

POREMEĆAJ KOŠTANE MASE U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM – PRIKAZ VLASTITIH REZULTATA

BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS – OUR RESULTS

Ana Gudelj Gračanin, Ivan Marković, Jelena Lončarević, Majda Golob, Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinička bolnica Dubrava

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ana Gudelj Gračanin, spec. internist

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinike za unutarnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: agudelj@kdb.hr

Zaprimljeno: 18. siječnja 2015.

Prihvaćeno: 28. svibnja 2015.

Sažetak

Uvod. Bolesnici od sistemskog eritemskog lupusa (SLE) imaju povećani rizik za razvoj smanjene koštane mase, bilo zbog osnovne bolesti ili njezina liječenja. Osteoporoza i posljedični prijelomi kosti povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom. U radu su prikazani rezultati istraživanja povezanosti duljine trajanja SLE, dobi, spola i načina liječenja s promjenama mineralne gustoće kostiju u bolesnika koji se liječe u našem Zavodu.

Ispitanici i metode. Gustoća koštane mase određivana je dvoenergijskom rendgenskom apsorpciometrijom (DXA) područja lijevog kuka i lumbalne kralježnice. Osteoporoza i osteopenija definirane su prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 1994. U statističkoj analizi je upotrebljavan hi-kvadrat test, analiza varijance (ANOVA), LSD test proveden u sklopu analize varijance, regresijska analiza.

Rezultati. U istraživanje je bilo uključeno 48 bolesnika od SLE (44 žene i 4 muškarca), prosječne dobi 45,8 godina i prosječnog trajanja SLE 9,8 godina. Osteoporoza je dijagnosticirana u 21 %, a osteopenija u 15 % bolesnika. Bolesnici s normalnom koštanom masom bili su prosječne dobi 41,1 godinu, bolesnici s osteopenijom imali su prosječno

47,6 godina, a oni s osteoporozom 59,0 godina. Bolesnici s urednim nalazom denzitometrije bili su statistički mlađi od bolesnika s osteoporozom ($p < 0,05$). Trajanje bolesti bilo je statistički znatno kraće kod urednog nalaza denzitometrije (7,3 godine) od trajanja bolesti kod osteopenije (16,1 godina) i osteoporoze (12,9 godina) ($p < 0,05$). Gotovo svi bolesnici (47 od 48) primali su glukokortikoide. Ukupno 33,3 % bolesnika sa SLE nije uzimalo vitamin D3, a njih 56,3 % nije uzimalo kalcij.

Zaključak. Etiopatogenetski mehanizmi povezanosti sistemskog eritemskog lupusa i povećanog rizika razvoja smanjene koštane gustoće mnogobrojni su i uključuju tradicionalne čimbenike rizika, kao i one povezane sa SLE. U ispitivanoj skupini bolesnika sa SLE dob i glukokortikoidna terapija glavni su rizični čimbenici za smanjenu koštanu gustoću. Nužna je pravodobna prevencija i pravodobno započinjanje liječenja smanjene koštane gustoće u bolesnika od SLE čime se, prema sadašnjim spoznajama, znatno smanjuje morbiditet i mortalitet.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, mineralna gustoća kosti, osteopenija, osteoporoza, glukokortikoidi.

Abstract

Introduction. Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are at an increased risk of developing low bone mass (LBM) or osteoporosis, either because of the disease itself or due to its treatment. Osteoporosis and osteoporotic fractures significantly contribute to morbidity and mortality. We aimed to determine the associations of bone mineral density (BMD) changes with the duration of SLE, age, gender, and glucocorticoid treatment in SLE patients treated at our Department.

Patients and methods. BMD measurements of the lumbar spine and total hip were performed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Osteoporosis and LBM were

determined according to the 1994 World Health Organization definition. In the statistical analysis, the independent Mann-Whitney U test and Tukey post-hoc testing were used.

Results. The study included 48 SLE patients (44 female and 4 male), with a mean age of 45.8 years and an average SLE duration of 9.8 years. Osteoporosis was diagnosed in 21 %, and LBM in 15 % of the patients. The mean ages of the subgroups with normal BMD, LBM, and osteoporosis were 41.1, 47.6, and 59.0 years, respectively. Variant analysis showed a statistically significant correlation between age and BMD ($p < 0.05$). The duration of SLE was significantly

shorter in patients with normal BMD (7.3 years), compared to patients with LBM (16.1 years) and osteoporosis (12.9 years) ($p < 0.05$). Nearly all patients (47 of 48) were on long-term treatment with glucocorticoids. One third (33.3 %) of patients did not take vitamin D3, and 56.3 % did not take calcium supplements.

Conclusion. The etiopathogenesis of decreased BMD in SLE patients is multifactorial and includes both traditional and

SLE-related risk factors. In our group of SLE patients age and glucocorticoid treatment were the major risk factors for LBM. Timely prevention and treatment of LBM and osteoporosis in SLE patients, according to current knowledge, are essential for reducing morbidity and mortality.

Keywords: systemic lupus erythematosus, bone density, osteopenia, osteoporosis, glucocorticoids.

Uvod

Sistemski eritemski lupus (skr. SLE) kronična je autoimuna sustavna upalna bolest nepoznate etiologije karakterizirana stvaranjem protutijela na dijelove stanične jezgre, membrane i citoplazme. Incidencija SLE je 1 do 25 na 100,000 stanovnika godišnje, a 9 puta je češća kod žena. Bolest se najčešće javlja u dobi između 15. i 55. godina (1,2). U bolesti su promjenama zahvaćena brojna tkiva i organi kao što su koža, zglobovi, bubrezi, pluća, centralni živčani sustav, serozne membrane i dr. (3). Za bolest su karakteristične broje imunološke abnormalnosti, uključujući pojavu karakterističnih antinuklearnih protutijela (skr. ANA) u više od 95 %, bolesnika te drugih visokospecifičnih protutijela kao što su protutijela na dvostruko-uzvojni DNK (skr. anti-dsDNK) i protutijela na Smithov antigen (skr. anti-Sm) (4).

Osteoporoza je sustavna bolest skeleta obilježena smanjenom koštanom masom i poremećajem mikroarhitekture koštanog tkiva (5). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, osteoporoza je definirana denzitometrijskom vrijednošću mineralne gustoće kosti (engl. bone mineral density, skr. BMD) u području vrata bedrene kosti, izraženom kao razina T-vrijednosti (engl. T-score) jednaka ili manja od 2.5 standardne devijacije u odnosu na prosječnu vrijednost u mladih odraslih ženskih osoba (6,7). Smanjen BMD važan je predisponirajući čimbenik za nastanak koštanog prijeloma. Uobičajena su mjesta osteoporotičnih prijeloma kralježnica, proksimalni dio femura (kuk), distalni dio podlaktičnih kostiju i proksimalni dio nadlaktične kosti (8). Osteoporotični prijelomi, uz iznimku prijeloma podlaktice, povezani su s povećanim mortalitetom (9). BMD je bitan čimbenik u procjeni ukupnog rizika prijeloma i sukladno tome u odluci o liječenju osteoporoze. Prema literaturi, značenje BMD-a u predviđanju prijeloma je usporedivo sa značenjem arterijske hipertenzije u predviđanju cerebrovaskularnog infarkta, a viša je od značenja hiperkolesterolemije u predviđanju infarkta miokarda (7). U najvažnije čimbenike rizika prijeloma koji su neovisni o BMD-u ubrajaju se: dob, nizak indeks tjelesne mase, raniji osteoporotični prijelomi, prijelom kuka u roditelja, liječenje glukokortikoidima (u dozi većoj ili jednakoj 5 mg prednizolona dnevno tijekom 3 ili više mjeseca), pušenje, prekomjeren unos alkohola te reumatoidni artritis (8).

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi koliko bolesnika koje liječimo od SLE ima osteoporozu/osteopeniju i kakva je povezanost s nekim potencijalnim čimbenicima rizika.

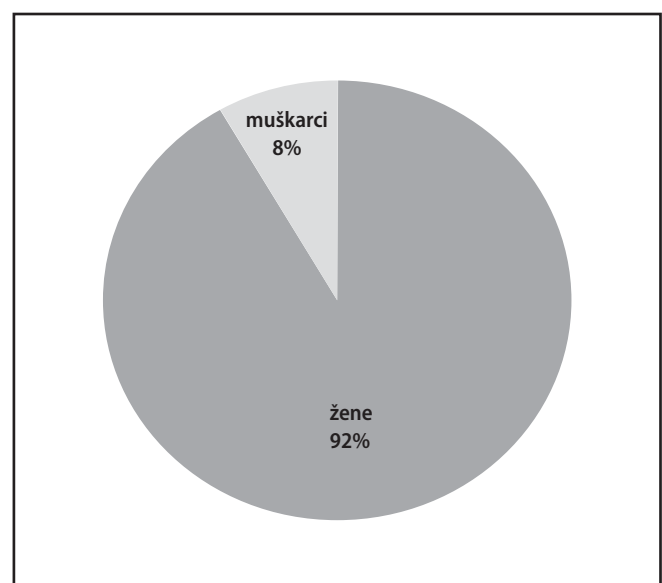
Bolesnici i metode

U ovo retrospektivno istraživanje bilo je uključeno 48 bolesnika od SLE, 44 žene i 4 muškarca koji se liječe u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničke bolnice Dubrava, u Zagrebu (slika 1).

Iz medicinske dokumentacije skupljeni su podaci o dobi, spolu, trajanju bolesti i o uzimanju glukokortikoida.

BMD je mjereno dvoenergijskom rendgenskom apsorpcijom (skr. DXA). Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije iz 1994., BMD je klasificiran kao normalan ako je T-vrijednosti ≥ -1 , osteopenija ako je T-vrijednost od -1.0 do -2.5 , osteoporoza ako je T-vrijednost ≤ -2.5 (38).

Statistička obrada podataka izvršena je licenciranim programom STATISTICA 6.1 StatSoft inc. 1983-2003 (Serial number AGA304B211928E61). Upotrijebljeni su sljedeći moduli tog programa: Basic Statistics/Tables (Descriptive Statistics), ANOVA (One-way ANOVA), Multiple regression. Ovisnost nalaza denzitometrije o kvalitativnim parametrima testirana je hi-kvadrat testom. Ovisnost nalaza denzitometrije o dobi i trajanju bolesti testirana je analizom varijance (ANOVA). Korelacija dobi i trajanja bolesti testirana je regresijskom analizom. Statistička važnost određena je na razini od 95 % ($p < 0,05$).



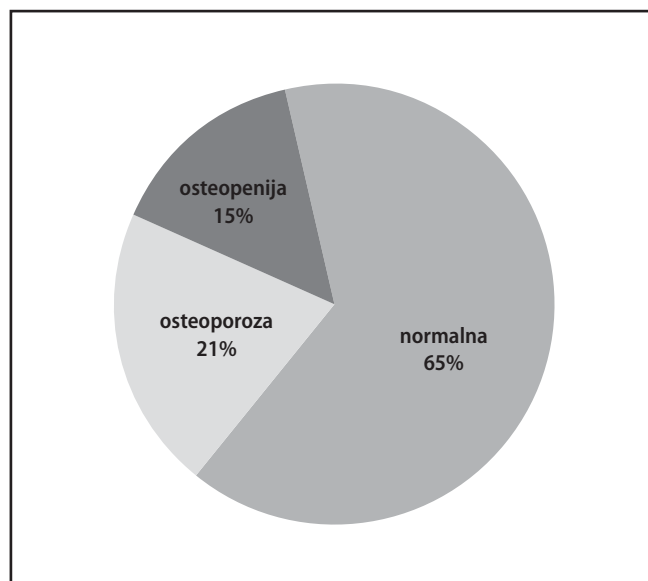
Slika 1. Raspodjela oboljelih od SLE prema spolu.

Figure 1 Distribution of SLE patients according to sex.

Rezultati

Prosječna dob bolesnika bila je 45,8 godina, a prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je 36,0 godina, dok je prosječno trajanje bolesti bilo 9,8 godina.

U 65 % bolesnika nalaz denzitometrije bio je uredan, 15 % imalo je osteopeniju, a 21 % osteoporozu (slika 2). Regresijskom analizom pokazano je da postoji statistički znatna pozitivna linearna povezanost dobi bolesnika i trajanja bolesti ($p < 0,05$) (slika 3). Bolesnici s urednim nalazom denzitometrije bili su statistički znatno mlađi od bolesnika s osteoporozom ($p < 0,05$). Ispitanici s urednim nalazima denzitometrije bili su prosječne dobi od 41,1 godine, dok su ispitanici s osteopenijom bili prosječne dobi od 47,6 godina, a oni s osteoporozom 59,0 godina. Analizom varijance pokazana je znatna povezanost dobi i nalaza denzitometrije ($p < 0,05$). Trajanje bolesti bilo je znatno kraće u slučaju urednog nalaza denzitometrije od trajanja bolesti kod osteopenije i osteoporozu ($p < 0,05$). Trajanje bolesti u bolesnika s osteopenijom i s osteoporozom nije se znatno razlikovalo ($p > 0,05$). Najdulje trajanje bolesti zabilježeno je u skupini bolesnika s osteopenijom (16,1 godina), najkraće je bilo u skupini s urednim nalazima denzitometrije (7,3 godine), dok je u ispitanika s osteoporozom prosječno trajanje bolesti bilo 12,9 godina. Od ukupnog broja bolesnika njih 16 (33,3 %) nije uzimalo vitamin D3, a njih 27



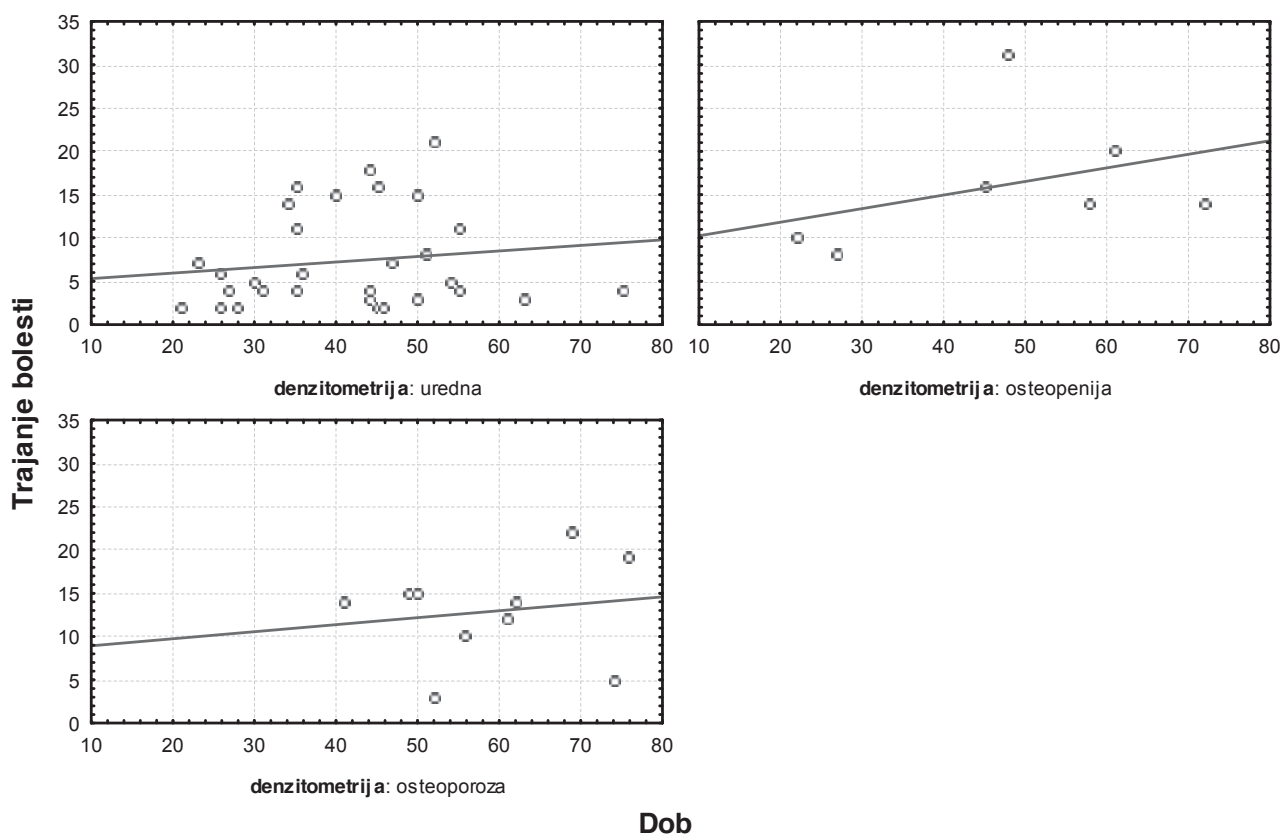
Slika 2. Raspodjela bolesnika sa SLE prema nalazu denzitometrije (normalno, osteopenija, osteoporozu).

Figure 2 Distribution of patients with SLE according to densitometry (normal, osteopenia, osteoporosis).

Tablica 1.

Table 1

Denzitometrija: uredna	Dob: Trajanje bolesti:	$r^2 = 0,0211$;	$r = 0,1453$;	$p = 0,4353$
Denzitometrija: osteopenija	Dob: Trajanje bolesti:	$r^2 = 0,1384$;	$r = 0,3721$;	$p = 0,4111$
Denzitometrija: osteoporozu	Dob: Trajanje bolesti:	$r^2 = 0,0257$;	$r = 0,1604$;	$p = 0,6580$



Slika 3. Korelacija dobi i trajanja bolesti prema kategorijama denzitometrije kostiju.

Figure 3 Correlation of age and SLE duration in different BMD groups.

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema kvalitativnim parametrima.

Table 2 Distribution of patients according to qualitative parameters.

Parametar	Broj bolesnika	% bolesnika
Spol		
žene	44	91,7
muškarci	4	8,3
Denzitometrija		
normalna	31	64,6
osteopenija	7	14,6
osteoporozna	10	20,8
Vitamin D3		
uzima	32	66,7
ne uzima	16	33,3
Kalcij		
uzima	21	43,8
ne uzima	27	56,3
Vitamin D3 – kalcij (kombinacije)		
uzima – uzima	19	39,6
uzima – ne uzima	13	27,1
ne uzima – uzima	2	4,2
ne uzima – ne uzima	14	29,2
Glukokortikoidi (GK)		
uzima	47	97,9
ne uzima	1	2,1
Ovisnost nalaza denzitometrije o uzimanju GK		
uredna – GK uzima	30	96,8
uredna – GK ne uzima	1	3,2
osteopenija – GK uzima	7	100,0
osteopenija – GK ne uzima	0	0,0
osteoporozna – GK uzima	10	100,0
osteoporozna – GK ne uzima	0	0,0
Ovisnost nalaza denzitometrije o uzimanju vitamina D3		
uredna – vitamin D3 uzima	20	62,5
uredna – vitamin D3 ne uzima	11	35,5
osteopenija – vitamin D3 uzima	7	100,0
osteopenija – vitamin D3 ne uzima	0	0,0
osteoporozna – vitamin D3 uzima	5	50,0
osteoporozna – vitamin D3 ne uzima	5	50,0
Ovisnost nalaza denzitometrije o uzimanju kalcija³		
uredna – kalcij uzima	9	29,0
uredna – kalcij ne uzima	22	71,0
osteopenija – kalcij uzima	6	85,7
osteopenija – kalcij ne uzima	1	14,3
osteoporozna – kalcij uzima	6	60,0
osteoporozna – kalcij ne uzima	4	40,0

(56,3 %) nije uzimalo kalcij. Svi bolesnici s osteopenijom uzimali su vitamin D, a 24 bolesnika (50 %) s osteoporozom nije uzimalo vitamin D. Kalcij je uzimalo 85,71 % bolesnika s osteopenijom i 60 % s osteoporozom. Statistički znatno veći broj bolesnika s urednim nalazom denzitometrije nije uzimalo kalcij nego bolesnika s osteopenijom i osteoporozom ($p < 0,05$).

Rasprava

Iako procjene prevalencije osteopenije i osteoporozе u bolesnika od SLE variraju, podaci iz velikih istraživanja procjenjuju da osteoporozа postoji u 20 % oboljelih od SLE (10,11). Nalaz iz naše studije o 21 % oboljelih od SLE koji imaju osteoporozu stoga je u skladu s nalazima drugih istraživanja koja su mahom provedena na većem broju ispitanika.

U interpretaciji rezultata valja imati na umu da je riječ o heterogenoj grupi pacijenata među kojima postoje različiti rizični čimbenici za nizak BMD poput dobi, tjelesne težine, različitog tijeka bolesti ili uzimanja glukokortikoida. Povećan rizik razvoja osteoporozе i posljedično prijeloma u bolesnika sa SLE pripisuje se sustavnoj upali, uzimanju glukokortikoida koji se često propisuju u liječenju i visokoj prevalenciji manjka vitamina D, a zbog smanjenog unosa kalcija i vitamina D te izbjegavanja izravnog izlaganja sunčevoj svjetlosti (10-13). U tom je kontekstu važno napomenuti da je 47 od ukupno 48 naših bolesnika uzimalo glukokortikoide. Osim toga, poznato je da žene liječene glukokortikoidima u ranijoj dobi ulaze u postmenopauzu zbog bolesti ili zbog liječenja citotoksičnim lijekovima, što dodatno može utjecati na razvoj osteoporozе (10,11,13-15). Bol i umor u SLE mogu dovesti do smanjene tjelesne aktivnosti bolesnika, što je također čimbenik rizika za osteoporozu (4). Nadalje, u 40 % bolesnika sa SLE oštećena je bubrežna funkcija, koja se može razviti u bubrežno zatajenje te narušiti koštanu pregradnju indukcijom sekundarnog hiperparatiroidizma (16).

Kronična, sustavna upala u bolesnika od SLE jest glavni mehanizam za koji se smatra da utječe na razvoj osteoporozе, gdje važnu ulogu imaju interakcije između proupalnih citokina i osteocita (17). Nekoliko proupalnih citokina, poput IL-1 i IL-6, mogu inducirati sintezu osteoklasta, što potiče proliferaciju prekursora osteoklasta ili aktivaciju diferenciranih osteoklasta. IL-1 i IL-6 ključni su aktivatori RANKL-a (receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand), člana obitelji TNF-alfa, uključenog u osteoklastogenezu. Diferencijacija iz prekursorske stanice osteoklasta u potpuno aktivni multinuklearni osteoklast ovisi prije svega o RANKL-u te o permissivnoj ulozi čimbenika rasta kolonija makrofaga (M-CSF). RANKL aktivira svoj receptor RANK na osteoklastima i potom nekoliko ključnih regulacijskih transkripcijskih faktora i enzima potiču diferencijaciju, proliferaciju, multinukleaciju, aktivaciju i preživljenje osteoklasta. Rezultat svega navedenog resorpcija je kosti (17). Različiti hormoni i proupalni citokini moduliraju biologiju osteoklasta preko RANKL puta (17-19). Glukokortikoidi imaju vrlo važno mjesto u liječenju SLE, što je vidljivo i u grupi naših bolesnika, ali postoje negativni učinci na kost koji su vidljivi relativno brzo nakon početka njihove kontinuirane primjene. Glavni mehanizam kojim djeluju na koštanu pregradnju jest supresija sinteze osteoblasta i pojačana apoptoza osteoblasta i osteocita (12). O minimalnoj dozi glukokortikoida koja predstavlja rizik razvoja osteoporozе još se raspravlja budući da su mnoge studije pokazale povezanost uzimanja glukokortikoida u SLE sa smanjenim BMD (11,20-25). Ipak, neka istraživanja to nisu potvrdila (11,26,27). Rezultati nekih istraživanja upućuju na mogućnost da u bolesnika sa SLE postoji granični rizik za snižen BMD, koji je ovisan o korištenju glukokortikoida i o trajanju bolesti (11,28,29). Povezanost

između razine vitamina D i SLE prvi je put opisana 1995. (30,31). Otkrićem receptora za vitamin D na stanicama imunološkog sustava započela su istraživanja imunomodulatorne uloge vitamina D (30). Neke su studije pokazale da postoji povezanost između nedostatka vitamina D i smanjenog BMD u bolesnika sa SLE (16,32). Diferencijacija prekursorskih stanica u zrele osteoblaste i njihov životni vijek određuju brzinu stvaranja kosti. Naime, na mjestima resorpcijskih lakuna, skupina osteoblasta stvara ekstracelularni matriks koji se sastoji od kolagena tipa I. te različitih proteina poput osteokalcina, osteonektina, osteopontina i drugih. Ovaj matriks mineralizira se pod utjecajem vitamina D, kalcija i fosfata (17). Sakthiswary i Raymond sustavno su istraživali povezanost vitamina D i SLE te ustanovili da je u 10 od 15 kliničkih ispitivanja postojala znatna obrnuto proporcionalna povezanost vitamina D i mjerene aktivnosti bolesti. Navedeni su autori također naglasili da razine vitamina D nisu povezane s oštećenjem organa u SLE (33). Singh i Kamen preporučuju da se manjak vitamina D u bolesnika od SLE nadoknađuje kapsulama od 50,000 IU vitamina D3 tjedno tijekom 8 tjedana, a zatim u dozi od 2,000-4,000 IU dnevno (30). Doza potrebna da se održi adekvatna razina 25(OH)D ovisi o početnoj razini te autori preporučuju da je za podizanje serumske razine 25(OH)D potrebno povisiti dnevnu dozu vitamina D3 za otprilike 100 IU. Inače, preporučeni unos kalcija za osobe starije od 50 godina jest barem 1,000 mg, te 800 IU vitamina D dnevno. Suplementi kalcija i vitamina D smanjuju sekundarni hiperparatiroidizam i smanjuju rizik prijeloma proksimalnog femura (29). Rezultati našeg istraživanja jesu da 33,3 % bolesnika od SLE ne uzima vitamin D, dok kalcij ne uzima njih 56,3 %. Samo 50 % bolesnika sa SLE i osteoporozom uzimalo je vitamin D. Niske razine 25(OH)D dovode do smanjene apsorpcije kalcija u probavnom sustavu te se mobiliziraju rezerve kalcija u kosti. Kako 25(OH)D pada, apsorpcija kalcija iz hrane pada na samo 10-15 % (30). Taj manjak apsorpcije kalcija okidač je za otpuštanje parat-hormona (skr. PTH) koji potiče apsorpciju kalcija putem povećane sinteze 1,25(OH)₂D. Receptor osjetljiv na kalcij (engl. calcium-sensing receptor, skr. CaSR) na paratiroidnoj žlijezdi kontrolira otpuštanje PTH kako bi se koncentracija kalcija u serumu održala u fiziološkom rasponu. Hipokalcemija stimulira CaSR i otpušta se PTH, što podiže razinu kalcija u serumu, dok hiperkalcemija ima suprotan učinak (17,34). Smanjena apsorpcija kalcija i povećana ekskrecija kalcija zapažena je u osoba koje uzimaju glukokortikoide, a glukokortikoidi

mogu promijeniti osjetljivost osteoblasta na PTH (12). Uz glukokortikoide, i drugi lijekovi kojima se koristimo u liječenju SLE djeluju na koštanu pregradnju (12). Ciklosporin, metotreksat, oralni antikoagulansi i heparin pospješuju gubitak koštane mase, dok hidroksiklorokin, naprotiv, ima zaštitno djelovanje na nju (12,35,36). Iako postoje brojne studije koje govore o povezanosti osteoporozе i SLE, malo je podataka o prijelomima u osoba oboljelih od SLE iako su prijelomi glavna komplikacija osteoporozе (12). Ramsey-Goldman i suradnici usporedili su kohortu žena sa SLE s odgovarajućom skupinom iz opće populacije i otkrili da je 12.3 % od ukupno 702 žene imalo najmanje jedan prijelom nakon postavljanja dijagnoze (37). Prijelomi kralježaka najčešća su komplikacija osteoporozе, smanjuju kvalitetu života, a i uzrok su visokog morbiditeta i mortaliteta (10,12, 27, 38,39).

Brojnim istraživanjima potvrđeno je da se osteoporozа često javlja u bolesnika sa SLE. Gubitak koštane mase u SLE ima heterogeno porijeklo, uključuje tradicionalne čimbenike rizika (poput dobi) i one povezane sa SLE: trajanje bolesti, kronična oštećenja te uzimanje glukokortikoida. Kao što smo već naveli, gotovo svi bolesnici iz našeg retrospektivnog istraživanja (47 od 48) uzimali su glukokortikoide, a njih 21 % imalo je osteoporozу. Riječ je o relativno mladim bolesnicima, prosječne dobi 45,8 godina, dok je prosječno trajanje bolesti naših bolesnika bilo 9,8 godina. Dob je važan čimbenik rizika za razvoj osteoporozе što potvrđuje i prosječna dob naših bolesnika s osteoporozom od 59 godine, za razliku od prosječne dobi bolesnika s osteopenijom od 47,6 godine i prosječne dobi bolesnika s urednim nalazom denzitometrije od 41,1 godinu. Zabrinjavaju podaci o velikom broju bolesnika od SLE s poremećajem koštane gustoće koji ne uzimaju vitamin D i kalcij.

Brojna su ograničenja našeg istraživanja iz „stvarnog života“. Između ostalog, studija je retrospektivnog nacrtā, uzorak bolesnika je relativno mali, nije uzeta u obzir doza glukokortikoida ni drugi lijekovi koji eventualno mogu imati utjecaj na BMD te nedostaju podatci o razini D vitamina. Uz to, pri analizi rezultata nije uzet u obzir menopauzalni status.

Zaključno, u ispitivanoj skupini bolesnika sa SLE dob i glukokortikoidna terapija glavni su rizični čimbenici za nalaz smanjene koštane gustoće. Stoga u bolesnika sa SLE važna je prevencija, rano otkrivanje i liječenje osteoporozе, čime se, prema sadašnjim spoznajama, mogu znatno smanjiti morbiditet i mortalitet.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Literatura

1. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:257-68.
2. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15:308-18.
3. Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32:1226-32.
4. Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. *Cell.* 1996;85:303-6.
5. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
6. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008;42:467-75.
7. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.

8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, i sur. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women; *Osteoporos Int.* 2013;24:23-57.
9. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001-5.
10. Almedhed K, Forsblad E, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients – extended report. *Rheumatology.* 2007;46:1185-90.
11. Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, Nelson LM, Panopolis P, Yazdany J. Osteoporosis screening, prevention, and treatment in systemic lupus erythematosus: application of the systemic lupus erythematosus quality indicators. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:993-1001.
12. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escarcega RO, i sur. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:486-91.
13. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4-8.
14. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus.* 2001;10:809-14.
15. Medeiros MM, Silveira VA, Menezes AP, Carvalho RC. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:1561-8.
16. Bultink I, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;54:2044-50.
17. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. New horizons in osteoporosis. *Lancet.* 2011;377:1276-87.
18. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, i sur. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999;140:4382-9.
19. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone.* 1999;25:255-9.
20. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:102-8.
21. Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 1998;18:45-9.
22. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, i sur. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol.* 1999;26:1280-4.
23. Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss B, Littlejohn G, Morand E. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. *J Rheumatol.* 1997;24:1922-9.
24. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26:310-7.
25. Hansen M, Halberg P, Kollerup G i sur. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:197-206.
26. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1726-34.
27. Sels F, Dequeker J, Verwilghen J, MbuyiMuamba JM. SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids. *Lupus.* 1996;5:89-92.
28. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Deuchaisnes N. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1996;35:244-7.
29. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, i sur. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:53-60.
30. Singh A, Kamen DL. Potential benefits of vitamin D for patients with systemic lupus erythematosus. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:146-51.
31. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sorensen OH, Thymann M, Bentzen K. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1995;14:397-400.
32. Manolagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332:305-11.
33. Sakthiswary R, Raymond AA. The clinical significance of vitamin D in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8:e55275.
34. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem.* 2007;45:139-67.
35. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1061-6.
36. Boyanov M, Roveba R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2003;22:318-23.
37. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CHF, i sur. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum.* 1999;42:882-90.
38. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159:1215-20.
39. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999;353:878-82.