terapije Golimumabom ($t=-6,70$, $df=8$, $p=0,000$). Prosečna vrednost pre terapije iznosila je $44,67 \pm 13,91$, dok je nakon terapije došlo do povećanja vrednosti PINP na $59,27 \pm 10,91$. I vrednost beta crosslapsa je statistički značajno viša nakon terapije Golimumabom ($t=-2,67$, $df=8$, $p=0,028$). Pre terapije vrednost ovog markera iznosila je $575,14 \pm 40,11$, a nakon terapije $603,58 \pm 31,81$.

Vrednosti jonizovanog Ca u krvi, ukupnog Ca u krvi, alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona nisu statistički značajno različite nakon primene Golimumabom u odnosu na vrednosti pre terapije (Tabela 47).

6.7.3.3 HAQ, VAS i DAS28 pre i nakon terapije Golimumabom

Tabela 48. Razlika u prosečnim vrednostima HAQ, VAS, DAS28 pre i nakon terapije Golimumabom

| | N | Min | Max | M | SD | 95% Interval poverenja | | t | df | p |
|----------------------|---|-------|-------|-------|------|------------------------|----------------|--------|----|--------------|
| | | | | | | Donja granica | Gornja granica | | | |
| HAQ index I merenje | 9 | 1,00 | 1,50 | 1,33 | 0,25 | 0,791 | 1,181 | 11,672 | 8 | 0,000 |
| HAQ index II merenje | 9 | 0,13 | 0,50 | 0,35 | 0,15 | | | | | |
| VAS, I merenje | 9 | 56,00 | 68,00 | 62,33 | 3,54 | 42,855 | 47,367 | 46,119 | 8 | 0,000 |
| VAS, II merenje | 9 | 10,00 | 24,00 | 17,22 | 5,24 | | | | | |
| DAS28, I merenje | 9 | 5,20 | 6,10 | 5,73 | 0,30 | 2,215 | 2,787 | 20,154 | 8 | 0,000 |
| DAS28, II merenje | 9 | 3,00 | 3,40 | 3,23 | 0,16 | | | | | |

N-broj ispitanika; *Min*-minimalna vrednost na uzorku; *Max*-maksimalna vrednost na uzorku; *M* - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; *t*-t test za zavisne uzorke; *df*-stepeni slobode; *p*-statistička značajnost;

Došlo je do statistički značajnih promena u vrednostima HAQ indeksa ($t=11,67$, $df=8$, $p=0,000$). Pre terapije Golimumabom vrednosti HAQ indeksa iznosila je $1,33\pm 0,25$, dok je nakon terapije vrednost ovog parametra niža $0,35\pm 0,15$. Pre uvođenja Golimumaba, ispitanice su procenile intezitet bola na VAS skali na $62,33\pm 3,54$. Nakon terapije, subjektivna procena inteziteta bola VAS skalom iznosila je $24,00\pm 17,22$. Ova razlika je statistički značajna ($t=46,11$, $df=8$, $p=0,000$). Prosečna vrednost DAS28 pre terapije Golimumabom iznosila je $5,73\pm 0,30$, dok je nakon terapije prosečna vrednost za DAS28 iznosila $3,23\pm 0,16$. Ova razlika u prosečnim vrednostima pre i posle terapije je statistički značajna ($t=20,15$, $df=8$, $p=0,000$) (Tabela48).

6.8 Uticaj sociodemografije, podataka o bolesti i rizikofaktora na vrednosti P1NP i beta crosslaps

Već smo utvrdili razlike u vrednostima P1NP i beta crosslapsa pre i posle terapije TNF inhibitorima. Takođe, ispitali smo da li je došlo do promene, statistički značajne, u vrednostima biohemijskih markera P1NP i beta crosslapsa, ali za svaki TNF inhibitor ponaosob.

Sada je naš cilj da ispitamo da li je na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa uticale sociodemografske varijable, bitni podaci o bolesti i pojedini rizikofaktori. Za testiranje ovog nalaza koristili smo Kombinovanu analizu varijanse (SPANOVA). Dakle, umesto da ispitamo da li nezavisne varijable utiču na zavisnu, naš cilj je bio da utvrdimo da li nezavisne varijable utiču na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa.

Tabela 49. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem starosti

| | Starost | | | | | |
|----------------------------|----------|-------|-----------|---------|-------|-----------|
| | 44 do 50 | | | 51 - 58 | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, prvo merenje | 42,17 | 12,92 | 30,03% | 45,06 | 14,36 | 26,81% |
| P1NP, drugo merenje | 54,83 | 11,81 | | 57,14 | 14,41 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 579,50 | 82,12 | 10,50% | 610,33 | 86,94 | 6,66% |
| Beta crosslaps, II merenje | 640,39 | 99,00 | | 651,02 | 85,48 | |

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 50. Uticaj starosti na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,852 | 8,341 | 0,006 | 0,148 |
| Beta crosslaps | 0,720 | 18,643 | 0,000 | 0,280 |

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Ispitali smo da li starost ima uticaja na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa. Uticaj starosti je potvrđen na biohemijskom markeru P1NP (Vilkosv lambda=0,85, F=8,34, p=0,006) i na beta crosslapsu (Vilkosv lambda=0,72, F=18,64, p=0,000). Veći je procenat rasta P1NP u grupi mlađih žena (30%) nego u grupi žena starijih od 50 godina (26,8%). Ista je situacija i sa beta crosslapsom, veći je procenat rasta u grupi žena do 50 godina (10,5%) u odnosu na one starije od 50 godina (6,6%) (Tabela 49 i 50).

Tabela 51. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem BMI

| | BMI | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|-------|-----------|-----------------------|--------|-----------|
| | Idealna masa (18,5 - 24,9) | | | Prekomerna masa (25+) | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP,prvo merenje | 41,10 | 13,75 | 38,03% | 45,48 | 13,70 | 22,90% |
| P1NP,drugo merenje | 56,73 | 13,43 | | 55,93 | 13,52 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 608,64 | 85,34 | 8,44% | 592,01 | 86,46 | 7,98% |
| Beta crosslaps, II merenje | 660,03 | 66,80 | | 639,30 | 101,39 | |

M - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 52. Uticaj BMI na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|--------------|----------|
| P1NP | 0,834 | 9,564 | 0,003 | 0,166 |
| Beta crosslaps | 0,772 | 14,161 | 0,000 | 0,228 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

BMI ima uticaja na promenu vrednosti P1NP (Vilkosv lambda=0,83, F=9,56, p=0,003) i beta crosslapsa (Vilkosv lambda=0,77, F=14,16, p=0,000). U svrhu ispitivanja uticaja BMI, ovaj indeks podeljen je u kategorije od 18,5 do 24,9 (normalna telesna masa) i preko 25 (prekomerna telesna masa). Razlog podele na dve kategorije je mali broj ispitanica u svakoj od šest kategorija ponaosob. Veći je procenat rasta P1NP u grupi žena sa idealnom telesnom masom (38%) nego u grupi žena sa prekomernom telesnom masom (22,9%). Ista je situacija i sa beta crosslapsom, veći je procenat rasta u grupi žena sa idealnom telesnom masom (8,4%) u odnosu na žene sa prekomernom telesnom masom (7,9%) (Tabela 51 i 52).

Tabela 53. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem dužine trajanja RA

| | Dužina trajanja reumatoidnog artritisa | | | | | |
|----------------------------|--|-------|-----------|--------------|-------|-----------|
| | 1god.-5 god. | | | 5 god.-10god | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, prvo merenje | 43,77 | 13,17 | 29,62% | 44,59 | 17,43 | 19,90% |
| P1NP, drugo merenje | 56,74 | 11,86 | | 53,47 | 20,33 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 602,37 | 86,13 | 8,17% | 575,05 | 84,12 | 8,02% |
| Beta crosslaps, II merenje | 651,63 | 93,00 | | 621,23 | 74,34 | |

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 54. Uticaj dužine trajanja RA na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|--------------|----------|
| P1NP | 0,510 | 46,045 | 0,000 | ,490 |
| Beta crosslaps | 0,740 | 16,823 | 0,000 | 0,266 |

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Dužina trajanja reumatoidnog artritisa ima uticaja na promenu vrednosti P1NP (Vilkosv lambda=0,51, F=46,04, p=0,000) i beta crosslapsa (Vilkosv lambda=0,74, F=16,82, p=0,000). Veći je procenat rasta P1NP u grupi žena sa kraćim trajanjem RA (29,6%) nego u grupi žena sa dužim trajanjem RA (19,9%). Procenat rasta beta crosslapsa sličan je kod žena koje boluju od RA do 5 godina (8,17%) i kod žena koje boluju od 5 do 10 godina (8,02%) (Tabela 53, 54).

Tabela 55. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem metotrexata

| | Dužina primene metotreksata | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------|-------|-----------|-----------------|-------|-----------|
| | 1 god.- 5 god. | | | 5 god.- 10 god. | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, prvo merenje | 43,29 | 12,96 | 29,80% | 46,68 | 17,47 | 20,50% |
| P1NP, drugo merenje | 56,21 | 11,49 | | 56,25 | 20,77 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 602,69 | 87,18 | 8,28% | 576,60 | 78,83 | 7,54% |
| Beta crosslaps, II merenje | 652,62 | 93,93 | | 620,09 | 69,62 | |

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 56. Uticaj primene metotrexata na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,948 | 2,629 | 0,111 | 0,052 |
| Beta crosslaps | 0,761 | 15,068 | 0,000 | 0,239 |

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Kombinovanu analizu varijanse koristili smo da ispitamo da li dužina trajanja metotreksata utiče na promenu vrednosti biohemijskog markera P1NP i beta crosslapsa. Uticaj ove varijable nije potvrđen na marker P1NP, ali jeste na marker beta crosslaps (Vilkosv lambda=0,76, F=15,06,

$p=0,000$). Procenat rasta beta crosslapsa u grupi žena koje primaju metotreksat do 5 godina je 8,28%, a u grupi žena koje primaju metotreksat od 5 do 10 godina beta crosslaps je porastao za 7,54% (Tabela 55, 56).

Tabela 57. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem vrste TNF inhibitora

| | Primena biološkog leka | | | | | | | | |
|----------------------------|------------------------|-------|-----------|--------------------|--------|-----------|--------------------|-------|-----------|
| | Etanercept – Enbrel | | | Adalimumab- Humira | | | Golimumab- Simponi | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, I merenje | 46,16 | 15,28 | 18,70% | 42,64 | 12,73 | 34,00% | 44,67 | 13,91 | 32,60% |
| P1NP, II merenje | 54,82 | 15,24 | | 57,18 | 12,18 | | 59,27 | 10,91 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 618,71 | 87,87 | | 596,28 | 95,06 | | 575,14 | 40,11 | |
| | | | 9,21% | | | 7,48% | | | 4,94% |
| Beta crosslaps, II merenje | 675,71 | 79,70 | | 640,92 | 108,08 | | 603,58 | 31,81 | |

M - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 58. Uticaj vrste TNF inhibitora na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|---------|--------------|----------|
| P1NP | 0,684 | 21,227 | 0,000 | 0,316 |
| Beta crosslaps | 0,237 | 148,375 | 0,000 | 0,763 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Nakon što smo ispitali kako se ponašaju P1NP i beta crosslaps u grupi ispitanica koje primaju TNF inhibitore: Etanercept, Adalimumab i Golimumab, naš cilj je bio da ispitamo i da li ovi biološki lekovi imaju direktan uticaj na promenu vrednosti biohemijskih markera. Zabeležen je statistički značajan uticaj leka na P1NP (Vilkosv lambda=0,68, F=21,22, $p=0,000$). Procenat rasta P1NP pod uticajem Etanercepta iznosi 18,7%, pod uticajem Adalimumaba 34% i pod uticajem Golimumaba 32,6%. Vrsta leka utiče i na beta crosslaps (Vilkosv lambda=0,23, F=148,37, $p=0,000$). Procenat rasta ovog markera pod uticajem Etanercepta iznosi 9,21%, pod uticajem Adalimumaba 7,48% i pod uticajem Golimumaba 4,94% (Tabela 57, 58).

Tabela 59. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem rane menopauze

| | Rana menopauza (pre 45 godine) | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|--------|-----------|--------|-------|-----------|
| | Da | | | Ne | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, I merenje | 39,94 | 10,53 | 34,50% | 44,89 | 14,37 | 26,60% |
| P1NP, II merenje | 53,73 | 9,15 | | 56,84 | 14,24 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 570,60 | 102,61 | 8,80% | 604,85 | 80,79 | 8,00% |
| Beta crosslaps, II merenje | 620,78 | 128,89 | | 653,26 | 78,70 | |

M - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 60. Uticaj rane menopauze na promenu vrednosti P1NP i beta crosslaps

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,792 | 12,607 | 0,001 | 0,208 |
| Beta crosslaps | 0,837 | 9,326 | 0,004 | 0,163 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Kombinovanu analizu varijanse koristili smo da ispitamo da li rana menopauza utiče na promenu vrednosti biohemijskog markera P1NP i beta crosslapsa. Uticaj ove varijable potvrđen je na markeru P1NP (Vilkosv lambda=0,79, F=12,60, p=0,000), kao i na markeru beta crosslapsu (Vilkosv lambda=0,83, F=9,32, p=0,004). Procenat rasta P1NP kod žena koje su ušle u ranu menopauzu iznosi 34,5%, a kod žena koje nisu 26,6%. Procenat rasta ovog markera kod žena koje su ušle rano u menopauzu iznosi 8,8%, a kod žena koje nisu 8% (Tabela 59, 60).

Tabela 61. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem dužine trajanja menopauze

| | Dužina trajanja menopauze | | | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|-----------|-------|-------|-----------|--------|-------|
| | do 2 god. | | | do 3 god. | | | do 4 god. | | | do 5 god. | | |
| | M | SD | % pr. | M | SD | % pr. | M | SD | % pr. | M | SD | % pr. |
| P1NP, I mer. | 43,95 | 12,88 | 29,8% | 45,89 | 17,24 | 23,7% | 42,50 | 13,34 | 29,8% | 42,83 | 12,83 | 28,4% |
| P1NP, II mer. | 57,07 | 11,98 | | 56,79 | 15,15 | | 55,20 | 14,24 | | 55,01 | 14,54 | |
| Beta crosslaps I mer. | 598,81 | 68,70 | 7,98% | 618,16 | 91,08 | 10,2% | 565,64 | 43,90 | 9,53% | 604,70 | 130,84 | 4,57% |
| Beta crosslaps II mer. | 646,63 | 55,35 | | 681,61 | 93,67 | | 619,59 | 37,07 | | 632,38 | 154,39 | |

M - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija; % pr. - % promene

Tabela 62. Uticaj dužine menopauze na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,849 | 8,187 | 0,006 | 0,151 |
| Beta crosslaps | 0,775 | 13,319 | 0,001 | 0,225 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Naš cilj je bio da ispitamo da li dužina trajanja menopauze ima direktnog uticaja na promenu vrednosti biohemijskih markera. Zabeležen je statistički značajan uticaj dužine menopauze na vrednosti P1NP (Vilkosv lambda=0,84, F=8,18, p=0,006), kao i na beta crosslaps (Vilkosv lambda=0,77, F=13,31, p=0,001). Procenat rasta P1NP kod žena kod kojih menopauza traje do 2 godine iznosi 29,85, do 3 godine: 23,7%, do 4 godine: 29,8% i do 5 godina: 28,4%. Procenat rasta P1NP kod žena kod kojih menopauza traje do 2 godine iznosi 29,85%, do 3 godine: 23,7%, do 4 godine: 29,8% i do 5 godina: 28,4%. Procenat rasta beta crosslapsa kod žena kod kojih menopauza traje do 2 godine iznosi 7,98%, do 3 godine: 10,2%, do 4 godine: 9,53% i do 5 godina: 4,57% (Tabela 61, 62).

Tabela 63. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem pušačkog statusa

| | Pušački status | | | | | |
|----------------------------|----------------|-------|--------|---------|-------|--------|
| | Pušač | | | Nepušač | | |
| | M | SD | % pr. | M | SD | % pr. |
| P1NP, I merenje | 44,33 | 14,29 | 27,50% | 43,40 | 13,36 | 28,70% |
| P1NP, II merenje | 56,53 | 13,62 | | 55,85 | 13,33 | |
| Beta crosslaps, Imerenje | 584,31 | 73,07 | 7,75% | 614,06 | 97,44 | 8,60% |
| Beta crosslaps, II merenje | 629,63 | 83,01 | | 666,88 | 96,08 | |

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija; % pr. - % promene

Tabela 64. Uticaj pušačkog statusa na promenu vrednosti P1NP i beta crosslaps

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,864 | 7,580 | 0,008 | 0,136 |
| Beta crosslaps | 0,752 | 15,826 | 0,000 | 0,248 |

F - SPANOVA; p - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Pušački status ima uticaja na promenu vrednosti P1NP (Vilkosv lambda=0,86, F=7,58, p=0,008) i beta crosslapsa (Vilkosv lambda=0,75, F=15,82, p=0,000). Veći je procenat rasta P1NP u grupi žena nepušača (28,7%) nego u grupi žena pušača (27,5%). Procenat rasta beta crosslapsa kod žena pušača iznosi 7,75%, a kod žena nepušača 8,60% (Tabela 63 i 64).

Tabela 65. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem fizičke aktivnosti

| | Fizička aktivnost manja od 30 minuta dnevno | | | | | |
|----------------------------|---|--------|-----------|--------|-------|-----------|
| | Da | | | Ne | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, I merenje | 45,87 | 13,56 | 24,60% | 42,80 | 13,93 | 30,11% |
| P1NP, II merenje | 57,16 | 13,99 | | 55,68 | 13,18 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 636,55 | 104,32 | 6,59% | 576,31 | 65,23 | 9,12% |
| Beta crosslaps, II merenje | 678,50 | 101,25 | | 628,92 | 79,70 | |

M - aritmetička sredina; SD-standardna devijacija;

Tabela 66. Uticaj fizičke aktivnosti na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,848 | 8,575 | 0,005 | 0,152 |
| Beta crosslaps | 0,783 | 13,300 | 0,001 | 0,217 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Fizička aktivnost ima uticaja na promenu vrednosti P1NP (Vilkosv lambda=0,84, F=8,57, p=0,005) i beta crosslapsa (Vilkosv lambda=0,78, F=13,30, p=0,001). Veći je procenat rasta P1NP u grupi žena koje imaju fizičku aktivnost dužu od 30 minuta dnevno (30,11%) nego u grupi žena sa manjom fizičkom aktivnošću (24,6%). Veći je i procenat rasta beta crosslapsa u grupi žena koje imaju fizičku aktivnost dužu od 30 minuta dnevno (9,12%) nego u grupi žena sa manjom fizičkom aktivnošću (6,59%) (Tabela 65,66).

Tabela 67. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa kod pozitivne porodične anamneze

| | Osteoporoza kod roditelja | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|--------|-----------|--------|-------|-----------|
| | Da | | | Ne | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, I merenje | 41,62 | 14,32 | 33,50% | 45,30 | 13,42 | 24,90% |
| P1NP, II merenje | 55,58 | 15,08 | | 56,60 | 12,42 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 592,26 | 89,45 | 10,18% | 601,51 | 84,40 | 6,93% |
| Beta crosslaps, II merenje | 652,57 | 114,92 | | 643,21 | 73,20 | |

M - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 68. Uticaj pozitivne porodične anamneze na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,844 | 8,866 | 0,005 | 0,156 |
| Beta crosslaps | 0,719 | 18,748 | 0,000 | 0,281 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Positivna porodična anamneza ima uticaja na P1NP (Vilkosv lambda=0,84, F=8,86, p=0,005) i na beta crosslaps biohemijske markere (Vilkosv lambda=0,71, F=18,74, p=0,000). Veći je procenat rasta P1NP kod žena čiji roditelji boluju od osteoporoze (33,5%) u odnosu na žene čiji roditelji ne boluju od osteoporoze (24,9%). Vrednost beta crosslapsa je porastao za 10,18% u grupi žena čiji roditelji imaju osteoporozu, a 6,93% je ovaj marker porastao u grupi žena čiji roditelji nemaju osteoporozu (Tabela 67, 68).

Tabela 69. Procenat promene P1NP i beta crosslapsa pod uticajem ranijih preloma

| | Raniji prelom kosti | | | | | |
|----------------------------|---------------------|--------|-----------|--------|-------|-----------|
| | Da | | | Ne | | |
| | M | SD | % promene | M | SD | % promene |
| P1NP, I merenje | 40,76 | 13,58 | 31,00% | 44,50 | 13,85 | 27,50% |
| P1NP, II merenje | 53,43 | 17,45 | | 56,75 | 12,62 | |
| Beta crosslaps, I merenje | 534,38 | 75,49 | 11,20% | 610,11 | 82,68 | 7,64% |
| Beta crosslaps, II merenje | 594,35 | 123,05 | | 656,75 | 80,75 | |

M - aritmetička sredina; *SD*-standardna devijacija;

Tabela 70. Uticaj ranijih preloma na promenu vrednosti P1NP i beta crosslapsa

| | Wilks' Lambda | F | p | η^2 |
|----------------|---------------|--------|-------|----------|
| P1NP | 0,453 | 57,92 | 0,000 | 0,547 |
| Beta crosslaps | 0,723 | 18,398 | 0,000 | 0,277 |

F - SPANOVA; *p* - statistička značajnost; η^2 - kvadrirana Eta;

Raniji prelomi takođe utiču na promenu vrednosti P1NP (Vilkosv lambda=0,45, F=57,92, p=0,000) i beta crosslapsa (Vilkosv lambda=0,72, F=18,39, p=0,000). Procenat rasta P1NP markera u grupi žena sa ranijim prelomima iznosi 31%, a u grupi žena bez preloma 27,5%. Beta crosslaps je porastao za 11,2% u grupi žena sa prelomom, a za 7,64% u grupi žena bez preloma (Tabela 69, 70).

7. DISKUSIJA

Reumatoidni artritis (RA) je hronično inflamatorno oboljenje sinovije koji se pre svega manifestuje destruktivnim promenama na perifernim zglobovima, ali dovodi i do pojave različitih sistemskih manifestacija. Jedna od najčešćih sistemskih manifestacija RA je osteoporoza. Osteoporoza povećava rizik od pojave preloma koji dovodi do narušavanja kvaliteta života bolesnika. Inflamacija je jedan od ključnih pokretača resorpcije kostiju i doprinosi pojavi lokalne i generalizovane osteoporoze.

U poslednjih nekoliko decenija, razvojem osteoimunologije, došlo se do boljeg razumevanja imuno/inflamatornih puteva koji regulišu sinovijanu upalu zglobova i koštani metabolizam. Posebnu ulogu u ovoj složenoj osteoimunološkoj mreži igra RANKL /RANK /OPG sistem i Wnt signalni put koji su pod stalnim uticajem sistemskih i lokalnih faktora (117,118).

Veći broj kliničkih studija pokazao je povezanost između generalizovane osteoporoze i razvojem zglobnih erozija, što može ukazivati na zajednički patogeni mehanizam za sistemski i lokalni gubitak kosti (119,120).

U zadnjih 15-20 godina razvio se novi koncept lečenja pacijenta sa RA koji je usmeren na postizanje remisije ili niske aktivnosti bolesti. Upotreba bioloških lekova dovela je do revolucije u lečenju reumatoidnog artritisa u protekle dve decenije. Ovi biološki lekovi direktno ciljaju molekule i/ili ćelije koje su uključene u složenu patogenezu RA. Upotreba ovih lekova dovela je do bolje prognoze i kliničke remisije kod bolesnika sa RA, posebno kod onih bolesnika koji nisu imali dobar odgovor na primenu tradicionalnih lekova koji menjaju tok bolesti. Jedan od prvih i najčešće primenjivanih bioloških lekova su TNF inhibitori čije se dejstvo zasniva na blokiranju dejstva proinflatornog citokina TNF- α , jednog od ključnih medijatora zapaljenja i induktora osteoklastogeneze, odgovornog za održavanje inflamacije i razvoja osteoporoze u bolesnika sa RA. Pokazalo se da primena ovih lekova ne samo da se smanjuje razvoj erozija, već i stopu gubitka koštane mase u RA (121). Danas se u lečenju RA primenjuju različiti TNF inhibitori kao što su etanercept, adalimumab, golimumab, infliksimab i certolizumab pegol. U našoj zemlji odobrena je primena prva četiri TNF inhibitora u lečenju RA.

U osteoporozi dolazi do ubrzanog koštanog remodelovanja, što se odražava na poremećaj koncentracije i odnosabiohemijskih markera koštane sinteze i resorpcije u serumu i urinu. Nivo

koncentracije biohemijskih markera daje nam preciznu informaciju o metaboličkoj aktivnosti kosti. Merenjem njihovih koncentracija u serumu i urinu ne dobijamo informaciju o trenutnoj koštanoj gustini i njenoj fragilnosti, ove informacije dobijamo merenjem BMD (g/cm^2) i T skora (SD). 1 SD označava 10% koštane gistine (122).

Meta analizom do sada objavljenih istraživanja nekoliko autora je pokušalo odgovoriti na pitanje da li i primena TNF inhibitora ima anti-resorptivni efekat na kost. Zerbini i saradnici analizom 28 studija koje su se bavile istraživanjem uticaja TNF inhibitora na mineralnu koštanu gustinu i koštane biohemijske markere izveli su zaključak da se dejstvo TNF inhibitora na mineralnu koštanu gustinu u bolesnika sa RA ogledalo u očuvanju ili povećanju BMD kičme i kuku, kao i boljem profilu koštanih biohemijskih markera. Većina ovih studija izvedena je sa infliksimabom (123).

Prema dobijenim rezultatima analize 15 studija Nutza i saradnika primena TNF inhibitora dovela je do smanjenja koštane resorpcije i povećanja remodelovanja kostiju, ali nije dovela do statističkog značajnog povećanja BMD. U dve studije ustanovljeno je, statistički značajni pad markera koštane resorpcije – beta crosslapsa, dok su rezultati iz 4 studije pokazivali da je nivo beta crosslapsa imao tendenciju pada. Nivo markera koštane sinteze u 4 studije pokazivali su značajno povećanje posebno nivo PINP. U većini studija nivo alkalne fosfataze nije značajno odstupao od nivoa pre uvođenja TNF inhibitora (124).

U naše istraživanje je uključeno 50 bolesnica, prosečne starosti $51,5 \pm 3,94$ godina, koje su bolovale od reumatoidnog artritisa ne duže od deset godina. Najveći broj bolesnica, 84%, imale su reumatoidni artritis u dužini trajanja do 5 godina. Kod svih bolesnica na radiogramu zglobova šaka i stopla bile su prisutne promene koje su odgovarale II anatomskom stadijumu po Steinbrockeru (juksartikularna osteoporoza uz umerenu destrukciju zglobnih okrajka). Bolesnice su lečene metotreksatom i bile su na stabilnim dozama od najmanje 10mg/nedeljno bez glikokortikoidne terapije. S obzirom da bolesnice nisu bile na terapiji glikokortikoidima isključen je njihov efekat na kost. Poznato je da se efekat glikokortikoida (GK) na mineralnu koštanu gustinu ogleda kroz direktan mehanizam, inhibicijom proliferacije i diferencijacije osteoblasta i stimulacijom apoptoze osteoblasta i osteocita, sa jedne strane i aktivacijom osteoklasta, s druge strane, i indirektnim mehanizmom preko smanjenja intestinalne apsorpcije kalcijuma i povećanje njegove ekskrecije preko bubrega čime se pokreće čitav niz drugih

mehanizama koji dovode do smanjenja mineralne kostane gustine (125,126,127). Rezultati rada Vial i saradnika pokazali su da doza i dužina primene kortikosteroida značajno utiču na redukciju koštane gustine (128). Postmenopauzalne žene sa RA imaju negativan efekat malih dnevnih doza GK, manjih od 10 mg pronizona, na vertebralnu koštanu gustinu. Žene starije životne dobi sa RA na terapiji GK imaju značajno veći rizik za nastanak vertebralnih preloma (36%), a ako uz to imaju i osteoporozu, ovaj rizik se povećava na 76% u odnosu na žene iste životne dobi koje nemaju RA (129).

Da bi isključili uticaj drugih faktora na mineralnu koštanu gustinu bitno je bilo da bolesnice ne boluju od bolesti koje imaju reperkusiju na koštano tkivo : maligne bolesti, bubrežne i hepatične insuficijencije, endokrinološka oboljenja (Kušingova bolest, hipertireoidizam, hiperprolaktinemia, hiperparatireoidizam, hipotireoidizam, akromegaliju). Takođe, bolesnice koje su uključene u naše istraživanje nisu bile na terapiji lekovima koji utiču na koštano remodelovanje: niskomolekularni heparin, inhibitori aromataze, antikonvulzivi, antipsihotici, antidijabetici, suprafiziološke doze L-tiroksina.

Mnoge studije ukazuju da kod bolesnika sa visokom aktivnosti bolesti i ne adekvatnog odgovora na raniju terapiju konvencionalnim LMTB treba uvesti biološku terapiju (130,131). U našem istraživanju kod najvećeg broja bolesnika, 46% bio je uključen adalimumab, etanercept je primalo 34%, golimumab 18% bolesnica, a svega kod 2% bolesnica bio je uključen infliksimab. Pored biološkog leka sve bolesnice su bile na terapiji metotreksata u dozi od 15mg do 17,5mg nedeljno.

Poznato je da je RA nezavisni faktor rizika za nastanak osteoporoze, interesovalo nas je da utvrdimo prisustvo i učestalost drugih faktora rizika koji utiču na promenu BMD kod naših bolesnica.

Zna se da estrogen ima glavnu ulogu u razvoju skeleta i održavanju normalne homeostaze kostiju. Novija istraživanja su pokazala da se uticaj estrogena na koštanu homeostazu ostvaruje ne samo direktnim efektom na koštane ćelije, RANKL-RANK-OPG sistemom već i preko imunskog mehanizma, delujući na citokine kao što su IL-1, IL-6 i TNF čija se produkcija povećava pri nedostatku estrogena. Pokazalo se da je najvažniji citokin odgovoran za gubitak koštane mase izazvan nedostatkom estrogena TNF alfa koji je proizveden od strane T limfocita koštane srži (132,133). Kod žena nedostatak estrogena nakon menopauze, aktivira diferencijaciju

i proliferaciju osteoklasta, a inhibira dejstvo osteoblasta i povećavajući apoptozu osteocita i na taj način ubrzava resorpciju kosti. Smatra se da se tokom prvih 3-5 godina nakon menopauze godišnje izgubi oko 5% trabekularne kosti. Nakon 10-15 godina nakon menopauze bude izgubljeno oko 50% trabekularne i 30% kortikalne kosti (134).

Bolesnice koje su bile uključene u naše istraživanje bile su u menopauzi do 5 godine, s time da je 20% ušlo u ranu menopauzu dok je najviše bilo bolesnica čija je dužina trajanja menopauze bila 2 godine (34%). U svom istraživanju koje je obuhvatilo 78 pacijentkinja sa ne vertebralnim prelomima Kolios i saradnici došli su do zaključka da su najznačajniji faktori rizika koji su korelirali sa smanjenom vrednošću BMD bili rana menopauza i pozitivna porodična anamneza (135).

Pušenje cigareta povezano je sa smanjenom mineralnom gustinom kostiju (BMD) i povećanim rizikom od preloma. Duvanski dim, a posebno nikotin utiče na koštanu masu povećavajući koštanu resorpciju i smanjujući BMD takođe, smanjuje intestinalnu apsorpciju kalcijuma, dovodi do disregulacije u proizvodnji i metabolizmu parathormona, hormona nadubrežnih žlezda, kao i polnih hormona. Smanjujući nivo estrogena utiče na smanjenje generativnog perioda žene i na taj način povećava resorpciju kosti. Nikotin utiče i na koštanu masu kroz direktan efekat na osteogenezu i angiogenezu kosti preko RANKL-RANK-OPG sistema aktivirajući osteoklastogenezu dovodeći do smanjenja BMD-a. (136,137).

Nešto više od polovine, 54%, naših ispitanica su aktivni pušači. Dok ni jedna bolesnica ne konzumira alkohol.

Smanjena fizička aktivnost i smanjeno mehaničko opterećenje kostiju dovode do povećanja koštane resorpcije, smanjenjuju BMD i doprinose razvoju osteoporoze. Smanjenu fizičku aktivnost, koja se definiše manjom fizičkom aktivnosti od 30 minuta imalo je 36% naših bolesnica.

Poznato je da BMI ispod 19 kg/m², predstavlja faktor rizika za osteoporozu. Isto tako, prekomerna telesna težina, gojaznost, može dovesti do nastanka osteoporoze. Gubitak BMD kod gojaznih objašnjava se smanjenjem fizičke aktivnosti, hipertenzijom i smanjenim nivom vitamina D (138). Masno tkivo luči citokine, koji direktno deluju na koštano tkivo povećavajući koštanu resorpciju, kao i adipokine koji utiču na centralni nervni sistem menjajući dejstvo

simpatikusa na koštano tkivo (139). Rezultati koje smo dobili u našem istraživanju bili su takvi da je 36% bolesnica imalo normalnu, idealnu, telesnu težinu, 48% prekomernu telesnu masu, 14% blagu gojaznost, dok je 2% bolesnica imalo tešku gojaznost.

Pozitivna porodična anamneza smatra se jednim od značajnih faktora rizika za razvoj osteoporoze. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je pozitivna porodična anamneza bila kod 38% bolesnica.

Kod naših bolesnica prisutnost ranijih preloma zabeleženo je kod 16% ispitanica.

Sagledavajući broj faktora rizika za nastanak osteoporoze 16% nije imalo ni jedan faktor rizika, 36% je imalo jedan, dok 24% bolesnica je imalo više od dva faktora rizika. Najzastupljeniji faktor rizika bilo je pušenje sa 54%, pozitivna porodična anamneza 38%, fizička neaktivnost 36%, rana menopauza 20% i raniji prelomi 16%.

Cilj istraživanja koje su sproveli Coluson i saradnici bila je da se utvrde faktori rizika za nastanak osteoporoze i osteoporotičnih preloma u bolesnica sa RA. Uzeti su podaci od 8419 pacijentkinja sa RA iz CORRONA registra. Dobijeni rezultati su pokazali da menopauza, loš HAQ indeks i primena kortikosteroida povećavaju rizik za osteoporozu, dok je primena TNF inhibitora povezana sa smanjenjem rizika za osteoporozu. Više od polovine pacijentkinja imalo je više od tri faktora rizika (140).

Dužina trajanja i aktivnost bolesti predstavljaju jedan od najvažnijih faktora koji utiču na umanjenje mineralne koštane gustine kod bolesnika sa RA. Aktivnost bolesti vezana je za produkciju proinflammatoryh citokina, IL-1, IL-6, TNF alfa i drugih citokina, čija je proizvodnja veća ako je aktivnost bolesti veća i na taj način ostvaruje se direktna povezanost i interreakcija između ćelija imunskog sistema i kostiju dovodeći do neravnoteže u remodeliranju kostiju u korist resorpcije. Diferencijaciju i proliferaciju osteoklasta, ćelija odgovornih za resorpciju kostiju, stimulišu razni proinflammatory citokini. U zapaljenskoizmenjenoj sinoviji veliki broj mononuklearnih ćelija stimulišu razvoj osteoklasta. Kao rezultat proizvodnje lokalnih i sistemskih citokina uglavnom GM-CSF, IL-17, TNF –alfa, IL-1, IL-6. stimuliše se stvaranje osteoklastnih prekursora, i reguliše se diferencijacija i proliferacija osteoklasta. Preko sistema RANKL-RANK-OPG sistema dolazi do aktivacije osteoklastogeneze, povećava se aktivnost osteoklasta, inhibiše se osteoblastogeneza i ubrzava se apoptoza osteocita i na taj način ubrzava se

resorpcija koštanog tkiva. TNF–alfa aktivira produkciju Dkk1 koji inhibira Wnt signalni put,aktivatora osteoblastogeneze (141).

U studiji, koju su sproveli Mobini i saradnici, koja je obuhvatila 121 bolesnika sa RA, starosne dobi $55,7 \pm 10,1$ godinačija je srednja dužina trajanja bolesti bila $10,1 \pm 9,2$ godineutvrđena je stopa osteoporoze na vratu butne kosti 16,5%, a na lumbalnom delu kičme 23,1%. Najveći faktor rizika je pored starosti i BMI bila dužina trajanja RA i aktivnost bolesti (142).

Ispitujući uticaj aktivnosti bolesti na BMD kod 373 bolesnika sa niskim do umerenim aktivnim RA, Lodder i saradnici su došli do zaključka da su bolesnici sa većom aktivnosti bolesti imali veći gubitak mineralne koštane gustine merene i na lumbalnom delu kičme i vratu butne kosti u odnosu na bolesnike sa niskom aktivnošću bolesti i ta razlika bila je statistički značajna (143).

U radu Heidaria i saradnika, koji su u svoje istraživanje uključili 88 bolesnika sa RA srednje životne dobi 52,6 godine, srednje dužine trajanja bolesti 7 godina, pokazalo je da su bolesnici čija je bolest trajala duže od 10 godina povezana sa značajnim gubitkom koštane gustine (144).

U našem istraživanju prosečna vrednost aktivnosti bolesti, pre uvođenja biološke terapije, iskazane preko DAS28 iznosila je $5,85 \pm 0,89$, što je govorilo o veoma visokoj aktivnosti bolesti, a najveći broj bolesnica bolovalo je od RA do 5 godina.

Povećani gubitak koštane mase zabeležen je kod pacijenata sa srednjim i visokim vrednostima CRP, kao i kod pacijenata sa povišenim vrednostima SE. Istraživanje Schetta i autora pratilo je 69 bolesnika koji su imali netraumatske prelome kuka i kičmenih pršljenova pri čemu su dobijeni rezultati pokazali visoko statističku povezanost između netraumatskih preloma i vrednosti CRP. Na osnovu toga su zaključili da su visoke vrednosti CRP značajni i nezavisni prediktor u nastanku osteoporotičnih preloma, što je ukazivalo na usku povezanost između stepena inflamacije i niske vrednosti koštane mase (145). Prosečna vrednost CRP kod naših bolesnica bila je $8,37 \pm 3,50$ dok je prosečna vrednost SE iznosila $43,36 \pm 10,47$.

Da bi utvrdili efekat TNF inhibitora na koštanu gustinu, bolesnicama smo pre uvođenja TNF inhibitora uradili osteodenzitometrijsko merenje na L kičmi (L1-L4) i vratu butne kosti. Normalan nalaz imalo je 7 (14%) bolesnica, osteopeniju 40 (80%), a osteoporozu 3 (6%). Nakon

godinu dana primanja TNF inhibitora došlo je do značajne statističke promene u osteodenzitometrijskom nalazu koji se ogledao u smanjenju broja bolesnica sa osteoporozom (2%) i povećanju broja bolesnica koje su imale normalan nalaz (18%). Broj bolesnica koje su imale osteopeniju nije se statistički značajno promenio (78%).

Ono što nas je posebno interesovalo, vezano je za promene u vrednostima T skora (SD) i BMD(g/cm²) pre i nakon godinu dana terapije TNF inhibitorima. Ustanovili smo da je statistički značajna promena srednje vrednosti T skora merena na L kičmi. Na prvom merenju iznosila je $-1,64 \pm 0,71$ SD nakon godinu dana $-1,52 \pm 0,72$ SD, ali promena vrednosti BMD (g/cm²) na L kičmi bila je mala ($0,97 \pm 0,09$ vs $0,98 \pm 0,10$) i nedovoljna da bi preskočila prag statističke značajnosti. Promene u vrednosti T skora (SD) merena na vratu butne kosti bila je statistički značajna ($-1,32 \pm 0,88$ vs $-1,18 \pm 0,84$ SD), dok promena vrednosti BMD (g/cm²) nije pokazivala statističku značajnost ($0,84 \pm 0,10$ vs. $0,85 \pm 0,09$ g/cm²).

Prema našim saznanjima iz literature, u svom istraživanju Haugeberg i saradnici su ukazali na visoku stopu generalizovanog gubitka koštane mase u pacijenta sa RA, pre uvođenja biološke terapije, pri čemu je veći gubitak BMD bio u predelu lumbalnog dela kičme (2,7%) u odnosu na vrat butne kosti (1,7 %), dok su druge studije pokazale veći gubitak u predelu vrata butne kosti (3,6%) u odnosu na lumbalnu kičmu (2,1%) (146).

U otvorenoj kohortnoj studiji iz Norveške i Holandije, koja je pratila 102 pacijenta sa RA lečenih TNF inhibitorom, infliksimabom, nakon godinu dana nije zabeležen gubitak mineralne koštane gustine merene na lumbalnoj kičmi i kuku (147,148). Isti rezultati su dobijeni i nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora, adalimumaba koje su sproveli Krieckaert i saradnici na 184 pacijenta sa RA (149). Istraživanje koje su sproveli Marotte i saradnici imalo je za cilj da se utvrdi promena BMD lumbalne kičme i vrata butne kosti nakon jednogodišnje primene infliksimaba kombinovane metotreksatom kod 90 pacijenta sa RA. Na početku 50% pacijenata imalo je osteopeniju, 20% osteoporozu. Dobijeni rezultati ukazali su da nije došlo do promene u mineralnoj koštanoj gustini (150).

Dve studije sa adalimumabom pokazale su različite rezultate. Hoff i saradnici u pod analizi PREMIJER studije pokazale su da adalimumab zajedno sa metotreksatom smanjuje gubitak koštane mase nezavisno od kliničkog odgovora (151). U studiji koja je pratila efekat primene TNF inhibitora, infliksimaba, u kombinaciji sa metotreksatom na aktivnost reumatoidnog

artritis, utvrđeno je da kod bolesnika sa dobrim terapijskim odgovorom, nije bilo promene u mineralnoj koštanoj gustini, za razliku od bolesnika sa lošim kliničkim odgovorom, gde je došlo do smanjenja mineralne koštane gustine (152,153). Suprotno od ovih rezultata u studiji, Seriola i saradnika zabeležen je pozitivan efekat na mineralnu koštanu gustinu i u pacijenata sa dobrim i sa lošim kliničkim odgovorom osnovnog oboljenja, koji su lečeni TNF inhibitorima (154).

S druge strane rezultati BeSt studije koja je sprovedena tokom godinu dana kod 342 bolesnika sa ranim i visoko aktivnim RA u kojoj je praćeno četiri različita pristupa lečenja RA koji se ogledao u primeni konvencionalnih hemijskih DMADR-ova kao monoterapija ili u kombinaciji uz glikokortikoidnu terapiju ili primene TNF inhibitora nije pronađena razlika u gubitku BMD između ovih pristupa lečenju (155).

U istraživanju koje su sproveli Klareskog i saradnici, utvrđeno je povećanje mineralne koštane gustine u bolesnika sa RA lečenih TNF inhibitorima. I Vis i saradnici su došli u svom istraživanju do sličnih rezultata (156,157).

Prema našem istraživanju najmanje literaturnih podataka ima o rezultatima poređenja efikasnosti pojedinih TNF inhibitora na BMD. Samo u jednom radu smo našli poređenje između dejstva TNF inhibitora, tocilizumaba i abatacepta na BMD kod 186 bolesnika sa RA. Rezultati ovog istraživanja su pokazala da nije došlo do značajnije promene vrednosti BMD između ispitivanih bioloških lekova (158).

U svom istraživanju ispitivali smo uticaj pojedinih ispitivanih TNF inhibitora na T skor i BMD lumbalne kičme i vrata butne kosti. Dobijene promene u prosečnim vrednostima BMD na lumbalnoj kičmi ($0,96 \pm 0,09$ vs. $0,98 \pm 0,10$) i T skora vrata butne kosti ($-1,39 \pm 0,67$) vs. $-1,30 \pm 0,69$ nakon jednogodišnje primene etanercept su bile statistički značajne, dok vrednost T skora na lumbalnoj kičmi i BMD vrata butne kosti nije prelazio statističku značajnost. Ustanovili smo da je došlo do značajne statističke promene u vrednostima T skora na lumbalnoj kičmi ($-1,64 \pm 0,77$ vs. $-1,51 \pm 0,76$) i vrata butne kosti ($-1,24 \pm 0,99$ vs. $-1,13 \pm 0,93$) kod bolesnica koje su primale adalimumab ali bez statistički značajne promene u vrednosti BMD lumbalne kičme i vrata butne kosti. Promene vrednosti T skora i BMD na lumbalnoj kičmi i vratu butne kosti nakon jednogodišnje primene golimumaba nije prelazio nivo statističke značajnosti. S obzirom da je našem istraživanju samo jedan bolesnik primao infliksimab nismo ispitivali njegov efekat na promene T i BMD lumbalne kičme i vrata butne kosti jer nije bio relevantan.

Kliničko praćenje procesa remodelovanja kosti podrazumeva određivanje biohemijskih markera koštanog formiranja i koštane resorpcije u serumu i urinu. Oni se ne koriste za postavljanje dijagnoze osteoporoze ali imaju prognostičku vrednost da se predvidi dalji gubitak ili dobitak u koštanoj gustini kao i praćenja efekta lečenja (159).

U studiji Chopina i saradnika praćen je efekat primene TNF inhibitora na nivo koštanih markera. Dobijeni rezultati su pokazali pozitivan efekat primene TNF inhibitora na nivo koštanih markera koji se ogledao u povećanju markera koštanog formiranja i smanjenju markera koštane resorpcije (160). Do sličnih rezultata došli su u svojoj studiji Orsolini i saradnici, koja je obuhvatila 68 bolesnika sa RA, lečenih TNF inhibitorom infliksimabom, kojim je praćen nivo promena markera koštanog formiranja, P1NP i markera koštane resorpcije, beta-crosslapsa. Rezultati koji su dobijeni beležili su značajno povećani nivo markera koštanog formiranja, dok je nivo markera koštane resorpcije bio značajno smanjen (161).

S' druge strane u istraživanju u kome je bilo uključeno 54 bolesnika lečenih TNF inhibitorima, nakon godinu dana ustanovljeno je povećanje nivoa markera koštanog formiranja, P1NP ali i markera koštane resorpcije, beta-crosslapsa (162).

Do sličnih rezultata u nivoima koštanih markera došli smo i mi u našem istraživanju. Na prvom merenju, pre uvođenja TNF inhibitora u terapiju, većina naših bolesnica, 98% imalo je vrednost N-terminalni propetid prokolagena tipa 1 (P1NP) u okvirima referentnih vrednosti, samo kod 2 % vrednost je bila snižena. Nakon godinu dana ustanovili smo statističko značajno povećanje srednjih vrednosti ovog markera ($43,90 \pm 13,74$ vs. $56,21 \pm 13,35$). Kada posmatramo tabelu krostabulacija (Tabela 16.), vidimo da je jedna bolesnica koja je sa početka merenja imala snižen rezultat, nakon terapije ušla u grupu sa referentnim vrednostima. Dve bolesnice su nakondrugog merenja imale povišen rezultat P1NP, dok su na početku merenja ove vrednosti bile u okvirima referentnih vrednosti ali ove promene nisu bile statistički značajne.

Značajne statističke promene srednjih vrednosti beta crosslapsa beleže se pri drugom merenju ($597,99 \pm 85,56$ vs. $646,77 \pm 90,29$) tj. nakon jednogodišnje terapije TNF inhibitorima. Naime, pri prvom merenju vrednosti beta crosslapsa kod 78% ispitanica bila je u okvirima referentnih vrednosti, dok je 22 % imalo snižene vrednosti. Nakon godinu dana 72,2% bolesnica koje su imale na prvom merenju snižene vrednosti beta crosslapsa došlo je do njegove normalizacije, a ove promene su bile statistički značajne.

Kada se uporedi procenat porasta vrednosti P1NP u odnosu na procenat porasta beta crosslapsa nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora uočava se statistički značajniji porast vrednosti P1NP.

Na nivo koštanih biohemijskih markera uplivišu mnogobrojni faktori, kao što su životno doba, pol, rana menopauza, dužina menopauze, pušenje, konzumiranje alkohola, fizička aktivnost, pozitivna porodična anamneza, RA, dužina trajanja RA, upotreba glikokortikoida i dr. Nas je u ovom istraživanju interesovalo povezanost određenih faktora rizika za osteoporozu u odnosu na vrednosti biohemijskih markera, a samim time i njihov uticaj na BMD kod naših bolesnica.

Zapazili smo da do većeg procenta rasta vrednosti P1NP i beta crosslapsa nailazimo u grupi mlađih žena u odnosu na starije, iznad 50 godina. Pri čemu se beleži veći porast P1NP (30% kod mlađih žena i 26,8% kod starijih žena) u odnosu na beta crosslaps (kod mlađih žena 10,5% a starijih 6,6%).

Vrednost BMI pokazala je statistički značajno uplivanje na vrednosti P1NP i beta crosslapsa. Veći procenat rasta P1NP i beta crosslapsa je zabeleženo kod ispitanica sa normalnom, idealnom, telesnom masom u odnosu na one sa prekomernom telesnom masom. I u ovom slučaju uočili smo veći procenat povećanja P1NP (38%) u odnosu na porast beta crosslapsa (8,4%).

Primetili smo da kod kraćeg trajanja RA, do 5 godina, povećava se nivo oba biohemijska koštana markera i P1NP (29,6%) i beta crosslapsa (8,17%) čiji je porast statistički značajno manji od porasta P1NP.

Rast beta crosslapsa smo zabeležili kod bolesnica koje uzimaju metotreksat do 5 godina u odnosu na bolesnice koje ga uzimaju duže, do 10 godina (8,28% vs 7,54%). Nismo našli značajan porast vrednosti P1NP u obe ispitivane grupe, sa kraćim ili dužim periodom uzimanja metotretksata.

Pad nivoa estrogena u prvih nekoliko godina nakon menopauze, dovodi do ubrzane koštane resorpcije što ima za posledicu veliki gubitak koštane mase i do 5% na godišnjem nivou, nakon čega se koštani metabolizam usporava (163,164,165).

Naši rezultati su pokazali da je ulazak u ranu menopauzu i duže trajanje menopauze uticalo na promenu vrednosti biohemijskih markera posebno na P1NP gde je zabeležen manji porast u odnosu na vrednosti beta crosslapsa.

Utvdili smo da je veći procenat porasta P1NP u odnosu na beta crosslaps imale bolesnice koje su nepušači, fizički aktivnije, negativne porodične anamneze i bez ranijih preloma.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su svi TNF inhibitori ponaosob, imali uticaj na povećanje procenta vrednosti P1NP i beta crosslapsa. Najveći procenat rasta P1NP našli smo kod bolesnika koji su lečeni adalimumabom 34%, potom golimumabom 32,6% dok je terapija etanerceptom dovela do najmanjeg porasta P1NP od 18,7 %. Suprotno ovome najveći procenat porasta beta crosslapsa sreli smo kod bolesnika koji su primali etanercept 9,21%, terapija adalimumaba dovela je do porasta beta crosslapsa za 7,48 dok je najmanji porast ovog markera zabeležen kod bolesnika sa golimumabom 4,94%.

Pored određivanja nivoa koštanih markera preko kojih dobijamo tačnu informaciju o metaboličkoj aktivnosti kosti bitno nam je i određivanje drugih laboratoriskih parametara koji uplivišu na koštanu aktivnost.

Vrednost SE i CRP su u skladu sa stepenom inflamacije u RA koja je pak usko povezana sa stepenom koštane resorpcije. Bolesnice koje su obuhvaćene našim istraživanjem imale su povišene vrednosti oba inflamatorna pokazatelja a njihova aktivnost bolesti iskazana preko DAS28 indeksa išla je u prilog visoke aktivnosti RA što se odrazilo i na poremećaj funkcijske sposobnosti određivane preko HAQ indexa. Nakon jednogodiše primene TNF inhibitora zapažen je značajan statistički pad srednjih vrednosti SE ($43,36 \pm 10,47$ vs $18,42 \pm 5,68$) i CRP ($8,37 \pm 3,50$ vs $2,98 \pm 1,13$) što se vidi kroz smanjivanje vrednosti aktivnosti bolesti i poboljšanja funkcijske sposobnosti (HAQ indexa $1,46 \pm 0,30$ vs $0,60 \pm 0,33$).

Uloga kalcijuma u organizmu, njegov nivo u serumu precizno je regulisan i u bliskoj je vezi sa nivoom fosfora, magnezijuma i vitamina D. Scott i saradnici su u svom istraživanju 1981 godine dobili rezultate koji su pokazali da pacijenti sa RA imaju snižen nivo kalcijuma u serumu u odnosu na zdrave ispitanike (166,167,168).

Kod naših bolesnica zabeležili smo da nakon godinu dana primene TNF inhibitora je došlo do promene vrednosti jonizovanog Ca u krvi ($1,14 \pm 0,06$ vs $1,10 \pm 0,05$). Iako je njegov pad bio

statistički značajan dobijene vrednosti su i dalje bile u referentnim okvirima. Kod 82 % bolesnica pri prvom merenju vrednost ukupnog kalcijuma bila je u referentnim vrednostima, 14% bolesnica imalo je sniženu vrednost, dok je u 4% zabeleženo povećanje njegove vrednosti. Nakon godinu dana uočili smo pad prosečne vrednosti ukupnog kalcijuma $2,33 \pm 0,23$ na $2,24 \pm 0,22$ koja je bila statistički značajna.

Izmerene vrednosti fosfora kod najvećeg broja naših bolesnica bile su u okviru referentnih vrednosti. Kod 4% bolesnice vrednost fosfora je bila snižena a u 2% povećana. Na ponovljenom merenju, nakon godinu dana primanja TNF inhibitora, vrednost fosfora je kod svih bolesnica bila u okvirima referentnih vrednosti. Kada se pogleda promena prosečnih vrednosti fosfora zapaža se statistički značajan pad ovog parametra ($1,02 \pm 0,15$ vs. $0,99 \pm 0,11$).

Predmet istraživanja Oelznera i saradnika bio je utvrđivanje povezanosti aktivnosti bolesti, nivoa vitamina D u serumu i PTH hormona. Dobijeni rezultati pokazali su da je visoka aktivnost bolesti povezana sa promenama metabolizma vitamina D i povećanjem resorpcije kosti. Smanjeni nivo vitamina D u serumu može doprineti negativnoj ravnoteži nivoa kalcijuma i inhibiciji formiranja kosti. Meta analizama do sada objavljenih radova veći broj autora došlo je do istog zaključka, da pacijenti sa RA imaju niže vrednosti vitamina D u serumu i da postoji pozitivna korelacija sa aktivnošću bolesti (169,170).

28% naših bolesnica imalo je snižene vrednosti vitamina D, dok je kod ostalih bila u referentnim okvirima. Nakon godinu dana nije došlo do značajne statističke promene u vrednostima vitamina D, tj. nije se značajno promenuo broj bolesnica sa niskim i referentnim vrednostima vitamina D. Međutim, kada se sagleda promena srednjih vrednosti pre i nakon terapije TNF inhibitora beleži se značajna statistička promena koja se ogleda u povećanju srednjih vrednosti vitamina D u serumu ($44,52 \pm 12,81$ vs. $50,97 \pm 11,92$).

Literaturni podaci ukazuju o povećanoj aktivnosti serumske alkalne fosfataze (ALP) kod bolesnika sa RA. Ovo se povezuje sa hroničnom upalom sinovije, produkcijom proinflatornih citokina i povećanom koštanom resorpcijom (171,172).

U našem istraživanju najveći broj bolesnica (98%) pre biološke terapije imalo je referentne vrednosti alkalne fosfataze, samo 2 % je imalo povišene vrednosti. Nakon godinu dana, referentne vrednosti alkalne fosfataze imale su sve bolesnice. Takođe smo uočili da nema statistički značajne promene u vrednosti paratireoidnog hormona, između dva merenja, iako je došlo do blagog smanjenja njegove srednje vrednosti ($30,02 \pm 15,09$ vs. $27,67 \pm 12,29$).

Prilikom analize promene ispitivanih laboratorijskih parametara u zavisnosti od vrste TNF inhibitora, zapazili smo da su svi TNF inhibitori doveli do statistički značajnog pada SE i CRP. Uočili smo statistički značajan pad jonizovanog i ukupnog kalcijuma kod primene etanercepta, dok je terapija adalimumabom dovela do pada jonizovanog kalcijuma i porasta vitamina D, dok smo kod golimumaba zapazili samo porast vitamina D.

8. ZAKLJUČAK

1. Nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora nije došlo do smanjenja vrednosti BMD merenog na L kičmi i vratu butne kosti.
2. Došlo je do značajnog statističkog poboljšanja srednjih vrednosti T skora merenog na L kičmi i vratu butne kosti nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora.
3. Nije postojala značajna statistička razlika u promenama vrednosti BMD i T skora, L kičme i vrata butne kosti između ispitivanih TNF inhibitora.
4. Nakon jednogodišnje primene TNF inhibitora došlo je do značajnog povećanja vrednosti oba biohemijska markera, P1NP i beta crosslapsa, pri čemu se beleži veće povećanje biohemijskih markera koštane sinteze, P1NP.
5. Mlađe životno doba, normalna telesna masa, kraće trajanje menopauze, veća fizička aktivnost, negativna porodična anamneza i ne korišćenje duvana su najznačajniji faktori koji su bili povezani sa povećanjem vrednosti biohemijskog markera P1NP.
6. Najveći procenat rasta biohemijskog markera P1NP je prisutan kod bolesnika lečenih adalimumabom.
7. Najveći procenat rasta biohemijskog markera beta crosslapsa zabeležen je kod bolesnika koji su primali etanercept.
8. Nakon godinu dana primene TNF inhibitora uočen je pad prosečnih vrednosti ukupnog kalcijuma i prosečnih vrednosti fosfora, dok su prosečne vrednosti vitamina D bile u porastu.
9. Vrednosti SE i CRP nakon godinu dana primene TNF inhibitora beleže značajan statistički pad.

9. LITERATURA

1. Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(3):231-7.
2. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(2):101-8.
3. Moon SJ, Ahn IE, Kwok SK, Park KS, Min JK, Park SH, et al. Periarticular osteoporosis is a prominent feature in early rheumatoid arthritis: estimation using shaft to periarticular bone mineral density ratio. *J Korean Med Sci.* 2013;28(2):287-94.
4. Arora Sh, Arash R, Meenakshi J. Management of rheumatoid arthritis: review of current guidelines. *J Arthrosc Joint Surg.* 2016;3(2):45-50.
5. Caldera F, Saha S, Wald A, Cooley DM, Zhao YQ, Li Z, et al. Comparing guideline-based care quality for inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis patients within a medical home. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(6):759-66.
6. Zlatković-Švenda M. Epidemiološke i kliničke karakteristike kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom i spondiloartritismom (dissertation). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2014.
7. Rudan I, Sidhu S, Papan A, Meng SJ, Xin-Wei Y, Wang W. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health.* 2015;5(1):010409.
8. Groonzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis-Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In: Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Disease.* Atlanta: The Arthritis Foundation. 1997;155-161.
9. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):30-7.
10. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC et al. Defining the Role of the MHC in Autoimmunity: A Review and Pooled Analysis. *PLoS Genet* 2008;4:e1000024.

11. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3458-67.
12. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):425-9.
13. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, Ekblom A, Eklund A, Höglund CO, Askling J. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jun 1;181(11):1217-22.
14. Roh S. Smoking as a Preventable Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: Rationale for Smoking Cessation Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatic Diseases.* 2019;26(1):12-19.
15. Gibofsky A. Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care.* 2014;20:128-135.
16. Pilipović N. *Reumatologija.* 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva;2000.
17. Vujasinović-Stupar N. Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa. *Acta Rheum.* 2008;38(2):5-9.
18. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Reumatology (Oxford).* 2012;51(5):3-1.
19. Brennan FM, Mc Innes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118(11):3537-45.
20. Qiang G, Yuxiang W, Dan X, Johannes N, Nathan JP, Jiak X. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies *Bone Res.* 2018; 6:15
21. Petrović-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF alpha measurement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):448-52.
22. Green MJ, Deodhar AA. Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:105–23.

23. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:101–8.
24. Neumann E, Schett G (2007) Bone metabolism: molecular mechanisms. *Z Rheumatol* 66: 286-289.
25. Charatcharoenwitthaya N, Khosla S, Atkinson EJ, McCready LK, Riggs BL (2007) Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 22: 724-729.
26. Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:224-30.
27. Popović V. Zdravlje skeleta i bolesti koje kompromituju biomehaničke karakteristike kostiju i dovode do preloma. *Acta rheum Belgrad.* 2007;37(2):5-12.
28. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2005; 4(3):325-328.
29. Canalis E, Deregowski V, Pereira RC, Gazzero E. Signals that determine the fate of osteoblastic cells. *Journal of endocrinological investigation.* 2005;28(8):3-7.
30. Glass DA, Karsenty G. In vivo analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology.*2007; 148(6): 2630-2634.
31. Graham JM, Ayati BP, Holstein SA, Martin JA. The role of osteocytes in targeted bone remodeling: a mathematical model. *PloS one* 2013; 8(5): e63884.
32. Won-Ju J, Ha-Jeong K. Osteoclasts: crucial in rheumatoid arthritis. *J Rheum Dis.* 2016;23(3):141-7.
33. Teitelbaum SL: Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000, 289: 1504-1508.
34. Neumann E, Gay S, Müller LU. The RANK/RANKL/ osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum* 2005.52: 2960-2967.
35. Hadjidakis DJ, Androulakis II Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.*2006. 1092: 385-396.

36. Neumann E, Schett G Bone metabolism: molecular mechanisms. *Z Rheumatol* 2007; 166: 286-289.
37. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998, 95: 3597-3602.
38. Kostenuik PJ Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol*. 2005; 5; 618-625.
39. Luis Neyro J, Jesus Cancelo M, Palacios S. Inhibition of RANK-L in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use. *Ginecol Obstet Mex*. 2013; 81(03):146-157.
40. Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Invest*. 2003; 111(8):1120-2.
41. Thompson CH, Davies R, Choy E. Anti cytokine therapy in chronic inflammatory arthritis. *Cytokine*. 2016; 86:92-9.
42. Bartl R, Bartl C. Bone reactions in rheumatic disorders. New York: Springer International Publishing; 2017; 531-5.
43. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7(6):429-42.
44. Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(4):235. SLIKA
45. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2495-2501.
46. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, Leirisalo-Repo M, Ilonen J, Järvenpää S, Luukkainen R. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis

- treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:500-505.
47. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, et al Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012; 122: 1791-1802.
 48. Neumann E, Frommer KW, Vasile M, Müller-LU. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis Rheum* . 2011;63: 1159-1169.
 49. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Kamio N, Fukumoto S, et al. Adiponectin inhibits induction of TNF-alpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. *FEBS Lett*. 2008;582: 451-456.
 50. Müller LU, Neumann E. Rheumatoid arthritis: the multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009; 5: 659-660.
 51. Harlan WR, Meyer A, Fisher J. Inflammatory bowel disease: epidemiology, valuation, treatment, and health maintenance. *N C Med J*. 2016;77(3):198-201.
 52. Goldring SR (2003) Inflammatory mediators as essential elements in bone remodeling. *Calcif Tissue Int*.2003; 73: 97-100.
 53. Aguilar Del Rey FJ, García Portales R, Haro Liger M, Rodríguez Andreu J, Casals Sánchez JL, Pérez González R. Effect of tumour necrosis factor α blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases. *Med Clin*. 2016;147(2):56-62.
 54. Peyrin BL, Van AG, Gómez UD, García AL, Lara N, Black CM. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):25-36.
 55. Caldera F, Saha S, Wald A, Cooley DM, Zhao YQ, Li Z. Comparing guideline-based care quality for inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis patients within a medical home. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):759-66.
 56. Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The role of TNF and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun*.2001;3:188-99.

57. Nanes MS: Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene*. 2003, 321: 1-15.
58. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima SI, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*. 2010; 49(7): 1215-1228.
59. Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, Goltsev YV, Kovalenko AV, Boldin MP. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annual review of immunology*. 1999; 17(1): 331-67.
60. Licastro F, Chiappelli M, Ianni M, Porcellini E. Tumor necrosis factor-alpha antagonists: differential clinical effects by different biotechnological molecules. 2009: 567-572.
61. Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A: Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem*. 2000, 275: 4858-4864.
62. Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y: Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem*. 2001, 276: 563-568.
63. Baum R, Gravalles EM Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12: 9-16.
64. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene* 2012; 492: 1-18.
65. Wang SY, Liu YY, Ye H, Guo JP, Li R, et al. Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 821-827.
66. Papapoulos SE, Löwik CW. Bone morphogenetic proteins and their antagonists: the sclerostin paradigm. *J. Endocrin. Invest* .2005; 28(8):15-17.
67. Lange U, Dischereit G, Neumann E. Osteoimmunological aspects on inflammation and bone metabolism. *J Rheum Dis Treat*. 2015;1:008. To je vezano za sliku Dikk inhibitori. (Slika).

68. Polzer K, Joosten L, Gasser J, Distler JH, Ruiz G, Baum W, Redlich K, Bobacz K, Smolen JS, van den Berg W, Schett G, Zwerina J: Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum.*2010;69(1):284-290.
69. Le GB, Blanchard F, Berthelot JM, Heymann D, Maugars Y. Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.*2010;77(3):201-205.
70. Lems W. F. Are glucocorticoids harmful to bone in early rheumatoid arthritis? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1318(1):50-54.
71. Viala C.G, Gossec L. When and for how long should glucocorticoids be used in rheumatoid arthritis? International guidelines and recommendations *Ann N Y Acad Sci* 2014;1318(1): 32-40.
72. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid –induce osteoporosis in Rheumatic diseases. *Clinics* 2010;65(11):1197-1205.
73. Buttgerit F, Burnester GR, Straub RH, Seibel MJ, Zhou H. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:1-9.
74. Seibel JM, Cooper SM, Zhou H. Glucocorticoid – induced osteoporosis: mechanisms, management and future perspectives. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.*2013;1:59-70.
75. Mak W, Shao X, Dunstan CR, Seibel MJ, Zhou H. Biphasic glucocorticoid-dependent regulation of Wnt expression and its inhibitors in mature osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 2009; 85:538–545.
76. Saag, Kenneth G. Bone safety of low-dose glucocorticoids in rheumatic diseases *Ann N Y Acad Sci* 2014;1318(1):55-64.
77. Tânia S, da Silva J, A.P. Safety of low- to medium-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: myths and reality over the *Ann N Y Acad Sci* 2014;1318(1):41-49.
78. Ibanez M, Ortiz AM, Castrejon, et al. A rational use of glucocorticoids in patients with early arthritis has a mineral impact on bone mass. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):50-59.
79. Garnero P. Bone markers in osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.*2009; 7(3): 84-90.
80. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS BoneKEy* 2008; 5: 84.

81. Christenson, Robert H. "Biochemical markers of bone metabolism: an overview." *Clinical biochemistry* 1997;30(8); 573-593.
82. Seguro L P C, Casella CB, Caparbo VF, Oliveira RM, Bonfa A, Bonfa E, Pereira RMR. Lower P1NP serum levels: a predictive marker of bone loss after 1 year follow-up in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Osteoporosis International*. 2015;26(2), 459-467.
83. Wisłowska M, Jakubicz D, Stępień K, Cicha M. Serum concentrations of formation (PINP) and resorption (Ctx) bone turnover markers in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2009; 29(12):1403-1409.
84. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clinical chemistry*. 2008 ;54(1); 188-196.
85. Kovačev-Zavišić B, Novaković-Paro J, Đurić N, Ičin T, Todorović-Đilas L, Kovačev N. Biochemical bone markers and biological effects of osteoporosis therapy. *Vojnosanitetski pregled*. 2012 ;69(5): 432-436.
86. Venables P, Ravinder NM. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Obtenido el 2016* :26.
87. de Hair MJH, Lehmann KA, van de Sande MGH, Maijer KI, Gerlag DM, Tak PP. The clinical picture of rheumatoid arthritis according to the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria: is this still the same disease?. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64(2); 389-393.
88. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*. 1998; 27:18-24.
89. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Early rheumatoid arthritis patients: relationship of age. *Rheumatology international*. 2003;23(2), 70-74.
90. Romanowska-Próchnicka K, Rządziejewicz P, Olesińska M, Szukiewicz D, Maśliński, S. Extraskeletal Manifestations in Rheumatoid Arthritis-Clinical Cases. In *Innovative Rheumatology*. 2013 IntechOpen.

91. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica* 2010; 5(4): 286-291.
92. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(5): 907-927.
93. Turesson C, Jacobsson L T H. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004; 33(2): 65-73.
94. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*.2007; 21(5): 885-906.
95. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2016 ;28(3): 282-288.
96. Crepaldi G, Scirè CA, Carrara G, Sakellariou G, Caporali R, Hmamouchi I, Montecucco C. Cardiovascular comorbidities relate more than others with disease activity in rheumatoid arthritis. *PLoS One*.2016 ;11(1): e0146991.
97. Meissner, Y., Zink, A., Kekow, J., Rockwitz, K., Liebhaber, A., Zinke, S, Strangfeld, A. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2016; 18(1):183.
98. Simon TA, Thompson A. Gandhi KK, Hochberg MC,Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis research & therapy*2015; 17(1):212.
99. Hellgren K, Baecklund E, Backlin C, Sundstrom C, Smedby KE, Askling J.Rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphoma: is the risk still increased?. *Arthritis & Rheumatology*,2017; 69(4): 700-708.
100. Matcham F, Ali S, Irving K, Hotopf M, Chalder T. Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis? A prospective study. *BMC musculoskeletal disorders* 2016; 17(1): 155.
101. Stojanović S, Stamenković B, Nedović J. Značaj rane dijagnoze i novi kriterijumi za dijagnozu reumatoidnog artritisa . *Novine u reumatologiji* 2014;38(2):87-93.

102. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovitis J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2569-81.
103. Cohen S, Emery P. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of rheumatoid arthritis: a game changer. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2592-4.
104. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34.
105. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994; 21:425.
106. Radunović G. Procena aktivnosti i evolutivnosti reumatoidnog artritisa i njihov klinički značaj. *Novine u reumatologiji*, 2014;38(2):95-106.
107. Palmer DJ, El Miedany Y2. Rheumatoid arthritis: recommendations for treat to target. *Br J Nurs*.2014;27(6):310-5.
108. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960.
109. Stefanović D. Terapija reumatoidnog artritisa tradicionalnim sintetskim lekovima koji modifikuju tok bolesti. *Novine u reumatologiji*.2014;38(2);131-135.
110. Damjanov N. Lečenje reumatoidnog artritisa biološkim lekovima koji menjaju tok bolesti. *Novine u reumatologiji*.2014;38(2);143-149.
111. Hsiao B, Fraenkel L. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatment. *Current opinion in rheumatology* 2019;31(3):256-263.

112. Trow LA, Huzinga TW, Toes RE. Autoimmunity in rheumatoid arthritis different antigens-common principle. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):132-136
113. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrulinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791-802.
114. Aguilar Del Rey FJ, García Portales R, Haro Liger M, Rodríguez Andreu J, Casals Sánchez JL, Pérez González R. Effect of tumour necrosis factor α blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases. *Med Clin*. 2016;147(2):56-62.
115. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, García-Álvarez L, Lara N, Black CM. Systematic review of tumor necrosis factor antagonists in extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):25-36.
116. Caldera F, Saha S, Wald A, Cooley DM, Zhao YQ, Li Z. Comparing guideline-based care quality for inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis patients within a medical home. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(6):759-66.
117. Dimitroulas T, Nikas SN, Trontzas P, Kitas GD. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):958-66.
118. Munno OD, Ferro F. The effect of biologic agents on bone homeostasis in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):502-7.
119. Manara M, Sinigaglia L. Bone and TNF in rheumatoid arthritis: clinical implications. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e0000652015.
120. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2582-9.
121. Wang D, Li Y, Liu Y, Shi G. The use of biologic therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(6):542-8.
122. Ben Achour W, Bouaziz M, Mechri M, Zouari B, Bahlous A, Abdelmoula L, et al. A cross sectional study of bone and cartilage biomarkers: correlation with structural damage in rheumatoid arthritis. *Libyan J Med*. 2018;13(1):1512330.

123. Zerbini CAF, Clark P, Mendez SL, Pereira RMR, Messina OD, Una CR, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):429-46.
124. Nut A, Duny Y, Barnetche T, Morel J, Combe B, Daien C. Can tumor necrosis factor inhibitors protect rheumatoid arthritis patients from osteoporosis? Impact of tumor necrosis factor inhibitors on bone mineral density and bone remodeling markers. In: *ACR/ARHP Annual Meeting*; 2014 Nov 14-19; Boston, USA. p. 1490.
125. Clarke BL. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):167-90.
126. Johannes W, Bijlsma J, Johannes W, Jacobs G. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis: still used after 65 years. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1318(1):27-31.
127. Beltrametti SP, Ianniello A, Ricci K. Chronotherapy with low-dose modified-release prednisone for the management of rheumatoid arthritis: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1763-76.
128. Gaujoux-Viala C, Gossec L. When and for how long should glucocorticoids be used in rheumatoid arthritis? International guidelines and recommendations. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1318(1):32-40.
129. Majumdar SR, Moriw SN, Lix LM, Leslie WD. Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2493-8.
130. Kahlenberg JM, Fox DA. Advances in the medical treatment of rheumatoid arthritis. *Hand Clin.* 2011;27(1):11-20.
131. Verstappen SMM, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Heurkens AHM, Van Booma-Frankfort C, Ter Borg EJ, et al. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1797-807.
132. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000;106(10):1203-4.

133. Krassas GE, Papadopoulou P. Oestrogen action on bone cells. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001;2(2):143-52.
134. Kanis JA. Are oestrogen deficiency and hormone replacement a distraction to the field of osteoporosis? *Osteoporos Int.* 1998;8(1):51-6.
135. Kolios L, Takur C, Moghaddam A, Hitzler M, Schmidt-Gayk H, Suda AJ, et al. Anamnestic risk factor questionnaire as reliable diagnostic instrument for osteoporosis (reduced bone morphogenic density). *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(1):187-94.
136. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2081-92.
137. Al Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL, Yoon S. The effect of tobacco smoking on bone mass: an overview of pathophysiologic mechanisms. *J Osteoporos.* 2018;2018:1206235.
138. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;6(1):30-7
139. Gudmundsdottir SL, Oskarsdottir D, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Risk factors for bone loss in the hip of 75-year-old women: a 4-year follow-up study. *Maturitas.* 2010;67(3):256-61.
140. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, Kremer JM, Pepmueller PH. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):155-60.
141. Heidari B, Roushan MRH. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):445-6.
142. Mobini M, Kashi Z, Ghobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):421-4.
143. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1576-80.

144. Heidari B, Jalali F. Bone densitometry in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Med Iran.* 2005;43(2):99-104.
145. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2495-501.
146. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):522-30.
147. Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Rosales Z, Gomez A, Lamas JR, Pato E, et al. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(6):456-60.
148. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1495-9.
149. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink G, Lems WF. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(3):547-53.
150. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):R61.
151. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Kavanaugh A, Haugeberg G. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:54.
152. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for

- the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
153. Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, Curtis JR, Solomon DH, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor α antagonists and risk of fractures with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res.* 2013;65(7):1085-94.
 154. Seriola B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:420-7.
 155. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HM, de Beus WM, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):823-8.
 156. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675-81.
 157. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning MH, et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2996-7.
 158. Takahashi K, Setoguchi T, Tawaratsumida H, Arishima Y, Tominaga H, Ishidou Y, et al. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16(1):269-75.
 159. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420.
 160. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C, et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):353-7.

161. Orsolini G, Adami G, Adami S, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, et al. Short-term effects of TNF inhibitors on bone turnover markers and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(6):580-5.
162. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol.* 2017;52(1):19-25.
163. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(4):97-122.
164. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopauzalny.* 2014;3(4):213-20.
165. Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone remodelling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:48428014.
166. Sanaie S, Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Shadvar K, Salimi N, Montazer M, et al. Association between disease severity and calcium concentration in critically ill patients admitted to intensive care unit. *Anesth Pain Med.* 2018;8(1):e57583.
167. Scott DL, Farr M, Hawkins CF, Wilkinson R, Bold AM. Serum calcium levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(6):580-3.
168. Jambale TA, Halyal SS. Study of serum calcium/phosphorus in rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Biochem Res.* 2017;4(1):103-5.
169. Oelzner P, Müller A, Deschner F, Hüller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int.* 1998;62(3):193-8.
170. Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis. *PloS One.* 2016;11(1):e0146351.
171. Nanke Y, Kotake S, Akama H, Kamatani N. Alkaline phosphatase in rheumatoid arthritis patients: possible contribution of bone-type ALP to the raised activities of ALP in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheum.* 2002;21(3):198-202.

172. Dubey A, Hijam D, Debnath S, Haokip L, Devi I. Serum alkaline phosphatase level in rheumatoid arthritis. *Int J Med Res Prof.* 2017;3(3):318-21.

10. SKRAĆENICE

- 1) RA - Reumatoidni artritis
- 2) APC - antigen prezentujuća ćelija
- 3) INTy - Interferon gama
- 4) IL-2 - Interleukin 2
- 5) Mo/Ma - Monocitno/makrofagni sistem
- 6) IL-1 - Interleukin 1
- 7) TNF- α - Faktor nekroze tumora alfa
- 8) IL-6 - Interleukin 6
- 9) GM-CSF - Granulacioni faktor stimulacije makrofaga
- 10) RF - Reumatoidni faktor
- 11) CCP - cirkulišući citrulirani protein
- 12) anti CCP at- antitela na cirkulišući citrulirani protein
- 13) BMI - Indeks telesne mase
- 14) BMP - Koštani morfogeni protein
- 15) TGF β - beta transformišući faktor rasta
- 16) LPR - Lipoprotein receptor
- 17) M-CSF - Makrofagni kolonijalni stimulišući faktor
- 18) NF-kb - nuklearni faktor kb
- 19) RANK - Receptor aktivator nuklearnog factor kapa B
- 20) RANKL - Receptor aktivator nuklearnog factora kapa B liganda
- 21) OPG - Osteoprotegerin
- 22) PTH - Paratireoidni hormon
- 23) CRP - C reaktivni protein
- 24) CAM-1 - Intercelularni adhezioni molekul 1
- 25) Kg - kilogram
- 26) cm - centimetar
- 27) g - gram
- 28) GK - glikokortikoid
- 29) GIO - glikokortikodno izazvana osteoporoza
- 30) ICTP - C-terminalni telepeptid kolagena tipa I
- 31) NTH - N-terminalni telepeptid

- 32) P1NP - 1 N-terminalni prokolagen peptid
- 33) P1CP - C-terminalni prokolagen peptid
- 34) SE - Sedimentacija
- 35) DAS28 - Indeks aktivnosti bolesti 28 sa sedimentacijom
- 36) VAS - vizuelna analogna skala
- 37) CDAI - Klinički indeks za aktivnost bolesti
- 38) SDAI - Individualni indeks aktivnosti bolesti
- 39) HAQ - Upitnik za procenu stanja zdravlja
- 40) LMTB - Lekovi koji menjaju tok bolesti
- 41) ksLMTB - Konvecionalni sinteski lekovi koji menjaju tok bolesti
- 42) usLMTB - Usmereno sinteski lekovi koji menjaju tok bolesti
- 43) boLMTB - Biološki originalni lekovi koji menjaju tok bolesti
- 44) bsLMTB - Biološko slični lekovi koji menjaju tok bolesti
- 45) EMA - Evropska medicinska agencija
- 46) ACR - Američki koledž za reumatologiju
- 47) EULAR - Evropska liga za borbu protiv reumatizma
- 48) MTX - metotreksat
- 49) BMD - mineralna koštana gustina
- 50) TV - telesna visina
- 51) TM - telesna masa
- 52) N - broj ispitanika
- 53) Min - minimalna vrednost
- 54) Max - maksimalna vrednost
- 55) M - aritmetička sredina
- 56) p - statistička značajnost
- 57) t - test
- 58) ng/ml - nanogram u mililitaru
- 59) Ca - kalcijum
- 60) mm/h - milimetara na sat
- 61) pr. - promene
- 62) η^2 - kvadrirana Eta

11. PRILOZI

11.1 PRILOG BROJ 1

UPITNIK O PROCENI ZDRAVSTVENOG STANJA (Health assessment questionnaire-HAQ)

Inicijale bolesnika: _____

Datum popunjavanja upitnika |_|_|_|_|_| dan, mesec, godina.

U ovom odeljku smo zainteresovani da saznamo koliko Vas Vaša bolest ograničava u svakodnevnom aktivnostima. Molimo da, ako je potrebno, dodate Vaše komentare na kraju ove stranice.

Zaokružite jedan od ponuđenih odgovora koji najbolje opisuje Vašu sposobnost da obavljate uobičajne aktivnosti

U TOKU PROTEKLE SEDMICE:

| | Bez teškoća | Sa poteškoćama | Sa mnogo poteškoća | Ne mogu da izvršim |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Oblačenje i lična nega | | | | |
| Možete li da: | | | | |
| • se obučete, uključujući vezivanje pertli i zakopčavanje dugmadi? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • sami operete kosu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • ustanete sa stolice bez naslona za ruke? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • legnete ili ustanete iz kreveta? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • operete i obrišete celo telo? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • sami se okupate? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • sednete i ustanete sa WC šolje? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Ishrana

Možete li da:

| | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • sečete meso? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • podignete punu čašu ili šolju do usta? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- otvorite novo pakovanje mleka?

Hodanje

Možete li da:

- hodate napolju po ravnoj podlozi?
- se popnete uz pet stepenika?

Dohvatanje predmeta

Možete li da:

- dohvatite i spustite predmet težine 2,5kg (npr. kesu šećera) koji je neposredno iznad vaše glave?
- sednete i dohvatite odeću sa poda?

Hvatanje

Možete li da:

- završavate sitne obaveze van kuće i idete u kupovinu?
- ulazite i izlazite iz automobila?
- se bavite kućnim poslovima, usisavate ili tadite u bašti?

Zaokružite bilo koje od POMAGALA ili NAPRAVA koje obično koristite za navedene aktivnosti:

- Štap
- Ram za hodanje
- Štake
- Invalidska kolica
- Pomagala za oblačenje (kukica za zakopčavanje dugmadi, kukica za zatvaranje rajfešlusa, produžena kašika za cipele..itd)
- Posebna ili za vas napravljena pomagala (na primer za ishranu ili kuvanje)
- Posebna ili za vas napravljena stolica
- Izdignuto sedište WC šolje
- Sedište za kadu
- Šipka za prdržavanje u kadi
- Otvarač za tegle (koje su prethodno bile otvorene)

- Pomagala za dohvatanje predmeta sa produženom drškom
- Pomagala sa produženom drškom za kupatilo (četka sa produženom drškom i sl.)
- Drugo opišite: _____

Obeležite sve situacije za koje Vam je potrebna nečija pomoć:

- Oblačenje i lična higijena
- Ustajanje
- Ishrana
- Hodanje
- Dohvatanje predmeta
- Hvatanje
- Aktivnosti

11.2 PRILOG BROJ 2

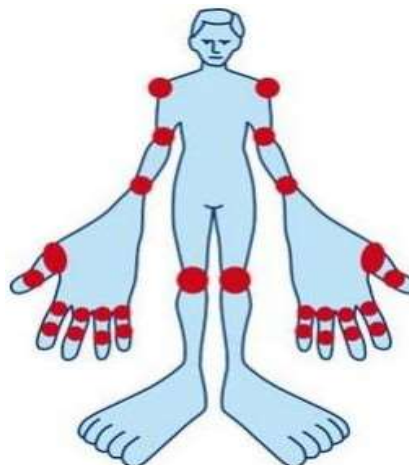
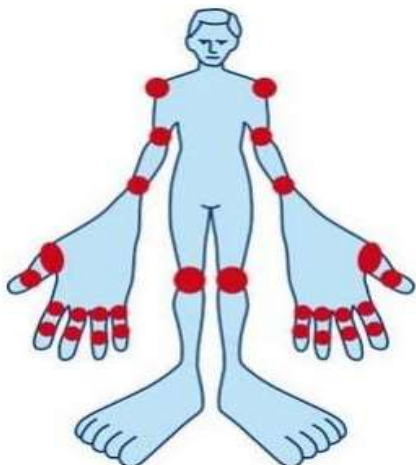
Datum pregleda _____

Inicijali pacijenta _____

ODREĐIVANJE AKTIVNOSTIBOLESTI- DAS28

Obeležiti na slici OTEČENE zglobove

Obeležiti na slici OSETLJIVE zglobove



Broj OTEČENIH zglobova

Broj OSETLJIVIH zglobova

Sedimentacija eritrocita

C reaktivni protein

Bolesnikova procena aktivnosti na VAS skali za bolesnika

Vrednost DAS28

11.3 PRILOG BROJ 3

Datum popunjavanja upitnika _____
Inicijali pacijenta _____

VIZUELNA ANALOGNA SKALA

Procene aktivnosti bolesti pacijenta

Molimo Vas da na sledeće pitanje odgovorite tako što ćete staviti vertikalnu oznaku na horizontalnoj liniji (0-100mm).

Kako biste ocenili Vaš artritis u proteklih sedam dana ?

BEZ AKTIVNOSTI BOLESTI

NAVEĆA AKTIVNOST BOLESTI



Opšta procena pacijena-----mm