

VILNIUS UNIVERSITY

Lina Vencevičienė

***BONE MINERAL DENSITY CHANGES IN PATIENTS WITH  
SPONDYLOARTHROPATHIES***

Summary of the Doctoral Dissertation  
Biomedical Sciences, Medicine (07B)

Vilnius, 2009

The dissertation was prepared during the period of 2005 – 2009 at Vilnius University.

**Scientific supervisor:**

Prof. Dr. Habil. **Algirdas Venalis** (Vilnius University, Biomedical science, Medicine – 07B).

**Scientific consultant:**

Ass. Prof. Dr. **Irena Butrimienė** (Vilnius University, Biomedical science, Medicine – 07B).

The dissertation will be defended at the Medical Research Council of Vilnius University:

**Chairman:**

Ass. Prof. Dr. **Vytautas Kasiulevičius** (Vilnius University, Biomedical science, Medicine – 07B).

**Members:**

Prof. Dr. **Janina Didžiapetrienė** (Vilnius University, Biomedical science, Medicine – 07B);

Dr. **Sigita Stropuvienė** (Vilnius University, Biomedical science, Medicine – 07B);

Prof. Dr. **Algirdas Basevičius** (Kaunas University, Biomedical science, Medicine – 07B);

Dr. **Aurelija Krasauskienė** (Kaunas University, Biomedical science, Medicine – 07B).

**Opponents:**

Prof. Dr. **Jolanta Dadonienė** (Vilnius University, Biomedical science, Medicine – 07B);

Prof. Dr. **Leonas Valius** (Kaunas University, Biomedical science, Public health – 10B).

The dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council on May 26, 2009, at 13:00 in the Conference (Red) Hall of Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”.

Adress: Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania.

The summary of the doctoral dissertation was sent on April 24, 2009.

The dissertation in full text is available in the Library of Vilnius University (Universiteto str. 3, LT-01122, Vilnius, Lithuania).

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Lina Vencevičienė

***KAULŲ MINERALŲ TANKIO POKYČIAI SERGANT  
SPONDILOARTROPATIJOMIS***

Daktaro disertacijos santrauka  
biomedicinos mokslai, medicina 07B

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2005 - 2009 metais Vilniaus universitete.

**Mokslinis vadovas:**

Prof. habil. dr. **Algirdas Venalis** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai medicina – 07B).

**Konsultantas:**

Doc. dr. **Irena Butrimienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai medicina – 07B).

**Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:**

**Pirmininkas**

Doc. dr. **Vytautas Kasiulevičius** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B).

**Nariai:**

Prof. dr. **Janina Didžiapetrienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B);

Dr. **Sigita Stropuvienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B);

Prof. dr. **Algirdas Basevičius** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B);

Dr. **Aurelija Krasauskienė** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B).

**Oponentai:**

Prof. dr. **Jolanta Dadonienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B);

Prof. dr. **Leonas Valius** (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, visuomenės sveikata – 10B).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2009 m. gegužės mėn. 26 d. 13 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų konferencijų (Raudonojoje) salėje. Adresas: Santariškių 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2009 m. balandžio mėn. 24 d.

Su disertacija galima susipažinti Vilniaus universiteto bibliotekoje.  
Adresas: Universiteto g. 3, LT-01122 Vilnius, Lietuva

## **ABBREVIATIONS**

AS – ankylosing spondylitis

BAS-G – Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Assessment

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

CRP – C – reactive protein

DXA– Dual-energy x-ray absorptiometry

EnA – enteropathic arthritis

ESR – erythrocyte sedimentation rate

GK – glucocorticoid

BMI – body mass index

BMD – bone mineral density

OP – osteoporosis

PsA – psoriatic arthritis

RA – rheumatoid arthritis

ReA – reactive arthritis

RF – rheumatoid factor

SpA – spondyloarthropathies

HAQ-S – Health Assessment Questionnaire Modified for Spondyloarthropathies

VAS – visual analogue scale

HLA-B27 – human leucocyte antigen B27

## **INTRODUCTION**

Concept of inflammatory spondyloarthropathies (SpA) as an independent group of diseases occurred approximately 10-15 years ago, when signs distinguishing these diseases from rheumatoid arthritis (RA) were defined more precisely. SpA group includes 4 main diseases: ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA) and enteropathic arthropathies (EnA). Global prevalence of these diseases is .2-3.0 percent. SpA incidence in Lithuania is .64 percent. Incidence is higher in the close relatives of patients with established human leucocyte antigen B27 (HLA B27).

SpA is 2-3 times more common in males than in females. Furthermore, progression of these diseases in females is usually much slower. SpA is more common in young persons of 15-40 years (mean 24 years), however, age of the onset of the disease ranges from 8 to 45 years.

Both SpA and RA are immune arthritides, their etiology and pathogenesis differs, however they are similar in their consequences, negative impact on the quality of life, principles of diagnostic and treatment. Exact causes of SpA and RA are unclear, genetic predisposition to the disease and relation with infectious factors is characteristic to both diseases. It is known that tissue damage in these diseases is caused by reactions determined by immune processes. RA is the most investigated autoimmune, continuously progressing erosive-destructive polyarthritis. Incidence among adults in various populations ranges from .35 to 1.0 percent. Incidence in Lithuania is about .55 percent. This disease is 2-3 times more common in females than in males. Both in SpA and RA clinical outcomes depend primarily on complications: cardiovascular abnormalities, infections, amyloidosis, osteoporosis, etc.

Osteoporosis (OP) is common complication in these immune arthritides, because these patients are affected not only by common to all healthy persons OP risk factors but also specific disease factors: activity and course of the disease, its duration, treatment with glucocorticoids and immunosuppressants, reduced mobility. OP is the systemic abnormality of skeletal system that is characterized by low bone mass and changed bone microarchitecture causing increased bone fragility and aptitude to fractures. Bone mineral density (BMD) is presently the most precise characteristic of bone mass, which is the main factor causing bone strength; it is well known that low BMD is independent risk factor for bone fractures. Multiple factors influence individual bone mass and risk of the development of OP. The most important among them are gender, low body mass index (BMI), family history of OP, decreased activity of sex hormones, chronic diseases, medications used, lifestyle. Decrease of the BMD is associated mostly with ageing problems. It has been reported that in patients with SpA and RA decreased BMD is being diagnosed in much younger age.

Most of the publications analyzing BMD changes are related to RA. It was established that RA is associated with local and systemic loss of bone mineral density and also with increase risk of OP or development of osteoporotic fracture. It has been

proved that main factors associating RA and decrease of BMD are activity of the disease, physical disability and immobility, disease duration and use of glucocorticoids. According to the literature pathologic fractures of spine vertebrae are more common in patients with SpA (despite the formation of syndesmophytes and ossification of longitudinal ligaments that could probably “protect the spine”) than in patients with RA. It is supposed that both in RA and SpA bone tissue is damaged due to similar reactions caused by immune processes characteristic to these diseases, reduced mobility and the activity of the disease.

Although in most cases SpA are investigated as a whole group of diseases with common clinical, radiological and genetic features, BMD was investigated mostly in patients with AS. According to literature incident of OP in patients with AS is very different and ranges from 50 to 92%. Approximately 21 percent of AS patients experience “silent” fractures of spine vertebrae. *R. Bessant* et al. stated that during 30 years of the illness 14 percent of AS patients experience spine vertebrae fractures with the lesion of spinal cord. Only isolated and controversial data concerning changes of BMD in other diseases belonging to SpA group were published. It should be noted that diseases belonging to SpA group influence OP fractures causing high mortality, loss of independence and high treatment expenses.

In this investigation using noninvasive method of BMD evaluation, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), we sought to study peculiarities of changes in BMD in all diseases belonging to SpA group (AS, ReA, EnA, PsA) and to determine risk factors for decreased BMD enabling to use motivated and effective measures to prevent bone demineralization process.

**Scientific novelty.** During this investigation for the first time was evaluated and compared BMD at the lumbar spine and upper part of left and right femur in patients with SpA and RA and healthy persons. Consistent patterns of BMD changes at the lumbar spine and upper parts of both femurs were assessed in patients with diseases belonging to SpA group (AS, ReA, EnA, PsA) and in SpA patients with various types of joint lesion. Relation between SpA specific factors – duration of the disease, physical disability and immobility, activity of the disease, medications in use and BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur was evaluated.

**Aim of the research** – to determine consistent patterns of BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur in patients with SpA (AS, ReA, PsA, EnA) and to assess relation between changes of bone mass and specific factors of the disease (duration of the disease, physical disability and immobility, activity of the disease, medications in use).

**Objectives of the research:**

1. To investigate BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur in groups of patients with SpA, Ra and healthy subjects.
2. To investigate BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur in patients with various diseases belonging to SpA group (AS, ReA, PsA, EnA) and in SpA patients with different type of joint lesions (only axial, only peripheral, both axial and peripheral).
3. To analyse relation between the duration of SpA and BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur.
4. To evaluate influence of physical disability and immobility on BMD changes in patients with SpA.
5. To determine influence of medications in use: glucocorticoids and TNF- $\alpha$  blockers on BMD changes in patients with SpA.

**Practical significance of the research.** Determination the whole of clinical characteristics associated with BMD changes in SpA patients will allow to select patients for BMD test more precisely, indicate the exact skeleton area for investigation, diagnose changes in bone mass earlier and timely apply effective preventive and/or treatment measures.

**Statements defended:**

1. BMD decrease at the lumbar spine and upper part of left and right femur is similar in patients with inflammatory joint diseases: SpA and RA.
2. Impact of various diseases belonging to SpA group on bone mass changes is similar.
3. SpA activity and physical disability and immobility are important prognostic factors for BMD decrease.



## **STUDY SUBJECTS AND METHODS**

### **Study population**

Patients treated in the Department of Rheumatology of the Vilnius University Hospital Santariškių klinikos from the December, 2006 to the June, 2008 were offered to take part in this research. Patients arriving in Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos” Family Health Center for the preventive examination at the investigator office were offered to take part in the control group of the research. A total of 136 patients with SpA, 104 patients with RA and 114 healthy persons (control group) matching inclusion criteria, and who did not have any exclusion criteria stated below were involved into the investigation.

### **Inclusion criteria**

1. Age of subjects from 20 to 75 years;
2. Persons with RA diagnosis established according to rheumatoid arthritis diagnostic criteria of American College of Rheumatology (ARA'87), i.e., at least four from seven RA diagnostic criteria were met establishing diagnosis (diagnosis established by rheumatologist);
3. Subjects with SpA diagnosis established according to diagnostic criteria approved by European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) (1991) (diagnosis established by rheumatologist);
4. Subjects of control group – relatively healthy subjects;
5. Subjects signed Informed consent form approved by Lithuanian bioethics committee. Permission to perform this investigation was obtained from the Lithuanian bioethics committee (No.60; 2006-12-22).

### **Exclusion criteria**

1. Subjects after hip joint replacement;
2. Patients with other diseases (renal, liver, thyroid and parathyroid, and cancer) influencing calcium metabolism or interfering metabolism of bone tissue;
3. Treated with medications (anti-osteoporosis, thyroxin, insulin, anticoagulants, anticonvulsants, hormone replacement therapy, etc.) that may influence bone metabolism, except medications used to treat underlying disease: disease modifiers,

TNF- $\alpha$  blockers, GC and non-steroid anti-inflammatory drugs (data obtained from medical records and patients interviews);

4. Pregnant women, vegetarians, alcohol abuse.

### **Research structure**

Research procedures were performed in the morning between 8 and 11 a.m. Patients were advised to take meals as usual, however they should stop calcium supplements three days before test and fast for 12-14 hours before the procedure. Primary selection of patients was performed according to patient's history and data of clinical investigations (data from the hospital and out-patient records were used under the patients consent). Every patient later completed one of the three questionnaires depending from the research subgroup he/she belonged. The following questionnaire data were assessed: socio-demographic data – age, gender, education, profession, work environment; in females – age of the beginning and the end of menstrual cycle; smoking, use of alcohol; bone fractures in subject and his close relatives; previous and current diseases; used medications and medications in use; calcium amount in the diet (mg/d); monthly frequency of physical activities (physical exercises of the duration at least 20 minutes per day); in patients with SpA and RA: duration of the disease in months from the onset of the disease and from the date diagnosis was established; pain intensity assessment using 10 cm VAS scale; patient's general status assessment using 10 cm VAS scale. In patients with SpA the following parameters were assessed: disease belonging to SpA group; type of joint lesion: axial, peripheric, both axial and peripheric; physical disability was assessed by completing Health Assessment Questionnaire Modified for Spondyloarthropathies (HAQ-S); immobility was assessed according to Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) and Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G); movement of spine was assessed according to standardized SpA clinical measurements: lumbar side flexion, modified Schober's test, tragus to wall distance and intermalleolar distance; activity of the disease according to patients self-assessment using Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI); activity of the disease assessed by rheumatologist. In patients with RA the following parameters were assessed: disease activity index DAS 28; rheumatoid arthritis functional ARA classes and activity of the disease established by rheumatologist.

Anthropometric measurements were performed to all patients: height, weight, BMI; laboratory tests: ESR, CRP, calcium blood level, HLA-B27 (in patients with SpA), RF (in patients with RA). Laboratory tests were performed in the Department of Laboratory Diagnostics of the Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos”.

### **Evaluation of the bone mineral density**

In all subjects BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using osteodensitometer LEXXOS-DMS made in France (software: V6, 20a, version of the year 2006). Lumbar spine (L1-L4 vertebrae) and upper parts of both femurs, anterior-posterior view were examined. BMD data were expressed as  $\text{g/cm}^2$  and the number of standard deviations based on a comparison with peak bone mass - T- score and Z- score – number of standard deviations of any individual result from the age and sex related population mean (normal ranges being provided by manufacturers of the osteodensitometer). According to ISCD recommendations BMD deviation was measured as Z-score, since most of the enrolled subjects were premenopausal females and males less than 50 years. Osteodensitometer quality test and bias of measurements tests were performed every morning before work. Indications of the scan of spine vertebrae reference (phantom) fluctuated no more than 2 percent, bias of the repeated measurement in spine vertebrae was not higher than 1,5 percent, and in the upper part of femur– not higher then 2,1 percent. All BMD measurements were performed by the principal investigator.

### **Data analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS 16 software. Mean (M) and standard deviation (SD) were used to describe quantitative characteristics of the research. Frequencies (n) and percents (pct.) were used for qualitative characteristics

Depending on applicable assumptions Student’s t-test for independent samples was used to compare means of particular qualitative characteristic of different samples.

Analysis of variance ANOVA was used to compare quantitative variables of more than two samples (when variances were unequal Welch test statistics was used). When hypothesis of the equality of means of two or more groups was discarded, pairwise comparison of this characteristic was additionally used. In that case Tukey HSD Post Hoc test was used.

Differences of qualitative characteristics of experimental groups were assessed using Chi square test. Selected level of significance  $\alpha = .05$ .

To analyze relations between SpA variables: the duration of disease, physical disability and immobility, activity of the disease and treatment with GC and TNF- $\alpha$  blockers and BMD changes linear regression models were developed. Stepwise selection of variables in the linear regression was used. Variables were included in the model when their p was  $<.05$  and excluded when their p was  $> .10$ . When strong association between independent variables was observed (e.g., cumulative dose of GC and duration of use (calculated using Spearman correlation coefficient), only one of them was used for calculations.

To assess probability that Z-score will be  $\leq -2$  in any site of examined skeleton logistic regression analysis was used.

## **RESULTS**

### **Characteristics of study groups**

Three hundred fifty four subjects were enrolled in this research: 136 (38.4%) patients with SpA, 104 (29.4%) patients with RA and 114 (32.2%) healthy persons (control group). Subjects of all groups were similar in BMI, physical activity and family history (all  $p > .05$ ). No differences in disease activity determined by rheumatologist were observed between RA and SpA patients ( $p > .516$ ). Subjects' differences by age (SpA patients:  $M = 42.18 \pm 12.92$ ; RA patients:  $M = 5.09 \pm 11.10$ ;  $p < .001$ ), duration of the disease (SpA patients:  $M = 112.09 \pm 94.54$ ; RA patients:  $M = 148.49 \pm 109.60$ ;  $p < .007$ ), and gender (there were more males in SpA group compared with RA group ( $p < .001$ ) and control group ( $p < .001$ ); there were no differences in the number of males in RA group and control group ( $p = .119$ )) were determined. No significant differences in the proportion of premenopausal and postmenopausal women in research groups were determined (SpA vs. control group  $p = .550$ ; SpA vs. RA  $p = .112$ ; RA vs. control group  $p = .600$ ). It may be said that experimental groups were not homogenous by age and gender; however, established differences could be justified by natural SpA and RA characteristics and therefore comparison of these groups by BMD g/cm<sup>2</sup> and Z-score was statistically correct.

### BMD comparison in patients with SpA and RA and in control group subjects

The first objective of our research was to investigate BMD changes at lumbar spine and upper parts of the femurs in groups of patients with SpA, RA and healthy subjects.

BMD values at lumbar spine and upper part of the left and right femur (BMD expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) are presented in Table 1.

**Table 1.** Comparison of BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) and Z-score (mean (SD)) between research groups

BMD	Research groups			p	Post hoc
	1	2	3		
	SpA (n = 136)	RA (n = 104)	Control (n = 114)		
BMDS	.873 (.128)	.866 (.125)	1.016 (.121)	< .001	3>1 (p <.001) 3>2 (p <.001)
BMDL	.849 (.121)	.832 (.131)	.998 (.113)	< .001	3>1 (p <.001) 3>2 (p <.001)
BMDR	.837 (.122)	.825 (.122)	.983 (.110)	< .001	3>1 (p <.001) 3>2 (p <.001)
ZS	-1.317 (.998)	-1.061 (1.096)	.045 (.941)	< .001	3>1 (p <.001) 3>2 (p <.001)
ZL	-1.133 (.949)	-1.014 (1.001)	.097 (.842)	< .001	3>1 (p <.001) 3>2 (p <.001)
ZR	-1.222 (.952)	-1.143 (1.161)	-.014 (.838)	< .001	3>1 (p <.001) 3>2 (p <.001)

SpA – patients with spondyloarthropathies; RA – patients with rheumatoid arthritis. Bone mineral density (BMD) expressed as  $\text{g/cm}^2$  at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR).

Both in SpA and RA patient the similar decrease of BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) (Table 1) at lumbar spine and upper parts of the both femurs was established. It was also established that both in SpA and RA patients mean BMD value (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) in all examined skeletal sites was significantly lower than mean BMD value in control group subjects.

### Homogeneity by BMD changes in patients with various diseases belonging to spondyloarthropathy group and with various types of joint lesions

The second objective of our research was to investigate BMD changes at lumbar spine and upper part of the left and right femur in patients with various diseases belonging to SpA group (AS, ReA, PsA, EnA) and in SpA patients with different type of joint lesions (only axial, only peripheral, both axial and peripheral)

Patients with SpA were allocated in following subgroups: 54 (39.70%) patients with AS, 33 (24.3%) – with PsA, 29 (21.3%) - with EnA and 20 (14.7%) with ReA. Comparison in BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) value between these groups is presented in Table 2.

**Table 2.** Comparison of BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) and Z-score (mean (SD)) between patients with various diseases of spondyloarthropathy group

BMD	Disease belonging to SpA group				p
	AS (n = 54)	PsA (n = 33)	EnA (n = 29)	ReaA (n = 20)	
BMDS	.885 (.149)	.890 (.143)	.837 (.075)	.870 (.096)	.346
BMDL	.837 (.125)	.845 (.135)	.857 (.115)	.877 (.094)	.632
BMDR	.821 (.127)	.830 (.131)	.858 (.118)	.860 (.094)	.463
ZS	-1.301 (1.023)	-1.077 (1.258)	-1.631 (.484)	-1.298 (.868)	.179
ZL	-1.282 (.912)	-.991 (1.069)	-1.157 (.856)	-.928 (.965)	.392
ZR	-1.386 (.933)	-1.120 (1.032)	-1.158 (.891)	-1.040 (.954)	.418

Patients with ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA) and enteropathic arthropathy (EnA).

Bone mineral density (BMD) expressed as  $\text{g/cm}^2$  at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR).

Data presented in Table 2 do not demonstrate statistically significant BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) differences at lumbar spine and upper parts of the both femurs of patients with AS, PsA, EnA and ReA.

Patients with SpA were allocated in three subgroups depending on type of joint lesion: patients with only axial lesion, only peripheric lesions and patients both with axial and peripheric lesion. Twenty five (18.4%) patients were allocated in the axial lesion group, 20 (14.7%) – in the peripheric lesion group, and both axial and peripheric lesion was diagnosed in 91 (66.9) patients. Comparison of the BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) in SpA patients with various joint lesion types showed that there is no significant differences in BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) between subgroups at any examined sites of the skeleton (Table 3).

Summarizing data presented in Tables 2 and 3 it may be said that no significant differences in BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) mean values were found at any examined sites of the skeleton both comparing patients with various diseases belonging to SpA group and patients with different types of joint lesions. Therefore SpA group could be further analyzed as a homogenous group without dividing it into subgroups by diseases.

**Table 3.** Comparison of BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) and Z-score (mean (SD)) between patients with various types of joint lesions

BMD	Type of joint lesion			p
	Axial (n = 25)	Peripheric (n = 20)	Axial and peripheric (n = 91)	
BMDS	.859 (.158)	.846 (.080)	.883 (.128)	.416
BMDL	.836 (.147)	.882 (.100)	.845 (.117)	.391
BMDR	.818 (.149)	.875 (.103)	.833 (.117)	.269
ZS	-1.427 (1.289)	-1.541 (.668)	-1.237 (.952)	.384
ZL	-1.284 (1.122)	-.982 (.874)	-1.124 (.917)	.567
ZR	-1.408 (1.142)	-1.034 (.874)	-1.213 (.913)	.421

Bone mineral density (BMD) expressed as  $\text{g/cm}^2$  at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR).

### **Variables associated with bone mineral density changes in patients with spondyloarthropathies**

In order to determine variables related to BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) at lumbar spine and upper part of the left and right femur of patients with SpA, 90 models of multiple stepwise linear regression analysis were developed; one of the values of BMD (BMDS, BMDL, BMDR, ZS, ZL, ZR) served as dependent variable, and independent variables were controlled variables: age, gender (when BMD was expressed as  $\text{g/cm}^2$ ), BMI, family history of fractures, various diseases belonging to SpA group, type of joint lesions and physical activity. Each time one of the specific SpA factors was involved into the model: duration of the disease calculated from the time of manifestation of first symptoms and from the time diagnosis was established; physical disability and immobility indicators: subjective (HAQ-S, BAS-G, BASFI) and objective (spine movement indicators: lumbar side flexion, modified Schober's test, tragus to wall distance and intermalleolar distance); disease activity indicators: BASDAI, ESR, CRP and disease activity determined by rheumatologist; medications in use: glucocorticoids and TNF- $\alpha$  blockers. Variables with highest determination coefficients of the equations of multiple stepwise linear regression obtained during assessment of BMD at lumbar spine and upper part of the left and right femur were involved in the final multiple linear regression analysis:

- Age, gender (BMD expressed as  $\text{g/cm}^2$ ), BMI;
- Duration of the disease calculated from the time of manifestation of first symptoms;

- Indicators of patient's functional status: physical disability and immobility according to HAQ-S questionnaire, and reduction of spine movement assessed by the measurement of intermalleolar distance;
- Activity of the diseases determined by rheumatologist;
- Treatment: cumulative doses of glucocorticoids (g).

Summary of the final linear regression analysis model is presented in the Table 4.

Coding of the categorical variables is presented in the Table 5.

**Table 4.** Multiple linear regression analysis of BMD (expressed as g/cm<sup>2</sup> and Z-score) at different sites of measurement (dependent variable), demographic and disease variables (independent variables)

Dependent variable**	Independent variable**	Regression coefficient (B) (standard error)	Beta	p
BMDS (R <sup>2</sup> = .192; R <sup>2</sup> (adj.) = .168; p < .001)	DAR2	-.124 (.027)	-.459	< .001
	DAR1	-.066 (.026)	-.252	.012
	G2	.064 (.023)	.231	.006
	BMI	.005 (.002)	.189	.022
	constant	.773 (.063)		< .001
BMDL (R <sup>2</sup> = .405; R <sup>2</sup> (adj.) = .382; p < .001)	DAR2	-.122 (.022)	-.480	< .001
	IM2	-.101 (.025)	-.290	< .001
	BMI	.006 (.002)	.244	.001
	DAR1	-.059 (.021)	-.240	.005
	Glucocorticoids	-.001 (.001)	-.141	.045
Constant	.783 (.047)		< .001	
BMDR (R <sup>2</sup> = .443; R <sup>2</sup> (adj.) = .421; p < .001)	DAR2	-.115 (.022)	-.450	< .001
	IM2	-.121 (.024)	-.347	< .001
	BMI	.006 (.002)	.230	.001
	Glucocorticoids	-.002 (.001)	-.163	.017
	DAR1	-.046 (.020)	-.185	.025
Constant	.775 (.046)		< .001	
ZS (R <sup>2</sup> = .294; R <sup>2</sup> (adj.) = .266; p < .001)	BMI	.061 (.015)	.313	< .001
	DAR2	-.919 (.196)	-.441	< .001
	DAR1	-.496 (.185)	-.247	.008
	Duration of the disease from first symptoms onset	.003 (.001)	.252	.003
	Glucocorticoids	-.019 (.007)	-.226	.006
Constant	-2.608 (.418)		< .001	
ZL (R <sup>2</sup> = .388; R <sup>2</sup> (adj.) = .365; p < .001)	DAR2	-.922 (.177)	-.461	< .001
	BMI	.072 (.013)	.384	< .001
	DAR1	-.468 (.165)	-.243	.005
	Glucocorticoids	-.012 (.006)	-.146	.042
	IM2	-.400 (.199)	-.147	.046
Constant	-2.399 (.373)		< .001	



**(Table 4 continues)**

ZR (R <sup>2</sup> = .384 R <sup>2</sup> (adj.) = .360; p < .001)	DAR2	-.853 (.178)	-.425	< .001
	BMI	.068 (.013)	.360	< .001
	IM2	-.550 (.200)	-.201	< .001
	Glucocorticoids	-.013 (.006)	-.160	.007
	DAR1	-.366 (.166)	-.189	.026
	Constant	-2.414 (.376)		< .001

Bone mineral density (BMD) expressed as g/cm<sup>2</sup> at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score at spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR). IM – intermalleolar distance; DAR - activity of the disease determined by rheumatologist.

\*the coefficient of determination R<sup>2</sup> and coefficient of determination corrected by the number of independent variables (R<sup>2</sup>(adj.)), and p value close to the coefficient of determination is intended to test the hypothesis that regression is absent (hypothesis is discarded when p < .05); standard error determines standard deviation of the coefficient of regression; beta determines coefficient of regression of standardized data.

**Table 5. Coding of the categorical variables in the regression analysis**

Variable	Coding	
	G1	G2
<b>Gender</b>		
Premenopausal females	0	0
Postmenopausal females	1	0
Males	0	1
<b>Intermalleolar distance</b>	<b>IM1</b>	<b>IM2</b>
0 – mild limitation of movement	0	0
1 – moderate limitation of movement	1	0
2 – severe limitation of movement	0	1
<b>Activity of the disease determined by rheumatologist</b>	<b>DAR 1</b>	<b>DAR 2</b>
2 – low activity	0	0
3 – moderate activity	1	0
4 – high activity	0	1

Analysis of the Table 4 shows that main variable associated with BMD decrease at all examined sites of the skeleton is moderate and high disease activity determined by rheumatologist (negative coefficient of regression). Higher BMD values at all examined sites of the skeleton are determined by higher BMI of the patients with SpA (positive coefficient of regression). These variables being important felt within the regression model six times out from six. Spine BMD (expressed as Z-score) and both femurs BMD (expressed as g/cm<sup>2</sup> and Z-score) are significantly negatively affected by glucocorticoids. This means that the higher cumulative glucocorticoid dose associated with the lower BMD at the spine and both femurs (it felt within the regression model five times out of six). Severe limitation of spine movement, assessed by the intermalleolar distance, is the significant negative variable for the BMD changes at the upper part of the left and right femur (expressed as g/cm<sup>2</sup> and Z-score) (it felt within the regression model 4 times out of 6). Duration of the disease calculated from the onset of

first symptoms was significant variable associated with changes in spine BMD (expressed as Z-score) (it felt within the regression model 1 times out of 6). It should be noted that lengthening of the duration of the disease is associated with higher Z-score at the spine (positive coefficient of regression was obtained). Male gender is one more causative factor significantly positively affecting spine BMD changes (expressed as  $\text{g/cm}^2$ ) (it felt within the regression model 1 time out of 6).

In summarizing it should be stated that decrease of spine BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) is significantly associated with moderate and high activity of the disease determined by rheumatologist, and with the increase of cumulative dose of glucocorticoids; decrease of upper part of the left and right femur BMD is associated with moderate and high activity of the disease determined by rheumatologist, increase of cumulative dose of glucocorticoids and severe limitation of spine assessed by intermalleolar distance (Table 5). Based on beta coefficients of significant variables it may be stated that most precise prognostic variable for the decrease of BMD is increasing activity of the disease in patient with SpA determined by rheumatologist.

Analyzing BMD changes dependence from changes of established significant variables subjects of SpA group were allocated into subgroups according to these factors. Allocation was based on literature data and trends of changes of BMD and specific factors established by our research.

In order to clarify how BMD changes with the increase of the disease duration (assessed from the time of first symptoms) we allocated patients with SpA in three subgroups: patients with the duration of the disease shorter than 100 months; patients with the duration of the disease from 100 to 200 months; and patients with the duration of the disease of more than 200 months. Results of the comparison BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) between subgroups presented in Table 6.

Using analysis of variance (ANOVA) it was established that BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) at the both femurs significantly decrease when duration of the disease increase (assessed from the time of first symptoms). BMD at the spine not only decrease with the increase of the duration of disease, but even slightly increase, however, not significantly; we suppose that this is only „false-positive“ effect occurred due to spine changes specific to SpA: syndesmophytes, calcification of longitudinal ligaments and calcification intervertebral discs and joint ankylosis in long-term SpA patients, and

**Table 6.** Comparison of BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) and Z-score (mean (SD)) between patients with various disease duration (assessed from the time of first symptoms)

BMD	Duration of the disease from the time of first symptoms			p	Post hoc
	1	2	3		
	< 100 months (n = 75)	100-200 months (n = 35)	> 200 months (n = 26)		
BMDS	.878 (.105)	.852 (.158)	.890(.147)	.488	
BMDL	.886 (.100)	.804 (.123)	.803(.140)	< .001	1>2 (p = .002) 1>3 (p = .005)
BMDR	.875 (.096)	.795 (.138)	.782(.128)	< .001	1>2 (p = .002) 1>3 (p = .001)
ZS	-1.311 (.888)	-1.468 (1.163)	-1.131(1.016)	.422	
ZL	-.920 (.893)	-1.432 (.947)	-1.342(.986)	.013	1>2 (p = .021)
ZR	-1.004 (.878)	-1.489 (1.030)	-1.491(.922)	.011	1>2 (p = .031)

Bone mineral density (BMD) expressed as  $\text{g}/\text{cm}^2$  at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR).

therefore no significant spine BMD (expressed as  $\text{g}/\text{cm}^2$  and Z-score) differences between these subgroups were established measuring BMD by DXA anterior-posterior view.

No significant BMD differences between subgroups of patients allocated according to the duration of the disease assessed from the time of diagnosis were established in any sites of the skeleton (all  $p > .05$ . data not shown). According to these data we may assume that the most significant loss of bone mass takes place in the beginning of disease when diagnosis is not established yet. When diagnosis established, etiopathogenetic treatment starts strongly inhibiting local and systemic inflammation and associated osteoclast activity and demineralization of the bone tissue.

Another variable that allows suspecting decrease of BMD (expressed as  $\text{g}/\text{cm}^2$  and Z-score) at upper parts of both femurs is decrease in spine movement assessed by the intermalleolar distance. When SpA patients were allocated into subgroups according to standardized levels of limitation of movement, it was noticed that with the decline of spine movement (assessed by the intermalleolar distance) BMD decrease not only at the both femurs (expressed as  $\text{g}/\text{cm}^2$  and Z-score), but also at the spine (expressed as  $\text{g}/\text{cm}^2$ ). The lowest femur BMD (expressed as  $\text{g}/\text{cm}^2$  and Z-score) was determined in SpA patients with severe limitation of spine movement assessed by the intermalleolar distance (Table 7).

**Table 7.** Comparison of BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) and Z-score (mean value (SD)) between SpA patients allocated according to the established limitation of spine movement assessed by the intermalleolar distance

BMD	Level of limitation of spine movement			p	Post hoc
	0 (n = 73)	1 (n = 44)	2 (n = 19)		
BMSD	.899 (.112)	.857 (.124)	.813 (.171)	.019	2<0 (p = .024)
BMDL	.880 (.099)	.849 (.116)	.730 (.139)	< .001	2<0 (p < .001) 2<1 (p < .001)
BMDR	.871 (.100)	.840 (.103)	.698 (.145)	< .001	2<0 (p < .001) 2<1 (p < .001)
ZS	-1.184 (.929)	-1.448 (.877)	-1.522 (1.370)	.234	
ZL	-.980 (.879)	-1.145 (.873)	-1.692 (1.191)	.049	2<0 (p = .009)
ZR	-1.051 (.885)	-1.205 (.794)	-1.917 (1.238)	.002	2<0 (p < .001) 2<1 (p = .014)

Bone mineral density (BMD) expressed as  $\text{g/cm}^2$  at spine (BMSD), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR); 0 - mild limitation of movement, 1 - moderate limitation of movement, 2 - severe limitation of movement.

Another significant and clinically important factor associated with BMD changes at the spine and both femurs is cumulative dose of GC. It is not known what cumulative dose of glucocorticoids or duration of use of these medications already become risk factor for the decrease of BMD. Therefore patients were conventionally allocated into 4 subgroups according to the following distribution of cumulative doses: untreated patients (n = 46); patients using cumulative dose of less than 1 g (n = 34) corresponding use of 5 mg/day during up to 6 months; patients using cumulative dose from 1 to 10 g (n = 36) corresponding use of 5 mg/day during up to 5 years; and patients using cumulative dose more than 10 g (n = 20) corresponding use of 5 mg/day longer than 5 years.

Comparison of BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) between patients allocated according to cumulative glucocorticoid dose is presented in the Table 8. Analysis of the results using Turkey HSD test demonstrated that between first three groups (untreated patients, patients used < 1g and 1-10g cumulative dose of glucocorticoids) there are no statistically significant differences of BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) at the lumbar spine and upper part of the left and right femur. However, differences presented in the Table 8 are caused by the comparison of patients used cumulative dose of more than 10 g of glucocorticoids with untreated patients. Summarizing these results it may be said that higher than 10 g cumulative dose of glucocorticoids is associated with the decrease of BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) at the upper part of the left and right femur in patients with SpA.

**Table 8.** Comparison of BMD (g/cm<sup>2</sup>) and Z-score (mean value (SD)) between SpA patients allocated according to the cumulative glucocorticoid dose

BMD	Cumulative glucocorticoid dose				p	Post hoc
	1	2	3	4		
	Untreated (n = 46)	< 1g (n = 34)	1-10 g (n = 36)	>10 g (n = 20)		
BMDS	.869 (.102)	.903 (.138)	.869 (.126)	.844 (.167)	.405	
BMDL	.881 (.110)	.873 (.122)	.830 (.106)	.769 (.133)	.002	4<1 (p = .002) 4<2 (p = .010)
BMDR	.868 (.112)	.856 (.113)	.827 (.101)	.747 (.150)	.001	4<1 (p = .001) 4<2 (p = .006)
ZS	-1.320 (.933)	-1.097 (.975)	-1.361 (.960)	-1.602 (1.160)	.333	
ZL	-.871 (.958)	-1.076 (.791)	-1.270 (.847)	-1.586 (1.180)	.028	4<1 (p = .024)
ZR	-.962 (.983)	-1.186 (.737)	-1.291 (.817)	-1.757 (1.226)	.017	4<1 (p = .009)

Bone mineral density (BMD) expressed as g/cm<sup>2</sup> at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR).

The most important SpA factor associated with the loss of bone mass is the activity of SpA disease. In SpA group there were no patients with inactive disease determined by rheumatologist (score of activity = 1), and therefore patients were allocated into three subgroups according to the activity of disease: 2 – mild activity, 3 moderate activity, 4 – high activity. Comparison BMD between these subgroups presented in the Table 9.

**Table 9.** Comparison BMD (g/cm<sup>2</sup>) and Z-score (mean value (SD)) between SpA patients allocated according to the activity of the disease determined by rheumatologist

BMD	Activity of the disease determined by rheumatologist			p	Post hoc
	2 (n = 35)	3 (n = 55)	4 (n = 46)		
BMDS	.937 (.112)	.878 (.116)	.819 (.133)	< .001	4<2 (p < .001), 4<3 (p = .015) 3<2 (p = .026)
BMDL	.927 (.093)	.865 (.110)	.771 (.107)	< .001	4<2 (p < .001), 4<3 (p < .001) 3<2 (p = .007)
BMDR	.909 (.087)	.860 (.109)	.754 (.113)	< .001	4<2 (p < .001), 4<3 (p < .001) 3<2 (p = .034)
ZS	-.809 (.899)	-1.301 (.837)	-1.722 (1.054)	< .001	4<2 (p < .001), 4<3 (p = .025) 3<2 (p = .016)
ZL	-.538 (.735)	-1.054 (.914)	-1.680 (.837)	< .001	4<2 (p < .001), 4<3 (p < .001) 3<2 (p = .005)
ZR	-.683 (.717)	-1.092 (.905)	-1.787 (.881)	< .001	4<2 (p < .001), 4<3 (p < .001) 3<2 (p = .028)

Bone mineral density (BMD) expressed as g/cm<sup>2</sup> at spine (BMDS), left femur (BMDL) and right femur (BMDR); BMD expressed as Z-score in spine (ZS), left femur (ZL) and right femur (ZR); 2 – mild activity, 3 – moderate activity, 4 – high activity.

Analysis of the comparison data presented in Table 9 demonstrated that disease activity assessment performed by rheumatologist allows suspecting BMD changes in all sites of skeleton. In all analyzed sites (in lumbar spine and both femurs BMD expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) in patients with lower disease activity (2) BMD was higher in comparison with patients with moderate (3) activity of the disease, and in this group of patients BMD was higher than in patients with high (4) activity of the disease.

### **Factors predicting Z-score probability of $\leq - 2.0$ at any site of skeleton**

At the last step of analysis of the results we performed forward stepwise (Wald) logistic regression analysis intended to find out which variables are the most predictive to event causing Z-score probability of  $\leq - 2$  at any site of skeleton. Assigning Z-score  $\leq - 2.0$  as one and Z-score  $> -2.0$  as zero, logistic regression model will predict probability of the event during which coded variable will obtain valuation of 1; in this case probability will be designated as  $\theta$ .

Z-score of  $\leq -2.0$  at least in one area of skeleton was determined in 43 patients with SpA (31.6 percent of all patients with SpA).

All analyzed in this research variables were entered into a forward stepwise logistic regression model: age, gender, BMI, family history of fractures, disease belonging to SpA group, type of joint lesion and physical activity; duration of the disease assessed from the time of the first symptoms and from the time of diagnosis; physical disability and immobility indicators: BAS-G, BASFI, HAQ-S, lumbar side flexion, modified Schober's test, tragus to wall distance and intermalleolar distance; indicators of the activity of the disease: ESR, CRP, BASDAI and disease activity determined by rheumatologist; cumulative dose of glucocorticoids and treatment with TNF- $\alpha$  blockers. Coding of the categorical variables is presented in the Table 6.

The following significant variables for event  $\theta$  remained in the logistic regression model: moderate and high activity of the disease determined by rheumatologist, low BMI and positive family history of fractures. Results of the last step of logistic regression model are presented in the Table 10.

**Table 10.** Logistic regression analysis of the event when Z-score probability at any site of skeleton will be  $\leq - 2.0$  at the analysis of SpA patient data

Indices of the relevance of model	Regressor*	Coefficient of regression (B), (standard error)	Wald statistics	p	Exp (B)
$\chi^2$ model compatibility criterion $p < .001$	DAR		17.852	<.001	
	DAR (2)	3.922 (1.091)	13.384	<.001	54.179
	DAR (1)	2.610 (1.077)	5.877	.015	13.602
<i>Hosmer and Lemeshow</i> $\chi^2$ compatibility criterion $p = .771$	BMI	-.156 (.052)	9.025	.003	.856
	Positive family history of fractures	1.167 (.543)	4.618	.032	3.212
Coefficient of determination: <i>Negelkerke</i> $R^2 = .407$	constant	-.528 (1.607)	.108	.743	.590

\* DAR – activity of the disease determined by rheumatologist; coding of variables described in the Table 5.

Analysis demonstrated that correct probabilities for Z-score at any sites of the skeleton were established in 75.7 percent of respondents.

## CONCLUSIONS

1. In patients with spondyloarthropathies BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) is the same as in patients with rheumatoid arthritis and is significantly lower in comparison with BMD of healthy subjects measured at the lumbar spine and upper part of left and right femur.
2. Similar BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur are characteristic to SpA patients with various diseases belonging to SpA group.
3. In SpA patients BMD changes do not depend on the predominant type of joint lesion.
4. Duration of the disease reflects changes in BMD better when it is calculated not from the time of the establishment of clinical diagnosis, but from the time of onset of first clinical symptoms. Relations between the duration of the disease and BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur are different: BMD (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) at the upper parts of both femurs decrease and at the spine increase with the increase of the duration of disease.
5. High and moderate activity of the disease established by rheumatologist influences the decrease of BMD at the lumbar spine and upper part of left and right femur. In patients with SpA no disease activity (measured by ESR, CRP level and BASDAI questionnaire) influence on the BMD decrease in any investigated area of skeletal system was observed.
6. BMD reduction (expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) at the lumbar spine and upper parts of both femurs is associated with the decrease of mobility of SpA patient. Intermalleolar distance is the most precise indicant reflecting relation between decrease of physical ability and mobility and BMD changes in all investigated areas of skeletal system: at the spine (BMD expressed as  $\text{g/cm}^2$ ) and at the upper parts of both femurs (BMD expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score); the lowest BMD at the upper parts of both femurs is measured when reduction of spine movement is defined as severe (level 2).
7. Significant negative association between cumulative dose of glucocorticoids and BMD changes at the lumbar spine and upper part of left and right femur were observed: BMD at the lumbar spine and upper parts of both femurs decrease with the increase of cumulative dose of glucocorticoid. No significant differences in BMD



(expressed as  $\text{g/cm}^2$  and Z-score) in any investigated area of skeletal system were observed in patients treated with TNF- $\alpha$  blockers and untreated patients.

### **PRACTICAL GUIDELINES**

1. In patients with SpA it is recommended to perform BMD test when **all three** following factors are present:
  - rheumatologist consulting on a regular basis diagnose moderate or high activity of the disease;
  - low BMI;
  - positive family history of OP fractures.
2. In patients with SpA decreased BMD in any part of the skeletal system should be suspected when **at least one** of the following factors present:
  - rheumatologist consulting on a regular basis diagnose moderate or high activity of the disease;
  - severe reduction of spine movement, according to intermalleolar distance, measurement, i.e., when distance between maximum distant medial malleoli is < 70 cm;
  - patient took more than 10 g of glucocorticoids during the whole duration of treatment.
3. Due to possible “false positive” spine BMD measurements it is **not recommended** to perform BMD test using DXA method in patients when time interval from the onset of first symptoms is bigger than 100 months. In that case we recommend using DXA method performing BMD test in proximal parts of femoral bones.
4. In order to prevent progression of BMD decrease and bone fractures strict preventive measures retarding demineralization of bone tissue should be applied from the onset of first symptoms characteristic to SpA.
5. BASFI, BAS-G, BASDAI questionnaires in Lithuanian meet all requirements of psychometric reliability and validity and are suitable to perform research and clinical investigations and also to use to evaluate SpA impact on the health status of Lithuanian speaking patients.

## **PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS**

### **Publications:**

1. Vencevičienė L, Rugienė R, Venalis A, Butrimienė I. Spondiloartropatijų klausimynų lietuvių kalba pritaikymas ir jų tinkamumo įvertinimas (Cross – cultural adaptation, and validation of the spondyloarthropathies questionnaires in a Lithuanian speaking population). *Medicina* 2009; 45(3): 177-185.
2. Venceviciene L, Butrimiene I, Venalis A. Relationship between functional disability and bone loss in spondyloarthropathy patients. Accepted for publishing in „Duzce University Medical Faculty Journal“.
3. Vencevičienė L, Venalis A, Šapoka V, Butrimienė I. Sergančiųjų uždegiminėmis spondiloartropatijomis kaulų mineralinis tankis (Bone mineral density in patients with spondyloarthropathies). *Medicinos teorija ir praktika* 2008; 14(3): 275-282.
4. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Kaulų masės netekimas: kada jis prasideda sergantiesiems imuniniais artritais (Loss of bone mass: when it begins in immune arthritides). *Gerontologija* 2008; 9(2): 71–78.
5. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Densitometrinio tyrimo pritaikymas diagnozuojant osteoporozę (DXA for the diagnosis of osteoporosis). *Reumatologijos seminarai* 2008; 15(2): 35-36.
6. Vencevičienė L. Ar visi bifosfonatai vienodai efektyvūs? *Internistas* 2007; 7(70): 35-36.

### **Presentations:**

1. Vencevičienė L, Venalis A, Butrimienė I. Relationship between functional disability and bone loss in spondyloarthropathy patients (poster presentation). Sixth International Congress on Spondyloarthropathies, 2-4 October 2008, Gent, Belgium. Abstracts: P 62.
2. Vencevičienė L. Naujausi osteoporozės diagnostikos ir gydymo ypatumai. Lietuvos reumatologų asociacijos susirinkimas. 2007 m. spalio 12 d., Vilnius, Lietuva

## SUMMARY IN LITHUANIAN

### KAULŲ MINERALŲ TANKIO POKYČIAI SERGANT SPONDILOARTROPATIJOMIS

#### SANTRUMPOS

AS – ankilozinis spondilitas

BAS-B – Bath'o ankilozinio spondilito bendros savijautos įvertinimo skalė

BASFI – Bath'o ankilozinio spondilito funkcinis indeksas

BASLAI – Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas

BASMI – Bath'o ankilozinio spondilito metrologinis indeksas

CRB – C reaktyvaus baltymo koncentraciją kraujyje

DXA– dvisrautė radioabsorbcimetrija

EnA – enteropatinis artritas

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

GK – gliukokortikoidai

KMI – kūno masės indeksas

KMT – kaulų mineralų tankis

OP – osteoporozė

PsA – psoriazinis artritas

RA – reumatoidinis artritas

ReA – reaktyvus artritas

SpA – spondiloartropatija

RF – reumatoidinis faktorius

SVK-S – spondiloartropatijoms pritaikytas sveikatos vertinimo klausimynas

VAS – vizualinės analogijos skalė

ŽLA B27 – žmogaus leukocitų antigenas B27

## IVADAS

Uždegiminių spondiloartropatijų (SpA), kaip atskiros ligų grupės, koncepcija susiformavo vos prieš 10–15 metų, tiksliau apibrėžus simptomus, pagal kuriuos šias ligas galima atskirti nuo reumatoidinio artrito (RA). SpA grupę sudaro keturios pagrindinės ligos: ankilozinis spondilitas (AS), psoriazinis artritas (PsA), reaktyvusis artritas (ReA) ir enteropatinės artropatijos (EnA). Šiomis ligomis serga 0,2–3,0 proc. pasaulio populiacijos. Lietuvoje sergamumas SpA yra 0,64 proc. visos Lietuvos populiacijos. Šios ligos dažnesnės tarp pirmos eilės giminaičių tų pacientų, kuriems nustatytas žmogaus leukocitų antigenas B27 (ŽLA B27). SpA 2–3 kartus dažniau serga vyrai nei moterys. Be to, moterims šios ligos progresuoja lėčiau. SpA dažniausiai susergera jauni 15–40 metų žmonės (vidutiniškai 24 metų), tačiau susirgimo amžius svyruoja nuo 8 iki 45 metų.

SpA ir RA – tai imuniniai artritai, kurie skiriasi etiologija, patogenezė, tačiau labai panašūs savo pasekmėmis, neigiama įtaka gyvenimo kokybei, diagnostikos ir gydymo būdais. Ir SpA, ir RA tikslios priežastys neaiškios, abiem patologijoms būdingas genetinis polinkis sirgti šiomis ligomis ir ryšys su infekciniais veiksniais. Žinoma, kad, sergant šiomis ligomis, audiniai pažeidžiami dėl imuninių procesų sąlygojamų reakcijų. RA yra labiausiai ištirtas autoimuninis, nuolat progresuojantis, erozinis destruktivinis poliartritas. Suaugusiųjų sergamumas RA įvairiose populiacijose svyruoja nuo 0,5 iki 1,0 proc. Lietuvoje šia liga serga apie 0,55 proc. populiacijos. Moterys šia liga serga 2–3 kartus dažniau nei vyrai. Ir SpA, ir RA baigtis dažniausiai sąlygoja komplikacijos: širdies ir kraujagyslių patologija, infekcijos, amiloidozė, osteoporozė ir kt.

Osteoporozė (OP) – dažna šių imuninių artritų komplikacija, nes sergančiuosius šiomis ligomis veikia ne tik bendrieji visiems sveikiems žmonėms būdingi OP rizikos veiksniai, bet ir konkrečios ligos veiksniai: ligos aktyvumas ir jos eiga, ligos trukmė, gydymas gliukokortikoidais ir imunosupresantais, ligos sąlygotas judėjimo funkcijos nepakankamumas. OP – tai sisteminė griaučių patologija, kuriai būdinga maža kaulų masė ir kaulinio audinio mikroarchitektūros pokyčiai, dėl to padidėjęs kaulų trapumas ir polinkis lūžti. Sumažėjusią kaulų masę šiuo metu tiksliausiai apibūdina kaulinio audinio mineralų tankis (KMT), o mažas KMT, kaip žinia, yra nepriklausomas kaulų lūžių rizikos veiksnys. Kiekvieno žmogaus kaulų masei ir OP rizikai įtakos turi daugybė veiksnių, tarp kurių svarbiausi yra lytis, mažas kūno masės indeksas (KMI), šeiminė OP

lūžių anamnezė, sumažėjęs lytinių hormonų aktyvumas, lėtinės ligos, vartojami vaistai, gyvenimo būdas. KMT mažėjimas dažniausiai susijęs su pagyvenusio amžiaus žmonių problemomis. Pažymėtina, kad ir SpA, ir RA sergantiesiems sumažėjęs KMT nustatomas žymiai jaunesniame amžiuje.

Daugiausia darbų, nagrinėjančių KMT pokyčius, skirta RA. Nustatyta, kad RA susijęs su lokaliu ir sisteminiu kaulų masės netekimu, taip pat su padidėjusia OP lūžio rizika. Įrodyta, kad pagrindiniai veiksniai, siejantys RA su KMT sumažėjimu, yra ligos aktyvumas, judėjimo funkcijos nepakankamumas, ligos trukmė ir gliukokortikoidų vartojimas. Literatūros duomenimis, patologiniai stuburo slankstelių lūžiai sergantiesiems SpA, nepaisant susiformavusių sindesmofitų ir išilginių raiščių sukaulėjimo, kurie turėtų būti „stuburo slankstelių apsauga“, įvyksta dažniau nei sergantiesiems RA. Manoma, kad ne tik RA, bet ir SpA metu kaulinis audinys pažeidžiamas šioms ligoms panašių imuninių procesų sąlygojamų reakcijų, judėjimo funkcijos nepakankamumo, ligos aktyvumo.

SpA daugeliu atvejų tiriamos kaip viena ligų grupė, kuriai būdingi bendrieji klinikiniai, radiologiniai ir genetiniai požymiai, tačiau daugiausia KMT tyrinėtas sergantiesiems AS. Literatūroje pateikiamas skirtingas OP dažnis sergantiesiems AS, kuris svyruoja nuo 50 iki 92 proc. Apie 21 proc. sergančiųjų AS patiria „nebylius“ stuburo slankstelių lūžius. R. Bessant ir bendraautorių duomenimis, per 30 ligos metų 14 proc. sergančiųjų AS patiria stuburo slankstelių lūžius ir nugaros smegenų pažeidimą. Duomenys apie kaulų masės pokyčius, sergant kitomis SpA grupės ligomis, yra pavieniai, be to, nevienareikšmiai. Pažymėtina, kad visos SpA grupės ligos turi įtakos OP lūžiams, sąlygojantiems didelį mirtingumą, savarankiškumo praradimą ir dideles gydymo išlaidas.

Šio tyrimo metu, naudojant neinvazinį KMT nustatymo metodą – dvisrautę radioabsorbcionometriją (DXA), siekta iširti KMT pokyčių ypatumus sergantiesiems visomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, EnA, PsA) bei nustatyti sumažėjusio KMT rizikos veiksnius, kuriais remiantis galima motyvuotai rekomenduoti KMT tyrimą, efektyviai taikyti kaulų demineralizacijos procesą mažinančias prevencines priemones.

**Darbo aktualumas.** KMT tyrimai daugiausia atlikti sergantiesiems RA. Beje, KMT pokyčiai tarp sergančiųjų skirtingomis uždegiminėmis sąnarių ligomis (SpA ir RA) ir sveikų asmenų iki šiol nebuvo palyginti. Tarp SpA sergančiųjų KMT daugiausia

tyrinėtas sergantiesiems AS. Duomenys apie kaulų masės pokyčius sergant kitomis SpA grupės ligomis (ReA, EnA, PsA) yra pavieniai, todėl nesusisteminti. Iki šiol neaišku, ar sergantiesiems įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, EnA, PsA) būdingas panašiai sumažėjęs KMT ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse; ar kaulų masės netekimas, sergant SpA, priklauso nuo vyraujančio sąnarių pažeidimo tipo. Nėra vieningos nuomonės apie tai, kokie veiksniai, sergant SpA, turi didžiausią žalojamąjį poveikį kaulų masei. Todėl svarbu tyrinėti specifinių SpA veiksnių ryšį su kaulų masės pokyčiais bei pagrįsti laiku atliekamą KMT tyrimą, veiksmingų profilaktinių ir(ar) medikamentinių priemonių taikymą, siekiant „užkirsti kelią“ komplikacijoms – kaulų lūžiams.

**Mokslinis naujumas.** Šio tyrimo metu pirmą kartą ištirtas ir palygintas KMT stuburo juosmeninėje ir abiejų šlaunikaulių proksimalinėse dalyse sergančiųjų SpA bei RA ir sveikų tiriamųjų grupėse. Įvertinti KMT pokyčių dėsningumai stuburo juosmeninėje ir abiejų šlaunikaulių proksimalinėse dalyse sergančiųjų įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, EnA, PsA) bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turintiems SpA sergantiesiems. Įvertintas ryšys tarp SpA specifinių veiksnių: ligos trukmės, fizinės negalios bei judėjimo funkcijos sumažėjimo, ligos aktyvumo, vartojamų medikamentų ir KMT pokyčių stuburo juosmeninėje bei šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.

**Darbo tikslas** – nustatyti sergančiųjų SpA (AS, ReA, PsA, EnA) KMT pokyčių dėsningumus stuburo juosmeninėje dalyje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse bei įvertinti ryšį tarp kaulų masės pokyčių ir ligos specifinių veiksnių (ligos trukmės, fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo, vartojamų medikamentų, ligos aktyvumo).

**Darbo uždaviniai:**

1. Ištirti sergančiųjų SpA, RA juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius ir palyginti su sveikų tiriamųjų atitinkamų skeleto sričių KMT rodmenimis.
2. Ištirti juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius sergantiesiems įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, PsA, EnA) bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus (tik ašinį, tik periferinį, ašinį ir periferinį) turintiems sergantiesiems.
3. Įvertinti ryšį tarp SpA trukmės ir juosmeninės stuburo bei šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčių.

4. Įvertinti fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sumažėjimo įtaką KMT pokyčiams sergantiesiems SpA.
5. Nustatyti ligos aktyvumo ir vartojamų medikamentų – gliukokortikoidų ir TNF- $\alpha$  blokatorių įtaką KMT pokyčiams sergant SpA.

**Darbo praktinė vertė.** Nustačius visumą klinikinių charakteristikų, kurios turi ryšį su KMT pokyčiais sergant SpA, bus galima tiksliau atrinkti pacientus KMT tyrimui, tiksliai nurodyti tiriamąją skeleto sritį, ankščiau diagnozuoti kaulų masės pokyčius bei laiku skirti veiksmingas profilaktikos ir(ar) gydymo priemones.

### **Ginamieji teiginiai**

1. Sergančiųjų uždegiminėmis sąnarių ligomis – SpA ir RA KMT sumažėjimas stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse yra panašus.
2. Įvairios SpA grupės ligos turi panašią įtaką kaulų masės pokyčiams.
3. SpA aktyvumas ir judėjimo funkcijos sutrikimas yra svarbūs veiksniai KMT sumažėjimui numatyti.

## **TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODIKA**

### **Tiriamųjų grupės**

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta SpA ir RA sergantiems pacientams, kurie nuo 2006 m. gruodžio iki 2008 m. birželio mėnesio gydėsi Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Reumatologijos skyriuje. Asmenims, atvykusiems į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Šeimos medicinos centrą pas tyrimą atlikusį gydytoją profilaktiškai patikrinti sveikatos, buvo siūlyta dalyvauti kaip kontrolinės grupės tiriamiesiems. Į tyrimą įtraukti 136 sergantieji SpA, 104 – RA, 114 sveiki (kontrolinė grupė) asmenys, atitinkantys žemiau išvardytus įtraukimo kriterijus ir neturintys neįtraukimo į tyrimą kriterijų. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas (Nr.:60; 2006-12-22).

### **Įtraukimo į tyrimą kriterijai**

1. Tiriamųjų amžius 20 – 75 metai;
2. Asmenys, kuriems buvo nustatyta RA diagnozė, remiantis Amerikos reumatologų kolegijos 1987 m. (ARA'87) diagnostiniais reumatoidinio artrito kriterijais, t.y.

diagnozuojant ligą buvo konstatuoti bent keturi iš septynių RA diagnostinių kriterijų (diagnozės nustatytos gydytojų reumatologų);

3. Asmenys, kuriems konkrečios SpA diagnozė nustatyta remiantis Europos spondiloartropatijų sudijų grupės (ESSG) patvirtintais kriterijais (1991) (diagnozės nustatytos gydytojų reumatologų);

4. Kontrolinės grupės tiriamieji – sąlyginai sveiki asmenys;

5. Pasirašė Lietuvos bioetikos komiteto patvirtintą informuoto asmens sutikimo formą.

### **Neįtraukimo į tyrimą kriterijai**

1. Asmenys, kuriems protezuoti klubų sąnariai;

2. Sergantys kitomis ligomis (inkstų, kepenų, skydliaukės ir prieskydinių liaukų, o taip pat onkologinėmis ligomis ir kt.), kurios gali turėti įtakos kalcio metabolizmui arba sutrikdyti kaulinio audinio apykaitą;

3. Gydomi vaistais (nuo osteoporozės, tiroksinu, insulinu, antikoagulantais, prieštraukuliniais, pakaitine hormonų terapija ir kt.), kurie gali daryti įtaką kaulinio audinio apykaitai, išskyrus vaistus, vartojamus pagrindinei ligai gydyti: ligą modifikuojamuosius, TNF- $\alpha$  blokatorius, GK ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (duomenys gauti iš medicininės dokumentacijos ir tiriamųjų apklausos metu);

4. Nėščios moterys, vegetarai, piktnaudžiaujantys alkoholiniais gėrimais.

### **Tyrimo eiga**

Tyrimo procedūros buvo atliekamos rytą tarp 8 ir 11 val. Iki tyrimo dienos tiriamiesiems buvo rekomenduojama maitintis įprastai, tačiau tris dienas iki tyrimo negerti kalcio papildų, o į tyrimą atvykti nevalgius 12-14 valandų. Pirminė tiriamųjų atranka vyko remiantis anamneze, klinikinių tyrimų duomenimis (tiriamajam sutikus, buvo naudojami ligos istorijų, ambulatorinių kortelių duomenys). Vėliau kiekvienas tiriamasis užpildė vieną iš trijų anketų, atsižvelgiant į tai, kokiam tiriamųjų pogrupiui jis priklausė. Anketose vertinta: sociodemografiniai duomenys - amžius, lytis, išsilavinimas, profesija, darbinė situacija; moterims – menstruacijų ciklas, vartojami vaistai, persirgtos ligos, rūkymas, alkoholio vartojimas, mitybos ir gyvenimo būdo įpročiai, šeiminei lūžių anamnezė;

Sergantiems SpA ir RA - ligos trukmė mėnesiais, skaičiuojant ją nuo ligos simptomų pradžios bei nuo diagnozės nustatymo momento; paciento skausmo intensyvumo įvertinimas, naudojant 10 cm VAS skalę; paciento bendros sveikatos



būklės vertinimas, naudojant 10 cm VAS skalę. Sergantiems SpA vertinta: SpA grupės liga; sąnarių pažeidimo tipas: ašinis, periferinis, ir ašinis, ir periferinis; fizinė negalia vertinta užpildant modifikuotą spondiloartropatijoms sveikatos vertinimo klausimyną (S-SVK) (angl. *Health Assessment Questionnaire Modified for Spondyloarthropathies, HAQ-S*); judėjimo funkcija vertinta pagal Bath'o ankilozinio spondilito funkcinį indeksą (BASFI) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI*) ir Bath'o ankilozinio spondilito bendros savijautos įvertinimo skalę (BAS-B) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score, BAS-G*); stuburo paslankumas vertintas pagal standartizuotus SpA metrologinius stuburo paslankumo rodiklius: šoninį pasilenkimą, modifikuotą Šober'o testą, atstumą tarp ausies kramplio ir sienos bei tarpkulšnelinį atstumą; ligos aktyvumas – pagal paties paciento ligos aktyvumo įvertinimą - Bath'o ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksą (BASLAI) (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI*), gydytojo reumatologo nustatytą bendrą ligos aktyvumą (vertinta atsakymą pažymint 10 cm VAS skalėje, suskirstytoje į keturias dalis: 1 – nuo 0 iki 2,5cm – neaktyvi eiga; 2 – nuo 2,6 iki 5,0 cm - nedidelis aktyvumas; 3 – nuo 5,1 iki 7,5cm - vidutinis aktyvumas, 4 – nuo 7,6 iki 10cm - didelis aktyvumas). Šio tyrimo metu buvo atliktas BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynų vertimas, kalbinis ir kultūrinis pritaikymas. Sergantiems RA vertinta: ligos aktyvumo indeksas, vertinant 28 sąnarius (DAS 28); reumatoidinio artrito ARA funkcinės klasės bei gydytojo reumatologo nustatytas bendras ligos aktyvumas.

Visiems tiriamiesiems atlikti antropometriniai matavimai: ūgis, svoris, KMI; laboratoriniai tyrimai: ENG, CRP, Ca koncentracija kraujyje, ŽLA-B27 (sergantiems SpA), RF (sergantiems RA). Laboratoriniai tyrimai buvo atliekami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos skyriuje.

### **Kaulų mineralų tankio matavimai**

Visiems tiriamiesiems KMT matuotas dvisrautės radioabsorbcionometrijos metodu (DXA) LEXXOS – DMS, Prancūzija osteodensitometru (programinė įranga: V6, 20a. 2006 metų versija). Tirta juosmeninė stuburo dalis (stuburo L1-L4 slanksteliai) ir abiejų šlaunikaulių proksimalinės sritys priekine – užpakaline projekcija. KMT rodmenys išreikšti absoliučiais skaičiais ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Apskaičiuoti atitinkamų sričių T ir Z lygmenys. T lygmuo (angl. *T-score*) – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo maksimalaus jaunų, sveikų tos pačios lyties asmenų KMT

vidurkio. Z lygmuo (angl. *Z-score*) – tiriamojo asmens KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo to paties amžiaus ir lyties sveikų asmenų KMT vidurkio. Kadangi tyrime daugiausia dalyvavo moterys iki menopauzės ir vyrai, jaunesni nei 50 metų, pagal ISCD rekomendacijas, KMT nuokrypis nuo normos vertintas pagal Z lygmenį. Normalus kaulų mineralų tankis nustatytas, jei stuburo juosmens slankstelių ir viršutinės šlaunikaulio dalies Z lygmuo buvo didesnis už –2,0. Jei stuburo juosmens slankstelių arba viršutinės šlaunikaulio dalies (bendras) Z lygmuo buvo mažesnis arba lygus –2,0, KMT apibūdinti vartotas terminas sumažėjęs kaulų mineralų tankis. Kiekvieną dieną prieš pradėdant darbą buvo atliekama osteodensitometro darbo kokybės kontrolė ir tikrinama matavimų paklaida. Stuburo slankstelių etalono (fantom) skenavimo rodmenys stuburo slanksteliuose svyravo ne daugiau kaip 2 proc., tyrimo kartojimo paklaida stuburo slanksteliuose – 1,5 proc., šlaunikaulio proksimalinėje dalyje – 2,1 proc. Visus KMT matavimus atliko pagrindinė tyrėja.

### **Duomenų analizė**

Apskaičiuoti kiekybinių rodiklių vidurkiai, standartinis nuokrypis (SN). Kokybiniai rodikliai pateikiami dažniu (n) ir procentais (proc.). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas *Student t* testas, kai rodikliai pasiskirstę pagal normalųjį (Gauso) skirstinį. Normališkumo tikrinimui naudotas Kolmogorovo-Smirnovo testas. Tais atvejais, kai lyginti daugiau nei dviejų grupių kiekybiniai rodikliai, taikyta dispersinė analizė ANOVA (nelygių dispersijų atveju naudota *Welch* testo statistika). Atmetus hipotezę apie vidurkio lygybę tarp daugiau nei dviejų grupių, papildomai pagal šį rodiklį buvo lyginamos tiriamųjų grupės poromis. Tam naudotas *Tukey HSD Post Hoc* testas. Tiriamųjų grupių skirtumai pagal kokybinius požymius įvertinti taikant chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testą. Pasirinktas reikšmingumo lygmuo  $\alpha = 0,05$ . Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojant „SPSS 16“. SpA sergančiųjų priklausomo kintamojo (KMT) ir nepriklausomų (priežastinių) kintamųjų (ligos trukmės, fizinės negalios ir judėjimo funkcijos sutrikimo, ligos aktyvumo, vartojamų GK ir TNF- $\alpha$  blokatorių) tarpusavio sąsajos įvertinimui sudaryti tiesinės regresijos modeliai. Taikyta pažingsninė (angl. *stepwise*) kintamųjų atranka lygtyse. Kintamasis iš modelio ištrauktas, jei  $p < 0,05$ , šalintas iš modelio, jei jo  $p > 0,1$ . Jei kurie nors nepriklausomi kintamieji tarpusavyje stipriai koreliavo (pvz., kumuliacinė GK dozė ir jų vartojimo trukmė,

apskaičiuotas *Spearman* koreliacijos koeficientas), tai naudotas tik vienas jų. Logistinė regresinė analizė naudota vertinant tikimybę, kad Z lygmuo bet kurioje tirtose skeleto srityje bus  $\leq -2$ .

## REZULTATAI

I tyrimą įtraukti 354 asmenys: 136 (38,4 %) sergantys SpA, 104 (29,4 %) sergantys RA ir 114 (32,2 %) kontrolinės grupės (sveikų) tiriamųjų. Visų grupių tiriamieji buvo panašūs pagal KMI ( $p=0,251$ ), fizinį aktyvumą ( $p=0,062$ ) bei šeiminių lūžių anamnezę ( $p=0,909$ ). Sergantieji RA ir SpA nesiskyrė pagal gydytojo reumatologo nustatytą ligos aktyvumą ( $p=0,516$ ). Nustatyti tiriamųjų skirtumai pagal amžių (sergančiųjų SpA 42,18 (12,92), sergančiųjų RA 50,09 (11,10),  $p < 0,001$ ), ligos trukmę (sergančiųjų SpA 112,09 (94,54), sergančiųjų RA 148,49 (109,60),  $p = 0,007$ ) ir lytį (SpA grupėje buvo daugiau vyrų nei RA ( $p < 0,001$ ) bei kontrolinėje grupėje ( $p < 0,001$ ); RA ir kontrolinėje grupėje vyrų skaičius nesiskyrė ( $p = 0,119$ ); moterų iki menopauzės ir moterų po menopauzės proporcijos tirtose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė (SpA vs kontr.  $p=0,550$ ; SpA vs RA  $p=0,112$ , RA vs kontr.  $p=0,060$ )). Apibendrinant galime teigti, kad grupės nebuvo homogeniškos amžiaus ir lyties atžvilgiu, tačiau nustatyti skirtumai pagrindžiami natūraliomis SpA ir RA charakteristikomis, tad šių grupių lyginimas pagal KMT g/cm ir Z lygmenį buvo korektiškas.

SpA, RA ir kontrolinės grupės asmenų KMT palyginimas. Pirmuoju darbo uždaviniu siekėme įvertinti juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius sergančiųjų SpA, RA ir sveikų asmenų grupėse. Buvo palyginti KMT vidurkiai (KMT vertinant g/cm<sup>2</sup> ir Z lygmeniu) visose tirtose skeleto srityse tarp RA, SpA ir kontrolinės grupių, panaudojus vienfaktorinės dispersinės analizės metodą (ANOVA). Nustatyta, kad sergantiesiems SpA nustatytas panašiai sumažėjęs KMT (KMT vertinant g/cm<sup>2</sup> ir Z lygmeniu) ir juosmeninėje stuburo, ir proksimalinėse šlaunikaulių dalyse kaip ir sergantiesiems RA (visi  $p>0,05$ ). Sergantiesiems ir SpA, ir RA nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis KMT vidurkis (KMT vertinant g/cm<sup>2</sup> ir Z lygmeniu) visose tirtose skeleto srityse, palyginti su kontrolinės grupės asmenų KMT vidurkiu (visi  $p < 0,001$ ).

Sergančiųjų įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis bei turinčių skirtingus sąnarių pažeidimo tipus homogeniškumas pagal KMT pokyčius. Vienas iš darbo uždavinių buvo ištirti juosmeninės stuburo dalies ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT pokyčius sergant įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, ReA, PsA, EnA) bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus (tik ašinį, tik periferinį bei ir ašinį ir periferinį) turintiems SpA sergantiesiems. SpA grupės pacientai pagal skirtingas ligas buvo suskirstyti į pogrupius: 54 (39,70 %) sirgo AS; 33 (24,3 %) – PsA; 29 (21,3 %) – EnA ir 20 (14,7 %) – ReA. Statistiškai reikšmingų KMT skirtumų (vertinant ir  $g/cm^2$ , ir Z lygmeniu) sergantiesiems įvairiomis SpA grupės ligomis (AS, PsA, EnA ir ReA) nenustatyta ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse (visi  $p > 0,05$ ).

Pagal sąnarių pažeidimo tipą SpA sergantieji pacientai buvo suskirstyti į tris pogrupius – turėjusieji tik ašinį, tik periferinį bei turėjusieji ir ašinį ir periferinį sąnarių pažeidimą. Ašinio pažeidimo pogrupyje buvo 25 (18,4 %) pacientai, periferinio pažeidimo pogrupyje – 20 (14,7 %) pacientų, ir ašinis ir periferinis sąnarių pažeidimo tipas buvo diagnozuotas 91 (66,9%) sergančiajam SpA. KMT (vertinant  $g/cm^2$  ir Z lygmeniu) palyginimas tarp skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turinčių SpA pacientų parodė, kad KMT (vertinat  $g/cm$  ir Z lygmeniu) tarp pogrupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė nė vienoje tirtoje skeleto srityje (visi  $p > 0,05$ ).

Taigi, apibendrinant šiuos rezultatus, galima teigti, kad esminio KMT (vertinat  $g/cm$  ir Z lygmeniu) vidurkių skirtumų tarp įvairių SpA grupę sudarančių ligų bei skirtingus sąnarių pažeidimo tipus turinčių SpA sergančiųjų nenustatyta nė vienoje tirtoje skeleto srityje. Todėl tolesnėje analizėje SpA grupė nagrinėjama kaip vienetas, t. y. neskirstant jos į atskiras ligas.

Sergančiųjų spondiloartropatijomis kaulų mineralų tankio pokyčiams įtakos turintys veiksniai. Siekiant nustatyti veiksnius, susijusius su sergančiųjų SpA KMT ( $g/cm$  ir Z lygmens) pokyčiais ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse, taikyti tiesinės pažingsninės regresijos modeliai. Sudaryta 90 daugialypės pažingsninės tiesinės regresinės analizės modelių, kuriuose priklausomu kintamuoju imtas vienas iš KMT rodmenų (KMTS, KMTK, KMTD, ZS, ZK, ZD), o nepriklausomais - kontroliuojamieji kintamieji: amžius, lytis (vertinant KMT  $g/cm^2$ ), KMI, šeiminė lūžių anamnezė, atskiros SpA grupę sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas. Kaskart į modelį po vieną (siekiant išvengti multikolinearumo

problemos) buvo įtraukti SpA specifiniai veiksniai - ligos trukmė, skaičiuojant ją nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo ir nuo diagnozės nustatymo momento; fizinę negalią ir judėjimo funkciją vertinantys rodikliai: subjektyvūs - SVK-S, BAS-B, BASFI ir objektyvūs – stuburo paslankumo rodikliai - modifikuotas Šober'o testas, šoninis pasilenkimas, tarpkulšnelinis atstumas, atstumas tarp ausies kramplio ir sienos; ligos aktyvumą vertinantys rodikliai - BASLAI, ENG, CRB, gydytojo reumatologo nustatytas bendras ligos aktyvumas; vartojami medikamentai - gliukokortikoidai ir TNF- $\alpha$  blokatoriai. Veiksniai, kurių determinacijos koeficientai daugialypės pažingsninės regresijos lygtyse buvo didžiausi vertinant KMT pokyčius ir stuburo, ir šlaunikaulių dalyse, buvo įtraukti į apibendrinančią daugialypę tiesinę regresinę analizę:

- Amžius, lytis (vertinant KMT  $g/cm^2$ ), KMI;
- Ligos trukmė, skaičiuojama ją nuo simptomų pradžios ;
- Paciento judėjimo funkciją vertinantys rodikliai – fizinė negalia, vertinta S-SVK klausimynu ir stuburo paslankumo sumažėjimas, vertintas pagal tarpkulšnelinio atstumo matmenį;
- Ligos aktyvumas – gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas;
- Gydymas – gliukokortikoidų kumuliacinė dozė (g).

Nustatyta, kad svarbiausias veiksnys, susijęs su visų tirtų skeleto sričių KMT mažėjimu yra vidutinis ir didelis ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas (neigiamas regresijos koeficientas). Didesnius visų tirtų skeleto sričių KMT rodmenis lemia didesnis sergančiojo SpA KMI (teigiamas regresijos koeficientas). Šie kintamieji, kaip reikšmingi kintamieji į regresijos modelį pateko 6 kartus iš 6 galimų. Nustatyta, kad ir stuburo KMT (vertinant Z lygmeniu), ir šlaunikaulių KMT (vertinant  $g/cm^2$  ir Z lygmeniu) yra reikšmingai neigiamai veikiamas gliukokortikoidų. Tai reiškia, kad didėjant gliukokortikoidų kumuliacinei dozei, stuburo ir šlaunikaulių KMT mažėja (į regresijos modelį pateko 5 kartus iš 6). Sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas pagal tarpkulšnelinio atstumo matmenį - reikšmingą neigiamą įtaką šlaunikaulių KMT pokyčiams (vertinant  $g/cm^2$  ir Z lygmeniu) turintis veiksnys (į regresijos modelį pateko 4 kartus iš 6). Ligos trukmė nuo simptomų pradžios – reikšmingas su stuburo KMT (vertinant Z lygmeniu) pokyčiais susijęs veiksnys (į regresijos modelį pateko 1 kartą iš 6). Būtina atkreipti dėmesį į tai, kad ilgėjanti ligos

trukmė susijusi su stuburo Z lygmens didėjimu (gautas teigiamas regresijos koeficientas). Vyriška lytis – dar vienas priežastinis veiksnys, turintis statistiškai reikšmingą teigiamą įtaką stuburo KMT pokyčiams (vertinant  $\text{g/cm}^2$ ) (į regresijos modelį pateko 1 kartą iš 6).

Apibendrinus rezultatus, galima teigti, kad stuburo KMT ( $\text{g/cm}$  ir Z lygmeniu) mažėjimas reikšmingai susijęs su vidutiniu ir dideliu ligos aktyvumu, kurį nustatė gydytojas reumatologas, bei didėjančia kumuliacine gliukokortikoidų doze. Šie kintamieji nulemia apie 29 proc. SpA sergančiųjų stuburo KMT pokyčių variabiliškumo ( $p < 0,001$ ). Šlaunikaulių KMT (vertinant  $\text{g/cm}$  ir Z lygmeniu) mažėjimas reikšmingai susijęs su vidutiniu ir dideliu gydytojo reumatologo nustatytu ligos aktyvumu, didėjančia gliukokortikoidų kumuliacine doze ir sunkiu stuburo paslankumo sumažėjimu, įvertintu pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį. Šie kintamieji nulemia apie 44 proc. sergančiųjų SpA šlaunikaulių KMT pokyčių variabiliškumo ( $p < 0,001$ ). Įvertinus šių reikšmingų veiksnių beta koeficientus, galima teigti, jog tiksliausias KMT mažėjimą visose tirtose skeleto srityse prognozuojantis kintamasis yra didėjantis SpA sergančiojo ligos aktyvumas, kurį nustato gydytojas reumatologas.

Analizuojant KMT pokyčių priklausomybę nuo nustatytų reikšmingų veiksnių kitimo, SpA grupės tiriamieji pagal šiuos veiksnius buvo suskirstyti į pogrupius. Skirstymas į pogrupius pagrįstas literatūros duomenimis bei mūsų darbe stebėtomis KMT ir konkretais su SpA susijusio veiksnio kitimo tendencijomis.

Siekiant išsiaiškinti, kaip KMT keičiasi ligos trukmei ilgėjant (skaičiuojant ją nuo simptomų pradžios), SpA sergančiuosius suskirstėme į mažiau nei 100 mėn. sergančius, nuo 100 iki 200 mėn. ir daugiau nei 200 mėn. sergančius. Pritaikius vienfaktorinės dispersinės analizės ANOVA metodą, nustatyta, kad, ligos trukmei ilgėjant, šlaunikaulių KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) statistiškai reikšmingai mažėja (KMT vertinant  $\text{g/cm}^2$ ,  $p < 0,001$ ; vertinant Z lygmeniu,  $p = 0,011$ ). Stuburo KMT, ilgėjant ligos trukmei, ne tik nemažėja, bet šiek tiek, nors ir nereikšmingai, didėja (KMT vertinant  $\text{g/cm}^2$ ,  $p = 0,488$ ; vertinant Z lygmeniu,  $p = 0,422$ ), manome, kad darosi tik „tariamai geresnis“ dėl SpA būdingų stuburo pokyčių: sindesmofitų, išilginių raiščių ir tarpslankstelių diskų kalcifikacijos bei sąnarių ankilozės ilgai sergantiesiems SpA, todėl statistiškai reikšmingų stuburo KMT skirtumų, KMT matuojant DXA metodu priekine – užpakaline projekcija, tarp šių pogrupių nenustatyta. Statistiškai reikšmingo KMT skirtumo tarp

pograpių, suskirstytų pagal ligos trukmę, skaičiuojant ją nuo diagnozės nustatymo momento, nenustatyta nė vienoje skeleto srityje (visi  $p > 0,05$ ). Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, jog didžiausias kaulų masės netekimas vyksta ankstyvuojų ligos laikotarpiu, dar nenustačius diagnozės, o diagnozavus ligą, pradedamas etiopatogenetinis ligos gydymas, stipriai slopinantis vietinį ir sisteminį uždegimą bei su juo susijusį osteoklastų aktyvumą, kaulinio audinio demineralizaciją.

Kitas kintamasis, leidžiantis numatyti šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) mažėjimą – stuburo paslankumo sumažėjimas, vertinamas pagal tarpkulšnelinio atstumo matmenį. Suskirsčius SpA tiriamuosius pagal standartizuotus SpA stuburo paslankumo sumažėjimo lygius (0 – lengvas, 1 – vidutinis, 2 – sunkus), nustatyta, kad, blogėjant stuburo paslankumui (vertinant pagal tarpkulšnelinio atstumo matmenį), KMT mažėja ne tik šlaunikauliuose (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu, atitinkamai  $p < 0,001$  ir  $p = 0,002$ ), bet ir stubure (vertinant  $\text{g/cm}^2$ ,  $p = 0,019$ ). Mažiausias abiejų šlaunikaulių KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) nustatomas SpA pacientams su sunkiu stuburo paslankumo sumažėjimo lygiu, įvertintu pagal tarpkulšnelinio atstumo matmenį.

Dar vienas reikšmingas ir klinikinėje praktikoje labai svarbus veiksnys, susijęs su KMT pokyčiais stubure ir šlaunikauliuose yra GK kumuliacinė dozė. Kol kas nenustatyta, kokia kumuliacinė gliukokortikoidų dozė ar jų vartojimo trukmė jau tampa rizikos veiksniu, susijusiu su KMT mažėjimu, todėl pacientai sąlyginai suskirstyti į 4 pograpius, kumuliacinę dozę išskaidant taip: nevartojusius gliukokortikoidų ( $n = 46$ ); vartojusius iki 1 g ( $n = 34$ ), tai atitiktų 5 mg/d vartojant iki 6 mėn.; nuo 1 iki 10 g ( $n = 36$ ), tai atitiktų 5 mg/d vartojant iki 5 metų ir daugiau nei 10 g ( $n = 20$ ), tai atitiktų 5 mg/d ilgiau nei 5 metus vartojusius SpA pacientus. Pritaikius vienfaktorinės dispersinės analizės ANOVA metodą ir *Tukey HSD* testą nustatyta, kad tarp pirmųjų trijų pograpių (gliukokortikoidų nevartojusiu, vartojusiu  $< 1\text{g}$ , 1-10g kumuliacinės gliukokortikoidų dozės) statistiškai reikšmingų KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) skirtumų ir šlaunikauliuose, ir stubure nenustatyta (visi  $p > 0,05$ ). Vienok, statistiškai reikšmingus šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) skirtumus lėmė daugiau nei 10 g gliukokortikoidų vartojusiu SpA pacientų palyginimas su gliukokortikoidų nevartojusiais sergančiais SpA (visi  $p < 0,05$ ).

Pats svarbiausias SpA veiksnys, susijęs su kaulų masės netekimu, yra SpA ligos aktyvumas. Analizuojamoje SpA grupėje nebuvo nė vieno paciento, kurio ligos aktyvumą gydytojas būtų įvertinęs 1 (neaktyvi liga), todėl sergantieji buvo suskirstyti į tris pogrupius: 2 – nedidelis aktyvumas, 3 – vidutinis aktyvumas, 4 – didelis aktyvumas. Visais analizuojamais atvejais (ir stubure, ir abiejuose šlaunikauliuose KMT vertinant  $\text{g/cm}^2$  bei Z lygmeniu), tiriamiesiems, kuriems buvo nustatytas nedidelis ligos aktyvumas (2), KMT buvo didesnis, palyginti su sergančiaisiais, kurių vidutinis ligos aktyvumas (3) (visi  $p < 0,034$ ), o pastarųjų KMT buvo didesnis nei sergančiųjų, kurių ligos aktyvumas didelis (4) (visi  $p < 0,025$ ). Taigi, galima teigti, jog didėjantis ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas, rodo mažėjančią KMT visose skeleto srityse. galima konstatuoti, jog ligos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas, leidžia įtarti KMT pokyčius visose skeleto srityse.

Veiksniai, prognozuojantys bet kurios skeleto srities Z lygmens  $\leq -2,0$  tikimybę. Paskutiniame rezultatų analizės etape atlikta pažingsninė logistinė regresinė analizė (angl. *Forward Stepwise (Wald)*), kuria siekta išsiaiškinti, kuria siekta išsiaiškinti, kurie kintamieji geriausiai prognozuoja tikimybę kad bet kurios skeleto srities Z lygmuo bus  $\leq -2,0$ . Pažymėjus Z lygmenį  $\leq -2,0$  vienetu, o Z lygmenį  $> -2,0$  nuliu, logistinės regresijos modelis prognozuos įvykio, kad koduotas kintamasis įgis vienetą, tikimybę, kuri pažymėta  $\theta$ . Z lygmuo  $\leq -2,0$  bent vienoje tirtoje skeleto srityje nustatytas 43 SpA sergantiesiems (31,6 proc. visos sergančiųjų SpA grupės). Į pažingsninės logistinės regresinės analizės modelį įtraukti visi šiame darbe analizuoti kintamieji: amžius, lytis, KMI, šeiminė lūžių anamnezė, atskiros SpA grupę sudarančios ligos, sąnarių pažeidimo tipas ir fizinis aktyvumas; ligos trukmė nuo simptomų pradžios ir nuo diagnozės nustatymo; judėjimo funkciją vertinantys rodikliai – BAS-B, BASFI, SVK-S, modifikuotas Šober'o testas, šoninis pasilenkimas, tarpkulšnelinis atstumas bei atstumas tarp ausies kramplio ir sienos; ligos aktyvumo rodikliai – ENG, CRB, BASLAI ir gydytojo reumatologo nustatytas ligos aktyvumas; kumuliacinė gliukokortikoidų dozė ir TNF- $\alpha$  blokatorių vartojimas. Įvykio  $\theta$  tikimybei logistinės regresijos modelyje reikšmingais kintamaisiais išliko: gydytojo reumatologo nustatytas vidutinis bei didelis ligos aktyvumas, mažas KMI ir teigiama šeiminė lūžių anamnezė. Atlikus analizę paaiškėjo kad, remiantis šiuo modeliu, teisingos bet kurios skeleto srities Z lygmens  $\leq -2,0$  tikimybės nustatytos 75,7 proc. respondentų.



## IŠVADOS

1. Sergančiųjų spondiloartropatijomis KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) nesiskiria nuo sergančiųjų reumatoidiniu artritu ir yra reikšmingai mažesnis nei kontrolinės grupės tiriamųjų KMT ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.
2. Panašūs KMT pokyčiai stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse būdingi sergantiesiems įvairiomis spondiloartropatijų grupės ligomis.
3. Sergant spondiloartropatijomis, KMT mažėjimas nepriklauso nuo vyraujančio sąnarių pažeidimo tipo.
4. KMT pokyčius geriau atspindi spondiloartropatijos trukmė, skaičiuojama ne nuo klinikinės diagnozės nustatymo momento, bet nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo. Ryšys tarp ligos trukmės ir KMT pokyčių stubure bei šlaunikaulių proksimalinėse dalyse yra nevienodas: ilgėjant ligos trukmei, šlaunikaulių KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) mažėja, o stubure didėja.
5. Vidutinis ir didelis spondiloartropatijos aktyvumas, kurį nustatė gydytojas reumatologas, turi įtakos stuburo juosmeninės ir šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT mažėjimui. Ligos aktyvumo, vertinto tik pagal vienkartinei nustatytus rodiklius - ENG rodmenį, CRB koncentraciją kraujyje ir BASLAI klausimyno rezultatą, įtaka KMT mažėjimui, sergant spondiloartropatijomis, nenustatyta nė vienoje tirtose skeleto srityje.
6. KMT mažėjimas (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) ir stuburo juosmeninėje, ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse susijęs su sergančiojo spondiloartropatija judėjimo funkcijos sumažėjimu. Ryšį tarp judėjimo funkcijos sumažėjimo ir KMT pokyčių visose tirtose skeleto srityse: stubure (KMT vertinant  $\text{g/cm}^2$ ) ir šlaunikauliuose (KMT vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) tiksliausiai atspindi tarpkulšnelinio atstumo matmuo – mažiausi šlaunikaulių proksimalinių dalių KMT rodmenys išmatuojami, kai stuburo paslankumas pagal šį matmenį įvertintas sunkiu sumažėjimo lygiu.
7. Gliukokortikoidų kumuliacinė dozė reikšmingai neigiamai susijusi su KMT pokyčiais stuburo juosmeninėje ir šlaunikaulių proksimalinėse dalyse: didėjant gliukokortikoidų kumuliacinei dozei, stuburo ir šlaunikaulių KMT mažėja. Statistiškai reikšmingų KMT (vertinant  $\text{g/cm}^2$  ir Z lygmeniu) skirtumų tarp TNF- $\alpha$  blokatoriais gydytų ir negydytų sergančiųjų spondiloartropatijomis nenustatyta nė vienoje tirtose skeleto srityje.

## PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. KMT tyrimą sergantiesiems SpA patariama atlikti tais atvejais, kai yra **visi trys** iš šių veiksnių:
  - a. Reguliariai konsultuojantis gydytojas reumatologas nustatė vidutinį arba didelį ligos aktyvumą.
  - b. Mažas KMI.
  - c. Teigiama šeiminė OP lūžių anamnezė.
2. Sumažėjusį bet kurios skeleto srities KMT sergantiesiems SpA reikėtų įtarti, jei yra **bent vienas** iš šių veiksnių:
  - a. Reguliariai konsultuojantis gydytojas reumatologas nustatė vidutinį arba didelį ligos aktyvumą.
  - b. Sunkus stuburo paslankumo sumažėjimas, įvertintas pagal tarpkulkšnelinio atstumo matmenį, t. y. atstumas tarp maksimaliai atitrauktų kojų vidinių kulkšnelių yra  $< 70$  cm.
  - c. Pacientas yra suvartojęs daugiau kaip 10 g gliukokortikoidų.
3. Stuburo juosmeninės dalies KMT tyrimo DXA metodu dėl galimų „tariamai geresnių“ stuburo KMT rodmenų **nerekomenduojama** atlikti, kai nuo SpA simptomų pasireiškimo praėję daugiau kaip 100 mėn.  
Šiuo atveju KMT tyrimą DXA metodu rekomenduojame atlikti šlaunikaulių proksimalinėse dalyse.
4. Pasireiškus pirmiesiems SpA būdingiems simptomams, reikia taikyti kaulinio audinio demineralizaciją lėtinančias prevencines priemones, siekiant apsaugoti sergančiuosius nuo KMT mažėjimo progresavimo ir kaulų lūžių.
5. BASFI, BAS-B, BASLAI klausimynai lietuvių kalba atitinka jiems keliamus psichometrinius patikimumo, pagrįstumo reikalavimus ir tinka SpA moksliniams tyrinėjimams ir klinikiniam vertinimui atlikti.

## DISSERTANT

**First name:** Lina  
**Surname:** Venceviciene  
**Address:** Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“ Family Center  
Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania  
+370 5 2365 034, +370 612 78840  
[linaven@gmail.com](mailto:linaven@gmail.com)

### Education and qualifications:

1990 -1996 Kaunas Medical Academy  
1996 - 1997 Primary residency (Trakai Central Hospital)  
Qualification of medical doctor  
1997 - 1999 Residency of General practitioner (Kaunas Medical Academy)  
Qualification of General practitioner  
2005 - 2009 Post-graduate studies in Vilnius University Faculty of Medicine

### Work experience:

1999 - 2002 General practitioner at Vilnius Mental Health Center  
since 2002 General practitioner at Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“ Family Center  
since 2004 Head of Vilnius University Hospital „Santariškių klinikos“ Family Center

**Membership:** Lithuanian Association of General Practitioner

**Field of interests:** Bone mineral density in patients with rheumatic diseases