

Osteoporóza u spondylartritid

K. PAVELKA

Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Pavelka K.: **Osteoporóza u spondylartritid**

Spondylartritidy představují skupinu zánětlivých revmatických onemocnění postihujících páteřní struktury, periferní klouby, měkké struktury v blízkosti kloubů (úpony, vazy) a které mají časté mimoskeletální manifestace. Ankylozující spondylitida (AS) je nejčastější jednotkou a má také nejvyšší frekvenci osteoporózy (OP). Osteoporóza se v kohortových studiích vyskytuje v 19–62 %. Hodnocení hustoty kostního minerálu (BMD) je metodologicky složité na LS páteři, kde syndesmofyty interferují s měřením. Proto je někdy výhodnější měřit BMD na krčku femuru nebo použít QCT bederní páteře. Pokles BMD koreluje s délkou trvání nemoci, aktivitou AS hodnocenou např. pomocí kompozitního skóre aktivity (BASDAI), rentgenovou progresí a někdy i s přítomností mimokloubního postižení. Prevalence vertebrálních fraktur u AS v longitudinálních studiích kolísá podle užití metodologie. Pouze čtvrtina vertebrálních fraktur je klinicky diagnostikována. Relativní riziko klinických vertebrálních fraktur je zvýšeno (odds ratio (OR) 7,7 95 % CI 4,3–12,6). Kumulativní incidence klinických vertebrálních fraktur je vyšší u mužů než u žen a dosahuje maxima 17 % po 20–30 letech.

U AS se vyskytují jednak typické osteoporotické fraktury a dále fraktury atypické. Fraktury u AS často postihují krční páteř. Zlomeniny často postihují dorzální část obratlového těla a jejich pedikly. Vyskytují se i transvertebrální fraktury s různým stupněm dislokace, nebo fraktury transdiskální vedoucí přes pedikly. Při rentgenovém hodnocení je nutné odlišit fraktury od rentgenově podobné změny související s AS jako je spondylodiscitida (Romanusovo znamení). Neurologické komplikace u vertebrálních fraktur jsou častější než u fraktur jiné etiologie. Dochází k poranění míchy, poranění nervových kořenů, paravertebrálním hematomům, které vyvolávají sensorické a motorické deficity. Jako pozdní následky se vyskytují pseudoartróza, nestabilní fraktury, fraktury s tendencí k posunu fragmentů, instabilita zadního oblouku a následně zvýšená morbidita a mortalita.

Vyšetření BMD pomocí DXA či jinou alternativní metodou by mělo být součástí monitorovacího algoritmu pacientů s AS. V prevenci a léčbě OP u AS používáme stejné principy jako v léčbě primární OP. Stejně důležitou součástí léčby a prevence je potlačení aktivity AS. V tomto smyslu jsou neúčinnější anti TNF preparáty. První otevřené studie také ukázaly pokles resorpčních markerů a zvýšení BMD po léčbě infliximabem a etanerceptem. Komplexní léčba AS by měla kromě farmakoterapie obsahovat i pravidelné denní cvičení, což je další preventivní opatření proti vzniku OP. Velmi málo dat je o výskytu OP u nemocných s psoriatickou artritidou.

Klíčová slova: ankylozující spondylitida, osteoporóza, anti TNF

SUMMARY

Pavelka K.: **Osteoporosis in spondyloarthritis**

Spondyloarthritis is a group of inflammatory rheumatic diseases involving the spine, peripheral joints and periarticular soft tissues, having frequent extraskeletal manifestations. Ankylosing spondylitis (AS) is the most frequent entity, with the highest prevalence of osteoporosis (OP). The prevalence of OP in AS cohort studies is 19–62 %. Bone mineral density (BMD) assessment is methodologically difficult in the lumbosacral spine where the presence of syndesmophytes interferes with measurement. Therefore, it is more convenient to measure BMD in the femoral neck or to use QCT of the lumbar spine. Decreases BMD correlates with disease duration, AS activity assessed by the BASDAI composite score, radiographic progression and sometimes with the presence of extraarticular involvement.

The prevalence of vertebral fractures in AS in longitudinal studies varies according to methodologies used. The relative risk of vertebral fractures is increased (odds ratio 7.7, 95% CI 4.3–12.6). The cumulative incidence of clinical vertebral fractures is higher in males than in females, reaching a maximum of 17% after 20–30 years.

AS is characterized by both typical and atypical osteoporotic fractures. Fractures in AS quite often involve the cervical spine. The fractures frequently involve the posterior structures of the vertebrae and their pedicles. There are also transvertebral fractures with variable degrees of dislocation or transdiscal fractures over pedicles. During radiographic evaluation, it is necessary to differentiate these changes from those typical for AS such as spondylodiscitis (Romanus lesion). Neurological complications are more frequent in AS vertebral fractures than in osteoporotic fractures of other aetiology. These complications include spinal cord lesions, nerve root lesions and paravertebral haematomas resulting in variable degrees of sensory or motor deficits. Later consequences may involve pseudoarthrosis or instability of the dorsal arch, resulting in increased morbidity and mortality.

Evaluation of BMD by DXA or other alternative methods should be a part of the monitoring algorithm of patients with AS. The prevention and therapy of OP in AS should employ the same principles as in primary OP. An important part of therapy is suppression of the activity of AS. Most efficient are anti-TNF agents. The first open studies have shown a decrease in resorption markers and increase in BMD after therapy with etanercept and infliximab. Besides pharmacotherapy, complex therapy of AS should also include regular daily exercise.

Key words: ankylosing spondylitis, osteoporosis, anti-TNF therapy

Osteologický bulletin 2010;15(2):51–56

Adresa: prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Revmatologický ústav, Praha, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: pavelka@revma.cz

Došlo do redakce: 31. 3. 2010

Přijato k tisku: 5. 5. 2010

Úvod

Spondylartritidy (SpA) tvoří skupinu zánětlivých revmatických onemocnění, která mají řadu společných rysů (*tabulka 1*). Charakteristickými skeletálními příznaky jsou oligoartritida, spondylartritida, sakroiliitida a entezitida, nejčastějšími mimokloubními příznaky

pak uveitida, idiopatický střevní zánět, psoriáza či další kožní či slizniční příznaky, uretritida a aortitida. Tato onemocnění mají i společný genetický základ daný vysokým výskytem antigenu HLA B27. Do skupiny SpA se řadí ankylozující spondylitida (AS), psoriatická artritida, artritida při idiopatických

střevních zánětech a reaktivní artritidy. Část pacientů pak je označena za nedi-ferencovanou spondylartritidu [1]. Nově byla publikována kritéria pro časné formy axiálních spondylartritid [2] (*obr. 1*).

Osteoporóza se vyskytuje u SpA především u forem s chronickým průběhem a to u ankylozující spondylitidy či psoriatické artritidy. Prototypem jinak heterogenní skupiny SpA je ankylozující spondylitida (*obr. 2*). U AS je určitým paradoxem, že ačkoliv je u AS charakteristickým příznakem extraoseální kostní novotvorba (osifikace ligament, syndesmofyty), častým příznakem může být i osteoporóza, která vede ke zvýšenému počtu fraktur. Vždyť typickým projevem pokročilé AS je tzv. bambusová páteř (*obr. 3*). Dochází ke kostnímu přemostění těl obratlů, která jsou naopak osteoporotická, takže celek budí dojem bambusové hole.

Epidemiologie u osteoporózy u AS

O výskytu OP u AS se vědělo ještě v době před DXA, a to na základě hodnocení rentgenových snímků [3]. V době používání moderních denzitometrů v posledních 10 letech pak byla publikována řada studií o BMD u AS. Výsledky byly ovšem často inkonzistentní. Sinaglia uvádí v přehledné práci výskyt osteoporózy u ankylozující spondylitidy při hodnocení pomocí DXA na 18,7 – 62 % [4]. Důvodem rozdílných výsledků hodnocení BMD u AS mohou být i metodologické problémy při hodnocení BMD. Pokud dojde v oblasti bederní páteře ke vzniku osifikací dlouhých ligament a vzniku syndesmofytů, může být BMD z oblasti páteře nadhodnocena a v podstatě nepoužitelná. Doporučuje se proto hodnotit BMD v oblasti krčku femoru. Pokud je ale přítomna koxitida, i zde nejsou výsledky měření BMD validní. Metodou volby hodnocení denzity kostního minerálu pak může být QCT bederní páteře.

Pokles BMD je poměrně časný a postihuje především trabekulární kost. V pozdějších stadiích je postižena i kortikální kost, přičemž byla popsána korelace ve vztahu k délce a závažnosti AS [5]. Osteoporóza u AS je častější u mužů a byla pozorována i vyšší frekvence výskytu fraktur u mužů, což může souviset se závažnějším průběhem AS u mužů [6].

Obr. 1
Klasifikační kritéria pro axiální spondylartritidy

Sakroiliitida při zobrazovacích metodách plus
> 1 SpA příznak**

** SpA příznaky

- zánětlivá bolest v zádech
- artritida
- entezitida
- uveitida
- daktylitida
- psoriáza
- Crohnova nemoc
- dobrá odpověď na NSA
- rodinná anamnéza NSA
- HLA-B27
- zvýšení CRP

HLA-B27 plus
> 2 další SpA příznaky*

* Sakroiliitida při zobrazování

- akutní zánět na MRI nebo
- definitivní sakroiliitida podle New Yorských kritérií

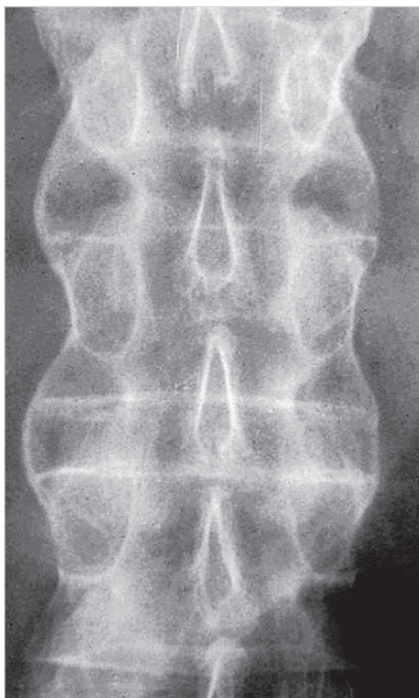
ASAS – Assessment of spondylarthritis international society
SpA – spondylarthritis

Rudwaleit, Ann Rheum Dis 2009

Obr. 2
Typická kyfotická deformita páteře u nemocného s ankylozující spondylitidou



Obr. 3
L úsek – předozadní projekce – syndesmofyty – „bambusová páteř“, osifikace laterálních kolaterálních ligament



V posledním desetiletí byla provedena řada longitudinálních studií, které hodnotily různé rizikové faktory pro nízké BMD, ale vzhledem k výše uvedeným metodologickým problémům byly výsledky často rozdílné. Většina prací prokázala vztah nízké BMD k délce trvání nemoci a aktivitě AS hodnocené např. pomocí skóre aktivity BASDAI [7], zatímco vztah k reaktantům akutní fáze většinou nalezen nebyl (např. CRP) [8]. Pouze některé práce ukázaly větší riziko poklesu BMD u forem AS s periferní artritidou. Další práce pak ukázaly větší riziko poklesu BMD u forem AS s mimoskeletálním postižením [9]. Byl popsán i vztah mezi stupněm rentgenové progresie a nízkou BMD. Pro hodnocení rentgenové progresie se používal jak počet syndesmofytů, tak např. některé celkové rentgenové skóre jako je BASRI či modifikované Stoke skóre m SASSS [4]. V novější práci našel u skupiny 80 pacientů s AS v Maroku Ghazlani OP u AS u 25 % a 18 % pacientů mělo vertebrální fraktury. Faktory asociované s OP byla nízká váha, nízký BMI, delší trvání nemoci, vyšší aktivita (CRP, FW, BASDAI) a horší funkce (BASFI). Vertebrální fraktury byly asociovány s vyšším věkem, delším trváním nemoci, vyšší BASFI, BASRI a m SASSS a sníženým BMD a T skóre na kyčlích a přítomností osteoporózy kdekoli [10].

Velmi rozdílné výsledky byly získávány při hodnocení biochemických markerů kostního metabolismu u AS. Co se týče markerů kostní formace (osteokalcin, isoenzym alkalické fosfatázy) byly u AS nalezeny hodnoty normální [11], nízké [12] i zvýšené [13]. Markery kostní resorpce (CTX-1, cross links) byly nalezeny normální [14], ale většinou zvýšené, přičemž korelovaly se zánětlivou aktivitou [15].

Fraktury u ankylozující spondylitidy

Prevalence vertebrálních fraktur ve studiích velmi kolísá [16]. Problémy jsou opět metodologické. Uvádí se, že jen asi čtvrtina fraktur je klinicky diagnostikována. Bolest v zádech je totiž považována za příznak základního onemocnění AS. Vertebrální fraktura bývá často na rentgenovém snímku přehlédnuta. Diagnostika je obtížná i pro netypickou lokalizaci vertebrálních fraktur u AS. Často bývají k dispozici pouze snímky LS páteře a nikoliv hrudní a krční páteře. Obtížné může být rozlišení fraktury od rentgenových projevů ankylozující spondylitidy jako je spondylodiscitida (Romanusovo znamení). Definice fraktury ve studiích u AS také nebývá často jasně provedena. Problémem může být i málo znalostí o výskytu vertebrálních fraktur u mladých mužů v populaci [17].

Bylo publikováno několik přehledných prací, které se zabývaly prevalencí osteoporotických fraktur u AS. Tyto studie zdůrazňovaly fakt, že vertebrální fraktury jsou pravidelným nálezem u pacientů s AS, ale jejich prevalence velmi kolísá podle typu rekrutace pacientů do studie a podle zvolených metod hodnocení fraktury.

Poněkud přesnější údaje o incidenci a prevalenci vertebrálních fraktur podal Cooper et al. [18]. Tito autoři našli zvýšené riziko klinických verteb-

rálních fraktur, definované jako odds ratio 7,7 (95 % CI 4,3–12,6) pro klinické vertebrální fraktury, tak jak byly nalezeny v retrospektivně v chorobopisech pacientů a potvrzené rentgenologem. Kumulativní incidence těchto klinických, vertebrálních fraktur byla vyšší u mužů než u žen (OR 10,7 vs 4,2) a zvyšovala se během prvních 5 let nemoci a dosahovala maxima 17 % po 20–30 letech od stanovení diagnózy.

Charakteristika vertebrálních fraktur u AS

Při AS jsou prořídla obratlová těla obklopena osifikovanou tkání syndesmofytů. Páteř jako celek ztrácí pružnost a pevnost a je zvýšeně náchylná ke zlomeninám i po malém či žádném traumatu [19]. Při AS se vyskytují tzv. klasické vertebrální fraktury, ale často je lze označit jako atypické vertebrální fraktury. Vertebrální fraktury u AS se často vyskytují na krční páteři, což není pro kompresivní fraktury typická lokalizace. Časté jsou zlomeniny dorzálního oblouku obratlového těla a jeho pediklů. Vyskytují se i transvertebrální fraktury s různými stupni dislokace nebo fraktury transdiskální přes syndesmofyty. Klasické kompresivní fraktury se vyskytují nejčastěji v dolní hrudní páteři a přispívají k celkové deformitě páteře a snížené mobilitě páteře.

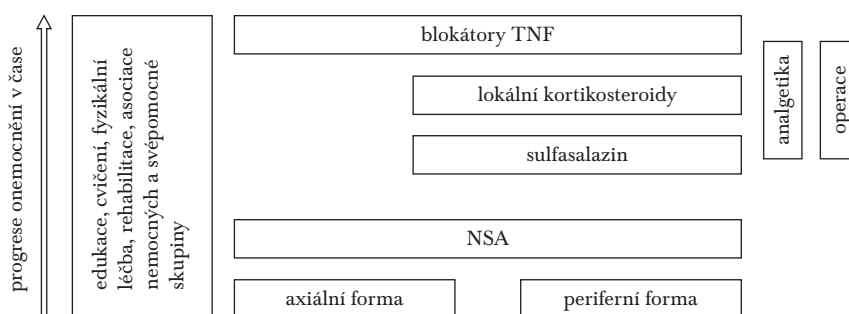
Neurologické komplikace při vertebrálních frakturách u AS jsou častější než u fraktur jiné etiologie, a to zvláště při lokalizaci na C páteři. Může docházet k poranění míchy nebo poranění nervových kořenů. Popisuje se i vznik paravertebrálních hematomů, které vyvolávají sensorické a motorické deficity. Hojení fraktur může být defektní. Jako pozdní následky fraktur mohou vznikat pseudoartróza a instabilita zadního oblouku. Následkem je zvýšená mortalita a morbidita [17].

Mechanismus vzniku osteoporózy u AS

Patogenetické mechanismy vedoucí ke kostní ztrátě jsou pravděpodobně dvojího druhu: systémové (tvorba prozánětlivých cytokinů) a lokální (imobilizace páteře) [20]. Gratacós ve své práci prokázal, že pacienti s AS mají signifikantně vyšší sérové hladiny interleukinu 6 (IL6) a TNF než kontrolní jedinci s nezávažnou bolestí zad. Sérová hladina IL-6 pozitivně koreluje s klinickými parametry aktivity onemocnění (FW, CRP, mobilita bederní páteře) [21]. Nižší kostní denzita (BMD) v oblasti proximálního femuru

Obr. 4

Schématické znázornění strategie léčby AS



Zochling J et al. Ann Rheum Dis 2006; 65: 442-452

je u pacientů s AS asociována se snížením sérové hladiny osteoprotegerinu (OPG), zvýšením markerů osteoresorpce a zvýšením laboratorních markerů zánětlivé aktivity [22].

Je zvažována role kalcitriolu v patogenezi kostní ztráty u AS. Lange a spolupracovníci ve své práci z roku 2001 našli negativní korelaci mezi sérovými hladinami kalcitriolu, resp. parathormonu a zánětlivou aktivitou onemocnění (CRP) a prokázali pozitivní korelaci mezi markery osteoresorpce a hladinami CRP. Tyto výsledky ukazují, že vysoká aktivita onemocnění je pravděpodobně asociována s alterací metabolismu vitamínu D [23].

Snížené hladiny vitamínu D u pacientů s AS popsal Bashan et al. [24]. Negativní korelace 25 (OH) D3 s aktivitou nemoci (CRP, FW) však nedosáhl statistické významnosti. Autoři vyslovují hypotézu, že nedostatek D vitamínu u AS může spolupůsobit při vzniku zánětlivé aktivity. Doporučují monitorování hladiny D vitamínu u AS.

Na rozvoji axiální osteoporózy u pokročilé AS s tvorbou syndesmofytů se pravděpodobně podílí také imobilizace, neboť u rigidní, nepohyblivé páteře je eliminován pozitivní stimulační vliv fyzikálních sil na kostní remodelaci. Pacienti se syndesmofyty mají nižší kostní densitu v oblasti proximálního femuru (DXA) či bederní páteře (QCT) nežli pacienti s méně pokročilou chorobou. Procesy osifikace a kostní ztráty tedy postupují paralelně [25].

Komplexní léčba pacientů s AS

Terapie AS by měla být přísně individualizována pro každého pacienta podle následujících kritérií:

- aktivita nemoci;
- délky trvání a pokročilosti onemocnění;

- přítomnosti extraartikulárních projevů;
- přítomnosti komorbidit.

Terapie by měla být vždy komplexní a sestávat se z nefarmakologických i farmakologických způsobů léčby [26] (obr. 4). Z nefarmakologických způsobů léčby existuje evidence o účinnosti edukace pacienta a dlouhodobého rehabilitačního režimu. Z farmakologických způsobů léčby jsou lékem první volby při léčbě bolesti nesteroidní antirevmatika. Při jejich nesnášenlivosti či nedostatečném účinku lze použít slabá i silná analgetika (včetně opioidů). Kortikosteroidy jsou doporučeny pouze pro lokální léčbu, pro systémová podávání nejsou doporučeny. Z tzv. chorobu modifikujících léků (DMARD) existuje důkaz o účinnosti pouze pro sulfasalazin u forem s periferní artritidou.

Novou kvalitu do léčby AS přinesly TNF blokující léky infliximab, etanercept a adalimumab. Všechny tři pozitivně ovlivňují jak spinální, tak periferní symptomy AS [27,28,29]. Kromě toho byl popsán i přímý vliv na snížení projevů mimokloubních, tzv. uveitidy, psoriázy a u infliximabu a adalimumabu i na příznaky idiopatického střevního zánětu.

Je zajímavé, že žádné z publikovaných "Návodů pro léčbu AS" se problematice možné osteoporózy u těchto pacientů příliš nevěnují. Vzhledem k relativně častému výskytu OP a potenciálním závažným komplikacím by to však bylo vhodné.

První otázkou zůstává, zda-li každého nemocného již při diagnostice AS vyšetřit z hlediska možného rizika vývoje OP. Je nutné zdůvodnit, že AS je častější u mužů a nejčastější začátek onemocnění je mezi 20–30 lety, což je jedna kategorie populace, která z hlediska vývoje OP riziková není. Dají se však najít argumenty pro časné provedení např. DXA vyšetření a vyhodnocení BMD, přestože zatím pro to neexistují data v literatuře. Několik longitudinálních studií ukázalo, že pokles BMD začíná u AS záhy po začátku onemocnění a je relativně rychlý. Protože průměrné zpoždění od vzniku symptomů do diagnózy je 5–7 let, máme před sebou často v době stanovení diagnózy již relativně dlouhotrvající proces. Vyšetření BMD a ev. biochemických markerů je zvláště indikováno u silně aktivní nemoci, pokud byly použity kortikosteroidy a pokud jsou přítomny další rizikové faktory OP (např. snížená fyzická aktivita, kouření, alkoholismus). Z naší vlastní klinické praxe mohou uvést pacienta s AS, kterého jsme viděli popsaného v jeho 35 letech po desetiletém trvání AS, kdy měl několik závažných vertebálních fraktur. Pro velké bolesti se skoro nehýbal, všude byl transportován autem (manažer velké firmy). Užíval i silné opioidy a kouřil 30 cigaret denně. Jeho nesnesitelné bolesti v zádech byly považovány za projevy AS. Diagnóza osteoporózy a vertebálních fraktur u něj nebyla nikdy stanovena.

Vlastní prevence a terapie osteoporózy u AS se pak skládá ze dvou principiálních komponent – účinného potlačení aktivity AS a léčby vlastní OP.

Nejúčinnější potlačení AS přinášejí anti TNF preparáty. Jaká je evidence o zlepšení BMD při léčbě anti TNF?

Alali et al. prokázali zvýšení hustoty kostního minerálu u skupiny 29 nemocných s AS po 6 měsících léčby infliximabem a to na páteři o 3,6 % ($p = 0,001$) a na kyčli o 2,2 % ($p = 0,0012$) [30]. Došlo rovněž k signifikantnímu vzestupu osteokalcinu ($p = 0,013$), zatímco markery kostní resorpce

Tabulka 1
Společné rysy spondylartritid

• Zánětlivá bolest v zádech • Charakteristická artritida (oligoartritida převaha dolní končetiny) • Nepřítomnost revmatických uzlů • Nepřítomnost revmatoidních faktorů • Entezitida • Sakroiliitida • Mimokloubní projevy (oční, kožní, střevní) • Familiární agregace • Asociace s HLA-B27
Spondylartritidy – klinické jednotky • ankylozující spondylitida • psoriatická artritida • reaktivní artritida • artritida při idiopatických střevních zánětech • juvenilní ankylozující spondylitida • nediferencovaná spondylartritida

nebyly ovlivněny. Zlepšení BMD bylo popsáno i po léčbě etanerceptem [31]. Zlepšení BMD po roční léčbě anti TNF preparáty o 5,6 % ($p = 0,0005$) referovala francouzská skupina kolem K. Briota [32]. Zvýšení BMD v této skupině bylo podmíněno poklesem kostní resorpce. Důkazy o tom, že infliximab inhibuje kostní resorpci, přinesl Gengenbacher a spol. V jejich studii docházelo ke snížení počtu cirkulujících prekursorů osteoklastů [33]. Tento efekt byl výraznější u pacientů s revmatoidní artritidou, ale byl průkazný i u AS. Anti TNF preparáty mohou inhibovat osteoresorpci dvojitým mechanismem. Cytokin TNF aktivuje celou zánětlivou kaskádu, ale i přímo aktivuje osteoklasty. Studie, která by prokázala snížení počtu fraktur, však zatím nebyla provedena a je potřeba dalšího výzkumu.

Léčba osteoporózy u AS

Přestože problém OP u AS je dobře známý, studií léčby OP u této nemoci bylo provedeno velmi málo. Část pacientů s AS má hypogonadismus. Testosteron byl úspěšně použit k léčbě hypogonadálních mužů [34]. U AS ale studie provedena nebyla.

Bisfosfonáty jsou nejvíce užívaným lékem v léčbě osteoporózy. Ani jeden z bisfosfonátů (alendronát, risedronát, ibandronát, alendronát, zoledronát) užívaných u nás nebyl u AS zkoušen. Indikaci mužské osteoporózy má v současné době risedronát a zoledronová kyselina. U AS byl také zkoušen intravenózní pamidronát, který nejen zlepšoval kostní metabolismus ale i méně potlačoval zánětlivou aktivitu AS [35]. Standardizovaná ale tato léčba není.

Psoriatická artritida a osteoporóza

Pacienti s axiální formou psoriatické artritidy byli zařazeni do skupin s AS a v obou formách SpA nebyly zjištěny žádné rozdíly [36]. Pouze velmi málo studií se věnovalo výskytu OP u periferní psoriatické artritidy (PsA). V práci Fredianiho et al. bylo sledováno 186 pacientů s periferní PsA. Prevalence OP byla 11 % u mladých žen, 47 % u postmenopauzálních žen a 29 % u mužů. Kromě obecně platných rizikových faktorů OP, jediným chorobu specifickým prediktivním ukazatelem pro PsA byl stupeň poškození funkce hodnocené pomocí HAQ.

Závěr

Osteoporóza je významným projevem spondylartritis s chronickým průběhem. Je na ní nutné myslet a zejména u nemocných mužů vyhodnotit rizika vývoje osteoporózy.

Terapie spočívá v účinném komplexním potlačení aktivity AS, ale i v prevenci a léčbě OP. Anti TNF preparáty příznivě ovlivňují BMD. Význam terapie osteoporózy bisfosfonáty u AS bude nutné ověřit v dalších studiích.

Poděkování

Tato publikace vznikla za podpory výzkumných záměrů MZ ČR MZO 00023728.

Tato práce je věnována životnímu jubileu prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. Prof. Blahoš je znám především jako vynikající vědec, lékař i učitel v oblasti interní medicíny, endokrinologie a osteologie. Již málo se ví o tom,

že v obrovské šíři záběru projevoval zájem i o revmatická onemocnění a publikoval práce o hyperurikémii a dně.

Česká revmatologická společnost děkuje prof. J. Blahošovi za dlouholetou přízeň i spolupráci a zařazuje se do jistě dlouhé řady gratulantů.

Literatura

1. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, Veys E, Zeidler H. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary Criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218–27.
2. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden M, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K, Sieper J. The development of assessment of spondylarthritides international society classification criteria for axial spondylarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–776.
3. Spencer DG, Park WM, Dick HM et al. Radiological manifestations in 200 patients with ankylosing spondylitis: correlation with clinical features and HLA B27. *J Rheumatol* 1979;6:305–315.
4. Sinigaglia L, Varena M, Girasole G et al. Epidemiology of Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:631–658.
5. Donnelly S, Doyle DV, Denton A et al. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:117–121.
6. Bhargava P, Dancla D. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Intern J Rheum Dis* 2008;11:374–380.
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The assessment of Spondylarthritides international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondylarthritides. *Ann Rheum Dis* 2009;68(suppl II).ii1–ii 44.
8. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol* 1999;18:364–368.
9. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol* 2002;29:1430–1436.
10. Ghaziani I, Ghazi M, Nonijai A et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772–776.
11. Yilmaz N, Ozaslan J. Biochemical bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:92–98.
12. Speden DJ, Calin AI, Ring FJ, et al. Bone mineral density, calcaneal ultrasound, and bone turnover markers in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:516–521.
13. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol* 2002;29:1430–1436.
14. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B et al. biochemical markers of bone turnover in seronegative spondylarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheumatol* 1997;36:50–53.
15. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:2236–2341.
16. Cooper C, Carbone L, Michet CJ et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877–1882.
17. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:335–339.
18. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon M et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population based study in Rochester, Minnesota. *J Bone Min Res* 1992;7:221–227.
19. Skácelová S. Sekundární osteoporóza u revmatiků. *Ortopedie* 2010;4:83–89.
20. Skácelová S, Scheinost M, Šimková G, Pavelka K. Osteoporóza u zánětlivých revmatických onemocnění. *Česká revmatologie* 2006;14:2:89–95.
21. Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R et al. Serum cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927–931.
22. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:11–17.
23. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001;12:1031–1035.
24. Bashan MB, Dogan YP, Sivas F et al. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in AS. *Rheumatol Int* 2010;30:375–81.
25. Karberg K, Zochling J, Sieper J et al. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;7:1290–1298.

26. Zochling J, van der Heide D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442–452.
27. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187–1193.
28. Davis JC, van der Heide D, Braun J, et al.: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230–3236.
29. Haibel H et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981–1991.
30. Alali F, Breban M, Porecker R et al. Increase in bone mineral density of patients with spondylarthropathy treated with anti – tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis* 2003;62:347–349.
31. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugenberg G et al. Bone mineral density improvement in spondylarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1020–1021.
32. Briot K, Garnero P, Henazoff AL et al. Body weight, body composition and bone turnover changes in patients with spondylarthropathy receiving anti-tumour necrosis factor α treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1137–1140.
33. Gengenbacher M, Sebald HJ, Villiger PM. Infliximab inhibits bone resorption by circulating osteoclast precursor cells in patients with RA and AS. *Ann Rheum Dis* 2008;67:620–624.
34. Baillie SP, Davidson CE, Johnson EJ et al. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992;21:139–141.
35. Maksymowych WP, Janghri GS, Fitzgerald AA et al. clinical and radiological ameliation of refractory peripheral spondylarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001;28:144–155.
36. Frediani B, Allegri A, Falsetti P et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthrtiis. *J Rheumatol* 2001;28:138–143.