

Klinikai tanulmány

Csontsűrűség vizsgálata rheumatoid arthritises betegeken

Bettenbuk Péter dr.¹, Balogh Ádám dr.², Szekanecz Zoltán dr.¹, Szegedi Gyula dr.¹,
Surányi Péter dr.³

1. DOTE III. sz. Belgyógyászati Klinika
2. DOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
3. Kenézy Kórház, Debrecen

Rheumatoid arthritisek (RA) gondozása során gyakran találkozhatunk olyan betegekkal, akiknek az osteoporosis következményeként kialakult csigolyatörés több fájdalmat okoz, mint az időközben „kiégett” polyarthritis. A csont ásványianyag sűrűség mérése (denzitometria) lehetőséget ad a csökkent csonttömeg korai felismerésére, és a differenciál diagnosztikai lépések után a terápia megkezdésére.

85 RA-s beteg első csontdenzitometriai mérésének (DXA) eredményeit, és regressziós analízissel az osteoporosis (calcipenia) létrejöttében szerepet játszó különböző kockázati tényezők súlyát dolgozta föl ez a tanulmány.

A vizsgált RA-s betegek csontsűrűsége a korban és nemből azonos egészséges csoportnál alacsonyabb volt. A betegcsoporton belül a postmenopausális nők csontsűrűsége volt a legalacsonyabb. Nem volt jelentős különbség a steroid terápiaiban részesülők és a steroid terápia nélküliek csontsűrűsége között. A femurnyak csontsűrűsége szignifikánsan alacsonyabb volt a súlyosabb funkcionális stádiumú betegeknél (Steinbrocker III–IV), a korai és a mérsékelt súlyos stádiumú betegeknél összehasonlítva (Steinbrocker I–II). Regressziós analízis alapján a betegség fennállásának ideje és a steroid terápia időtartama volt a független meghatározó tényezője a lumbális gerinc csontsűrűségének a postmenopausális RA-s betegeknél.

KULCSSZAVAK: rheumatoid arthritis, osteoporosis (calcipenia), csontdenzitometria,

A rheumatoid arthritisben (RA) regionális és generalizált osteoporosis is jelentkezik [1, 2, 3, 4]. Mindkét jelenség a betegség korai szakában manifesztálódik [9, 13]. RA-ban a generalizált osteoporosis multicausalis. RA-ban szenvedő betegek 3/4-e nő és a kezelt nőbetegek nagy része postmenopausában van. Jelenlétük komponens a steroid indukálta sekunder osteoporosis [5, 6, 7, 8]. Az RA-s betegek egy része mérsékelt, más része súlyos fokban mozgáskorlátozott, hiányzik az osteoblastok fiziológiai ingerje és ez a csontépítés csökkenéséhez vezet. Maga a gyulladás is patogenetikus tényező. A proinflammatorikus citokinek direkt csontkárosításai még nem teljesen ismertek, de valószínűleg meghatározóak az osteoporosis kialakulásában [10, 11, 12].

BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Vertebral fracture resulting from osteoporosis can cause more pain to rheumatoid arthritis (RA) patients than burnt out polyarthritis. Densitometry offers the possibility for the early detection of bone loss and for starting the treatment, following the steps of differential diagnostics. Using regression analysis this study has examined the weight of risk factors leading to osteoporosis (calcipenia) and the first DEXA results of 85 patients with RA. Bone density of the examined RA patients was lower than in the age and gender adjusted healthy control group. Within the patients' group, bone density of postmenopausal women was the lowest. No marked difference in bone density was observed between those treated with or without corticosteroids. Bone density of the femur neck was significantly lower in patients with more severe functional grades (Steinbrocker III–IV) when compared to patients with less severe functional grades (Steinbrocker I–II). In postmenopausal RA patients the duration of the disease and that of the corticosteroid therapy were the independent decisive factors, according to the results of the regression analysis.

KEY-WORDS: Rheumatoid arthritis, Osteoporosis (Calcipenia), Bone densitometry

Az osteoporosis nem gyógyítható, de kezelhető és megelőzhető. Az utóbbiakhoz feltétlenül szükséges a korai diagnózis, a csökkent csonttömeg felismerése. A hagyományos röntgenfelvétel a csont ásványianyag tartalom 30%-os, vagy annál nagyobb csökkenését mutatja meg. Az érzékenység, a pontosság és az ismételhetőség szempontjából egyaránt a kettős energiájú röntgen sugár abszorpciometrián (DXA) alapuló vizsgálóeljárás lett a csont ásványianyag tartalom meghatározásának a „gold standard”-je. A lumbális gerincen, femurnyakon, alkaron vagy a teljes testen mért ásványianyag sűrűség (bone mineral density, BMD, g/cm²) értéke, a denzitometriás rendszer számítógépes adatbázisában található referenciapopuláció átlagos BMD értékével összehasonlítva megmutatja az azonos

	Férfiak	Premenopausás nők	Postmenopausás nők
Betegek száma	n=11	n=18	n=56
Életkor (év)	54 (41-64)	39 (29-48)	58 (35-87)
Súly (kg, SD)	75,9 ± 13,8	62,1 ± 11,1	65,77 ± 11,1
Magasság (cm, SD)	171,4 ± 6,3	161,4 ± 8,0	158,9 ± 6,6
Betegség fennállásának ideje (év)	8,7 (1-24)	9,1 (1-24)	11,9 (2-35)
We (SD)	36,9 ± 28,77	38,7 ± 29,99	35,7 ± 28,08
Corticosteroid kezeltek száma	n=3	n=9	n=27
Időtartama (év)	8,6 (1-20)	8,6 (1-21)	6,1 (1-24)
AP gerinc BMD (g/cm ² ± SD)	1,05 ± 0,17	1,14 ± 0,13*	0,97 ± 0,18
AP gerinc Z-score	-0,95	-0,34*	-0,96
	(-2,4-+0,9)	(-2,2-+0,9)	(-3,31-+2,23)
AP gerinc T-score	-1,55	-0,46	-1,95
	(-3,37-+0,37)	(-2,48-+0,94)	(-4,38-+0,86)
A femorális vizsgálatok száma	n=3	n=5	n=21
Femurnyak BMD (g/cm ² ± SD)	0,88 ± 0,07	0,87 ± 0,21	0,79 ± 0,15

* = szignifikáns eltérés a postmenopausás csoporttól (szign. szint lásd a szövegben)

BMD = Bone Mineral Density (csont ásványianyag sűrűség)

I. táblázat. 85 rheumatoid arthritises beteg demográfiai, anamnesztikus, laboratóriumi és denzitometriai értékei.

	A. csoport	B. csoport
Betegek száma	n=55	n=30
Életkor (év)	52,5 (30-87)	55,9 (29-72)
Betegség fennállásának ideje (év)	10,02 (1-35)	12,6 (2-26)
We (SD)	32,14 ± 20,4	39,45 ± 18,4
Corticosteroid kezeltek száma	n=16	n=23
Időtartama (év)	6,68 (1-24)	7,08 (1-20)
AP gerinc BMD (g/cm ² ± SD)	1,05 ± 0,19	0,97 ± 0,13
AP gerinc Z-score	-0,66 (-3,16-+2,23)	-1,11 (-3,31-+0,9)
AP gerinc T-score	-1,41 (-4,38-+0,94)	-1,92 (-3,86-+0,86)
A femorális vizsgálatok száma	n=21	n=8
Femurnyak BMD (g/cm ² ± SD)	0,85 ± 0,15*	0,69 ± 0,09
Femurnyak Z-score	-0,36 (-3,25-+2,67)*	-1,43 (-3,58-+0,19)
Femurnyak T-score	-1,02 (-3,67-+2,67)*	-2,36 (-3,77-1,36)

A. csoport Steinbrocker I-II stádium

B. csoport Steinbrocker III-IV stádium

* = szignifikáns különbség a két csoport között (p<0,05)

BMD = Bone Mineral Density (csont ásványianyag sűrűség)

II. táblázat A Steinbrocker-stádiumok szerint kialakított csoportok adatainak és mérési eredményeinek összehasonlítása.

nemű korcsoporttól való eltérést (Z-score). A fiatal, egészséges, felnőtt, azonos nemű referenciapopuláció átlagos BMD értékétől való eltérés pedig jól korrelál az esetlegesen bekövetkező csonttörés valószínűségével (T-score). Az osteoporosis új definíciója is a csont ásványianyag sűrűség értékére alapul (WHO definíció, T-score < -2,5).

A csontdenzitometriai vizsgálatra indikációt jelent a betegség felismerése, hiszen ismeretes, hogy már a kezeletlen fiatal RA-s betegek csonttömege alacsonyabb, mint az egészséges hasonló korú népességé [13]. Az RA okozta genuin osteoporosis etiológiájának, kockázati tényezőinek, súlyosságának a tanulmányozása azonban nehéz feladat, a felismerés utáni korai kezelés hatása, a betegcsoport heterogenitása, és a statisztikai analízishez elegendő számú beteg hiánya miatt. Így a jelen tanulmány arra vállalkozik hogy RA-s betegek első csontsűrűség vizsgálatának adatait elemezze és az osteoporosis létrejöttében szerepet

játszó fő kockázati tényezők súlyát analizálja.

Beteganyag és módszer

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikájának Reumatológia szakrendelésén gondozott az ACR (American College of Rheumatology) kritériumok szerint diagnosztizált RA-s betegek közül 85 személyt vizsgáltunk meg. A betegcsoport átlagéletkora 53 (29–87) év volt. A betegcsoport 13%-a férfi, 21%-a premenopausában, 66%-a postmenopausában lévő nő volt. A betegek közül 39 részesült tartós steroid kezelésben. A steroid kezelésben részesülők 1000 mg calciumot és heti 3000 E ergocalciferolt kaptak. A steroid kezelték calcium és D-vitamin szubsztitúcióján kívül, a vizsgálatot megelőzően senki nem kapott hormonpótló kezelést vagy más osteoporosis elleni terápiát.

A csontsűrűség vizsgálatot a DOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, a Debreceni Osteoporosis Centrum, Lunar DPX-L típusú késszüléken végeztük. Nők esetében 55 éves korig csak antero-posterior (AP) lumbális gerinc felvétel készült (kivéve a steroid kezeltet ahol emellett femur felvétel is), 55–65 év között AP gerinc és femur felvétel. A férfiak esetében 60 éves korig csak AP gerinc felvétel készült (itt is kivételt képeztek a steroid kezeltet). A készülék mindennapi minőségellenőrzéssel működik, és hetente három alkalommal egy Hologic gerinc fantom mérése is része a kontrollnak. Tízszor egymás után

lemérve a gerinc fantomot a variációs koefficiens 0,9% volt. A lumbális gerincen az LII–IV csigolyák BMD értékét, a proximális femuron a femurnyak BMD értékét választottuk ki további analízisre. Nem került az elemzésbe az a beteg, akinek a gerincén kompressziós csigolyatörés miatt a fenti régió átlagos denzitása nem volt értékelhető. A testsúly és a testmagasság mérése a denzitometriai vizsgálat előtt történt. A vörösvérsejt süllyedés (We) mérést hagyományos laboratóriumi módszerrel végeztük. A mozgáskárosodás jellemzésére a Steinbrocker-féle funkcionális osztályozást használtuk.

Az adatok normális eloszlását a Kolmogorov-Smirnov tesztel ellenőriztük. Ahol a normális eloszlás teljesült, 6-próbával történt az adatok összehasonlítása. A nem normális eloszlású változók esetében a Mann Whitney U tesztel végeztük el a csoportok közötti összehasonlítást. Több csoport esetén az ANOVA vagy a Kruskal-Wallis tesztet használtuk. Korrelációs analízist (Spearman teszt) és regresszió számítását végeztünk (multiple regression, stepwise method) az összefüggések és predikciós tényezők meghatározására.

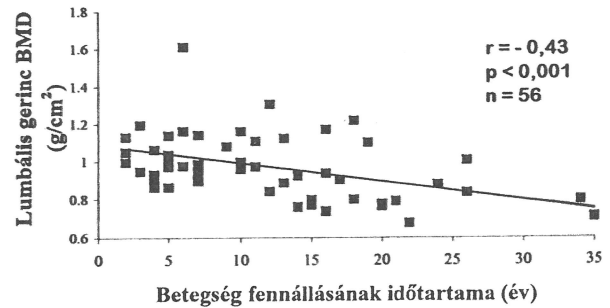
Megbeszélés

A „kiégett” polyarthritiséknél gyakran nagyobb problémát jelentő, RA-hez kapcsolódó osteoporosis és a következményes csigolya- és combnyak törések egyre nagyobb figyelmet kapnak orvosi munkánkban. A DOTE III. sz. Belklinikáján az RA-s gondozottak között 7,4%-ban fordult elő panaszokat is okozó csigolyatörés. A RA 2,1, ill. 2,7-szeres relatív kockázatot jelent a kezeléstől függően a csípőtáji törések kialakulására (14). Ez a tanulmány, amely eddig Magyarországon az RA-s betegek legnagyobb számú denzitometriai mérési eredményeit feldolgozó munka, a csonttrikulás mértékét és néhány ismert rizikótényező súlyát mérte föl rheumatoid arthritises betegek körében.

A Z-score értékei alapján megállapíthatjuk, hogy a vizsgált RA-s betegek gerinc és femurnyak csontsűrűsége az egészséges, korban és nemben azonos csoportnál alacsonyabb. Az RA-s betegcsoportokat összehasonlítva a premenopausás és a postmenopausás nők között volt a különbség szignifikáns. A lumbális gerincen alacsonyabb csontsűrűséget találtunk a postmenopausás nő RA-s betegekben mint a férfi vagy premenopausás nő RA-s betegekben (szignifikánsan alacsonyabb érték csak a premenopausás csoporthoz viszonyítva volt). Az eredmény érthető, hiszen a hasonló átlagéletkorú férficsoporthoz képest az átlagosan mintegy 10-11 éves ösztrogén hiányos állapot egy fontos járulékos rizikófaktor. A későbbi regressziós analízis során viszont a postmenopausás évek száma nem bizonyult független meghatározó kockázati tényezőnek. A steroid kezeltek aránya különbséget mutatott a három csoportban (férfi-premenopausás-postmenopausás: 27%-50%-48%), a steroid kezelés időtartama viszont nem különbözött szignifikánsan. Alacsonyabb eredményt kaptunk a femurnyak csontsűrűségét vizsgálva is a postmenopausás csoportban, itt azonban nem volt jelentős az eltérés.

Hall és mtsai szintén DXA módszerrel vizsgált 195 fős postmenopausás RA-s betegcsoportot, ahol 597 egészséges kontrollhoz képest 6,9%-kal alacsonyabb csontsűrűséget mért a femuron azokban a betegekben, akik sohasem szedtek steroidot ($n=119$), míg ugyanezekben nem talált szignifikáns csökkenést a gerincen [15]. Más munkacsoport computer tomográfiát használva nem talált a lumbális gerincen alacsonyabb értéket az 50 év fölötti női RA-s betegcsoportban az egészségesekhez képest [16]. Kettős foton abszorpciometriát használva Verstraeten és Dequeker 36 postmenopausás nőbetegben magasabb BMD-t mért a gerincen mint egy 43 fős kontrollcsoportban [17].

A steroid terápia és a csontvesztés tekintetében is megoszlik az irodalom. Bizonyos szerzők fokozott csontvesztést írtak le a steroid kezeléssel együtt [18, 19, 20], mások az alacsony dózisú steroid terápiát biztonságosnak találták [1, 8, 21]. Jelen tanulmány sem talált szignifikáns különbséget a steroid terápiában részesülők és a steroidot nem szedő betegek csontsű-



1. ábra. A betegség fennállásának ideje és a lumbális gerinc csontsűrűségének összefüggése postmenopausális RA-s betegekben

rűsége között. Természetesen befolyásolja a kapott eredményeinket, hogy a steroid terápiában részesülők calcium és D-vitamin szubsztitúcióban részesültek. Ha lenne különbség az sem jelentene feltétlenül ok-okozati összefüggést, hiszen a steroid terápiában részesülők általában hosszabb ideje betegek és betegségük súlyosabb. A mi beteganyagunk vizsgálata során is a mért gyulladásos paraméter (We) magasabb értéket mutatott, a betegség fennállásának időtartama pedig hosszabb volt a steroid kezeltékben. Emellett még a súlyosan mozgáskárosodottak aránya is magasabb a steroiddal kezelték között, ami utal arra, hogy ezeknek a betegeknek a gyulladása fokozottabb volt a betegségük során és ennek következtében súlyosabb ízületi destrukciók keletkeztek.

Ismert, hogy a steroid mind a csontépítés mind a csontlebontás oldalán, a negatív egyensúly irányába hat. Csökkenti a calcium felszívódását a vékonybélből így a steroid terápiában részesülő betegeinkben keresnünk kell a sekunder hyperparathyreosist. Nem találtunk eltérést az intakt parathormon szintekben a vizsgált csoportból választott 43 postmenopausás RA-s beteg és 12 korban és nemben egyeztetett kontroll vizsgálatára során (nem bemutatott adatok). Ugyanakkor a steroid terápia csökkenti a proinflammatorikus citokinek szintjét, javítja a mozgáskészséget, ami kedvező hatású a csontanyagcserére.

Néhány szerző azt találta, hogy a rheumatoid arthritis és a steroid terápia kedvezőtlen hatása a corticalis csontállományban jelentkezik markánsan, ezért a femuron történt mérés önmagában is elfogadható a csontvázrendszer állapotának vizsgálatára. Ez technikai szempontból is alátámasztható, hiszen különösen idősebb korban, a gerinc mérése az osteophyták, degeneratív elváltozások, spondylosis miatt érzékletlenebb az osteoporosis diagnózisában [15]. A funkcionális stádiumok szerinti csoportosításban mi is csak a femur mérési eredményeinél találtunk szignifikáns különbséget a mérsékelt súlyos (I-II) és a súlyos funkcionális stádiumú (III-IV) betegcsoportok között. Kroger és mtsai keresztmetszeti, populációs vizsgálatban 143 RA-s perimenopausás nőbeteg és 1611 kor-

- mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. J Clin Invest 1992, 89, 883-891
- [12] Lijka, R. L., Hangoc, G., Girasole, G. et al.: Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. Science 1992, 257, 88-91
- [13] Gough, K. S., Lilley, J., Eyre, S., Holder, R. L., Emery, P.: Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994, 344, 23-26
- [14] Cooper, C., Coupland, C., Mithchell, M.: Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. Ann Rheum Dis 1995, 54, 49-52
- [15] Hall, G. M., Spector, T. D., Griffin, A. J. et al.: The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. Arthritis Rheum 1993, 36, 1510-1516
- [16] Compston, J. E., Crawley, E. O., Evans, C., O'Sullivan, M.M.: Spinal trabecular bone mineral content in patient with non-steroid treated rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1988, 47, 660-664
- [17] Verstraten, A., Dequeker, J.: Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patient with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis 1986, 45, 852-857
- [18] Butler, R. C., Davie, M. W. J., Worsfold, M., Sharp, C. A.: Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low dose steroid therapy. Br J Rheumatol 1991, 30, 86-90
- [19] Laan, R. F. J. M., van Riel, P. L. C. M., van Erning, L. J. T. O. et al.: Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of low dose prednisone therapy. Br J Rheumatol 1992, 31, 91-96,
- [20] Reid, D. M., Nicoll, J. J., Smith, M. A., et al.: Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Br Med J (Clin Res) 1986, 293, 1463-1466
- [21] Leboff, M. S., Wade, J. P., Mackowiak, S. et al.: Low dose prednisone does not effect calcium homeostatis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991, 18, 339-344
- [22] Mateo, L., Nolla, J. M., Bonnin, M. R., Navarro, M. A., Roig-Escofet, D.: Sex hormon status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995, 22, 1455-1459
- [23] Burkley, L. M., Leib, E. S., Cartularo, K. S., Vacek, P. M., Cooper, S. M.: The effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995, 22, 1055-1059
- [24] Dykman, T. R., Gluck, O. S., Murphy, W. A., Hahn, T. J., Hahn, B. H.: Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1985, 28, 361-368
- [25] Kroger, H., Honkanen, R., Saarikosi, S., Alhava, E.: Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis – a population based study. Ann Rheum Dis 1994, 53, 18-23

Levelezés: Bettembuk Péter dr. DOTE III. Belgyógyászati
Klinika 4004 Debrecen Pf. 3.

„Ami jó Angliának, az jó nekem.”
Sir Winston Churchill