

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ ERKEK HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ VE HORMONAL FAKTÖRLERİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF DISEASE ACTIVITY AND HORMONAL FACTORS ON BONE MINERAL DENSITY IN MALE PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Ayten YAZICI*, Ayşe ÇEFLE*, Ahmet Tarık EMİNLER**, Hakan DEMİR***

ÖZET

Amaç: Osteoporoz ankilozan spondilitin (AS) sık rastlanan bir komplikasyonudur ve çeşitli faktörler kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmaya neden olabilmektedir.

Yöntem: Bu çalışmada; AS'li hastalarda osteoporoz sıklığı ve KMY'deki azalma ile hastalık aktivitesi (BASDAI), fonksiyonel durum (BASFI), yaş, hastalık süresi, beden kitle indeksi (BKİ), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, ferritin, intakt parathormon, cinsiyet ve tiroid hormonları arasındaki ilişki araştırıldı. AS'li 34 erkek hasta (ortalama yaş: 35,4±10,7; ortalama hastalık süresi: 5,2±5,6 yıl) çalışmaya alındı.

Bulgular: Lomber vertebra ve/veya femur boynu KMY ölçümü 13 hastada (%38,2) -2,5 SD'nin altında idi. Hastaların 19'unda (%55,9) lomber bölgede, 10'unda (%29,4) femur boynunda osteopeni veya osteoporoz saptandı. KMY T-skoru ortalama değerleri lomber vertebra için -1,44±1,76, femur boynu için -0,24±1,35 bulundu. DHEA-S ile lomber T-skoru (r=-0,44, p=0,013) ve lomber Z-skoru (r=-0,58, p=0,003) arasında negatif korelasyon saptandı. Östradiol (r=0,45, p=0,029) ve Homosistein (r=0,68, p=0,004) ile lomber Z-skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Osteoporoz varlığı açısından DHEA-S ile pozitif (r=0,44, p=0,011), östradiol ile negatif (r=-0,39, p=0,029) korelasyon vardı. Hastalık aktivitesi ile osteoporoz arasında korelasyona bakıldığında BASFI ile femur boynu Z-skoru arasında negatif korelasyon (r=-0,47, p=0,027), osteoporoz varlığı ile BASDAI arasında ise pozitif korelasyon (r=0,40, p=0,025) olduğu görüldü.

Sonuç: AS'li genç erkeklerde osteoporoz sık görülen bir komplikasyondur. AS'de kemik yoğunluğunda azalmaya katkıda bulunan faktörlerin belirlenmesi için başka çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Objectives: Osteoporosis is a common complication of ankylosing spondylitis (AS) and various factors may cause a reduction in bone mineral density (BMD).

Methods: In this study, the frequency of osteoporosis and the relationship between BMD and disease activity (BASDAI), functional status (BASFI), age, disease duration, body mass index (BMI), calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, erythrocyte sedimentation rate, CRP, ferritin, intact parathyroid hormone, sex and thyroid hormones were investigated. Thirty four men with AS (mean age:35.4±10.7; mean disease duration:5.2±5.6 years) were enrolled.

Results: The measurement of lumbar spine and/or femoral neck BMD was under -2.5 SD in 13 patients (38.2%). Osteopenia or osteoporosis was detected at lumbar region in 19 patients (55.9%), and at femoral neck in 10 cases (29.4%). The values of BMD T-score were found -1.44±1.76 for lumbar spine, and -0.24±1.35 for femoral neck. Negative correlation was found between DHEA-S and lumbar T-score (r=-0.44, p=0.013) and lumbar Z-score (r=-0.58, p=0.003). Positive correlation was found between lumbar Z-score and estradiol (r=0.45, p=0.029) and homocysteine (r=0.68, p=0.004). For presence of osteoporosis, there was a positive correlation with DHEA-S (r=0.44, p=0.011), and negative correlation with estradiol (r=-0.39, p=0.029). When looking at the correlation between disease activity and osteoporosis, there was only negative correlation between BASFI and femoral neck Z-score (r=-0.47, p=0.027), and positive correlation between BASDAI and the presence of osteoporosis (r=0.40, p=0.025).

Conclusion: Osteoporosis is a common complication of young men with AS. Further studies are required to determine the factors that contribute to a reduction of bone density in AS.

Key words: Ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone mineral density.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 29.10.2012 - Dergiye kabul edildiği tarih: 30.09.2013

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD*, İç Hastalıkları AD**, Nükleer Tıp AD***
KOCAELİ

(İletişim kurulacak yazar: burakdefy@hotmail.com)

GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS) başlıca aksiyel sistemi ve sakroiliak eklemleri tutan, omurga rijiditesinde artışa neden olan osteoproliferasyon ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (17). Bazen periferik eklem tutulumu ve ekstraartiküler tutulum ile de seyredebilir. AS aynı zamanda kalça ve vertebralarda inflamasyona bağlı gelişen kemik kaybı ile de ilişkilidir. Kemik kaybının özellikle omurgada olduğu bildirilmiştir (4,17,18). Osteoporoz AS'nin sık rastlanan bir komplikasyonudur ve hastanın yaşı ve hastalık süresi arttıkça sıklığı da artmaktadır. Çeşitli yayınlarda AS'li hastaların % 18,7-62'sinde osteoporoz veya osteopeni olduğu bildirilmektedir (1,12).

AS'li hastaların çoğu genç ve erkek olmasına rağmen bu hastalarda osteoporoz/osteopeni ve %10-40 oranında nontravmatik kırıklar bildirilmiştir (3,4,8,15). Özellikle vertebra kırıklarının daha sık görüldüğü, hiperkifozdan bu kırıkların sorumlu olduğu bildirilmektedir (3,8,15). Vertebra dışında kalçada da osteoporoz saptanmış olup yapılan çalışmalarda kalçadaki kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) azalmanın hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (3). Aynı zamanda kemik döngü markerları ile de C-reaktif proteinin (CRP) pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (5).

Bu çalışmada AS'li hastalarda osteoporoz ile hastalık aktivitesi ve hormonal faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Polikliniğimize 2001-2007 tarihleri arasında başvuran ve düzeltilmiş New York kriterlerini (10) dolduran 34 AS'li erkek hasta ardışık olarak çalışmaya alındı. Gebelik, menapoz gibi ek hormonal risk faktörleri nedeni ile kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Sindezmofti ve radyolojik olarak kalça tutulumu olanlar KMD ölçümlerinde yanlış sonuçlara yol açacağı için çalışmaya alınmadı. Ayrıca metabolik kemik hastalıkları (osteomalasi, hiperparatiroidizm gibi), kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, hormonal bozukluğu (tiroid hastalığı, hipogonadizm gibi) olan hastalar ve kemik metabolizmasını etkileyecek ilaçları kullanan (epilepsi ilacı, steroid, bifosfonat, kalsiyum, D vitamini gibi) hastalar çalışmaya alınmadı. Verilen bölgesel egzersizler dışında (günde bir kez) egzersiz yapmayan hastaların beslenme şekli Akdeniz tipi beslenme idi.

KMY lomber vertebra ve sol taraf femur boynundan dual-enerji X-ray absorpsiyometre (DEXA) yöntemi ile Norland XR-36 (Norland, Ford Atkinson WI) cihazı kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar T ve Z skoru şeklinde rapor edildi. Dünya Sağlık örgütünün (WHO) önerdiği gibi >-1 normal, ≤-1 ile >-2,5 arası osteopeni, ≤-2,5 osteoporoz olarak sınıflandırıldı (11).

Başvuru anında hastaların klinik aktiviteleri Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (7), fonksiyonel durumları Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (2) kullanılarak belirlendi. Laboratuvar aktiviteleri için CRP nefelometrik yöntemle (normal: 0-0,5mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) sedi-sistem ile otomatik olarak ölçüldü. Hormon düzeyleri (FSH, LH, Testosteron, DHEA-s,

TSH, sT3, sT4, Östradiol, PTH, SHBG) elektrokemilüminesent enzim "immunoassay" metodu ile, Homosistein ise kemilüminesent yöntemle ölçüldü. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Science) 13.0 programında analiz edildi. Tüm verilerin istatistiksel ortalamaları ve osteoporoz ile osteopeni yüzdeleri hesaplandı. AS'li hastalarda osteoporoz sıklığı ve KMY'deki azalma ile diğer veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Bu çalışma için Fakültemiz etik kurulundan etik kurul onayı alınmış olup çalışmaya katılanlara çalışmanın detayları anlatıldıktan sonra hepsinden onam formu alındı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 34 erkek AS'li hastanın yaş ortalaması 35,4±10,7 yıl olup ortalama hastalık süresi 5,2±5,6 yıl idi. Hastaların CRP ve ESH değerleri yüksek olup sırası ile 2,1±1,9 mg/dl ve 30,2±20,8 mm/s bulundu. Homosistein dışındaki tüm hormon ve biyokimyasal değerler normal sınırlarda bulundu. Homosistein değerleri 12,9±4,7 mmol/L olup sınırda yüksek olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik ve laboratuvar değerleri

n=34	Ort±SD (min-maks)
Yaş (yıl)	35,4±10,7 (20-65)
Tanı yaşı (yıl)	32,0±11,2 (16-63)
Hastalık süresi (yıl)	5,2±5,6 (1-24)
CRP (mg/dl)	2,1±1,9 (0,1-6,8)
ESH (mm/s)	30,2±20,8 (1-93)
Ca (mg/dl)	9,5±0,4 (8,2-10,3)
P (mg/dl)	3,3±0,5 (2,4-4,3)
ALP (U/L)	106,8±38,5 (44-215)
FSH (µ/dl)	5,5±3,4 (1,7-20,2)
LH (µ/dl)	4,1±1,8 (1,6-10,8)
TTestosteron (ng/dl)	493,3±194,5 (3,3-1146)
DHEA-S (µ/dl)	191,9±81,5 (39,4-349)
TSH (uIU/L)	1,1±0,4 (0,2-2,1)
sT3 (pg/ml)	3,6±0,6 (2,7-5,1)
sT4 (ng/dl)	1,9±2,6 (1,0-16,2)
Östradiol (pg/ml)	31,8±91,1 (18-54,5)
FA (ng/ml)	8,0±3,4 (4,2-16,7)
B12 (pg/ml)	258,6±106,4 (121-513)
Homosistein (mmol/L)	12,9±4,7 (6,7-25,8)
Ferritin (ng/ml)	72,4±52,3 (7,7-202)
PTH (pg/ml)	39,9±21,3 (3,7-85,9)
SHBG (nmol/L)	28,9±12,2 (12,4-56,9)

*CRP: c-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, Ca: düzeltilmiş kalsiyum, P: fosfor, ALP: alkalin fosfat, FSH: folikül stimulan hormon, LH: luteinizan hormon, T: total, s: serbest, DHEA-s: dihidroepiandesteron sülfat, FA: folik asit, B12: B12 vitamini, PTH: Parathormon, SHBG: seks hormon bağlayıcı globülin, TSH: tirotropin; T4: tiroksin; T3: triiyodo tironin

Bone mineral density in ankylosing spondylitis

Hastaların 32 (% 94,1)'ünde kalça ağrısı, 12 (%35,3)'sinde periferik artrit mevcuttu. Direk grafilerinde hastaların 6 (%18,8)'sinde topuk dikeni ve entezit saptanırken 3 (%8,8)'ünde üveit vardı. KMY'ye bakıldığında hastaların 22 (%64,7)'sinde osteopeni veya osteoporoz saptandı. Hastaların 13 (%38,2)'ünde lomber vertebra ve/veya femur boynu KMY ölçümünde Z skorları -2,5 SD'nin altında idi. Hastaların 12 (%35,3)'sinde lomber bölgede osteoporoz, 7 (%20,6)'sinde lomber bölgede osteopeni saptanırken femur boynu ölçümlerinde hastaların birinde (%2,9) osteoporoz ve 9 (%26,5)'unda osteopeni saptandı (Tablo 2). Lomber ve femur boynu T ve Z skoru ortalamaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların klinik verilerinin ve aldıkları tedavilerin yüzdesi

n=34	n (%)
Kalça Ağrısı	32 (94,1)
Periferik artrit	12 (35,3)
Topuk Dikeni	6 (18,8)
Entezit	6 (18,8)
Üveit	3 (8,8)
Osteoporoz	13 (38,2)
Osteopeni	9 (26,5)
Osteopeni/Osteoporoz	22 (64,7)
NSAİİ	27 (79,4)
Salazoprin	16 (47,1)

Tablo 4: KMY ile korelasyon saptanan klinik ve laboratuvar veriler.

r (p)	Lomber T SKOR	Lomber Z SKOR	Kalça T SKOR	Kalça Z SKOR	Osteoporoz
DHEA-S	-0,4 (0,013)*	-0,6 (0,003)*	-0,2 (0,23)	-0,3 (0,17)	0,4 (0,011)*
Östradiol	0,3 (0,058)	0,4 (0,029)*	0,2 (0,19)	0,3 (0,09)	-0,4 (0,029)*
Homosistein	0,4 (0,076)	0,7 (0,004)*	0,2 (0,35)	0,5 (0,059)	-0,3 (0,17)
BASDAI	-0,3 (0,16)	-0,3 (0,14)	-0,1 (0,69)	-0,2 (0,34)	0,4 (0,025)*
BASFI	-0,1 (0,45)	-0,3 (0,17)	-0,1 (0,42)	-0,5 (0,027)*	0,3 (0,12)

TARTIŞMA

AS başlıca aksiyel sistemi ve sakroiliak eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (17). AS'de kalça ve vertebralarda inflamasyona bağlı gelişen kemik kaybı olduğu bildirilmektedir. Osteoporoz AS'nin sık bir komplikasyonudur (1,12).

İnflamatuvar artritlerde kemik kaybının mekanizması kompleks olup multifaktöriyel gibi görünmektedir. Fakat henüz mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır. Muhtemel etkenler olarak ilaçlar, hormonal hastalıklar, genetik, mevcut lokal ve sistemik inflamasyon, azalmış mobilite veya fiziksel aktivite öne sürülmektedir (4,13,18). Bununla birlikte bazı yayınlarda inaktivitenin AS'li hastalarda osteoporoz patogenezinde önemli rol oynamadığı, AS'li hastaların kontrollerden daha çok egzersiz yaptığı ve bu yüzden osteoporozun bir primer patolojik olay olduğu da belirtilmektedir (16,18).

Tablo 3: Hastaların KMY sonuçları

n=34	Ort±SD (min-maks)
Lomber T SKOR	-1,4±1,8 (-4,5-3,0)
Lomber Z SKOR	-1,9±1,8 (-3,9-3,1)
Kalça T SKOR	-0,2±1,3 (-2,9-3,3)
Kalça Z SKOR	0,1±1,4 (-2,4-3,4)

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Klinik ve laboratuvar verilerinin KMY ile korelasyonuna bakıldığında hormonlardan DHEA-S ile lomber T skoru ($r=-0.44$, $p=0.013$) ve lomber Z skoru ($r=-0.58$, $p=0.003$) arasında negatif korelasyon saptandı. Östradiol ($r=0.45$, $p=0.029$) ve Homosistein ($r=0.68$, $p=0.004$) ile sadece lomber Z skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Osteoporoz varlığı açısından incelendiğinde ise DHEA-S ile pozitif ($r=0.44$, $p=0.011$), östradiol ile ise negatif ($r=-0.39$, $p=0.029$) korelasyon olduğu görüldü. Hastalık aktivitesi ile osteoporoz arasında korelasyona bakıldığında BASFI ile kalça Z skoru arasında negatif ($r=-0.47$, $p=0.027$), genel olarak osteoporoz varlığı ile BASDAI arasında ise pozitif ($r=0.40$, $p=0.025$) korelasyon olduğu görüldü (Tablo 4).

AS'li hastalarda hem femur boynunda hem de lomber vertebralarda kemik yoğunluk kaybı görülebilmektedir. AS'de osteoporoz insidansı %18,7-62 arasında bildirilmektedir (1,12). Bizim çalışmamızda da bu oran % 38,2'dir. Meirelles ve ark'ları çalışmalarında osteoporoz veya osteopeni oranını lomber vertebra için % 50, total proksimal femur için ise %86 olarak bildirmektedir (13). Çalışmamızda hastaların % 64,7'sinde (22 hasta) osteopeni veya osteoporoz saptanmış olup bu oran lomber vertebra için % 55,9, femur boynu için ise %29,4'dür. Lomber vertebra için oran benzer olmasına rağmen bizim çalışmamızda femur boynu osteoporoz veya osteopeni oranı oldukça düşük saptandı.

Osteoporoz ve osteopeni varlığının hem femur boynu hem de lomber vertebra için ayrı ayrı ele alındığı çalışmalardan El Maghraoui ve ark'larının çalışmasına bakıldığında lomber bölgede %18,7 oranında

osteoporoz, %31,25 oranında osteopeni, femur bölgesi için ise %13,75 oranında osteoporoz, %41,25 oranında osteopeni olduğu görülmektedir (5). Karberg ve ark'ları ise DEXA ile lomber vertebrada %14 oranında osteoporoz, %31 oranında osteopeni; femur boynunda ise % 24 oranında osteoporoz, %52 oranında osteopeni bulduklarını bildirmektedir. Aynı çalışmada DEXA yerine kantitatif komputize tomografi (QCT) kullanıldığında ise %36 hastada osteopeni, %18 hastada osteoporoz saptandığı bildirilmektedir (12). Bizim hastalarımızda ise % 35,3'ünde lomber vertebrada osteoporoz, % 20,6'sında lomber vertebrada osteopeni saptanırken femur boynu ölçümlerinde % 2,9'unda osteoporoz ve % 26,5'inde osteopeni saptandı. Çalışmamızda femur boynu osteopeni ve osteoporoz oranları diğer iki çalışmadan oldukça düşük bulunmasına rağmen lomber vertebrada osteoporoz oranı hem El Maghraoui hem de Karberg'in bildirdiğinden iki kat daha fazla idi. Bunun muhtemel nedeni hastalarımızın hiçbirinde sindezmozit olmaması olabilir. Nitekim Karberg'in çalışmasına alınan 103 hastanın %23'ünde sindezmozitlerin olduğu belirtilmektedir (12).

Çalışmalarda lomber vertebra ve femur boynu KMY'si ile hastalık süreleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (3,13). Donnelly ve ark'ları ise çalışmalarında özellikle femur boynunda hastalık süresi arttıkça anlamlı azalma saptadıklarını belirtmektedir (3). Hastalarımızın ortalama hastalık süresi 5,2±5,6 yıl olup süre oldukça kısadır. Femur boynunda osteopeni ve osteoporoz oranlarımızın düşük olmasının nedeni hastalık süresinin kısalığı olabilir. Bunun aksine KMY ile hastalık süresi arasında bir ilişki olmadığını vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (12). Bu çalışmada hasta sayısının az olması ve kesitsel bir çalışma olması nedeni ile bu ilişki gösterilemedi.

Yapılan çalışmalarda osteoporoz veya osteopeni ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmış olup Donnelly ve ark'ları özellikle kalçadaki KMY azalmasının hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir (3,4). El Maghraoui ve ark'ları kemik turnover markerları ile CRP arasında pozitif korelasyon bulduklarını belirtmişlerdir (5). Bunların aksine hastalık aktivitesi ile KMY arasında ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (12,13). Karberg ve ark'ları KMY ile hastalık aktivitesi (BASDAI ve BASFI ölçümü) ve inflamasyon (CRP) arasında korelasyon olmadığını belirtmektedir (12). Çalışmamızda ise BASFI ile kalça Z skoru arasında negatif ($r=-0.47$, $p=0.027$), BASDAI ile total osteoporoz arasında ise pozitif ($r=0.40$, $p=0.025$) korelasyon olduğu görüldü. Bu Donnelly ve El Maghraoui'nin çalışmalarını desteklemektedir. Hastalarımızın CRP ve ESH değerleri orta derecede yüksek olmasına rağmen osteoporoz ile akut faz reaktanları arasında bir ilişki saptamadık.

Hormonlarla KMY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda erkek AS'li hastalarda sağlıklılara göre serum testosteron seviyeleri daha yüksek olduğu halde osteoporozu olan AS'li hastalarda serum testosteron seviyesinin AS olmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (6). Yayınlarda AS'li hastalarda normal, düşük ve yüksek testosteron seviyeleri

saptandığı bildirilmektedir (5,9). Giltay ve ark'ları AS'li hastalarda östradiol seviyelerinin kontrole göre daha düşük olduğunu bildirmektedir (9). Bizim hastalarımızın bakılan tüm hormon değerleri normal sınırlardaydı.

Franck ve ark'larının çalışmasında AS'li kadınlarda femur boynu KMY'si ile serum östradiol seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandığı belirtilirken erkek hastalarda serum testosteron seviyeleri ile pozitif, parathormon seviyeleri ile negatif korelasyon bulunduğu bildirilmektedir (6). Mitra ve ark'ları ise serum testosteron seviyesi ile osteoporoz arasında bir ilişki saptamadığını bildirmektedir (14). Çalışmamızda lomber vertebra KMY ile DHEA-S (T skoru için $r=-0.44$, $p=0.013$; Z skoru için $r=-0.58$, $p=0.003$) arasında negatif korelasyon, lomber vertebra Z skoru ile östradiol ($r=0.45$, $p=0.029$) arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Yine total osteoporoz varlığı ile DHEA-S arasında pozitif ($r=0.44$, $p=0.011$), östradiol ile ise negatif ($r=-0.39$, $p=0.029$) korelasyon olduğu görüldü. Bunların dışında Homosistein ($r=0.68$, $p=0.004$) ile sadece lomber Z skoru arasında da pozitif korelasyon saptandı.

AS'li hastaların çoğu genç ve erkek olmasına rağmen bu hastalarda %18,7-62'sinde KMY'de azalma ve %10-40'ında nontravmatik kırıklar bildirilmiştir (3,4,8,15). AS'de vertebra kırık sıklığı ise %1,25-16,7 arasında bildirilmektedir (1,5,12,15). Yaptığımız bu çalışmada da benzer oranlarda osteopeni veya osteoporoz saptandı. Bu nedenle AS'li hastalarda KMY ölçümlerine önem verilmesi ve kırık riski olan hastalara osteoporoz tedavisinin başlanması gerekmektedir. Bunun yanında AS'de osteoporoz patogenezinde rol oynayan faktörlerin belirlenmesine yönelik daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol 2002;29:1511-19.
2. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol 1994;21:2281-5.
3. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1994;53:117-21.
4. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2004;71:291-5.
5. El Maghraoui A, Borderie d, Cherruau B, Edouard R, Dougados M, Roux C. Osteoporosis body composition and bone turnover in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1999;26:2205-9.
6. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2004;31(11):2236-41.

7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
8. Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:335-9.
9. Giltay EJ, van Schaardenburg D, Gooren LJ, Popp-Snijders C, Dijkmans BA. Androgens and ankylosing spondylitis: a role in pathogenesis? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;22:340-364.
10. Goei The HS, Steven MM, van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1985;24:242-9.
11. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929-36.
12. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;32(7):1290-8.
13. Meirelles Es, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol* 1999;18:364-8.
14. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Testosterone and testosterone free index in mild ankylosing spondylitis: relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol* 1999;306:558.
15. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 2000;39:85-9.
16. Mullaji AB, Upadhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. DXA comparison of control subjects with mild and advanced cases. *Br J Bone Joint Surg* 1994;76-B:660-5.
17. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008;58:649-56.
18. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis. A primary pathological event? *Lancet* 1989;ii:1483-5.