

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI IMJEKËSISËTIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Znj. Julia KOLLÇAKU

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: Reumatologji

**TEMA: VLERËSIMI I NDRYSHIMEVE NË
DENSITETIN MINERAL KOCKOR NË
PACIENTËT ME ARTRIT REUMATOID**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Florian Toti

TIRANË, 2020

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI IMJEKËSISËTIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Znj. Julia KOLLÇAKU

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: Reumatologji

**TEMA: VLERËSIMI I NDRYSHIMEVE NË
DENSITETIN MINERAL KOCKOR NË
PACIENTËT ME ARTRIT REUMATOID**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Florian Toti

MBROHET ME DATË...../...../2020 PARA JURISË

1. _____ KRYETAR
2. _____ ANËTAR (OPONENT)
3. _____ ANËTAR (OPONENT)
4. _____ ANËTAR
5. _____ ANËTAR

II

Përmbajtja

Parathënie.....	IV
Falenderime.....	V
Lista e Akronimeve	VI
Abstrakt.....	VIII
1. Hyrje	X
1.1. Barra e sëmundjeve muskulo-skeletale në klinikë dhe shëndet publik	X
1.2. Densiteti mineral kockor dhe vlerësimi klinik	XIII
1.3. Artriti reumatoid	XXI
2. Qëllimi dhe Objektivat e Studimit.....	1
2.1. Qëllimi i Studimit.....	1
2.2. Objektivat Specifike të Studimit	1
2.3. Hipotezat e Studimit	3
3. Metodologjia	4
3.1. Popullata në Studim.....	4
3.2. Mbledhja e të Dhënave	5
3.3. Analiza Statistikore	6
4. Rezultatet	8
5. Diskutimi.....	45
5.1. Përmbledhje e Gjetjeve Kryesore të Studimit.....	45
5.2. Krahasimi i Rezultateve me Raportimet e Literaturës	47
6. Përfundime	56
7. Rekomandime.....	58
8. Referencat	59

Parathënie

Artriti reumatoid mbetet një problem i madh shëndetësor në nivel global. Pothuajse 1% e popullsisë në rang botëror është e prekur nga kjo sëmundje invalidizuese dhe me pasoja serioze shëndetësore, të cilat rëndohen më tej edhe si pasojë e reduktimit të ndjeshëm të densitetit mineral kockor tek këta të sëmurë.

Reduktimi i densitetit mineral kockor është një faktor i madh rreziku për sëmundjen e osteoporozës dhe për fraktura. Shoqërimi i artritit reumatoid me densitetin mineral kockor të ulët, përbën një nga sfidat më të mëdha që përballen sot fusha e reumatologjisë, për shkak të rrezikut të rritur për invaliditet, ulje të cilësisë së jetës dhe vdekje të parakohshme.

Ky studim ofron evidencë të re dhe shumë të rëndësishme mbi etiologjinë dhe epidemiologjinë e densitetit të ulët mineral kockor sidomos tek pacientët e sëmurë me artrit reumatoid në Shqipëri.

Në mënyrë më specifike, punimi aktual paraqet një panoramë të detajuar të faktorëve kryesorë të riskut si moshja, gjinia, gjendja social-ekonomike, faktorët e stilit të jetesës/sjelljes dhe sëmundjet bashkëshoqëruese që ndikojnë në reduktimin e densitetit mineral kockor tek të sëmurët me artrit reumatoid në vendin tonë.

Niveli i lartë i konsumit të duhanit dhe të alkoolit, deficienat në marrjen e kalciumit dhe të vitaminës D me anë të dietës ushqimore, mungesa e aktivitetit fizik dhe infeksionet nga mikroorganizma të ndryshëm po evidentohen gjithnjë e më shumë si faktorë shumë të rëndësishëm që ndikojnë në shfaqjen e artritit reumatoid dhe reduktimin e densitetit mineral kockor tek këto të sëmurë.

Studimi aktual përshkruan në mënyrë të hollësishme shpërndarjen e faktorëve kryesorë të riskut për reduktimin e densitetit mineral kockor tek të sëmurët me artritit reumatoid në popullsinë e kryeqytetit të vendit tonë dhe, nga ky këndvështrim, rezultatet e këtij punimi mund të përgjithësohen për të gjithë popullsinë Shqiptare.

Rezultatet e këtij studimi do t'i shërbejnë jo vetëm specialistëve të fushës së reumatologjisë dhe të mjekëve të tjerë klinikistë, por edhe të gjithë punonjësve të sistemit të shërbimeve shëndetësore në vendin tonë, veçanërisht politikë-bërësve dhe vendim-marrësve të sektorit shëndetësor, të cilët janë të interesuar dhe të angazhuar në përmirësimin e cilësisë së shërbimeve të kujdesit shëndetësor të popullatës Shqiptare.

Falenderime

Dëshiroj të falenderoj për zemërsisht udhëheqësin tim shkencor, Prof. Florian Toti për mbështetjen dhe inkurajimin e tij të vazhdueshëm përgjatë gjithë periudhës së punimit tim shkencor dhe hartimit të dizertacionit përfundimtar.

Dëshiroj të falenderoj gjithashtu Shërbimin e Reumatologjisë, Fakultetin e Shkencave Mjekësore Teknike, Tiranë, për bashkëpunimin e ngushtë, miqësor dhe dashamirës, si dhe të falenderoj të gjithë kolegët që punojnë në QSUT për atmosferën inkurajuese, mbështetëse dhe miqësore në mjedisin e punës.

Falenderime të shumta kam edhe për të gjithë miqtë që më kanë mbështetur fuqimisht në të gjitha etapat e këtij studimi.

Së fundi, falenderimet më të veçanta i'a rezervoj familjes sime, fëmijëve dhe bashkëshortit tim, prindërve dhe të gjithë familjarëve të tjerë të ngushtë për mbështetjen e vazhdueshme dhe inkurajimin e pashtershëm përgjatë gjithë periudhës së realizimit të këtij studimi shkencor.

Lista e Akronimeve

- BMD**-Dendësia Minerale e Kockave
- BMC** -Përmbajtja e Masës Kockore
- TMC**-Tomografia e Mikro-Kompjuterizuar
- QCT** - Tomografia Kompjuterike Sasiore
- pQCT** - Tomografia Kompjuterike Sasiore Periferike
- DXA** - Absorptimetria e Dyfishtë me Rreze X
- pDXA** - Absorptimetria Periferike me Rreze X
- DXR** - Radiogrametria Digjtale me Rreze X
- QUS**-Ekzaminim me Ultratinguj Sasior
- SOS** - Shpejtësia e Ultratingujve
- BUA** - Dobësimi i Transmetueshëm i Ultratingujve
- SPA** - Metoda Absorptimetrike me Foton
- DPA** - Absorptimetria e Dyfishtë me Foton
- TC**-Tomografia e Kompjuterizuar
- NIH**-National Institute of Health
- SHBA**-Shtetet e Bashkuara të Amerikës
- DS**-Deviacioni Standard
- BMI**-Treguesi i Masës Trupore
- OBSH**-Organizata Botërore e Shëndetësisë
- AR**-Artriti Reumatoid
- FNT**-Faktori i Nekrozës Tumorale
- ACPA** – Antitruapat Kundër Peptideve të Citrulinura
- RAS**-Rezultati i Aktivitetit të Sëmundjes
- ACR**-American College of Rheumatology
- PVGJSH**- Pyetësorin për Vlerësimin e Gjendjes Shëndetësore

FR-Faktori reumatoid

HU - Njësi Hounsfield

ERS - Eritrosedimenti

NSAID-Anti-Inflamatorët Jo-Steroidë

DMARDS-Medikamentet Antireumatizmalë Modifikues të Sëmundjes

GC- Glukokortikoidet

HRT - Terapi Zëvendësuese Hormonale

MTX - metotrexat

Abstrakti

Qellimi i studimit ishte vlerësimi i shoqërimit të densitetit mineral kockor të ulët me sëmundjen e artritit reumatoid ne femrat e qytetit të Tiranës.

Metodologjia: u ndërmorr një studim kros-seksional në qytetin e Tiranës në periudhën 2012-2013, që përfshiu një kampion prej 2198 femrash të moshës 30 vjeç dhe më shumë, të cilat u paraqitën në shërbimin parësor shëndetësor të klinikave të specialiteteve në Tiranë. U përdor teknika ultrasound për vlerësimin e densitetit mineral kockor. Osteopenia u përcaktua për vlera të “T-score” më të vogël se -1 deviacion standart. Diagnoza e artritit reumatoid ishte vendosur në bazë të kritereve klinike, laboratorike dhe radiologjike. Subjekteve pjesmarrëse në studim ju kërkua informacion për karakteristikat socio-demografike dhe të mënyrës së jetesës. Regresioni logjistik u përdor për të përcaktuar shoqërimit të densitetit mineral kockor të ulët me sëmundjen e artritit reumatoid.

Rezultatet: Në kampionin e femrave të paraqitura në shërbimin shëndetësor parësor, prevalenca e osteopenisë dhe/ose osteoporozës ishte 36.5% (N=803), ndërsa prevalenca e artritit reumatoid ishte 19.9% (N=437). Në model krude, densiteti mineral kockor i ulur ishte lidhur pozitivisht me artritin reumatoid (OR=1.49, 95% CI=1.21-1.85). Nëpërmjet analizës shumëvariabëlshe për karakteristikat demografike dhe sociale-konometrike dhe faktorëve të lidhur me stilin e të jetuarit, shoqërimi pozitiv midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritit reumatoid ishte persistent (OR=1.34, 95% CI=1.07-1.68).

Konkluzione: Studimi ynë ofron informacion të vlefshëm në lidhje me shoqërimit midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritit reumatoid në femrat shqiptare të cilat u paraqitën në shërbimin e reumatologjisë të sistemit të shërbimit shëndetësor parësor në qytetin e Tiranës.

Fjalë kyçe: Shqipëria, ultrasound, densitet mineral kockor, osteopenia, osteoporozë, artrit reumatoid.

Abstract

Background: We aimed to assess the association between low bone mineral density and rheumatoid arthritis disease among women residing in Tirana.

Methods: A cross-sectional study was carried out during the period 2012-2013, including a sample of 2198 women aged 30 years and above who attended the Rheumatology services at Primary Health Care centers in Tirana municipality (overall response rate: 95%). A special bone ultrasound device was used to measure bone mineral density. Osteopenia and/or osteoporosis was defined as a bone mineral density T-score less than -1. The diagnosis of rheumatoid arthritis was based on clinical signs, laboratory tests and radiological examination. Information on socio-demographic characteristics and behavioral factors was also collected. Logistic regression was used to determine the association of low bone mineral density with rheumatoid arthritis.

Results: In this female sample of Primary Health Care users, the prevalence of osteopenia and/or osteoporosis was 36.5% (N=803), whereas the prevalence of rheumatoid arthritis was 19.9% (N=437). In crude/unadjusted regression models, low bone mineral density was positively related to rheumatoid arthritis (OR=1.49, 95% CI=1.21-1.85). Upon multivariable-adjustment for demographic and

socioeconomic characteristics and lifestyle factors, the positive association between low bone mineral density and rheumatoid arthritis persisted (OR=1.34, 95%CI=1.07-1.68).

Conclusion: Our study provides useful information about the association between low bone mineral density and rheumatoid arthritis among Albanian women who seek care at Rheumatology services in the Primary Health Care system in Tirana.

Keywords: Albania, bone ultrasound, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, rheumatoid arthritis.

1. Hyrje

1.1. Barra e sëmundjeve muskulo-skeletale në klinikë dhe shëndet publik

Gjendjet muskuloskeletale janë prevalente dhe impakti i tyre është mjaft i madh. Këto gjendje shëndetësore janë shkaku më i zakonshëm i dhimbjeve të forta të zgjatura dhe i paaftësisë fizike, ndërkohë që ato prekin qindra milionë individë në mbarë botën. Ky grup sëmundjesh ndikon në mënyrë të konsiderueshme në gjendjen psikosociale të subjekteve të prekur, si edhe tek familjet dhe mjedisi shoqëror rrethues i tyre (1). Në përgjithësi, 30% e adultëve amerikanë janë të prekur nga dhimbje artikulare, enjtjet ose kufizimi i mobilitetit (2). Gjendjet muskulo-skeletale janë një grup i shumëllojshëm në lidhje me fiziologjinë patologjike, por janë të lidhura në mënyrë sinjifikante me anatominë dhe shoqërimin e tyre me dhimbjen dhe dëmtimin e funksionit fizik. Ato përfshijnë një spektër të gjërë gjendjesh shëndetësore, që nga ato me fillim akut dhe kohëzgjatje të shkurtër, deri tek ato që shkaktojnë çrregullime përgjatë gjithë jetës, duke përfshirë osteoartritin, artritin reumatoid, osteoporozën, dhe dhimbjen e fundit të shpinës.

Prevalenca e shumë prej këtyre gjendjeve muskulo-skeletale rritet dukshëm dhe në mënyrë sinjifikante me moshën, dhe shumë prej tyre ndikohen nga faktorë të stilit të jetesës, të tillë si obeziteti dhe mungesa e aktivitetit fizik. Rritja e numrit të të moshuarve dhe ndryshimet në stilin e jetës në të gjithë botën, na bëjnë të kuptojmë se barra e sëmundshmërisë së këtyre grup sëmundjesh mbi individët dhe shoqërinë do të rritet në mënyrë dramatike. Kjo situatë tashmë është njohur nga Kombet e Bashkuara dhe OBSH, të cilat miratuan edhe Dekadën e Artikulacioneve dhe të Kockave [2000-2010] (3). Barra e çrregullimeve muskuloskeletale mund të matet për sa i përket problemeve që lidhen me to, të cilat janë dhimbja ose dëmtimi funksional (aftësi të kufizuar) në lidhje me sistemin muskuloskeletal, ose në lidhje me shkakun, të tilla si sëmundjet e artikulacioneve apo traumat.

Dhimbja dhe paaftësia lidhur me sistemin muskuloskeletal

Dhimbja është simptoma më prominente në shumicën e subjekteve me artritin (4,5), dhe është përcaktori më i rëndësishëm i aftësisë së kufizuar në pacientët me osteoartritin (6). Dhimbja e vazhdueshme e vetë-raportuar në lidhje me sistemin muskuloskeletal vazhdon të jetë një teknikë e vlefshme për mbledhjen e informacionit për prevalencën e gjendjeve muskuloskeletale në studime të udhëhequra në popullatë dhe raportohet që deri në 20% e adultëve janë të prekur. Gjendjet muskuloskeletale janë një shkak madhor i viteve të jetuar me aftësi të kufizuar në të gjitha kontinentet dhe ekonomitë e vendeve. (7).

Në disa studime të udhëhequra në Kanada, SHBA, dhe Evropën Perëndimore, prevalenca e paaftësisë fizike e shkaktuar nga njëgjendje muskuloskeletale në mënyrë të përsëritur raportohet rreth 4%-5% e popullsisë adulte (8). Prevalenca është më e lartë tek femrat dhe rritet ndjeshëm me moshën. Gjendjet muskuloskeletale janë shkak kryesor i paaftësisë tek grupmoshat mbi 60 vjeç. Për më tepër, dhimbja dhe paaftësia fizike për shkak të gjendjeve muskuloskeletale ndikojnë në funksionimin social dhe shëndetin mendor, duke ulur më tej cilësinë e jetës së pacientit.

Osteoartriti

Osteoartriti karakterizohet nga zona fokale të humbjes së kartilagos artikulare në artikulationet sinoviale, që shoqërohet me hipertrofi kockore (osteofite dhe skleroza subkondrale e kockave) dhe trashje të kapsulës.

Aktualisht nuk ka shumë të dhëna mbi rastet e osteoartritit për shkak të problemeve të përkufizimit të kësaj sëmundje dhe se si përcaktohet fillimi i saj. Raportimet e disa studimeve në Australia evidentojnë se incidenca e osteoartritit është më e lartë tek femrat se sa tek meshkujt në të gjitha grupmoshat [2.95 vs 1,71 për 1000 banorë përkatësisht] (9). Prevalenca e osteoartritit rritet shumë me moshën, pasi kjo nuk është sëmundje reversibël. Nga raportimet e studimeve të ndryshme në mbarë botën rezulton se 9.6% e meshkujve dhe 18.0% e femrave të moshës ≥ 60 vjeç kanë osteoartrit simptomatik (10). Në përgjithësi, osteoartriti është më prevalent në Evropë dhe SHBA se sa në pjesë të tjera të botës. Femrat afrikano-amerikane janë më të prirura se femrat e bardha për osteoartritin e gjurit, por jo për osteoartritin pelvik (11). Osteoartriti pelvik shfaqet më shpesh tek Evropianët e bardhë krahasuar me zezakët Jamaikanë (12), zezakët e Afrikës (13), ose kinezët (14).

Artriti reumatoid

Artriti reumatoid është një sëmundje inflamatore kronike destruktive dhe autoimune me manifestime artikulare edhe extraartikulare ku përfshihen: zemra, mushkriete, syte dhe veshkat. Karakterizohet nga periudha të gjata acarimi dhe remisioni. Manifestimet kryesore janë: dhimbje e artikulacioneve të vogla të duarve, këmbëve, gjunjve kryesisht në mëngjes dhe në qetësi. Dhimbjet përmiresohen me fillimin e aktivitetit. Manifestime të tjera klinike janë enjtje e kyceve, veshhtësi në levizje, veshhtësi në kryerjen e aktivitetit të përditshëm, skuqje dhe nxehtësi lokale në kyce, ngurtesim mëngjësor, dobësi trupore, temperatura subfebrile dhe rënie në peshë. Kjo është forma më e zakonshme e poliartritit kronik, por megjithëse është një sëmundje sistematike, kryesisht prek artikulationet periferike. Incidenca dhe prevalenca e artritis reumatoid në përgjithësi rritet me rritjen e moshës deri rreth moshës 70 vjeç, kur atëherë fillojnë të ulen (15). Zakonisht preken rreth dy herë më shumë femrat krahasuar me meshkujt. Incidenca e artritis reumatoid në popullsinë evropiane me origjinë nga veriu i kontinentit është 20-300 raste për 100 000 banorë në vit (16), dhe i artritis reumatoid juvenil është 20-50 raste në 100.000 banorë në vit (17). Të dhënat mbi prevalencën e

artritit reumatoid evidentohen në pjesën më të madhe nga studimet e kohëve tëfundit në SHBA dhe Evropë (18), ku rezulton që prevalenca e artritit reumatoid në shumicën e vendeve të industrializuara varion midis 0,3% dhe 1%. Pak ose aspak raste me artrit janë raportuar në studimet e kryera në popullsinë afrikane.

Osteoporozë

Osteoporozë karakterizohet nga masë e ulët kockore dhe përkeqësim mikroarkitektural të indit kockor, me rritje konsekuente të fragilitetit kockor dhe të sensibilitetit për fraktura. Në vitin 1994, një panel ekspertësh i OBSH-së operacionalizoi kriteret diagnostikuese për osteoporozën në bazë të matjes së densitetit mineral kockor (19) {T-score}:

- ▶ Osteoporozë: densiteti mineral kockor më shumë se 2.5 devijacione standarde nën medianën (dendësia e kockave mineral T-score <-2.5).
- ▶ Osteopenia (masë e ulët kockore): densiteti mineral kockor në vlera midis 1 dhe 2.5 devijacione standarde nën medianën (-2.5 < densiteti mineral kockor T-score <-1).

Klinikisht, osteoporozë njihet nga shfaqja karakteristike e frakturave pas traumave me energji të ulët. Frakturat më mirë të dokumentuara janë frakturat e baçinit, vertebrave, dhe parakrahut distal. Bazuar në përkufizimet e mësipërme operacionale dhe matjes së densitetit mineral kockor, rezulton që 54% e femrave të bardha në periudhën e postmenopauzes në pjesën veriore të SHBA-ve është raportuar të kenë osteopeni dhe në vazhdim 30% osteoporozë në të paktën një lokalizim skeletik. Në Mbretërinë e Bashkuar, rreth 23% e femrave të moshës ≥50 vjeç raportohet të kenë osteoporozë sipas përkufizimit të miratuar nga OBSH.

Prevalenca e përgjithshme e osteoporozës rritet nga 5% tek femrat e moshës 50 vjeç, në 50% në femrat e moshës 85 vjeç; tek meshkujt, shifrat e krahasueshme janë midis 2.4% dhe 20% (20). Incidenca e osteoporozës zakonisht matet më mirë në mënyrë të tërthortë, si nga rastet e frakturave që i atribuohen kësaj gjendje shëndetësore. Prevalenca matet më mirë nga frekuenca e reduktimit të densitetit mineral kockor ose numri i atyre të prekur nga deformimi i kolonës vertebrale. Rreziku gjatë gjithë jetës ose probabiliteti 10 vjeçar për fraktura mund të konsiderohet gjithashtu si teknikë përlllogaritje (21). Rreziku gjatë gjithë jetës i fragilitetit për fraktura në moshën 50 vjeçare është i konsiderueshëm. Në mënyrë të veçantë, më shumë se gjysma e femrave të moshës 50 vjeç mendohet se do të përjetojnë një frakturë në jetën e tyre, dhe probabiliteti 10-vjeçar i frakturave rritet në mënyrë shumë sinjifikante me moshën e femrave.

Dhimbja e fundit të shpinës

Dhimbja e fundit të shpinës është një problem madhor shëndetësor dhe social-ekonomik në vendet perëndimore. Dhimbja e fundit të shpinës zakonisht përkufizohet si dhimbje e lokalizuara nën vijën e brinjës së dymbëdhjetë dhe mbi linjën inferiore gluteale (22), me ose pa dhimbje të këmbëve; dhe kjo mund të klasifikohet si “specifike” (nga shkak i dyshuar patologjik) ose “jo specifike” (në rreth 90% të rasteve). Dhimbja e fundit të shpinës zakonisht përcaktohet si akute, nëse zgjat më pak se gjashtë javë; subakute nëse kohëzgjatja varion nga gjashtë javë deri në tre muaj; dhe kronike kur dhimbja zgjat më shumë se tre muaj (23). Episodet e shpeshta përshkruhen si dhimbje rekurrente të fundit të shpinës. Shumica e episodeve të dhimbjes së fundit të shpinës qetësohen pas disa javësh, por shumë prej tyre kanë një dekurs rekurrent me episode akute që prekin 20%-44% të pacientëve brenda një viti, në popullatën aktive në punë, dhe rekurrencë gjatë gjithë jetës deri në 85% (24). Shpesh, dhimbja e fundit të shpinës nuk arrin të zgjidhet kurrë plotësisht, dhe pacientët përjetojnë riakutizime dhe acarime të dhimbjes kronike të fundit të shpinës.

Dhimbja e fundit të shpinës është shumë e zakonshme, por prevalenca e saj ndryshon sipas përkufizimit të përdorur dhe popullsisë së studiuar. Një studim i madh i udhëhequr në Holandë, raportoi incidencë rreth 28.0 raste për 1 000 individë në vit për dhimbje të fundit të shpinës, dhe dhimbje të nervit shiatik me incidencë prej 11.6 për 1000 individë në vit. Dhimbja e fundit të shpinës prek meshkujt disi më shumë se femrat dhe është më e shpeshtë në popullatën aktive në punë, dhe me incidencë më të lartë që vërehet rreth moshës 25-64vjeç (25). Episodet e reja janë dy herë më të zakonshme tek njerëzi tme histori të mëparshme të dhimbjes së fundit të shpinës. Prevalenca gjatë gjithë jetës e kësaj gjendje shëndetësore është 58%-84% ndërsa prevalenca pikësore (përqindja e popullsisë së studiuar që vuajnë nga dhimbja e fundit të shpinës në një pikë të caktuar kohore) është 4%-33%.

Prandaj në përgjithësi në të gjithë kontinentet, gjendjet muskuloskeletale kanë impakt madhor në shoqëri për shkak të frekuencës së tyre, kronicitetit dhe paaftësisë pasuese. Një nga teknikat dhe metodat më të konsoliduara dhe më e saktë në vlerësimin e shkallës së gravitetit të këtyre gjendjeve shëndetësore është matja e densitetit mineral kockor me anë të ekzaminimit radiologjik.

1.2. Densiteti mineral kockor dhe vlerësimi klinik

Aktualisht ditët e sotme janë në përdorim mjaft teknika dhe paisje mjekësore si të natyrës jo-invasive ashtu dhe invasive të teknologjisë më të avancuar, për vlerësimin klinik të përditshëm të densitetit mineral kockor në skeletin human. Paisjet portabël, me kosto të ulët absorptometrike me rreze X (pDXA) dhe paisja e ultratingujve sasior (QUS) për matjen e skeletit periferik, (kalkaneus, parakrah dhe dorë) janë ndër paisjet më të përdorshme për akses të shpejtë për skanimin e densitometrisë së kockave të

pacientit. Këto paisje zakonisht rekomandohen për qëllime depistimi, dhe jo në mënyrë të veçantë për diagnostikim të sëmundjeve të caktuara nëpërmjet vlerësimit të densitetit të masës kockore (26). Tomografia kompjuterike sasiore (QCT) dhe periferike (pQCT) bën të mundur analizën volumetrike 2D- dhe 3D- të kockave trabekulare dhe kortikale (Adams 2009). Radiogrametria digjitale me rreze X (DXR) po evidentohet gjithnjë e më shumë si një rilindje e ekzaminimit me rreze X por me cilësi shumë më të përparuar (27).

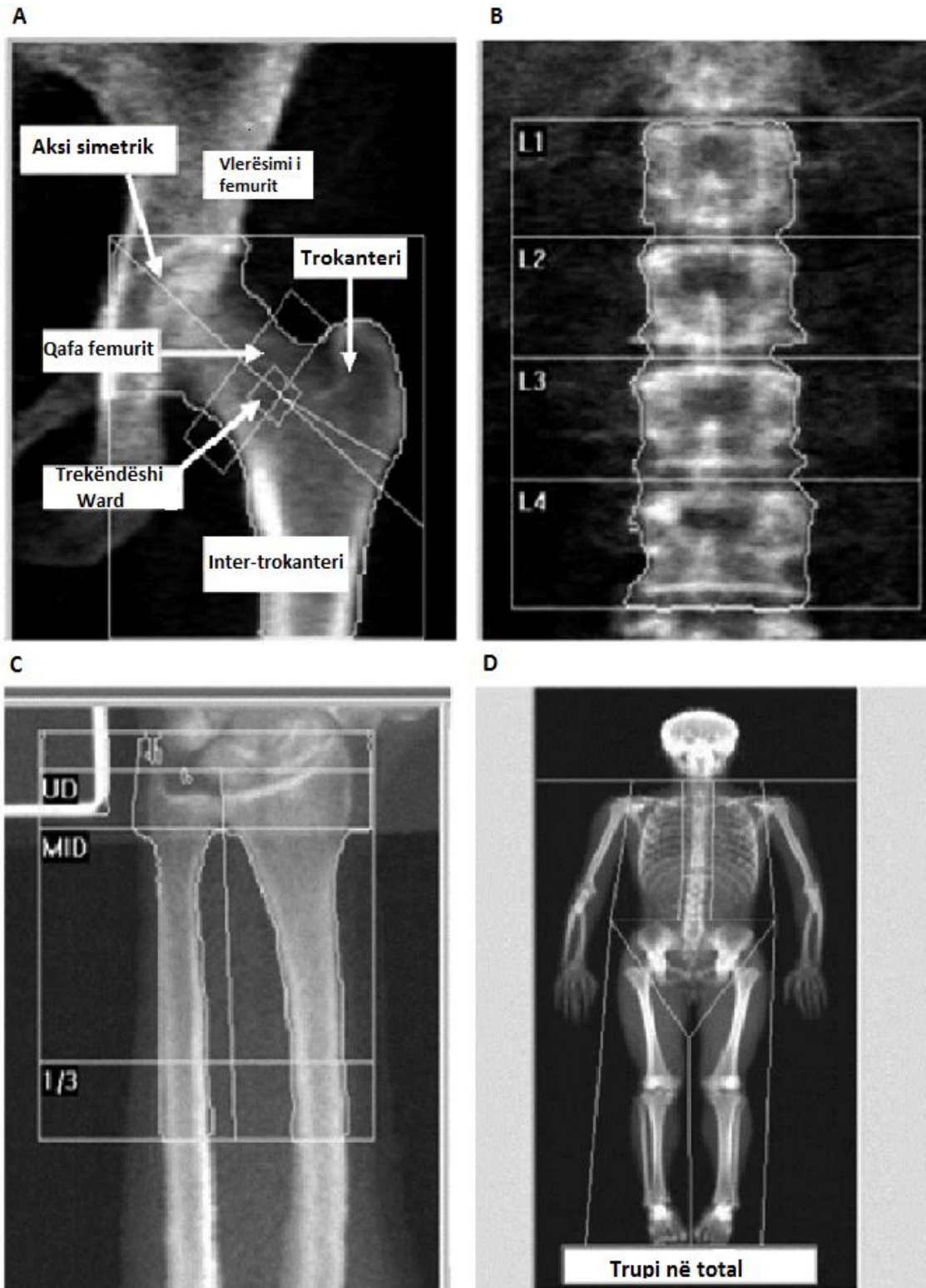
Duhet theksuar se mbi të gjitha, absorptiometria e dyfishtë me rreze X (DXA) konsiderohet si “standardi i artë”i matjes së densitetit mineral kockor, dhe është paisja dhe teknika më e përdorur gjerësisht në studimet klinike dhe epidemiologjike (28). Si në metodën absorptiometrike me foton (SPA), ashtu edhe në ekzaminimin e veçantë me rreze X (SXA), një lloj analizuesi specifik bën matjen, si të rrezatimit të transmetueshëm, ashtu edhe të rrezatimit të dobësuar në vendin e aplikuar. Analiza mbështetet mbi përcaktimin e veçorive në vlerat e thithjes së jodit dhe hidroksiapatitit në kocka dhe indet e buta {uji, proteina dhe yndyra} (29). Absorptiometria zakonisht aplikohet në zonat periferike të skeletit, si radiusi në pjesën distale të parakrahut dhe kalkaneusi në këmbë. Saktësia e matjes është 1-2%, dhe precizioni 4-6% (30). Në absorptiometrinë e dyfishtë me foton (DPA) aplikohen dy pika fotoelektrike të cilat lejojnë të matet dendësia e masës kockore në mënyrë të pavarur nga trashësia e indeve buta. DPA në përgjithësi aplikohet për matjen BMD të skeletit axial, kolonës lumbare, femurit proximal dhe trupit në total (31). Precizionivarion sipas vendit të matjes: 1.4%-3.7% në kolonën lumbare, dhe 3%-5% në pelvis. Prandaj, mund të themi që saktësia është 5-10% në nivelin e kolonës lumbare dhe të pelvisit (32). Tomografia e kompjuterizuar sasiore (QCT) me anë të përdorimit të rrezeve X mbledh informacion mbi një seksion të trupit duke përdorur skanimin me rrotullim dhe të shumë detektorëve. Indet kanë koeficient të ndryshëm linear të përthithjes së rrezeve X, dhe të gjithë skanerët me tomografi të kompjuterizuar të trupit (CT) janë kalibruar në mënyrë të ngjashme mbi dobësimin e rrezeve-X tek uji, e cila matet në njësi Hounsfield (HU).

Kocka absorbon më shumë rreze X dhe ka një shifër më të lartë njësi Hounsfield (HU) krahasuar me ujin. HU mund të transformohet në ekuivalentin mineral të kockave (g/cm^3) duke përdorur iluzionin ekuivalent kockor në fushën e skanimit. Analizat volumetrike 2D- dhe 3D-japin më shumë informacion mbi cilësinë e kockave kortikale dhe trabekulare. Në tomografinë kompjuterike sasiore qendrore, vertebrat lumbare L1-L3 maten dhe shprehen si dendësi minerale kockore trabekulare në mg/cm^3 të vertebrave përkatëse të skanuara por edhe si vlerë mesatare e densitetit mineral kockor (33). Precizioni i tomografisë së kompjuterizuar sasiore në vertebrat lumbare është 1,0%-1,5% dhe saktësia varion midis 5% dhe 15% (34). Tomografia e kompjuterizuar sasiore periferike, aplikohet në rajone të caktuara të parakrahut apo të këmbës jo-dominuese (Figura 1).

Në varësi të vendit të ekzaminimit, parametrat e matur shprehen si dendësia minerale kockore (BMD) dhe përmbajtja e masës kockore (BMC), totale dhe trabekulare dhe

aksi kortikal BMC dhe BMD me shumë parametra gjeometrikë (Genant et al. 1982). Preçizioni referohet 1%-2% dhe saktësia varion midis 2% dhe 8% në ekzaminimin në radius (35). Në ekzaminimin me radiogrametri digitale me rreze X (DXR), zakonisht kryhet ekzaminim me rreze-X i dorës jo dominante. Kjo metodë më parë aplikohet tek kocka e dytë metakarpale, por aktualisht kjo metodë mbulon metakarpet nga i dyti tek i katërti, radiusin distal dhe ulnën. Matjet e gjerësisë totale dhe gjerësisë medulare të kockave zakonisht përdoret për të llogaritur disa indekse të statusit kockor, për shembull, raporti i gjerësisë totale të kockave me trashësinë kortikale, përqindja e trashësisë kortikale, sipërfaqja kortikale, i ashtuquajtur i indeksi Exton-Smith i cili lidhet me zonën dhe sipërfaqen kortikale (36).

Figura 1. Ekzaminimi imazherik me rreze X për vlerësimin e densitetit mineral kockor te femurit (A), vertebrave lumbare (B), radiusit (C) dhe trupit në total pa përfshirë ekzaminim e kokës (D)



Burimi: Clin Nucl Med 2015

Ditët e sotme, analiza është e automatizuar dhe gabimet e mundshme janë reduktuar ndjeshëm deri në 1%, duke përdorur teknikat digjitale dhe intraoperatorore.

Densiteti mesatar mineral kockor i radiusit, ulnës dhe i metakarpeve nga i dyti tek i katërti llogaritet me anë të kësaj metode me një saktësi të madhe. Saktësia e ekzaminimit me radiogrametri digjitaleme rreze X varion midis 0.68%-0.61% (37).

Aktualisht kjo metodë rekomandohet vetëm për qëllime depistimi (38).Metoda me ultratinguj sasior(QUS), konsiston në përfitim e informacionit me anë të ultratingujve të cilët kalojnë përmes kockës. Vetë kocka ka një strukturë mekanikisht anisotropike mbi të cilat parametrat e ultratingujve mendohet se mund të reflektojnë. Shpejtësia e ultratingujve (SOS)dhe dobësimi i transmetueshëm i ultratingujve (BUA) mund të maten gjatë praktikës së punës me këto paisje (39). Preçizioni i kësaj teknike varion nga 4%-6%.Matjet e densitetit mineral kockor me anë të ultratingujve, aplikohen për kockat periferike, kryesisht tek kalkaneusi(40).

Matja e densitetit të masës kockore me antë të absorptiometrisë së dyfishtë me rreze X

Gypi i rrezeve X prodhon një fluks më të lartë dhe më të qëndrueshëm rrezatimi në ekzaminimin me DXA krahasuar me burimin e radioizotopit gadolinium-153 në ekzaminimin absorptiometrik me foton (SPA), situatë e cila lejon saktësi të lartë dhe reduktim të numrit të ekzaminimeve në skaner. Absorptiometria e dyfishtë me rreze X (DXA) aplikohet për të matur densitetin mineralkockor në gram/cm² të kolonës lumbare (L1 deri në L4), pelvisit (qafës së femurit, trokanterit, zona Ward), parakrahut, dhe trupit në total. Densiteti mineralkockor (BMD) shprehet si përbërja minerale e kockës (BMC) në fushën projeksionale në g/cm² (41). Saktësia e ekzaminimit postero-anterior me absorptiometri të dyfishtë me rreze X(DXA) e kolonës lumbare dhe e pelvisit total, është 1%-2%, 2.5% për qafën e femurit dhe trokanterin dhe 2.5-5% tekzona Ward's,ndërsa në seksioni periferik distal tëparakrahut është1%, dhe në kalkaneus 1.4%.Saktësia e ekzaminimit me DXA varion midis 5% dhe 10% (42). Matjae densitetit mineralkockor me absorptiometrisë së dyfishtë me rreze X(DXA)konsiderohet si “standardi i artë” për vlerësimin e densitetit mineral kockor(BMD) dhe aktualisht është është teknika e përdorur më gjerësisht në studimet klinike dhe studimet epidemiologjike në popullatë(43).

Klasifikimi i densitetit mineral kockor

Një klasifikim standard, T-score ose Z-score, është i nevojshëm kur krahasohen vlerat e matura të densitetit mineral kockor. T-score llogaritet kur të dhënat e pacientit interpretohet në kuptimin e deviacionit apo shmangies standarde (SD) nga mediana apo mesatarja e masës kockore pik sipas gjinisë (PBM). Z-score interpretohet në përputhje me aspektin sipas moshës lidhur me densitetin mineral kockor(BMD). Tek fëmijët dhe të rinjtë deri në moshën 18 vjeç, interpretimi mund të bëhet vetëm duke përdorur klasifikimin Z-score (Kutia 1).

Kutia 1. Klasifikimi i densitetit mineral kockor (T-score) sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë (OBSH 1994)

Diagnoza	T-score
Normal	> -1.0
Osteopeni	$< -1.0 , > -2.5$
Osteoporozë	< -2.5
Osteoporosë e rëndë	< -2.5 plus frakturat fragile

Faktorët që ndikojnë në zhvillimin e densitetit mineral kockor

Faktorët gjenetikë

Gjenet të cilat ndikojnë në receptorët e estrogenit dhe receptorët e vitaminës D janë të përfshirë në homeostazën e kalciumit (44). Gjenet që përcaktojnë sistemin neuroendokrin dhe sistemin inflamator në mënyrë të ngjashme duket të kenë një efekt mbi kockat(45). Kjo gjendje duket se mund të përcaktohet nga efektet e disa gjeneve në masën dhe strukturën kockore, reformimin e kockave, humbjen e masës kockore dhe rrezikun e frakturave (46). Disa studime me bazë familjen dhe tek binjakët kanë zbuluar se trashëgimia e fitimit të masës kockore qëndron midis 50%-85% (47).Referohet që mund të ketë një predispozicion familjar për densitet mineral kockor të ulët (Eisman 1999). Në studimet e udhëhequra në binjakë, trashëgimia shpjegon në përgjithësi 56% të humbjes së masës kockore. Historia familjare për fraktura është një faktor i rëndësishëm rreziku për ndodhjen e frakturave. Në osteogenesis imperfecta, osteoporozë trashëgohet në mënyrë të thjeshtë Mendeliane (48,49).

Puberteti, faktorët nutricionalë dhe aktiviteti fizik

Vrulli i rritjes dhe zhvillimi i gjatësisë në periudhën e para-pubertetit ndodh rreth dy vjet më parë tek vajzat krahasuar me djemtë. Vajzat kanë më shumë mundësi se djemtë për të arritur maksimumin e parashikuar të gjatësisë së tyre në të njëjtën moshë dhe në të njëjtën fazë të pubertetit (50).PBM përkufizohet si sasia e indit kockor të pranishëm në skelet në fund të procesit të maturimit. Kjo realizohet kryesisht midis stave Tanner në fazat 2 dhe 4 të maturimit në pubertet dhe mer formë përfundimtare nga fundi i dekadës së dytë të jetës (51). Menarkat në moshë të vonë tek femrat është një faktor rreziku për çrregullime serioze të densitetit mineral kockor që mund të shkaktojë edhe osteoporozë, megjithëse përcaktorët gjenetikë të masës së ulët kockore dhe puberteti i vonshëm mund të përfshihen direkt tek ky argument (52). Faktorët nutricionalë të tillë si dieta e ekuilibruar me kalori dhe marrje kalciumi të

mjaftueshëm, janë thelbësore për rritjen normale dhe sasinë e mjaftueshme të indit kockor në trupin e njeriut (53). Përgjithësisht është evidentuar që ekziston një prag i marrjes së kalciumit, që korrespondon me rreth 400mg në ditë, sipas të cilit shtimi i marrjes së kalciumit është i dobishëm për fëmijët (54). Sasia ditore e rekomanduar e kalciumit ndryshon sipas moshës, periudhës së shtatzënisë dhe laktacionit (Kutia 2).

Kutia 2. Kalciumi ditore i rekomanduar sipas OBSH

Grupi	Mosha në vite	Sasia e rekomanduar e marrjes së kalciumit (mg)
Të sapolindurit	>0.5	360
	0.5-1	540
Fëmijët	1-6	600
	7-10	700
Të rinjtë	11-20	900
Të rriturit	21-60	800
Në shtatëzani dhe laktacion		900
Të moshuarit	>60	800

Vitamina D ka një rol të rëndësishëm në homeostazën e kalciumit, rritjen e përthithjes intestinale të kalciumit dhe inhibon sintezën dhe sekretimin e hormonit paratiroid (55). Mungesa e rëndë e vitaminës D shkakton rakitizmin tek fëmijët dhe osteomalacinë tek të rriturit, e cila nga ana e saj shkakton më tej deformime të kockave dhe të rritjes së rrezikut për frakturë (56). Suplementi sistematik me vitaminë D ka kohë që është rekomanduar që në foshnjëri dhe tek subjektet të cilët janë jo të ekspozuar ndaj rrezatimit direkt Ultraviolet diellor ose marrjes shtesë të vitaminës D [Kutia 3], (57).

Nga shumë studime të kryera në popullatë, duket se ekzistojnë mundësitë për rritjen e sasisë së indit kockor në trupin e njeriut nëpërmjet aktivitetit fizik gjatë fazës së zhvillimit në pubertet, sidomos kur është e kombinuar me marrjen e sasisë së mjaftueshme të kalciumit (58). Aktiviteti fizik dhe sidomos ushtrimet me intensitet dhe ngarkesë të lartë kontribuojnë në ruajtjen e masës kockore (59). Në masë të muskujve dhe forcë parashikojnë forcë kockave (60).

Kutia 3. Vitamina D3 ditore e rekomanduar nga OBSH

Nën moshën 2 vjeç	10 µg	Rekomandohet 10 µg vit.D3 gjatë gjithë vitit.
2-74 vjeç	10 µg	Nga 2-18 vjeç rekomandohet 7.5 µg vit.D3 gjatë gjithë vitit. Nga mosha 60 vjeç e më tej rekomandohet 20 µg vit.D3 gjatë gjithë vitit.
Mbi 75 vjeç	20 µg	Rekomandohet 20 µg vit.D3 gjatë gjithë vitit.
Shtatëzani dhe laktacion	10 µg	Rekomandohet 10 µg vit.D3 gjatë gjithë vitit.

Humbja e masës kockore në periudhën pre-menopauzë, shtatëzani, laktacion dhe menopauzë

Femrat e reja mund të pësojnë humbje në masën e kockave gjatë amenorresë (61). Laktacioni, ndërprerja e gjirit dhe amenorrea post partum (pas lindjes), si dhe rifillimi i menstruacioneve nxit humbjen reversibël të masës kockore. Zakonisht është evidentuar që gjatë shtatzënisë dhe laktacionit, kalciumi i nevojshëm për skeletin e fetusit dhe të sapolindurit sigurohet nga skeleti i nënës. Shumë studime kanë dokumentuar se gjatë laktacionit dhe amenorresë pas lindjes, ndodh një humbje sistematike e masës kockore. Densiteti mineral kockor ristabilizohet pas rifillimit të menstruacioneve, pavarësisht laktacionit të vazhdueshëm. Shtatzënitë e shumta dhe laktacioni i zgjatur nuk duket të jenë disa prej faktorëve që janë konsideruar si faktorë rreziku për të ardhmen për zhvillim të osteoporozës dhe të rrezikut të shtuar për fraktura (62). Reduktimi i peshës trupore shkakton humbje të masës kockore tek femrat në periudhën pre-menopauzë (63), ndërsa shtimi në peshën trupore shkakton njëfarë mbrojtje nga humbja premenopauzë e masës së kockave (64). Aktiviteti fizik dhe marrja adekuate e kalciumit mendohet se mund të ndihmojnë për të ruajtur masën kockore (65). Niveli i hormoneve seksuale dhe ndoshta menarka e parakohshme janë të rëndësishme për ruajtjen e masës kockore para periudhës së menopauzës (66). Menopauza tek femrat është rezultat i pamjaftueshmërisë fiziologjike të ovarit (67). Humbja e densitetit mineral kockor është e lidhur ngushtë me menopauzën. Nga shumë kërkime shkencore është evidentuar që humbja e masës kockore dhe ulja e densitetit mineral kockor në të gjithë skeletin, përshejtohet gjatë viteve të para të menopauzës dhe më pas sikur stabilizohet gradualisht (68). Shtimi periostal ndodh në vazhdim dhe shkakton zgjerimin e zgavrës së palcës së kockave, duke shkaktuar edhe rritje të masës së kockës. Shtimi periostal është i lidhur në mënyrë inverse me nivelet e estradiolit postmenopauzal (69). Ndryshimet në peshë trupore dhe veçanërisht humbja në peshë janë të lidhur me humbjen e masës kockore në periudhën postmenopauzë.

Markerat kockorë, stili i jetesës, duhanpirja, konsumi i alkoolit, aktiviteti fizik dhe faktorët nutricionalë nuk duket që të jenë të lidhur në mënyrë sinjifikante me reduktimin e densitetit mineral kockor (70). Në studimet longitudinale është evidentuar që vlera mesatare vjetore postmenopauzë e humbjes së masës kockore në BMD varion midis 0.2% deri në 2.1% sipas llojit të kockës së ekzaminuar dhe metodës së përdorur (71). Në përgjithësi shumica e pacientëve të cilët janë prekur nga artriti reumatoid, dhe sidomos ata që mjekohen me preparate kortikosteroide, janë të prirur të shfaqin çrregullime sinjifikante të densitetit mineral kockor duke filluar me osteopeninë, osteoporozën dhe në vazhdim edhe me fraktura të papitura si pasojë e humbjes minerale kockore.

1.3. Artriti reumatoid

Artriti reumatoid (AR) është artriti më i zakonshëm inflamator, me prevalencë e cila raportohet deri në 1 për qind në rang global. Fillimi i sëmundjes mund të ndodhë në çdo moshë, por arrin maksimumin rreth moshës 30 dhe 50 vjeç. Aftësia e kufizuar e shkaktuar nga sëmundja e artritis reumatoid është e zakonshme dhe mjaft e rëndësishme. Artriti reumatoid gjithnjë e më shumë po evidentohet si një sindromë klinike e cila përfshin disa simptoma të sëmundjes (72). Të gjitha këto simptoma të ndryshme shkaktojnë një seri çrregullimesh inflamatore, të cilat së bashku vazhdojnë progresin drejt inflamacionit të vazhdueshëm sinovial dhe dëmtimeve të tjera në kartilagot, tendinet e artikulacioneve dhe të kockave duke shkaktuar dëmtime serioze (73).

Etiologjia e artritis reumatoid

Ashtu si shumë sëmundje të tjera autoimune, etiologjia e artritis reumatoid mendohet se është multifaktoriale. Afiniteti gjenetik është i dukshëm në brezat e familjeve të ndryshme dhe në studimet e kryera tek binjakët monozigotë, me rreth 50% të rrezikut për artritis reumatoid që i atribuohet lidhjes me faktorin gjenetik (74). Lidhja gjenetike për AR përfshin antigenin e leukociteve humane -DR4(75) dhe -DRB1, si dhe një shumëllojshmëri alelesh të quajtur epitopi i përbashkët (76,77). Studime të ndryshme mbi efektin dhe lidhjen e Genomit kanë identifikuar ndërveprime të tjera gjenetike të cilat rrisin rrezikun për shfaqjen e artritis reumatoid dhe të sëmundjeve të tjera autoimune, duke përfshirë gjenin STAT4 dhe lokusin CD40. Duhanpirja është një ndër faktorët më të rëndësishëm për AR, sidomos tek ato individë që kanë edhe predispozicion gjenetik. Edhe pse prania e infeksioneve të natyrave të ndryshme mund të nxjerrin në pah një përgjigje autoimune, deri tani asnjë patogjen i veçantë nuk është identifikuar akoma që mund të shkaktojë artritis reumatoid (78). Shumë studime raportojnë se kombinimi i faktorëve ambientale me ato gjenetike janë

pergjegjës, të dy këto faktorë janë të nevojshëm për shfaqjen e sëmundjes, por vetëm njëri prej tyre është i pamjaftueshëm për shfaqjen e plotë të sëmundjes.

Gjithsesi, etilogjia e artritit reumatoid vazhdon të mos jetë ende e qartë, por gjithnjë e më shumë po kristalizohe mendimi se mund të ndikohet nga kombinimi i tre faktorëve:

1. Deficenca e kortizolit, hormoni normal adrenokortikal që është thelbësor për imunitetin normal;
2. Deficenca e dehidroepiandrosteronit (DHEA), androgjeni kryesor i prodhuar nga korteksi adrenal human, (aktualisht po kryhen studime të mëtejshme mbi këtë argument), dhe;
3. Infeksionet e shkaktuara nga mykoplazmat, të cilat shfaqin virulencë relativisht të ulët që e bën të vështirë izolimin e kësaj kulture në laborator, por që kanë aftësi të shkaktojnë inflamacion dhe destruksion të indit periartikular dhe artikular tek subjektet e imunokompromentuar (79).

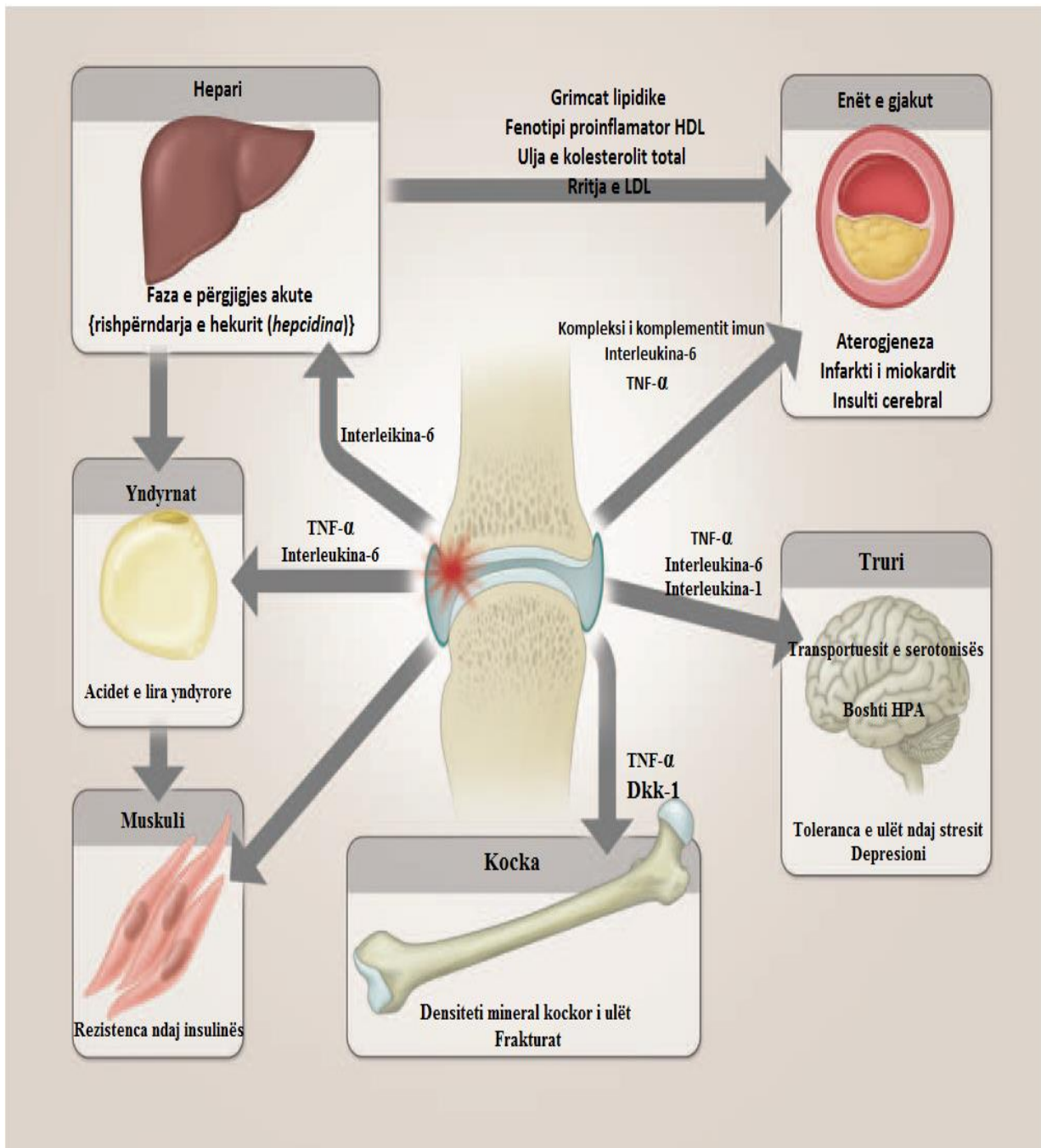
Artriti reumatoid karakterizohet nga çrregullime inflamatore të cilat mundësojnë proliferimin e qelizave sinoviale në artikulacione. Formimi i mëvonshëm i pannus-it mund të shkaktojë edhe shkatërrimin në shkallë të rëndë të kartilagos së artikulacionit dhe erozion kockor. Mbi prodhimi i citokinave proinflamator, përfshirë edhe faktorin e nekrozës tumorale (TNF) dhe interleukinën-6, shtyn përpara procesin shkatërrues (80).

Epidemiologjia e artritit reumatoid

Një seri studimesh studimesh epidemiologjike të udhëhequra në popullatë, kanë evidentuar se artriti reumatoid prek rreth 0.8 deri në 1% të adultëve ose 20 deri në 50 raste për 100.000 banorë në vendete industrializuara në Amerikën e Veriut dhe në Evropën Veriore. Në Evropën Jugore prevalenca është më e ulët dhe varion nga 0.3% deri në 0.7%. Artriti reumatoid është rreth tre herë më i shpeshtë tek femrat krahasuar me meshkujt.

Barra dhe prevalenca e sëmundjes zakonisht rritet me avancimin e moshës dhe rezulton të jetë më e shpeshtë tek femrat mbi 65 vjeç, duke hedhur sugjerimin se faktorët hormonalë mund të luajnë një rol shumë të rëndësishëm patogjenik. Identifikimi dhe vlerësimi i frekuencës së artritit reumatoid ndryshon në varësi të metodave të përdorura për të përcaktuar prezencën e kësaj sëmundje (81).

Figura 2. Mekanizmat që kontribuojnë në dëmtimet organore tek pacientët me artrit Reumatoid



Prevalenca e artritis reumatoid varion nga 5 raste deri në 55 raste për 100.000 adultë në vendet e industrializuara të Evropës Veriore dhe raportohet të pësojë rritje sinjifikante me avancimin e moshës. Barra e sëmundjes së artritis reumatoid ndryshon gjeografikisht dhe brenda vetë grupeve etnike. Është raportuar nga shumë studime epidemiologjike të bazuara në popullatë, se sëmundja është më e zakonshmenë pjesën veriore të Evropës dhe në Amerikën e Veriut, krahasuar me vendet e botës në zhvillim, ku përmendim Afrikën Perëndimore dhe Lindjen e Mesme dhe të Largët. Por është

raportuar që prevalenca është e lartë edhe midis popullatës etnike Prima në Indi. Në përgjithësi popullsia e bardhë preket më shumë krahasuar me popullsinë tjetër. Këto variacione janë tregues të rreziqeve të ndryshme gjenetike dhe ekspozimeve të mjedisit. Një seri studimesh longitudinale kanë evidentuar se incidenca e artritit reumatoid po pëson rënie, sidomos kur i referohemi rasteve me fillim të vonshëm të sëmundjes gjatë jetës së individëve (82,83).

Tre faktorë mund të shpjegojnë ndryshimet në epidemiologjinë e artritit reumatoid gjatë kohës. Së pari, përfshihen ndryshimet në metodologjitë e studimeve dhe kriteret e praktikës së konstatimit të rastit. Disa studime janë kryer para standardizimit të kriterëve të klasifikimit ACR të vitit 1987.

Gjithashtu, AR është i vështirë të diferencohet nga poliartriti i paspecifikuar, dhe që rezulton që nëpërmjet keqklasifikimit të të ndikojë në shifrat e incidencës. Për shembull, midis pacientëve me artrit inflamator, vetëm një në shtatë pacientë në Kuopio, të Finlandës (84), dhe një e katërta e pacientëve në Suedinë e Jugut plotësuan kriteret e ACR të vitit 1987 për RA.

Së dyti, faktorët gjeografikë dhe etnikë influencojnë në incidencën dhe prevalencën e artritit reumatoid. Për shembull, rastet e artritit reumatoid janë në mënyrë sinjifikante më të shpeshta midis indianëve Pima krahasuar me popullsitë tjera në Amerikën e Veriut dhe Evropë (85).

Së fundi, mund të ketë ndryshime të vërteta në incidencën dhe prevalencën e artritit reumatoid me kalimin e kohës. Studimet e kryera në sekuenca të ndryshme kohore brenda të njëjtave rajone gjeografike raportojnë se incidenca e artritit reumatoid është në rënie me kalimin e kohës dhe se kjo rënie është më e evidente tek femrat (86). Një shpjegim për rënien e shpeshtësisë së sëmundjes tek femrat mund të jetë ekspozimi ndaj kontraktivëve oralë, e cila ul incidencën e artritit reumatoid (87).

Studime të tjera të bazuara në popullatë sugjerojnë një ndryshim me kalimin e kohës të artritit reumatoid drejt grupmoshave më të moshuara. Të dhënat e mbledhura gjatë dekadës së fundit hedhin hipotezën që incidenca e artritit reumatoid mund të rritet pas katër dekadash në rënie (88).

Nivelet e vdekshmërisë janë më të larta midis pacientëve me artrit reumatoid krahasuar me popullsinë e përgjithshme. Reduktimi i jetëgjatësisë varion rreth 3 deri në 10 vjet. Vdekshmëria e lidhur me artritin reumatoid ka mbetur e pandryshuar gjatë dy-tre dekadave të fundit.

Nga ana tjetër, studimet e fundit eja evidentojnë se pacientët që vuajnë nga artriti reumatoid nuk përjetojnë përfitime në mbijetesë, ashtu siç është raportuar në popullsinë e përgjithshme, dhe në këtë mënyrë hendeku midis tyre është zgjeruar (89).

Shkaqet kryesore të vdekjes në pacientët me artrit reumatoid janë ato kardiovaskulare, infektive, hematologjike, gastrointestinale, dhe komplikacionet pulmonare.

Faktorët e riskut për artritin reumatoid

Artriti reumatoid është një sëmundje multifaktoriale për shkak të ndërveprimeve midis faktorëve gjenetikë dhe mjedisorë. Faktorët individualë dhe të stilit të jetesës influencojnë dukshëm në ecurinë e sëmundjes. Në një krahasim të kryer midis binjakëve me artrit reumatoid me histori duhanpirje dhe binjakëve të shëndetshëm pa histori duhanpirje, u evidentua që duhanpirja shoqërohej në mënyrë të dukshme me shfaqjen e artritit reumatoid. Në këtë studim prej 13 çifte binjakësh monozigotë, në diskordancë për artrit reumatoid dhe histori të duhanpirjes, u raportua që binjakët me artrit reumatoid kishin gjithashtu histori të duhanpirjes në 12 nga 13 çiftet e binjakëve.

Faktorët gjenetikë

Faktorët gjenetikë kontribuojnë në rreth 50% deri 60% të riskut për të zhvilluar artritin reumatoid. Kohët e fundit është bërë shumë progres në identifikimin e lokacioneve gjenetike vulnerabël ndaj ndryshime strukturore (90,91).

Nga ana tjetër, antigjenet raportohet se modifikohen nga një proces i quajtur citrulinim i cili shkakton direkt modifikimin e aminoacidit argininë në citrulinë që si rezultat jep dëmtim të tolerancës që lejon formimin e antitropave kundër këtyre antigjeneve. Shume studime gjenetike bazuar në popullatë janë konsistente mb faktin se artriti reumatoid është një grup heterogjen me sindroma që plotësojnë njëra-tjetrën.

Gjithsesi në praktikën klinike, vështirësitë e hasura në zbulimin e gjeneve përgjegjëse për riskun e artritit reumatoid kanë qenë dhe vazhdojnë të jenë të konsiderueshme, por duke pasur si fokus kryesor kujdesin ndaj pacientit dhe bazuar në bashkëpunimin e frytshëm midis grupeve të pacientëve dhe klinikistëve janë hedhur hapa të rëndësishëm shkencore në gjenetikë me identifikimin e shumicës prej tyre. “Epitopi i përbashkët” (SE), HLB-DRB1 u zbulua në vitin 1970 dhe u pasua në vazhdim nga zbulimi i PTPN22 në vitin 2004. Megjithatë, në vitin 2007 u evidentuan dhe tre lokuse të tjerë (STAT4, TRAF1-C5 dhe 6Q23). Aktualisht mund të themi vazhdojnë kërkimet në mënyrë intensive mbi lokuse akoma të pakonfirmuara të tilla si CD40, CTLA4 dhe PAD14. Në përgjithësi të gjithë mjekët si në shërbimin e kujdesit shëndetësor parësor dhe spitalor, janë të pajisur me një informacion të detajuar dhe të bazuar shkencësisht në gjenetikën e sëmundjes së artritit reumatoid dhe jo vetëm.

Faktorët social-ekonomikë

Faktorët social-ekonomikë ndikojnë në ecurinë e artritit reumatoid por nuk duket që të mund të influencojnë riskun për zhvillimin e artritit reumatoid.

Faktorët hormonalë

Predominimi i artritit reumatoid tek femrat sugjeron mbi një rol të rëndësishëm të faktorit hormonal. Veç kësaj, tashmë është evidentuar se estrogenet stimulojnë

sistemin imunitar. Nga disa studime epidemiologjike është raportuar nivel i ulët i testosteronit tek meshkujt me artritis reumatoid (92). Nga ana tjetër disa studime kanë evidentuar se nulipariteti tek femrat ndikon në mënyrë të rëndësishme në shfaqjen e sëmundjes ndërsa shtatzënia raportohet që të ketë rol mbrojtës. Nga disa studime raportohet së fundi i shtatzanisë shoqërohet me risk të lartë për zhvillimin e sëmundjes së artritis reumatoid. Gjithashtu është evidentuar që pacientet që kishin kryer një ose më shumë aborte kishin risk më të lartë për dëmtimet artikulare. Menarka në moshë të hershme rrit gjithashtu riskun për AR (93).

Terapia zëvendësuese hormonale (HRT) mund të ulë rrezikun për artritis reumatoid tek femrat që bartin alelet HLA-DRB1 *01 dhe/ose *04 (94). Një shpjegim i mundshëm për këtë gjetje është se terapia zëvendësuese hormonale mbron prodhimin e antitropave peptidikë të citrulinuar anti-ciklikë (ACPA). Megjithatë, duhet të jemi të kujdesshëm në interpretimin e këtyre rezultateve pasi këto të dhëna duhet të konfirmohen në popullata të tjera me anë të studimeve epidemiologjike.

Etniciteti

Disa grupe etnike dhe racore kanë rrezik më të lartë për zhvillimin e artritis reumatoid krahasuar me të tjerët. Ky rrezik i lartë mund të jetë i lidhur me ndryshimet në shpërndarjen dhe ndërveprimet e faktorëve gjenetikë dhe mjedisorë. Krahasimet mes popullatave me prejardhje të ngjashme gjenetike, por stile të ndryshme jetese mund të hedhë dritë mbi ndikimin e faktorëve jo gjenetikë. Në një studim u përdor një pyetësori i standardizuar për depistim në nëntë komunitetet më të mëdha të femrave Katolike Romane në Britani, si dhe 1.706 femra adulte nga popullata e përgjithshme, nga ku u raportua prevalencë e ngjashme e artritis reumatoid në këto dy grupe.

Faktorët mjedisorë

Efekti i disa prej faktorëve mjedisorë në riskun dhe impaktin e artritis reumatoid janë studiuar gjerësisht nëpërmjet shumë studimeve epidemiologjike të bazuara në popullatë. Faktorët mjedisorë të cilët ndikojnë në shfaqjen e artritis reumatoid, veprojnë shumë vite përpara se sëmundja të shfaqet klinikisht.

Më poshtë do elaborojmë shkurtimisht disa nga këto faktorë mjedisorë të rëndësishëm në sëmundjen e artritis reumatoid.

Duhanpirja

Nga shumëstudime epidemiologjike është evidentuar që konsumi i duhanit është faktori ambjental më i studiuar dhe me lidhjen më të fortë në etiologjinë e sëmundjes së artritis reumatoid (95,96). Risku për zhvillimin e artritis reumatoid është më i lartë tek duhanpirësit dhe kjo është konfirmuar në mënyrë sinjifikante nga një seri studimesh. Duhanpirja nëpërmjet efekteve biologjike rrit riskun për shfaqjen e

sëmundjes me Faktor Reumatoid (FR) ose anti-CCP pozitiv, disa vite para se sëmundja të shfaqet, si dhe tek individët me predispozicion gjenetik ku shkaktohet aktivizimi i enzimës peptidilargininë deiminazë tip 2.

Aktivizimi i kësaj enzime shkakton disa ndryshime biokimike në proteinat bazike të organizmit dhe ky ndryshim njihet si citrulinim (Citrulinimi është proces fiziologjik i metabolizmit qelizor që ndodh në qelizat epidermale dhe në ato nervore. Rregullisht ndodh në apoptozë, ose “vdekja e programuar e qelizave”).

Citrulinimi i proteinave trupore është evidentuar gjatë procesit “normal” të inflamacionit. Deaminimi enzimatik i argininës shkakton formimin e aminoacidit citrulinë. Aktualisht, njihen pesë tipe të këtyre enzimave të cilat janë përgjegjëse për inflamacionin i cili ndodh në membranën sinoviale.

Citrulinimi i proteinave si pasojë e ndryshueshmërisë së peptidilargininë deiminazës është një hallkë bazë në patogjenezën e artritit reumatoid. Pra duhet theksuar se inhibimi i citrulinimit me anë të mjekimit medikamentoz mund të jetë një teknikë e mirë për trajtim. Ai ndërvepron me gjenet predispozuese të sëmundjes HLA-DRB1 dhe risku i personave duhanpirës me HLA-DRB1 SE është 10% deri 40% më i lartë se i individëve joduhaniqës që nuk kanë alelin HLA-DRB1.

Konsumimi i duhanit për një periudhë relativisht të gjatë dhe me intensitet të madh rrit qartësisht procesin e imunomodifikimit. Si pasojë, qelizat “kujtesë” prodhojnë vazhdimisht antitropa patologjike siç është faktori reumatoid.

Edhe pasi pacienti mund të ketë hequr dorë nga duhani, është e nevojshme një kohë relativisht e gjatë prej disa vitesh që këto qeliza të eliminohen nga organizmi. Pra, është e rëndësishme të theksohet që duhanpirja, sidomos tek individët me predispozicion gjenetik për artritin reumatoid duhet të ndërpritet. Siç raportohet edhe nga shumë studime epidemiologjike, duhanpirja është një faktor risku edhe për shfaqjet ekstra-artikulare të sëmundjes së artritit reumatoid, ku theksohet që femrat shtatzanë që konsumojnë duhan kanë risk më të lartë për të lindur fëmijë me artrit reumatoid në të ardhmen (97).

Infeksionet

Aktualisht nëpërmjet shumë studimeve epidemiologjike, është evidentuar që disa lloje mikroorganizmash të tillë si: virusi i Epstein-Barr, Parvoviruset, Mucoplasma pneumoniae, Chlamydia, Proteus, Bartonella, por edhe disa lloje vaksinash mund të shërbejnë si faktorë nxitës të sëmundjes gjithmonë në bashkëveprim me faktorë të tjerë (98). Virusit Epstein-Barr është aktivizues poliklonal i limfociteve B, veprim i cili shkakton mbiprodhimin e imunoglobulinës duke përfshirë edhe faktorin reumatoid. Parvoviruset janë viruse të vegjël me ADN që shkaktojnë sëmundje në shumë gjallesa. Nga disa studime klinike është raportuar se Parvovirusi B19 është shkaktar në shfaqjen e artropative tek adultët. Chlamydia e të dy llojeve si trachomatis ashtu edhe pneumoniae janë të ngjashme në manifestimet e sëmundjeve reumatologjike. Karakteristikë e tyre është shfaqja e monoartritit ose oligoartritit periferik, përfshirja e

artikulacioneve poliartikulare asimetrike me predominim në ekstremitetet e poshtme dhe të anësive si gishtat e duarve dhe të këmbëve. Prekja e kolonës vertebrale shkakton sakroileit, spondilit, etj., ndërsa në tendine shkaktojnë tendovaginitst, tendosinovitis, bursitis, etj. Proteus mirabilis është një nga shkaqet e mundshme për shfaqjen e shenjave të artritit reumatoid pas prekjes së rrugëve të sipërme të traktit urinar nga ky bakter.

Bartonela është një bakter që përhapet nëpërmjet gërvishtjes nga macet dhe qentë, pickimit nga insekte të vogla dhe luan rol evident në sëmundjen e artritit reumatoid. Tek të sëmurët pas infektimit me anë të rrugëve të përmendura më sipër shfaqet artralgi/artrit, lodhje kronike, fibromialgji, deficiet neurulogjik subkortikal, etj.

Mykoplazma pneumonie është një agjent i cili është evidentuar si faktor shtesë në sëmundjet inflamatore artikulare. Mykoplazma pneumonie mund të ndikojë në qelizat ku vepron si dhe në morfologjinë e tyre duke alteruar funksionet imunologjike, metabolike dhe biokimike. Gjithashtu, ky mikroorganizëm prek sistemin imun të organizmit dhe mund të ketë efekt sinergjik me agjentë të tjerë shkaktarë të infeksionit. Nga ana tjetër dihet që Mykoplazma pneumonie shkakton pneumoni atipike tek njerëzit, dhe shpesh lë pas sekela respiratore dhe jo respiratore të cilat përfshijnë edhe artritin reumatoid, por ky argument është akoma i pasqaruar mirë dhe nevojiten studime të tjera klinike dhe epidemiologjike për saktësimin e veprimit dhe të impaktit të këtij mikroorganizmi.

Faktorët dietetikë

Dieta e pasur me peshk, vaj ulliri dhe perime është evidentuar të ketë efekt mbrojtës kundër artritit reumatoid, një efekt që i atribuohet përmbajtjes së lartë në këto ushqime të acideve yndyrore omega 3. Disa studime kanë evidentuar se popullsitë e Evropës Jugore kishin forma më të lehta të artritit reumatoid, me më pak manifestime ekstra-artikulare dhe radiologjike, krahasuar me popullsitë e tjera. Kydiferencim mund t'i atribuohet pjesërisht edhe dietës mesdhetare. Konsumi i sasive të mëdha të vitaminës D, është evidentuar që ka lidhje me risk më të ulët për artrit reumatoid. Vitamina K, e cila gjendet kryesisht në bimët bishtajore dhe perime të tjera, mund të ngadalasojnë proliferimin e sinoviociteve të ngjashme me fibroblastet, duke pakësuar agresivitetin e inflamacionit në artrit reumatoid. Një rishikim i fundit sistematik i literaturës, vlerësoi efektet e manipulimit me anë të dietës në pacientët me artrit reumatoid. Ndërhyrjet përfshinë elementët vegjetariane, mesdhetare, elementare, dhe dietën eliminuese. Rezultatet ishin jobindëse, sepse studimet ishin të vogla dhe kishin rrezik substancial për gabim sistematik [bias] (99).

Ndotësit mjedisorë

Ndotësit mjedisorë mund të ndikojnë në riskun për zhvillimin e artritit reumatoid. Ashtu siç ndodh me tymin e cigares, grimcat e thithura mund të shkaktojnë aktivizim lokal të inflamacionit të mushkërive, por edhe inflamacion sistematik. Mbështetje

indirekte për këtë hipotezë vjen nga lidhja midis ndotjes së ajrit dhe sëmundjeve që përfshijnë inflamacionin pulmonar dhe sistemik siç janë astma dhe bronkiti kronik, sëmundjet kardiovaskulare, dhe tumoret pulmonare dhe të laringut. Një studim i kohëve të fundit (100), ekzaminoi distancën midis vendbanimit dhe rrugës më të afërt tek rreth 297 infermiere, e cila shërben si indikator i ekspozimit ndaj ndotjes së trafikut. Modelet statistikore u axhustuan për moshë, vit kalendarik, racë, konsum të duhanit, numrit të lindjeve, laktacionit, statusit të menopauzës, përdorimi i hormoneve, përdorimi i kontraktivëve oralë, indeksit të masës trupore, aktivitetin fizik, nivelin mesatar të të ardhurave dhe vlerën e shtëpisë. Femrat të cilat jetonin brenda 50 m anës rrugës kishin një rrezik në rritje të artritit reumatoid {raporti rrezikut (hazard radio), 1.31}, krahasuar me femrat të cilat jetojnë 200 m ose më larg nga ana e rrugës. Kështu, ekspozimi ndaj ndotjes së trafikut në moshën e rritur mund të jetë njëfaktor i ri i identifikuar rreziku mjedisor për artritit reumatoid.

Urbanizimi

Urbanizimi është evidentuar të jetë i lidhur me një prevalencë të rritur të artritit reumatoid. Për shembull, në fisin Xhosa të Afrikës së Jugut, prevalenca e artritit reumatoid është më e lartë midis individëve që jetojnë në një mjedis urban dhe jo një mjedis rural. Gjetje të ngjashme janë përfutur në zonat urbane, suburbane, dhe popullsitë rurale në Tajvan (101). Këto rezultate sugjerojnë se faktorët e mjedisit mund të ndikojnë ndjeshmërinë e artritit reumatoid tek individët të cilët kanë të njëjtat karakteristika gjenetike.

Faktorët e hershëm mjedisorë dhe pesha në lindje

Rreziku i zhvillimit të artritit reumatoid mund të ndikohet nga faktorët e hershëm mjedisorëtë tillë si rritja dhe dieta. Në një studim klinik, pesha e lartë në lindje ishte e lidhur pozitivisht me artritit reumatoid (OR, 3.3), ndërsa ushqyerja me gji ishte faktor mbrojtës (OR, 0.2). Rreziku i artritit reumatoid i lidhur me peshën e lartë në lindje u vlerësua në 87,077 gra tëndjekura në mënyrë longitudinale (102). Artriti reumatoid u diagnostikua në 619 gra midis periudhës kohore nga viti 1976 deri në vitin 2002. Pas axhustimit për moshë dhe konfonduesve të mundshëm, pesha e lindjes më e madhe se 4.54 kg shoqërohej me rritje 2-fish të riskut për artrit reumatoid në krahasim me peshën e lindjes 3,2-3,85kg (rreziku relativ, 2.1). Studimet kanë hedhur hipotezën se historia e infeksioneve të mundshme në fëmijëri mund të jetë faktor mbrojtës kundër artritit reumatoid në moshë të rritur. Një faktor tjetër që mund të ndikojnë në riskun e shfaqjes së artritit reumatoid është mikrokimerizmi, që përkufizohet si persistenca në trup e qelizave dhe/ose ADN-së së transportuar nga fetusi tek nëna gjatë shtatzënisë. Këto qeliza mund të persistojnë tek nëna për disa dekada dhe mund të kontribuojnë në zhvillimin e autoimunitetit. Në një studim, mikrokimerizmi DRB1*01 ose DRB1*04 microchimerism u kërkua në 33 gra me artrit reumatoid dhe në 46 gra të shëndetshme që nuk kishin gjene të lidhur me artritit reumatoid të tilla si HLA-DRB1* 01 (n=33

dhe n=46, respektivisht) dhe/ose HLA-DRB1*04 (n=48 dhe n=64, respektivisht) [40]. Krahasuar me grupin e kontrollit, grupi me artrit reumatoid raportoi nivel sinjifikant më të lartë të mikrokimerizmit DRB1*04 (P=0,002) dhe mikrokimerizmit DRB1*01 (P=0.015). Kështu, pacientët me artrit reumatoid kishin nivele më të larta të mikrokimerizmit me artritin reumatoid të lidhur me alelet HLA, në krahasim me femrat e shëndetshme.

Ndërveprimi gjene-mjedis

Shumë studime epidemiologjike kanë evidentuar ndryshime substanciale në incidencën dhe prevalencën e artritit reumatoid përgjatë periudhave kohore dhe rajoneve gjeografike. Një pjesë e këtyre studimeve raportoi rënie të konsiderueshme të rasteve me artrit reumatoid me kalimin e kohës, dhe me spostim të fillimit të sëmundjes drejt moshave të avancuara. Përgjithësisht aktualisht nuk ka të dhëna epidemiologjike të mjaftueshme mbi këtë argument nga vendet në zhvillim. Pacientët me artrit reumatoid ACPA pozitiv ndryshojnë nga pacientët ACPA-negativë lidhur me faktorët gjenetikë të riskut (HLA-DRB1 dhe PTPN22) dhe faktorët mjedisorë të riskut (konsumi i duhanit) për zhvillimin e artritit reumatoid.

Kriteret diagnostikuese të artritit reumatoid

Kriteret diagnostikuese të sëmundjes janë të domosdoshme në përcaktimin e saktë të sëmundjes dhe për të saktësuar epidemiologjinë e sëmundjes dhe si pjesë e kriterëve pranuese të provave klinike.

Gjatë punës së vazhdueshme në klinikë këto kriterë përdoren në mënyrë rigoroze nga personeli përkatës për vlerësimin e diagnozës së sëmundjes në individë të caktuar por edhe si argument ndihmës në përgatitjen e mjekëve të rinj.

Gjatë pesë dekadave të fundit, metodologjia e kriterëve diagnostikuese është përmirësuar shumë. Një ekip i kualifikuar profesionistësh të shëndetit kanë përcaktuar hapat që duhen ndjekur për vendosjen e kriterëve diagnostike:

- A. Specifikimi i tipareve klinike të sëmundjes (standardi i artë) – nga mjeku reumatolog.
- B. Përpilimi i një liste me teste diagnostikuese specifike, si faktori reumatoid, anti-CCP, numri i artikulacioneve, kyçet.
- C. Identifikimi i një grupi sa më të madh individësh me këtë sëmundje dhe grupit të kontrollit me individë të shëndetshëm.
- D. Përdorimi i testeve klinike me qëllim evidentimin se cili test apo kombinimi i tyre diferencon në mënyrën më të mirë pacientët nga individët e shëndetshëm.
- E. Vlerësimi i vlefshmërisë së kriterëve të diagnostike (103).

Në vitin 1958 janë publikuar kriteret e para diagnostikuese të artrimit reumatoid të cilat më pas pësuan një përmirësim dhe rishikim rigoroz në konferencën shkencore në Romë në vitin 1961 dhe në New York në vitin 1966. Në vazhdim, këto kritere u përdorën gjerësisht deri në vitin 1987 ku u përpilua një set i ri kriteresh diagnostikuese (104).

Kriteret e përcaktuara në vitin 1987 ishin më specifike për artritin reumatoid krahasuar me kriteret e vitit 1958 por nga ana tjetër ishin më pak sensitive krahasuar me kriteret e reja (105).

Kutia 4. Kriteret diagnostikuese të artrimit reumatoid të vitit 1987

KRITERET DIAGNOSTIKUESE TË ARTRIMIT REUMATOID (1987)	
1. NGURTËSIMI MENGJESOR	Brenda dhe periferi artikulacionit të prekur, për të paktën një orë.
2. ARTRIT I TRE OSE ME SHUMË ARTIKULACIONEVE	Edemë e indeve të buta dhe likid i shtuar intraartikular për jo më pak se 6 javë, të konstatuara nga mjeku.
3. ARTRIT I ARTIKULACIONEVE TË DUARVE	Artriti i RC, MCF ose IFP për jo më pak se 6 javë.
4. ARTRITI SIMETRIK	Prekje bilaterale e artikulacioneve IFP, MCF, MTF.
5. FAKTORI REUMATOID	I matur në ekzaminimin hematologjik.
6. NYJET REUMATOIDE	Nyjet subkutane në prominencat kockore, sipërfaqet dhe regjionet juksta-artikulare të konstatuara nga mjeku.
7. NDRYSHIME RADIOLOGJIKE	Prania e erozioneve, ndryshimi densitetit mineral kockor.

Me kalimin e kohës dhe evolucionin e teknologjisë dhe të shkencës u kryen shumë ndryshime në fushën e imunologjisë siç rezultoi edhe zbulimi i anti-CCP, prandaj u bë e detyrueshme edhe ndërhyrja mbi rifreskimin e vlerësimit të kritereve të artrimit reumatoid.

Në vazhden e këtyre risive të kohës, në vitin 2007 u përpilua një tjetër klasifikim i edhe si shkak i kërkesës imediate bazuar në gravitetin gjithnjë në ritje të sëmundjes dhe ishte praktikisht më shumë sensitiv se klasifikimi i mëparshëm, i cili u hartua për të dalluar artritin reumatoid nga sëmundjet e tjera të artikulacioneve (106).

Ky klasifikim i mëparshëm i artritit sipas kriterëve të përdorura që nga viti 1987 kishte kufizimet e veta lidhur me sensitivitetin dhe specificitetin e ulët. Sipas këtyre kriterëve u raportuan në mënyrë konsistente dështime në identifikimin e hershëm të artritit në shumë individë të cilët më pas zhvilluan artitin reumatoid (107).

Siç është provuar, trajtimi efektiv që në fazat fillestare të kësaj sëmundje është mjaft sinjifikativ për moshvillimin progresiv dhe arritjen e shpejtë të remisioneve. Për këto të gjithë argumenta, EULAR dhe ACR hartuan një klasifikim të ri me qëllim diagnostikimin e hershëm të artritit reumatoid.

Kutia 5. Kriteret diagnostikuese të artritit reumatoid të vitit 2007

KLASIFIKIMI I KRITEREVE PËR ARTIRITIN REUMATOID (2007)

1. **Mosha** (shumëzuar me 0.02)
2. **Gjinia** (femrat 1)
3. **Shpërndarja e artikulacioneve të prekura**
 - + Artikulacionet e vogla, duart dhe këmbët (0.5)
 - + Artikulacionet simetrike (0.5)
 - + Gjymtyrët e sipërme (1) ose gjymtyrët e sipërme dhe të poshtme (1.5)
4. **Ngurtësimi mëngjezor** (shkalla vizive dhe analoge)
 - + 26-90min (1)
 - + 90 min (2)
5. **Numri i artikulacioneve me dhimbje**
 - + Katër deri në dhjetë (0.5)
 - + Njëmbëdhjetë ose më shumë (1)
6. **Numri i artikulacioneve edematoze**
 - + Katër deri në dhjetë (0.5)
 - + Njëmbëdhjetë ose më shumë (1)
7. **Proteina C-reaktive** (mg/dl)
 - + Pesë deri në pesëdhjetë (0.5)
 - + 51 ose më shumë (1.5)

8. **Faktori reumatoid pozitiv** (1)

9. **ACPA pozitiv** (2)

Për artritin reumatoid kërkohen 8 pikë e më shumë. Pikëzimi është shënuar në kllapa.

Por përsëri në vitin 2010, EULAR dhe ACR hartuan kriteret e reja të artritit reumatoid, të cilat janë shumë më të përshtatshëm për diagnostikimin e hershëm të artritit reumatoid. Këto kritere përdorin sistemin e pikëzimit nga 0 në 10.

Pacientët me një total prej 6 pikësh ose shumë janë të prekur nga sëmundja e artritit reumatoid dhe është pikërisht prania e artritit, që justifikon praninë e sinovitisit qoftë edhe në një artikulation të vetëm.

Kutia 6. Kriteret diagnostikuese të artritit reumatoid të vitit 2010

KLASIFIKIMI I KRITEREVE PËR ARTIRITIN REUMATOID (2010)

Rezultati






Popullata target; pacientët të cilët:

- 1) kanë të paktën një artikulation me sinovit klinik (enjtje)
- 2) me sinovit të pashpjeguar mirë nga sëmundje tjetër




Kriteret e diagnostikimit për AR (algoritmi bazuar në rezultat; shtohet rezultati i kategorisë A në D;

Rezultati ≥ 6 diagnostikon një pacient me AR

A. Artikulationet e prekura

 Një artikulation i madh (0.5)	0
 2-10 artikulacione të mëdha (0.5)	1
 0-3 artikulacione të vogla (me ose pa artikulationet e mëdha)	2
 4-10 artikulacione të vogla (me ose pa artikulationet e mëdha)	3
 >10 artikulacione (të paktën 1 artikulation i vogël)	5

B. Serologjia (të paktën nevojitet 1 test për klasifikimin)

 FR dhe ACPA negativ	0
 FR pozitiv (i ulët) ose ACPA pozitiv (i ulët)	2
 FR pozitiv (i lartë) ose ACPA pozitiv (i lartë)	3

C. Reaktantët e fazës akute (nevojitet të paktën një rezultat testi për klasifikim)

✚ CPR normale dhe ESR normale	0
✚ CPR jonormale ose ESR normale	1
D. Kohëzgjatja e simptomave	
✚ <6 javë	0
✚ ≥6 javë	1
<i>CPR-proteina c-reaktive; ACPA-antitruapat proteinikë anti-citulinuar; ESR-eritrosedimenti; AR-arriti reumatoid.</i>	

Diagnoza klinike e artritit reumatoid

Për të kryer vlerësimin klinik të artritit reumatoid duhet të bazohemi kryesisht në praninë e inflamacionit në artikulacionev, përfshirë artikulacionet edematoze dhe artikulacionet të cilat paraqesin dhimbje. Numri standart i artikulacioneve të prekura është 28, ku përfshihen artikulacionet e duarve, gjymtyrët e sipërme, dhe gjunjët.

Nuk janë përfshirë artikulacionet e këmbëve, megjithëse janë të rëndësishme në vlerësimin për përcaktimin e diagnozës. Shumë klinikistëmendojnë që duhet llogaritur përhapja e sëmundjes në më shumë se 66-68 artikulacione në këtë rast përfshihen edhe artikulacionet e këmbëve.

Ekzaminimet laboratorike vlerësojnë nivelin e eritrosedimentit dhe praninë e proteines C-reaktive, ose të dyja bashkë (108). Gjithashtu është i rëndësishëm për vlerësimin e dhimbjes edhe vetë raportimi i pacientëve, por edhe vlerësimi i paaftësisë, dhe kufizimi i mobilitetit zë një pjesë të rëndësishme. Shumë pacientët raportojnë për shënja të tjera që kanë të bëjnë me lodhjen e përgjithme dhe depresionin.

Treguesit e kombinuar për vlerësimin e diagnozës

Të dhënat mbi sëmundjen bashkëngjiten me perceptimin individual të bërë nga vetë pacienti me anë të vetë-raportimit. Aktiviteti i sëmundjes, kombinon një seri nga 28 artikulacionet edematoze dhe 28 artikulacione e dhimbshme (ku përfshihen krahët, duart dhe gjunjët, vlerësimi i përgjithshëm bazuar në të dhënat sipas të vetëperceptimit të pacientit, nivelin e eritrosedimentit, duke marrë për ba edhe gjendjen aktuale të pacientit).

Vlerësimi radiologjik (imazheria)

Është evidentuar që një seri erozionesh juksta-artikulare janë karakteristike për artritit reumatoid progresiv dhe kanë rezultuar në shumicën e pacientëve si dëmtime të parikthyeshme. Këto dëmtime evidentohen zakonisht me anë të ekzaminimit

radiologjik të artikulacioneve të duarve dhe të këmbëve ku në bazë të qartësisë së imazhit vlerësohet edhe densiteti mineral kockor, që përbën edhe një indikator të rëndësishëm në vlerësimin e gravitetit të sëmundjes (Figura 3).

Në përgjithësi, mjaftojnë dy erozione tipike të cilat rezultojnë të mjaftueshme për përcaktimin e diagnozës dhe të ecurisë së sëmundjes.

Figura 3. Edema e indeve të buta dhe erozioni i hershëm në artikulacionet interfalangeale në artritin reumatoid

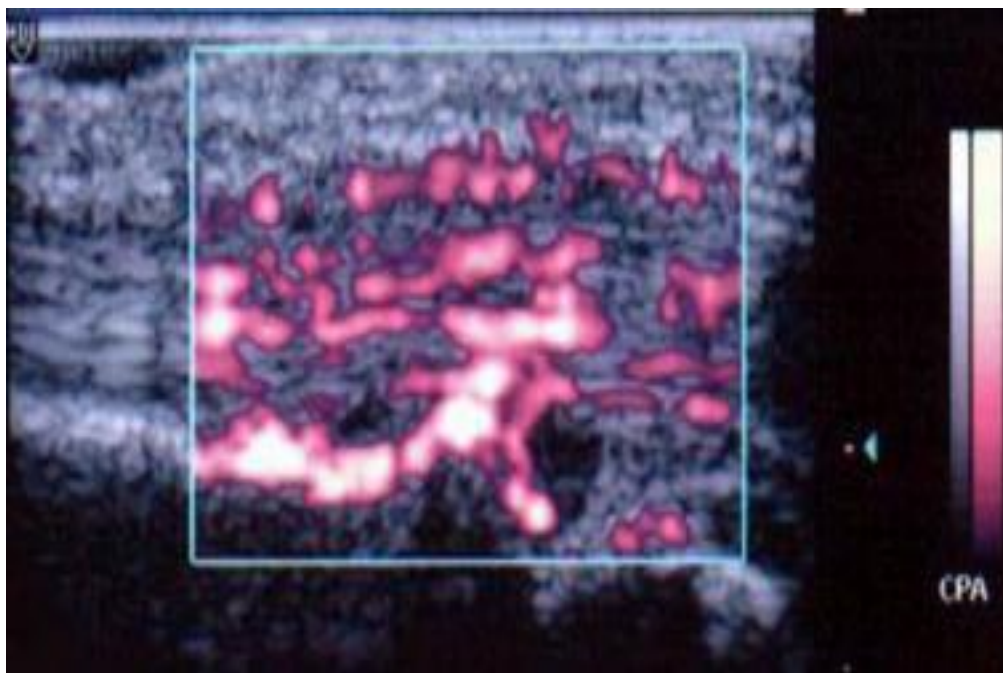


Burimi: Medscape, Royal College of Radiologists, Sep 28, 2016

Në përgjithësi, dëmtime të përhapura të cilat mund të evidentohen në ekzaminimin radiografik, raportojnë për artritin reumatoid të shkallës së rëndë.

Kohët e fundit po i kushtohet interes i madh ekzaminimit me ultratinguj (Figura 4) dhe me rezonancë magnetike, pasi janë më pak të dëmshme për sa i përket ngarkesës radioaktive, po konsiderohen më efektive dhe më të sakta në përcaktimin e qartë të sëmundjes dhe stadi të saj.

Figura 4. Qarkullimi hiperemik i gjakut nga imazhet e ekzaminimit me eko Doppler në artritin reumatoid të dorës



Burimi: Medscape, Royal College of Radiologists, Sep 28, 2016

Ekzaminimet laboratorike dhe testet diagnostike

Sëmundjet autoimune të tilla si artriti reumatoid shpesh karakterizohen nga prania e autoantitropave. Faktori reumatoid nuk është specifik për artritin reumatoid dhe mund të jetë prezent edhe në pacientët me sëmundje të tjera, të tilla si hepatiti C, dhe në personat e moshuar por të shëndetshëm. Antitropat proteinikë të anti-citrullinuar janë më specifikë për AR dhe mund të luajë një rol të rëndësishëm në patogjenezën e sëmundjes(109). Përafërsisht 50% deri 80%e subjekteve me AR kanë të pranishëm faktorin reumatoid, antitropat proteinikë të anti-citrullinuar, ose të dyja së bashku. Pacientët me artrit reumatoid mund të kenë njërezultat pozitiv te analizës së antitropave antibërthamor, dhe ky test është i një rëndësie të veçantë prognostike në format juvenile të kësaj sëmundje (110). Niveli i proteinës C-reaktive dhe niveli i eritrosedimentit janë shpesh të rritura në artritin reumatoid aktiv, dhe këto faza janë pjesë e kriterëve të reja të diagnostikimit dhe klasifikimit të artritit reumatoid (111).Niveli i proteinës C-reaktive dhe niveli i eritrosedimentit,gjithashtu mund të përdoren për të patur nën vëzhgim aktivitetin e sëmundjes dhe përgjigjen ndaj trajtimit medikamentoz.

Të dhënat mbi elementëte figuruar të gjakut, sëbashku me vlerësimin e funksionit renal dhe hepatic, janë mjaft të dobishme për shkak se rezultatet mund të influencojnë në opsionet e trajtimit (p.sh., një pacient me insuficencë renale ose trombocitopeni sinjifikante, me shumë gjasa nuk mund të mjekohenme medikamente anti-inflamatore jo-steroidë [NSAID]).

Anemia e lehtë gjatë sëmundjes kronike shfaqet në 33% deri 60% të të gjithë pacientëve me AR, (112) edhe pse gjithashtu duhet të konsiderohet edhe humbja e gjakut gastrointestinal tek pacientët që mjekohen me preparate kortikosteroide ose NSAID.

Metotrexati është i kundërrindikuar tek pacientët me sëmundje të heparit, të tilla si hepatiti C, dhe tek pacientët me dëmtim sinjifikant renal (113). Terapia biologjike, e tillë si inhibitorët e TNF (faktori i nekrozës tumorale), kërkon test negativ të tuberkulinës apo trajtim të tuberkulozit latent.

Riaktivizimi i hepatitit B mund të ndodhë gjithashtu edhe nga përdorimi i inhibitorëve të TNF (114). Radiografia e duarve dhe e këmbëve duhet të kryhet për të vlerësuar ndryshimet karakteristike erozive periartikulare, të cilat mund të jenë tregues i një nëntipi 10 më agresiv të artritit reumatoid.

2. Qëllimi dhe Objektivat e Studimit

Në këtë kapitull përshkruhen me hollësi qëllimi dhe objektivat specifike të studimit të cilat u përpiluan në përputhje të plotë me parimet e metodologjisë së kërkimit shkencor në shkencat bio-mjekësore.

2.1. Qëllimi i Studimit

Qëllimi final i këtij studimi ishte vlerësimi i prevalencës së faktorëve të riskut, bashkë-shoqërimi me sëmundje të tjera, si dhe vlerësimi i efikasitetit të trajtimit të dy patologjive kryesore në praktikën klinike të sëmundjeve reumatizmale: densiteti i ulët kockor (përfshi osteopeninë dhe osteoporozën) dhe artriti reumatoid.

Më konkretisht, qëllimi i këtij studimi ishte i trefishtë:

- i) Vlerësimi i densitetit kockor në pacientët me artriti reumatoid;
- ii) Vlerësimi i determinantëve (përcaktorëve) të këtyre sëmundjeve reumatizmale në kontigjentin e pacientëve të përfshirë në studim;
- iii) Përcaktimi i patologjive bashkë-shoqëruese dhe vlerësimi i efikasitetit të terapisë në pacientët me densitet të ulët kockor dhe artriti reumatoid.

2.2. Objektivat Specifike të Studimit

Objektivat specifike të këtij studimi renditen në mënyrë të detajuar më poshtë:

- Vlerësimi i shpërndarjes së *karakteristikave demografike* tek femrat përdoruese të shërbimit të reumatologjisë në kujdesin shëndetësor parësor:
 - Grup-mosha
 - Gjendja civile
- Vlerësimi i shpërndarjes së *faktorëve social-ekonomikë* tek femrat përdoruese të shërbimit të reumatologjisë në kujdesin shëndetësor parësor:
 - Gjendja e punësimit
 - Niveli i edukimit
- Vlerësimi i shpërndarjes së *faktorëve të stilit/mënyrës së jetesës* tek femrat përdoruese të shërbimit të reumatologjisë në kujdesin shëndetësor parësor:
 - Duhanpirja
 - Konsumi i alkoolit
 - Konsumi i kafesë
 - Konsumi i çajit

- Treguesi i masës trupore
- Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) mes densitetit kockor dhe artritit reumatoid:
 - Vlerësimi i lidhjes bruto (të pa-axhustuar) mes densitetit kockor dhe artritit reumatoid.
 - Vlerësimi i lidhjes së kontrolluar (axhustuar) për moshën e pacientëve.
 - Vlerësimi i lidhjes së kontrolluar (axhustuar) për të gjitha karakteristikat demografike dhe social-ekonomike të pacientëve (moshë, gjendje civile, punësim dhe nivel edukimi).
 - Vlerësimi i lidhjes së kontrolluar (axhustuar) për faktorët social-demografikë dhe karakteristikat e stilit/mënyrës së jetesës (duhanpirja, konsumi i alkoolit, konsumi i kafesë, konsumi i çajit dhe treguesi i masës trupore).
- Vlerësimi i përcaktorëve (determinantëve) demografikë, social-ekonomikë dhe faktorëve të stilit/mënyrës së jetesës tek pacientët me artrit reumatoid:
 - Karakteristikat demografike (mosha dhe gjendja civile).
 - Faktorët social-ekonomikë (gjendja e punësimit dhe niveli i edukimit).
 - Faktorët e stilit/mënyrës së jetesës (duhanpirja, konsumi i alkoolit, konsumi i kafesë, konsumi i çajit dhe treguesi i masës trupore).
- Vlerësimi i ko-prevalencës (bashkë-shoqërimit) me sëmundje të tjera në pacientët me densitet të ulët kockor dhe/ose me artrit reumatoid:
 - Sëmundja Paget
 - Sëmundje kronike të heparit
 - Hiperparatiroidizmi primar
 - Sindroma Cushing
 - Insuficienca renale kronike
- Vlerësimi i regjimit terapeutik tek pacientët me densitet të ulët kockor dhe/ose me artrit reumatoid:
 - Levotiroxinë
 - Medikamente kundër hipertiroidizmit
 - Medikamente kundër diabetit
 - Diuretikë
 - Vitaminë D
 - Kalcium
 - Medikamente kundër osteoporozës
 - Bonviva
 - Fosamax
 - Osteofos
 - Kortizon

- Kimioterapi
- Radioterapi
- Vlerësimi i lidhjes (shoqërimit) mes përdorimit të medikamenteve dhe sëmundjeve reumatologjike (densitetit i ulët kockor dhe artriti reumatoid):
 - Vlerësimi i lidhjes bruto (të pa-axhustuar) për asnjë faktor.
 - Vlerësimi i lidhjes së kontrolluar (axhustuar) për moshën e pacientëve.
 - Vlerësimi i lidhjes së kontrolluar (axhustuar) për të gjitha karakteristikat demografike dhe social-ekonomike të pacientëve (moshë, gjendje civile, punësim dhe nivel edukimi).
 - Vlerësimi i lidhjes së kontrolluar (axhustuar) për faktorët social-demografikë dhe praninë e sëmundjeve të tjera bashkë-shoqëruese.

2.3. Hipotezat e Studimit

Hipotezat e këtij studimi radhiten me hollësi më poshtë:

- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes densitetit të ulët kockor dhe artriti reumatoid, pavarësisht nga karakteristikat demografike, faktorët social-ekonomikë dhe faktorët e lidhur me stilin/mënyrën e jetesës.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes artriti reumatoid dhe moshës së pacientëve.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes artriti reumatoid dhe nivelit të ulët të edukimit të pacientëve.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes artriti reumatoid dhe duhanpirjes.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes artriti reumatoid dhe konsumit të alkoolit.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes artriti reumatoid dhe konsumit të çajit.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes artriti reumatoid dhe mbipeshës dhe obezitetit të pacientëve.
- Ekziston një lidhje (shoqërim) pozitiv mes patologjive reumatizmale (densiteti i ulët kockor dhe artriti reumatoid) dhe marrjes së medikamenteve të ndryshme, pavarësisht nga faktorët social-demografikë ose sëmundjet e tjera bashkë-shoqëruese tek pacientët që frekuentojnë shërbimet e kujdesit shëndetësor parësor.

3. Metodologjia

Në këtë kapitull shtjellohen me hollësi tipi (lloji) i studimit, periudha kohore e realizimit të punimit, popullata në studim, mbledhja e të dhënave dhe analiza statistikore përkatëse.

Tipi i studimit

Ky studim ishte i tipit *transversal (kros-seksional)*, i cili konsistoi në rekrutimin e 2198 femrave që ishin përdoruese të shërbimit të reumatologjisë në qendrat e kujdesit shëndetësor parësor në Tiranë.

Periudha kohore e realizimit të punimit

Ky studim u realizua gjatë periudhës kohore: 2012 – 2013.

3.1. Popullata në Studim

Ky studim përfshiu një kampion prej 2198 femrash me moshë 30 vjeç e lart të cilat u paraqitën pranë shërbimit të reumatologjisë në qendrat e kujdesit shëndetësor parësor të qytetit të Tiranës gjatë periudhës kohore të lart-përmendur.

Madhësia minimale e kampionit e llogaritur sipas supozimeve konservatore (që tentojnë t'a maksimalizojnë madhësinë e kampionit) ishte: $n=1870$. Kjo madhësi minimale e kampionit do të ishte e mjaftueshme për të rekrutuar numrin e nevojshëm të rasteve me artrit reumatoid dhe/ose me densitet të ulët kockor (osteopeni dhe/ose osteoporozë).

Megjithatë, për të rritur fuqinë e studimit dhe për të marrë në konsideratë edhe refuzimet e mundshme për pjesëmarrje në studim, u vendos që të përfshiheshin 2500 femra të njëpasnjëshme me moshë ≥ 30 vjeç që do të paraqiteshin pranë shërbimit të reumatologjisë në qendrat e kujdesit shëndetësor parësor në Tiranë.

Nga 2500 femra të njëpasnjëshme me moshë ≥ 30 vjeç që u paraqitën në qendrat shëndetësore të Tiranës gjatë periudhës 2012-2013, u përjashtuan nga studimi 198 subjekte (të cilat ishin shumë të sëmura dhe prandaj e kishin të pamundur pjesëmarrjen në studim), ndërsa 104 individë të tjerë refuzuan pjesëmarrjen në studim.

Në këtë mënyrë, shkalla e pjesëmarrjes në këtë studim ishte: $2198/2302 = 95\%$.

Mosha mesatare e pjesëmarrësve në studim ishte 60.2 ± 9.7 vjeç; mediana e moshës ishte 60 vjeç (largësia interkuartile: 54-67 vjeç); nga ana tjetër, rangi i moshës ishte: 30-92 vjeç.

3.2. Mbledhja e të Dhënave

Në të gjithë femrat e përfshira në këtë studim, vlerësimi i densitetit mineral kockor u bazua në aplikimin e një paisjeje të posaçme (*bone ultrasound device*) e cila është shumë e thjeshtë në përdorim dhe rekomandohet gjerësisht për përcaktimin e densitetit kockor në studime të tilla.

Më konkretisht, densiteti kockor u vlerësua me një paisje të emërtuar "*Achilles Quantitative Ultrasound System (QUS)*", i cili është një ultrasonometër që përdor valë zanore me frekuencë të lartë (ultratinguj) për të vlerësuar gjëndjen e kockës në thembër. Thembra zgjidhet për ekzaminim sepse ajo ka një strukturë kockore thellësisht trabekulare, mjaft të ngjashme me përbërjen e kockave vertebrale. Gjatë procedurës, thembra rrethohet nga dy membrana të mbushura me ujë të distiluar që ndodhet në temperaturën 32 °C. Një kokë emetuese përkthen sinjalin elektrik në valë ultrasound që më pas emetohen nëpër ujë të distiluar në një rënë anë të thembrës, kalojnë nëpër strukturën kockore të saj, përsëri nëpër ujë të distiluar dhe më pas kapen nga një tjetër perceptues të tyre në anën tjetër si valë ultrasound. Më pas ato përkthehen nga ky perceptues përsëri në sinjal elektrik. Sistemi Achilles QSU mat shpejtësinë e tingullit "speed of sound" (SOS) dhe frekuencën në vartësi të dobësimit të valëve zanore si dhe kombinimin e tyre për të formuar një parametër matës klinik të quajtur Stiffness Index. Aparati nuk përdor rrezatim të jonizuar për të kryer ekzaminimin.

Densiteti i ulët kockor u përcaktua si një rezultat *T-score* më i vogël se -1 (osteopeni dhe/ose osteoporozë).

Nga ana tjetër, diagnoza e artritit reumatoid u bazua në shenjat klinike dhe në simptomatologjinë klinike (prania e dhimbjeve të kyçeve dhe e ngurtësimit/rigiditetit mëngjesor), në analizat laboratorike (faktori reumatoid dhe antitruapat e tjerë), si dhe në ekzaminimin radiologjik.

Me specifikisht, klinika e artritit reumatoid konsistoi në vlerësimet e mëposhtme: *i) dhimbjet artikulare*: u vlerësuan sipas raportimit të subjekteve në studim. Gjithashtu, u përcaktua edhe nëse dhimbja ishte me origjinë inflamatore, apo mekanike. Variabël dikotomik/binar (Po vs. Jo); *ii) artikulacionet e prekura*: u vlerësuan sipas raportimit të subjekteve në studim dhe u klasifikuan më pas në artikulacione MCF /MTF / IPP; artikulacione radio-carpal / berrylit / scapulo-humeral; artikulacione talo-crural / genu / kokso-femoral; artikulacione temporo-mandibular; artikulacione sterno-clavicular; dhe kolona vertebrale; *iii) prekja artikulare*: u vlerësua sipas raportimit të subjekteve në studim dhe u klasifikua më pas në: unilaterale vs. bilaterale (variabël binar/dikotomik); *iv) ngurtësimi mëngjesor*: u vlerësua sipas raportimit të subjekteve në studim dhe u klasifikua më pas në varësi të kohëzgjatjes në minuta.

Nga ana tjetër, procedurat e ekzaminimit laboratorik konsistuan në matjen e parametrave të mëposhtëm të cilët ndihmojnë në diagnostikimin korrekt të artritit reumatoid: i) *faktori reumatoid*: i matur në momentin e paraqitjes. Metodatat e përpunimit të faktorit reumatoid konsistojnë në qasjen Waler-Rose, Gama-latex, si dhe në metoda të tjera njehsimi; ii) *antikorpjet e tjera*: përfshijnë AAN, CCP, apo antikorpe të tjera.

Gjithashtu, një pyetësor i strukturuar i'u administrua të gjithë pjesëmarrësve në studim për të vlerësuar karakteristikat demografike, faktorët social-ekonomikë dhe faktorët e lidhur me stilin/mënyrën e jetesës.

Karakteristikat demografike përfshinë moshën dhe gjendjen civile të pjesëmarrësve në studim. Moshja u trajtua si variabël (ndryshor) i vazhdueshëm, por edhe si variabël binar/dikotomik (≤ 50 vjeç vs. > 50 vjeç). Gjendja civile, fillimisht u trajtua si një variabël nominal (beqare, të martuara, të divorcuara, vejusha), por u dikotomizua më pas në dy kategori: martuar vs. tjetër (kategori e cila përfshu: beqare, të divorcuara dhe vejusha).

Faktorët social-ekonomikë përfshinë gjendjen e punësimit dhe nivelin e edukimit. Gjendja e punësimit fillimisht u trajtua si variabël nominal (punësuar, papunë, pension) dhe më pas u dikotomizua në analizën e mëtejshme të të dhënave (papunë vs. punësuar dhe/ose në pension). Niveli i edukimit u trajtua si variabël ordinal: nivel i ulët, i mesëm dhe nivel i lartë edukimi.

Faktorët e lidhur me stilin/mënyrën e jetesës konsistuan në vlerësimin e statusit të duhanpirjes, konsumit të alkoolit, konsumit të çajit, si dhe në vlerësimin e treguesit të masës trupore të të gjithë pjesëmarrësve të studimit. Duhanpirja, konsumi i alkoolit dhe konsumi i çajit u trajtuan në analizën e të dhënave si variabël binare/dikotomike (po vs. jo), ndërsa treguesi i masës trupore (TMT) u trajtua si variabël ordinal: peshë normale ($TMT < 25$), mbipeshë ($TMT: 25-29.9$) dhe obezitet ($TMT \geq 30$).

3.3. Analiza Statistikore

Procedurat dhe teknikat e analizës statistikore të aplikuara në këtë studim paraqiten me hollësi më poshtë:

- Për të gjitha variablet (ndryshorët) kategorike (nominale përfshi shkallën binare/dikotomike, dhe/ose ordinale), u llogaritën frekuencat (numrat absolutë) dhe përqindjet përkatëse.
- Për të gjitha variablet numerike u llogaritën madhësitë e prirjes qendrore dhe madhësitë përkatëse të dispersionit. Për të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën mesataret aritmetike \pm deviacionet (shmangiet) standarte përkatëse. Nga ana tjetër, për të dhënat që nuk i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën mediana dhe largësia interkuartile.

- Testi “t” i Studentit u përdor për krahasimin e vlerave mesatare të moshës mes subjekteve me artritis reumatoid kundrejt atyre pa artritis reumatoid.
- Nga ana tjetër, testi ekzakt i Fisherit u përdor për krahasimin e shpërndarjes së karakteristikave social-demografike dhe faktorëve të lidhur me stilin/mënyrën e jetesës mes femrave me artritis reumatoid dhe atyre pa artritis reumatoid.
- Regresioni logjistik binar u përdor për vlerësimin e lidhjes (shoqërimit) mes densitetit të ulët kockor dhe artritis reumatoid. Fillimisht, u llogaritën raportet e gjasave (OR), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore në modele bruto (të pa kontrolluara/axhustuara për faktorët e tjerë në studim). Më pas, modelet e regresionit logjistik binar u kontrolluan (axhustuan) për moshën e individëve në studim. Pastaj, modelet e regresionit logjistik u kontrolluan (axhustuan) për të gjithë faktorët social-demografikë (mosha, gjendja civile, gjendja e punësimit dhe niveli ekonomik). Së fundi, modelet e regresionit logjistik u kontrolluan (axhustuan) edhe për faktorët e lidhur me stilin/mënyrën e jetesës (duhanpirja, konsumi i alkoolit, konsumi i çajit dhe treguesi i masës trupore).
- Në mënyrë të ngjashme, regresioni logjistik binar u përdor për vlerësimin e lidhjes mes artritis reumatoid dhe ndryshorëve të pavarur (karakteristikave demografike, faktorëve social-ekonomikë dhe faktorëve të stilit/mënyrës së jetesës). Raporti i gjasave (OR), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore u llogaritën në modele bruto (pa kontrolluar/axhustuar për efektin e ndryshorëve të tjerë në studim) të regresionit logjistik, si dhe në modele multivariate (duke kontrolluar/axhustuar për efektin e ndryshorëve të tjerë në studim).
- Gjithashtu, regresioni logjistik binar u përdor edhe për vlerësimin e lidhjes (shoqërimit) mes pranisë së sëmundjeve reumatizmale (densitet i ulët kockor dhe/ose artritis reumatoid) dhe marrjes së medikamenteve nga ana e pjesëmarrësve në studim. Edhe këtu, u llogaritën raporti i gjasave (OR), intervalet e besimit 95% (95%CI) dhe vlerat e sinjifikancës statistikore në modele bruto (pa kontrolluar/axhustuar për efektin e ndryshorëve të tjerë në studim) të regresionit logjistik, si dhe në modele multivariate (duke kontrolluar/axhustuar për efektin e ndryshorëve të tjerë në studim)
- Në të gjitha rastet, u aplikua testi Hosmer-Lemeshow për përcaktimin e vlefshmërisë së përgjithshme të modeleve të regresionit logjistik binar.
- Për të gjitha testet/procedurat statistikore të aplikuara, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e $P \leq 0.05$.

E gjithë analiza statistikore u krye nëpërmjet Paketës Statistikore për Shkencat Sociale, versioni 17.0 (*SPSS – Statistical Package for Social Sciences*).

4. Rezultatet

a) Pjesa e Parë

Lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid

Të dhënat e mbledhura gjatë studimit, evidentuan rezultate mjaft interesante në drejtim të lidhjes (shoqërimit) të densitetit mineral kockor me artritin reumatoid. Tabela 1 paraqet shpërndarjen e karakteristikave demografike, social-ekonomike dhe faktorët e stilit të jetesës/sjelljes midis pjesëmarrësve në studim. Në këtë kampion femrash, përdoruese të kujdesit shëndetësor parësor në Tiranë, prevalenca e osteopenisë dhe/ose osteoporozës rezultoi 36.5% (N=803), ndërsa prevalenca e artritit reumatoid u raportua 19.9% (N=437). Në përgjithësi, 298 (13.6%) e femrave pjesëmarrëse në studim përkisnin grup-moshës ≤50 vjeç, krahasuar me 1900 ose (86.4%) të femrave të grup-moshës >50 vjeç. Në tërësi, 452 femra ose (20.6%) u evidentua të ishin të papuna, ndërsa 81.6% e tyre ishin të martuara në momentin e kryerjes së studimit. Për më tepër, 16.6% e femrave raportuan nivel të ulët edukimi, krahasuar me 37.4% që kishte nivel të lartë arsimimi. Në përgjithësi, prevalenca e duhanpirjes aktuale në këtë kampion studimi ishte rreth 11.4%, ndërsa prevalenca e konsumit të alkoolit ishte mjaft e ulët (vetëm 4.2%). Rreth 65% e grave raportuan të konsumonin kafe, ndërsa 45% e tyre raportuan që konsumojnë çaj. Së fundi, prevalenca e mbipeshës (BMI: 25-29,9) ishte rreth 30%, ndërsa prevalenca e obezitetit (BMI≥30) ishte 26% (Tabela 1).

Prevalenca e artritit reumatoid ishte dukshëm më e lartë tek gratë me densitet mineral kockor të ulët, në krahasim me homologët e tyre me densitet mineral normal të kockave (24.0% kundrejt 17.5%, respektivisht, $P < 0.001$, të dhënat nuk janë paraqitur në tabelë).

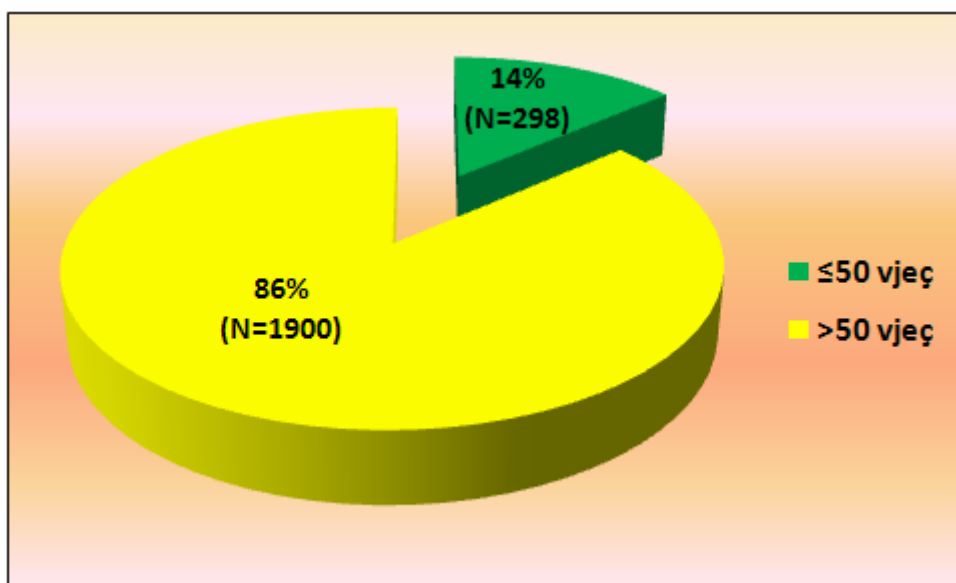
Tabela 1. Shpërndarja e karakteristikave demografike, social-ekonomike dhe faktorëve të stilit të jetesës të femrave shqiptare, përdoruese të shërbimit të reumatologjisë në shërbimin shëndetësor parësor

Variabli	Numri	Përqindja
Grup-mosha:		
≤50 vjeç	298	13.6
>50 vjeç	1900	86.4
Punësimi:		
I punësuar dhe/ose pension	1746	79.4
I papunë	452	20.6
Statusi martesor:		
I martuar	1793	81.6
Jo i martuar	405	18.4
Niveli i edukimit:		

I ulët	364	16.6
I mesëm	1013	46.1
I lartë	821	37.4
Duhanpirja:		
Jo	1947	88.6
Po	251	11.4
Konsumi i alkoolit:		
Jo	2105	95.8
Po	93	4.2
Konsumi i kafesë:		
Jo	758	34.5
Po	1440	65.5
Konsumi i çajit:		
Jo	1200	54.6
Po	998	45.4
BMI:		
<25	971	44.2
25-29.9	655	29.8
≥30	572	26.0
Densiteti i masës kockore:		
I ulët	803	36.5
Normal	1395	63.5
Artriti reumatoid:		
Jo	1761	80.1
Po	437	19.9

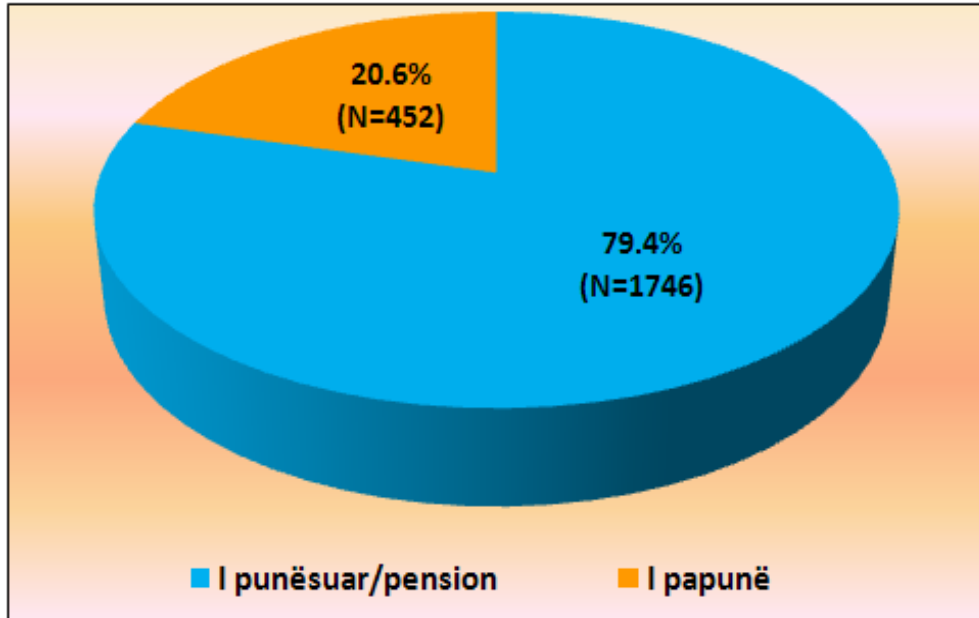
Në grafikun e mëposhtëm (Grafiku 1), paraqitet shpërndarja e subjekteve të studimit sipas grup-moshës, ku vihet re që pjesa më e madhe i përkisnin moshë mbi 50 vjeç (86%)

Grafiku 1. Grup-mosha e subjekteve pjesëmarrësve në studim



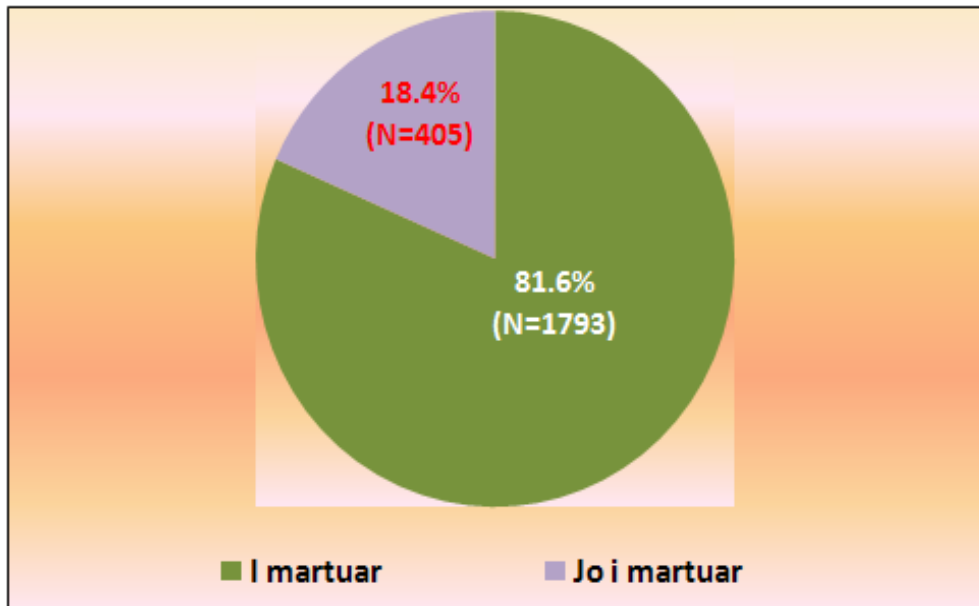
Nëgrafikun 2 paraqitet shpërndarja e subjekteve të studimit sipas statusit të punësimit, ku evidentohet që rreth 20.6% e pjesëmarrësve në studim ishin të papuna në momentin e studimit kundrejt 79.4% që raportuan të vazhdonin punën.

Grafiku 2. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas statusit të punësimit



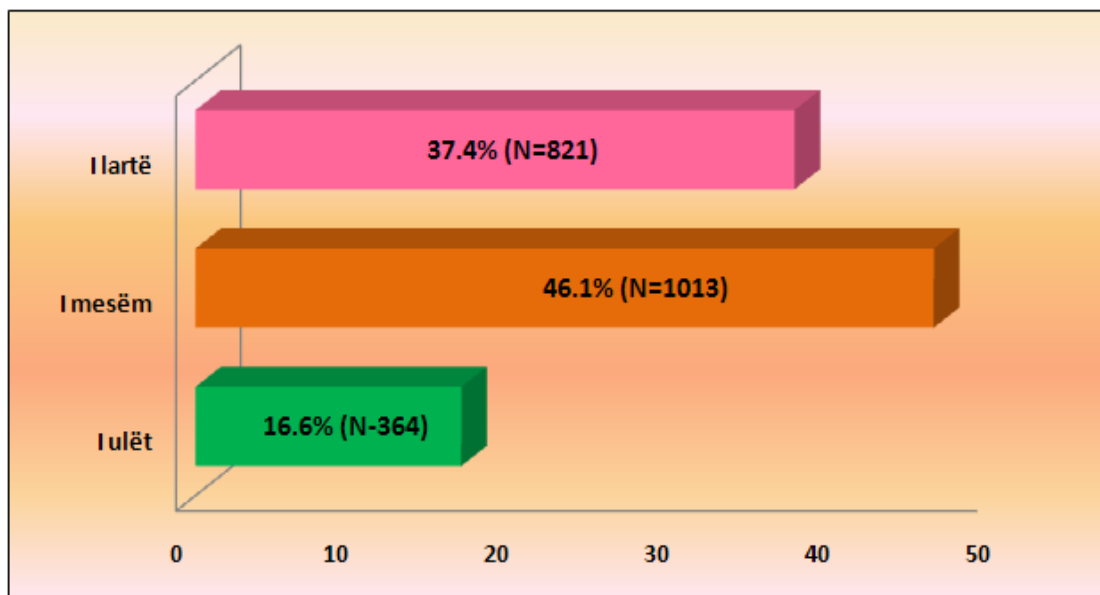
Mëposhtë në grafikun 3 jepen detaje mbi statusin martesor të subjekteve pjesëmarrëse në studim. Pothuajse 82% e ishin të martuara krahasuar me rreth 18% që raportuan të ishin jo të martuara.

Grafiku 3. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas statusit martesor



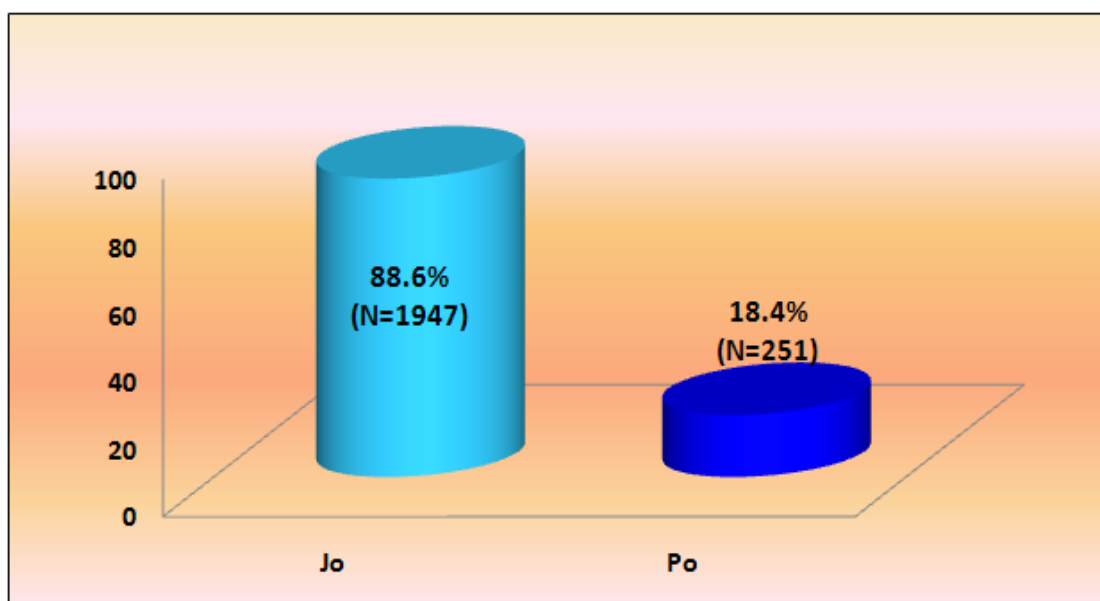
Mëposhtë evidentohet shpërndarja e pjesëmarrësve në studim sipas nivelit të edukimit, nga ku vihet re që pjesa më e madhe e tyre kishin nivel mesatar edukimi (46.1%), kurse 37.4% raportuan nivel të lartë edukimi dhe vetëm 16.6% e tyre kishin nivel edukimi të ulët.

Grafiku 4. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas nivelit të edukimit



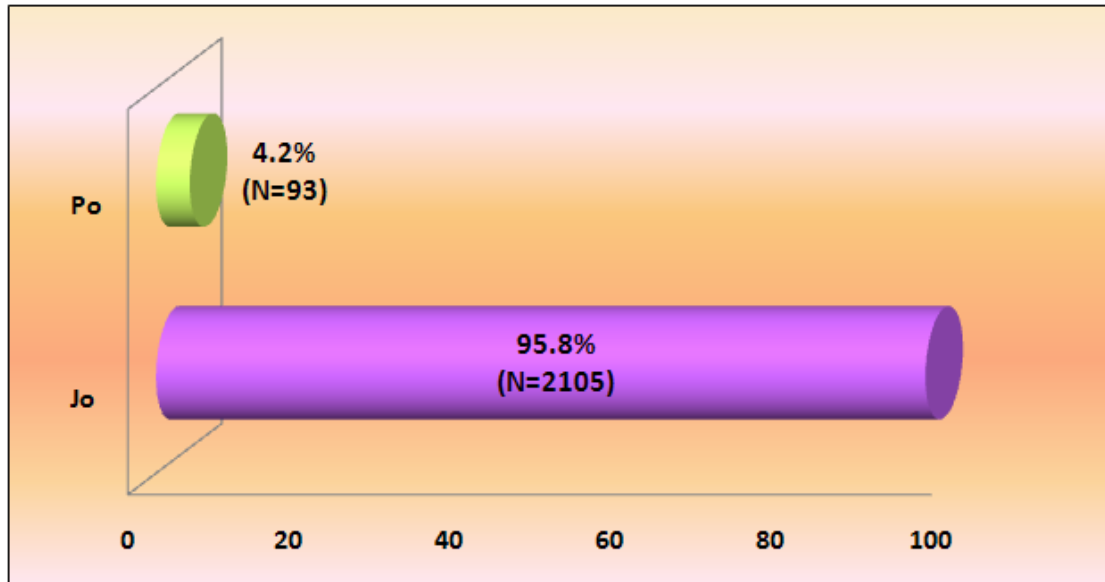
Grafiku 5 raporton shpërndarjen e subjekteve sipas statusit të duhanpirjes, ku rezulton që vetëm rreth 18.4% konsumonin duhan, krahasuar me 88.6% jo duhanpirëse.

Grafiku 5. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas statusit të duhanpirjes



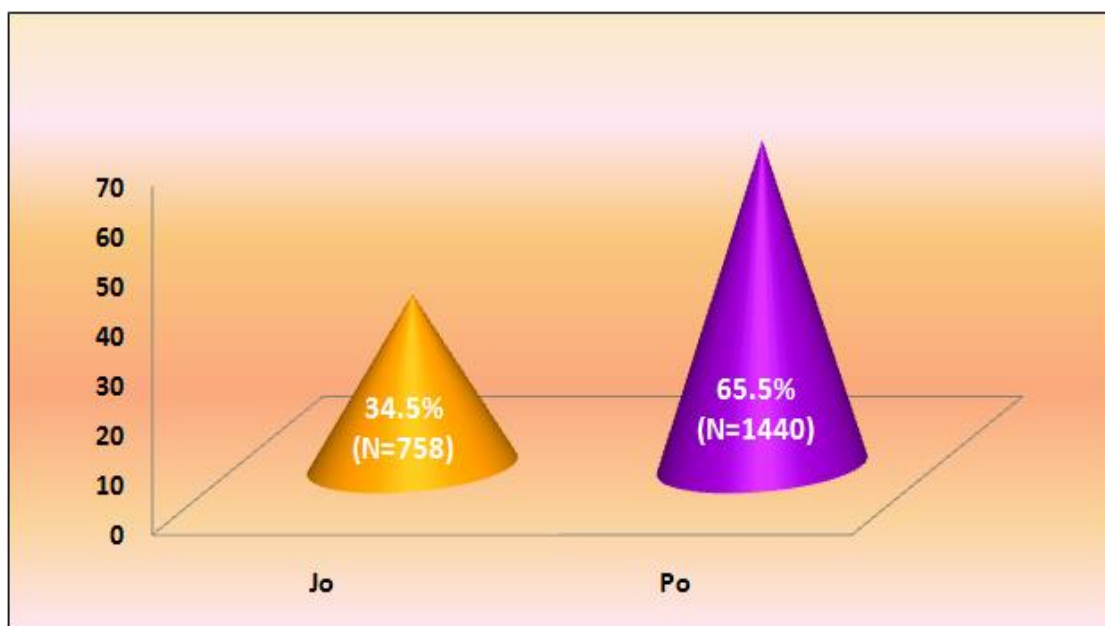
Në grafikun 6 pasqyrohet konsumi i alkoolit tek subjektet e përfshirë në studim, ku evidentohen se përqindja e subjekteve që konsumonin alkool ishte mjaft e vogël me rreth 4.2%.

Grafiku 6. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas konsumit të alkoolit



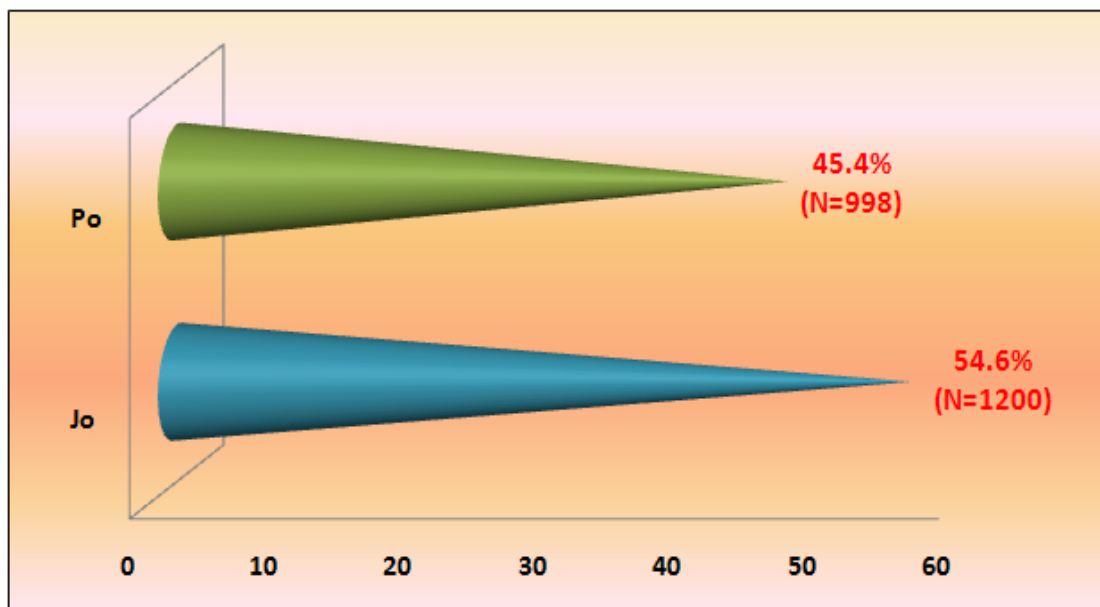
Në vazhdim në grafikun e mëposhtëm paraqiten subjektet e studimit sipas konsumit të kafesë. Rreth 65.5% e pjesëmarrësve në studim konsumonin rregullisht kafe, krahasuar me 34.5% të cilat nuk konsumonin fare kafe.

Grafiku 7. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas konsumit të kafesë



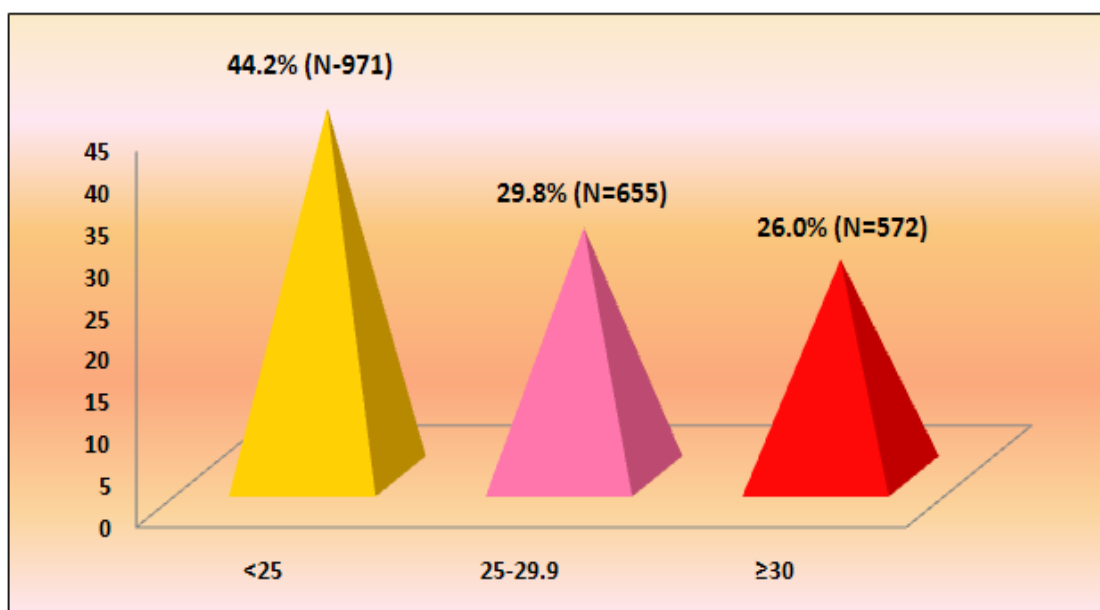
Në grafikun 8 raportohet konsumi i çajit nga subjektet e studimit dhe vihet re që proporcioni i subjekteve që konsumonin çaj ishte lehtësisht më i vogël në krahasim me konsumatorët e çajit (45.4% kundrejt 54.6%).

Grafiku 8. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas konsumit të çajit



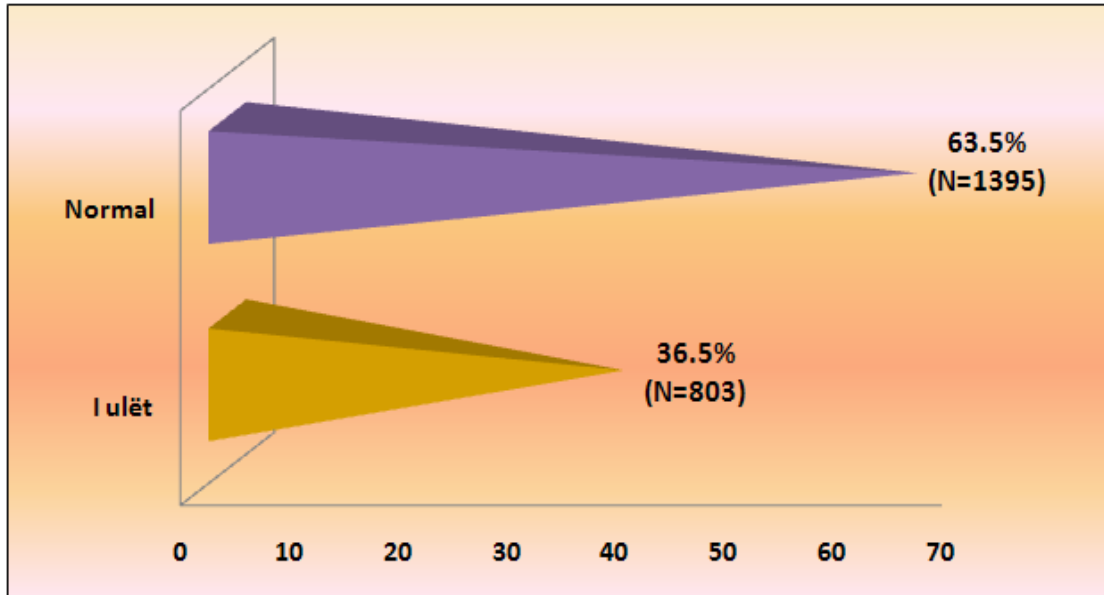
Në grafikun 9 paraqitet shpërndarja e subjekteve sipas indeksit të masës trupore. Shihet qartë se pjesa më e madhe e subjekteve kishin indeks normal të masës trupore (44.2%), krahasuar me 26% të cilat ishin obeze dhe 29.8% mbipeshë.

Grafiku 9. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas nivelit tëBMI-së



Në grafikun 10 raportohet densiteti mineral kockor i pjesëmarrësve në studim ku evidentohet që 63.5% e tyre kishin densitet normal mineral të kockave, krahasuar me 36.5% densiteti mineral kockor i të cilave ishte i ulët.

Grafiku 10. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas densitetit të masës kockore



Më poshtë raportohet shpërndarja e subjekteve të studimit sipas pranisë së sëmundjes së artritis reumatoid e cila ishte e pranishme në rreth 20% të tyre, krahasuar me 80% të cilat nuk vuanin nga kjo sëmundje.

Grafiku 11. Shpërndarja e subjekteve të studimit sipas pranisë së sëmundjes së artritis reumatoid

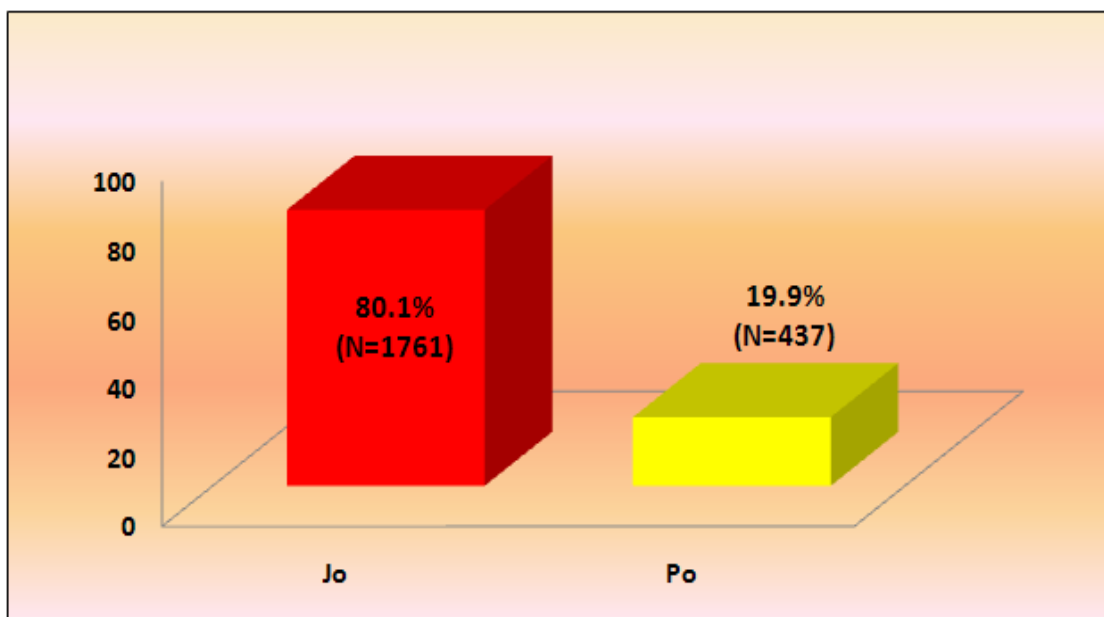


Tabela 2 paraqet lidhjen (shoqërimin) e densitetit mineral kockortë ulët me artritin reumatoid. Në modelin bruto (të paaxhustuar), densiteti i ulët mineral kockor ishte i lidhur pozitivisht me artritin reumatoid (OR=1.49, 95% CI=1.21-1.85). Në modelin e axhustuar për moshë, kjo lidhje u dobësua disi (OR=1.32, 95% CI=1,06-1,65). Axhustimi i mëtejshëm në bazë të karakteristikave të tjera social-demografike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit) nuk ndikoi më tej në sinjifikancën e lidhjes (OR=1.31, 95% CI=1,05-1,65). Pas axhustimit multivariabël për të gjithë ndryshorët (karakteristikat demografike, social-ekonomike dhe faktorëve të stilit të jetesës/sjelljes), persistoi lidhja (shoqërimi) pozitiv midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritis reumatoid (OR=1.34, 95% CI=1,07-1,68).

Tabela 2. Lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid, sipas regresionit logjistik binar

Modeli	OR	95%CI	P
Modeli 1* :			
Pa artrit	1.00	Referencë	<0.001
Me artrit	1.49	1.21-1.85	
Modeli 2† :			
Pa artrit	1.00	Referencë	0.014
Me artrit	1.32	1.06-1.65	
Modeli 3‡ :			
Pa artrit	1.00	Referencë	0.017
Me artrit	1.31	1.05-1.65	
Modeli 4¶ :			
Pa artrit	1.00	Referencë	0.012
Me artrit	1.34	1.07-1.68	

* Modeli 1: raporti i gjasave bruto (OR: densiteti mineral kockor i ulët vs. densitetit mineral kockor normal), intervali i besimit 95% (95%CI) dhe vlera e P-së nga regresioni logjistik binar.

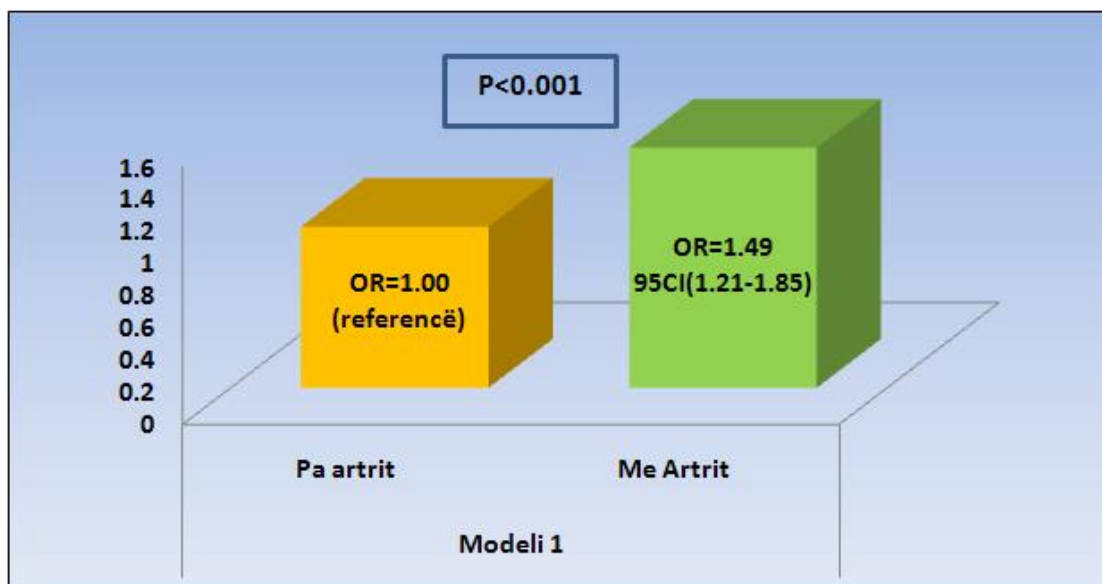
† Modeli 2: i axhustuar për moshë.

‡ Modeli 3: i axhustuar edhe për karakteristikat demografike dhe social-ekonomike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit).

¶ Modeli 4: i axhustuar gjithashtu për faktorët e stilit të jetesës/sjelljes (duhanpirja, konsumi i alkoolit, konsumi i kafesë, i çajit dhe BMI).

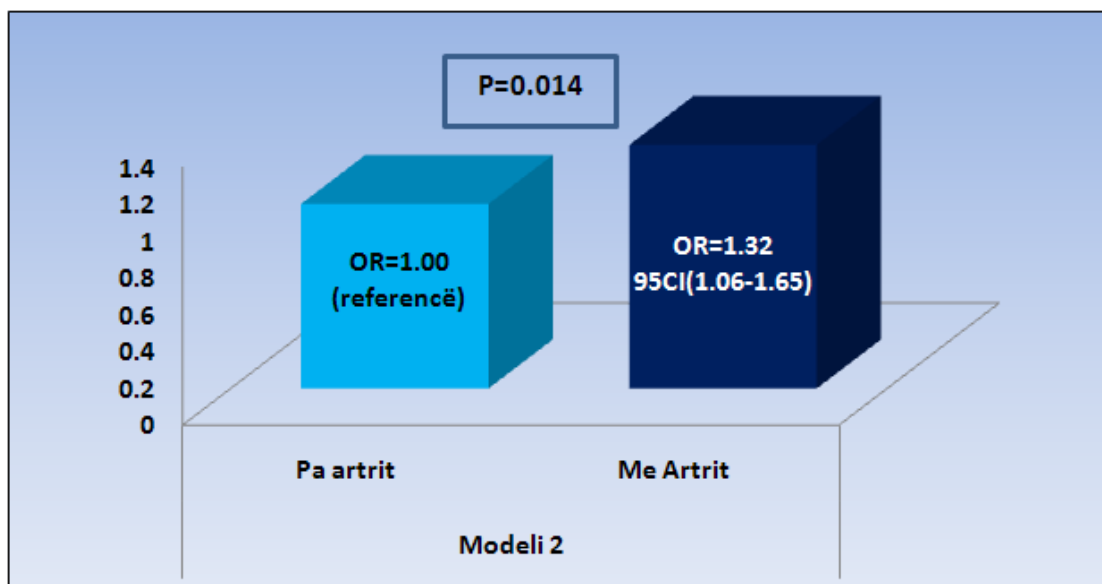
Figura më poshtë paraqet modelin 1,bruto (të paaxhustuar për asnjë ndryshor), ku densiteti ulët mineral kockor ishte i lidhur pozitivisht me artritin reumatoid ($P<0.001$) duke shprehur sinjifikancë shumë të fortë statistikore.

Grafiku 12. Modeli 1, lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid. Raporti i gjasave bruto (densiteti mineral kockor i ulët vs. densitetit mineral kockor normal)



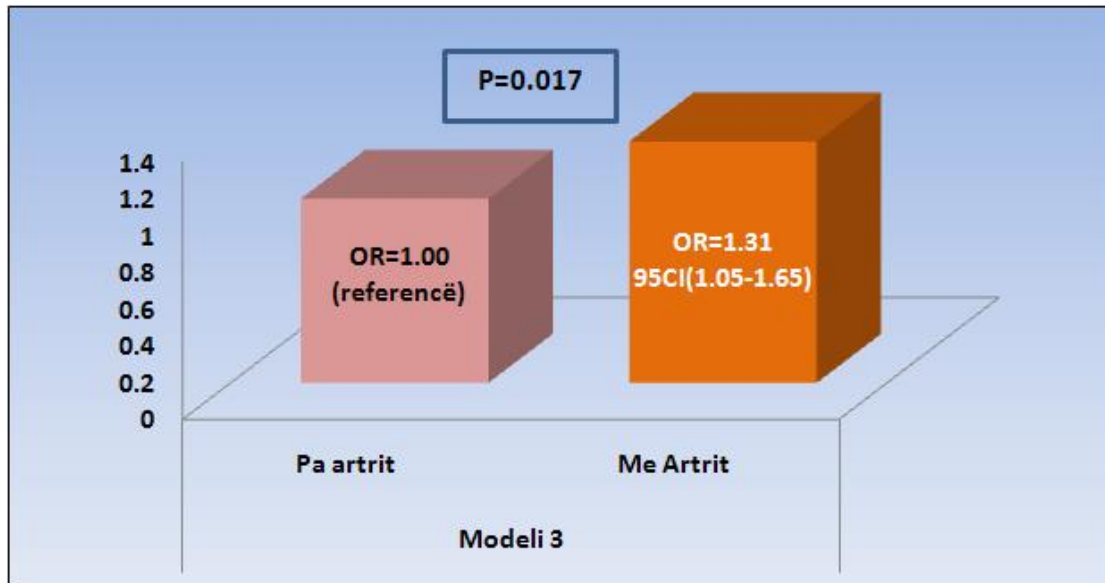
Gjithashtu në vazhdim grafiku 13 raporton modelin 2 të axhustuar për moshë, ku evidentohet një zbehje e lidhjes (shoqërimit) midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritis reumatoid ($P=0.014$), por gjithsesi me sinjifikancë të përfillshme statistikore.

Grafiku 13. Modeli 2, lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid,(i axhustuar për moshë)



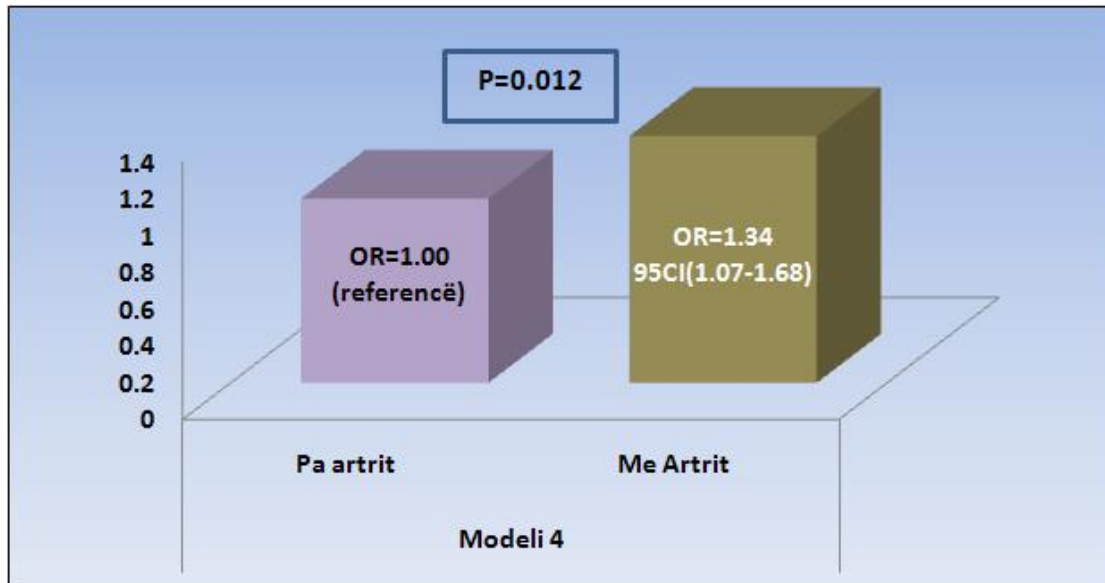
Modeli i axhustuar në vazhdim edhe për karakteristikat demografike dhe social-ekonomike, nuk raportoi ndryshim të mëtejshëm në lidhjen (shoqërimin), midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritit reumatoid ($P=0.017$) duke ruajtur përfillshmërinë statistikore (Grafiku 14).

Grafiku 14. Modeli 3, lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid,(i axhustuar edhe për karakteristikat demografike dhe social-ekonomike)



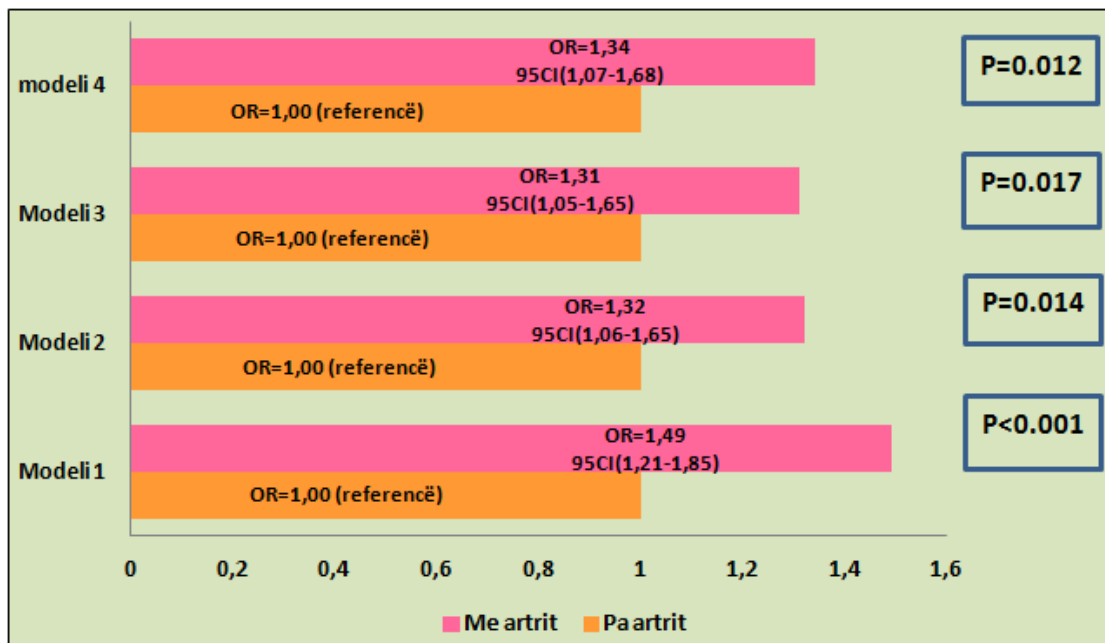
Modeli 4 i axhustuar për të gjithë faktorët nuk evidentoi ndryshim të mëtejshëm në lidhjen (shoqërimin) midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritit reumatoid ($P=0.012$).

Grafiku 15. Modeli 4, lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid,(i axhustuar gjithashtu për faktorëve të stilit të jetesës/sjelljes)



Grafiku 16 paraqet të gjithë modelet e përdorura për vlerësimin e lidhjes midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritit reumatoid.

Grafiku 16. Lidhja (shoqërimi) i densitetit mineral kockor të ulët me artritin reumatoid, në bazë të regresionit logjistik binar sipas të gjithë modeleve statistikore



b) Pjesa e Dytë

Përcaktorët demografikë, social-ekonomikë dhe faktorët e stilit të jetesës të artritit reumatoid

Shpërndarja e karakteristikave social-demografike dhe faktorëve të stilit të jetesës/sjelljes të femrave pjesëmarrëse në studim sipas statusit të artritit reumatoid është paraqitur në Tabelën 3. Siç pritej, përqindja e individëve të moshuar (mbi 50 vjeç) ishte më e lartë midis femrave me artrit reumatoid në krahasim me homologet e tyre pa këtë sëmundje (91% vs. 85%, respektivisht, $P < 0.001$). Përqindja e nivelit të ulët të edukimit rezultoi më e përhapur në femrat me artrit reumatoid se sa në ato pa artrit reumatoid (20% vs 16%, respektivisht, $P = 0.021$). Nga ana tjetër, nuk kishte diferencë sinjifikante lidhur me statusin martesor ose gjendjen e punësimit midis dy grupeve të femrave të përfshira në studim. Për sa i përket faktorëve të stilit të jetesës/sjelljes, prevalenca e duhanpirjes dhe konsumit të alkoolit ishte dukshëm më e lartë tek femrat me artrit reumatoid krahasuar me femrat pa artrit reumatoid (për duhanpirjen: 15% vs 11%, respektivisht, $P = 0.021$, ndërsa për konsumin e alkoolit: 7% vs. 4%, respektivisht, $P = 0.01$). Në mënyrë të ngjashme, prevalenca e konsumit të kafesë ishte më e lartë tek femrat me artrit reumatoid, por kjo gjetje nuk ishte statistikisht sinjifikante. Prevalenca e konsumit të çajit të ishte e ngjashme në të dy grupet e përfshira në studim. Nga ana tjetër, prevalenca e mbipeshës dhe obezitetit ishin dukshëm më e lartë tek gratë me artrit reumatoid krahasuar me ato pa këtë sëmundje kronike (për mbipeshën: 35% vs 29%, respektivisht, ndërsa për obezitetin: 30% vs 25%, respektivisht, vlera e përgjithshme e $P < 0.001$), [Tabela 3].

Tabela 3. Shpërndarja e karakteristikave social-demografike dhe faktorët e stilit të jetesës sipas statusit të artritit reumatoid

Variabli	Totali (N=2198)	Me artrit reumatoid (N=437)	Pa artrit reumatoid (N=1761)	P†
Grup-mosha:				
≤50 vjeç	298 (13.6)*	37 (8.5)	261 (14.8)	<0.001
>50 vjeç	1900 (86.4)	400 (91.5)	1500 (85.2)	
Punësimi:				
I punësuar dhe/ose pension	1746 (79.4)	342 (78.3)	1404 (79.7)	0.509
I papunë	452 (20.6)	95 (21.7)	357 (20.3)	
Statusi martesor:				
I martuar	1793 (81.6)	363 (83.1)	1430 (81.2)	0.408
Jo i martuar	405 (18.4)	74 (16.9)	331 (18.8)	
Niveli i edukimit:				
I ulët	364 (16.6)	89 (20.4)	275 (15.6)	0.021
I mesëm/i lartë	1834 (83.4)	348 (79.6)	1486 (84.4)	
Duhanpirja:				
Jo	1947 (88.6)	372 (85.1)	1575 (89.4)	0.015
Po	251 (11.4)	65 (14.9)	186 (10.6)	
Konsumi i alkoolit:				
Jo	2105 (95.8)	407 (93.1)	1698 (96.4)	0.005
Po	93 (4.2)	30 (6.9)	63 (3.6)	
Konsumi i kafesë:				

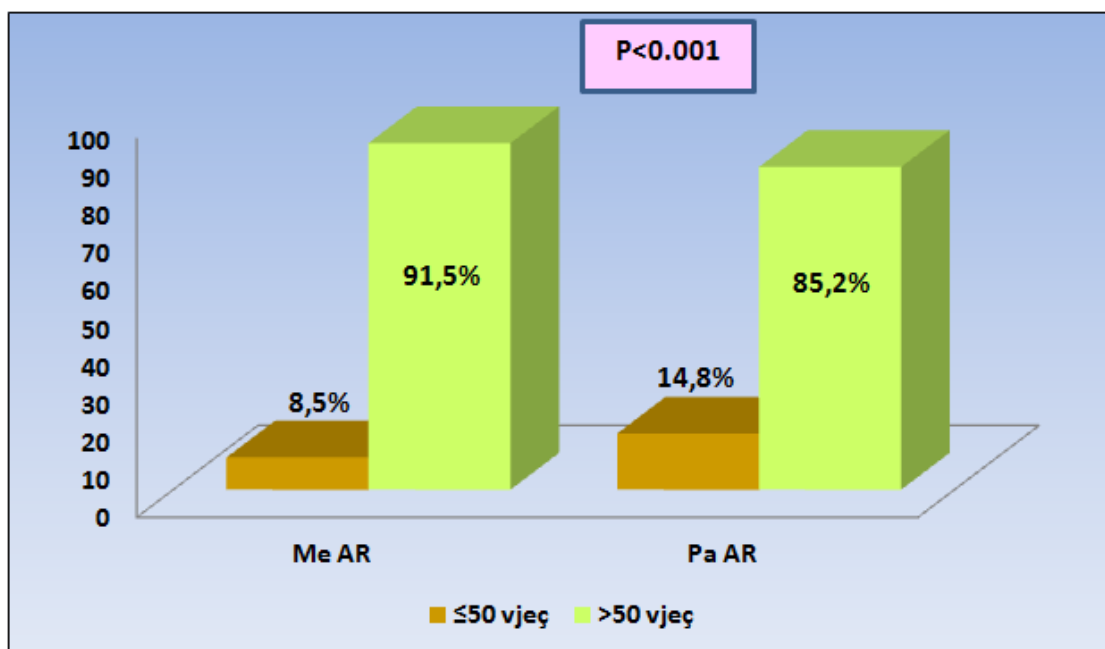
Jo	758 (34.5)	136 (31.1)	622 (35.3)	0.103
Po	1440 (65.5)	301 (68.9)	1139 (64.7)	
Konsumi i çajit:				0.747
Jo	1200 (54.6)	242 (55.4)	958 (54.4)	
Po	998 (45.4)	195 (44.6)	803 (45.6)	
BMI:				<0.001
Normal	971 (44.2)	155 (35.5)	816 (46.3)	
Mbipeshë	655 (29.8)	151 (34.6)	504 (28.6)	
Obez	572 (26.0)	131 (30.0)	441 (25.0)	

* Numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse(në kllapa) sipas kolonave.

†Vlera e sinjifikancës statistikore P-sipas testit ekzakt të Fisherit.

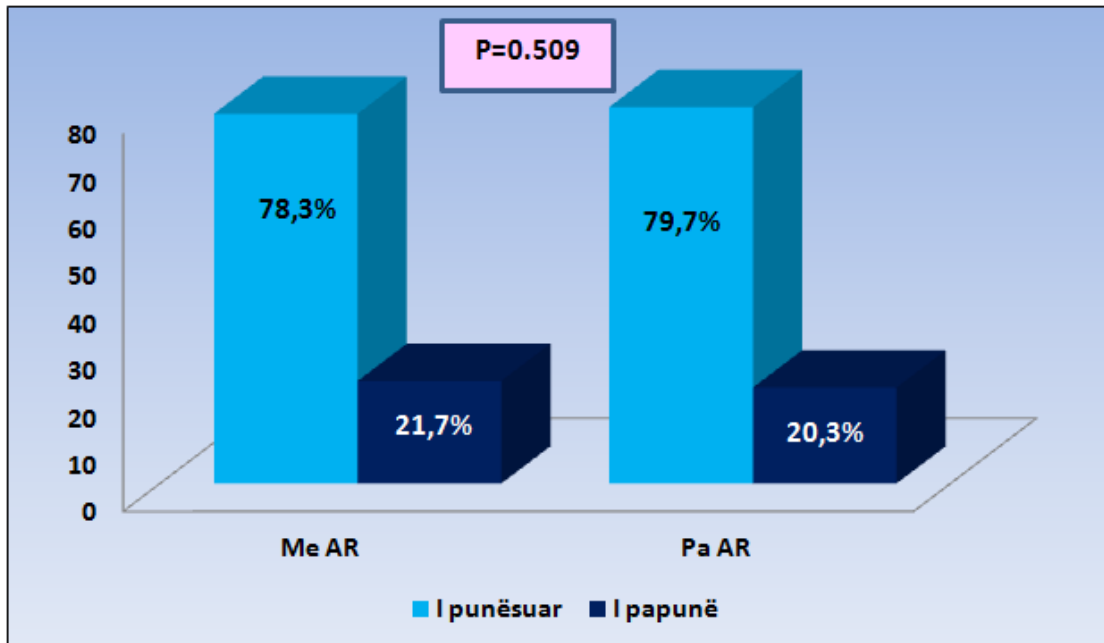
Grafiku 17 paraqet përqindjen e individëve sipas grup-moshës. Vihet re që proporcioni i individëve mbi 50 vjeç ishte më i lartë tek femrat me artrit reumatoid krahasuar me grupin e femrave pa këtë sëmundje.

Grafiku 17. Grup-mosha e subjekteve të studimit sipas statusit të artritit reumatoid



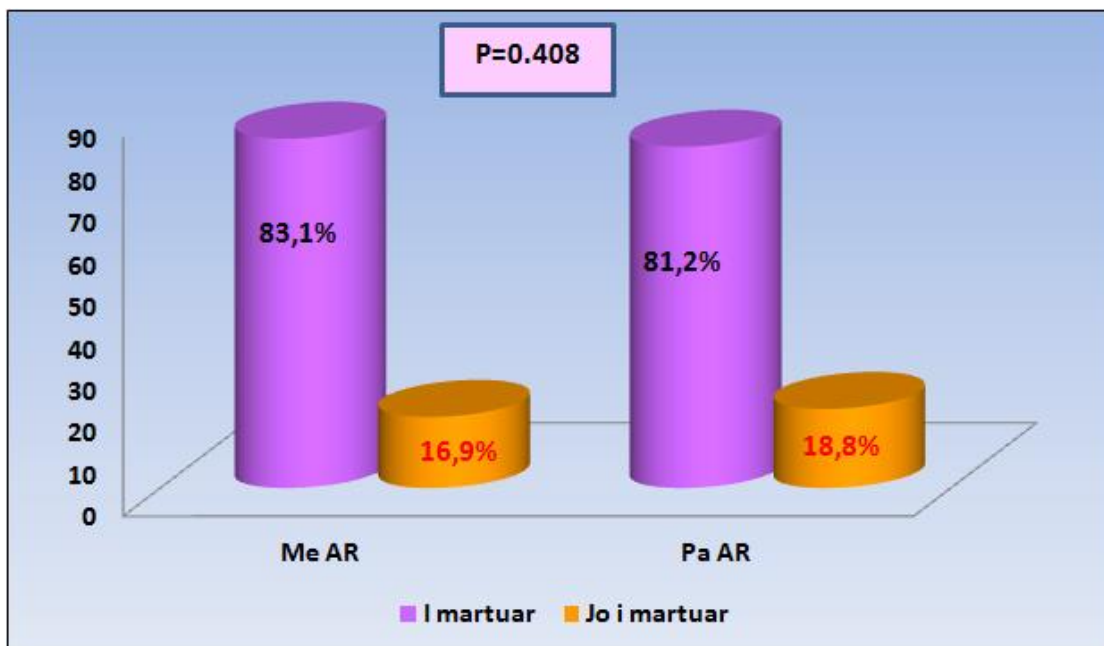
Sic raportohet edhe nga grafiku i mëposhtëm nuk kishte diferencë sinjifikante statistikore midis statusit të punësimit dhe artritit reumatoid tek dy grupet e femrave të përfshira në studim (P= 0.509).

Grafiku 18. Gjendja epunësimit e subjekteve të studimit sipas statusit të artritit reumatoid



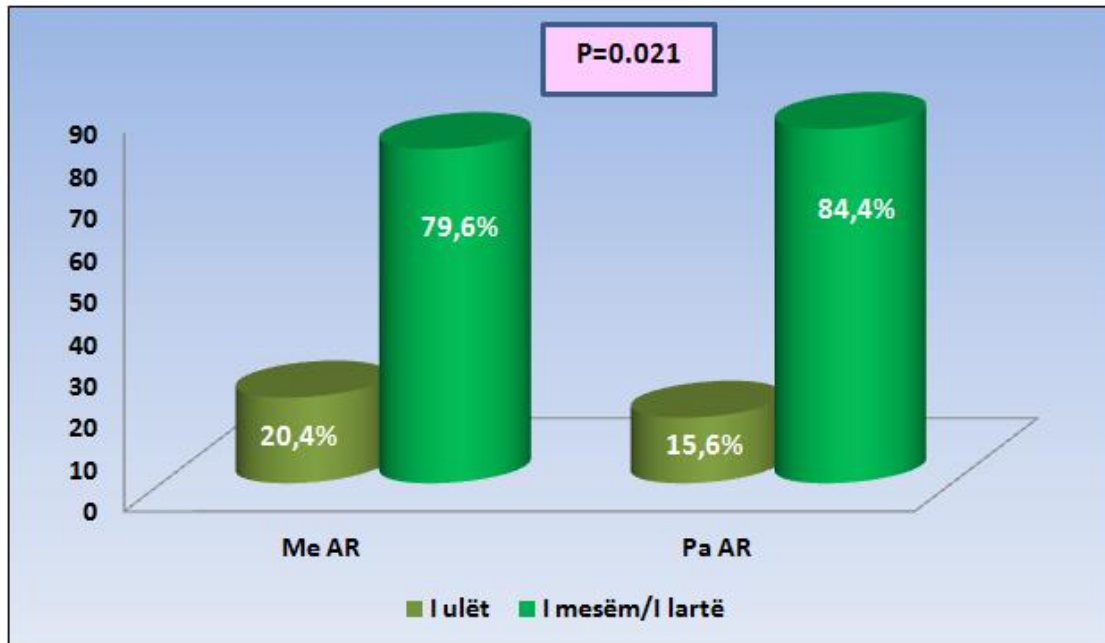
Nga grafiku 19 evidentohet që nuk ka lidhje sinjifikante statistikore midis gjendjes martesore të subjekteve të studimit dhe pranisë së artritit reumatoid ($P=0.408$).

Grafiku 19. Gjendja martesore e subjekteve të studimit sipas statusit të artritit reumatoid



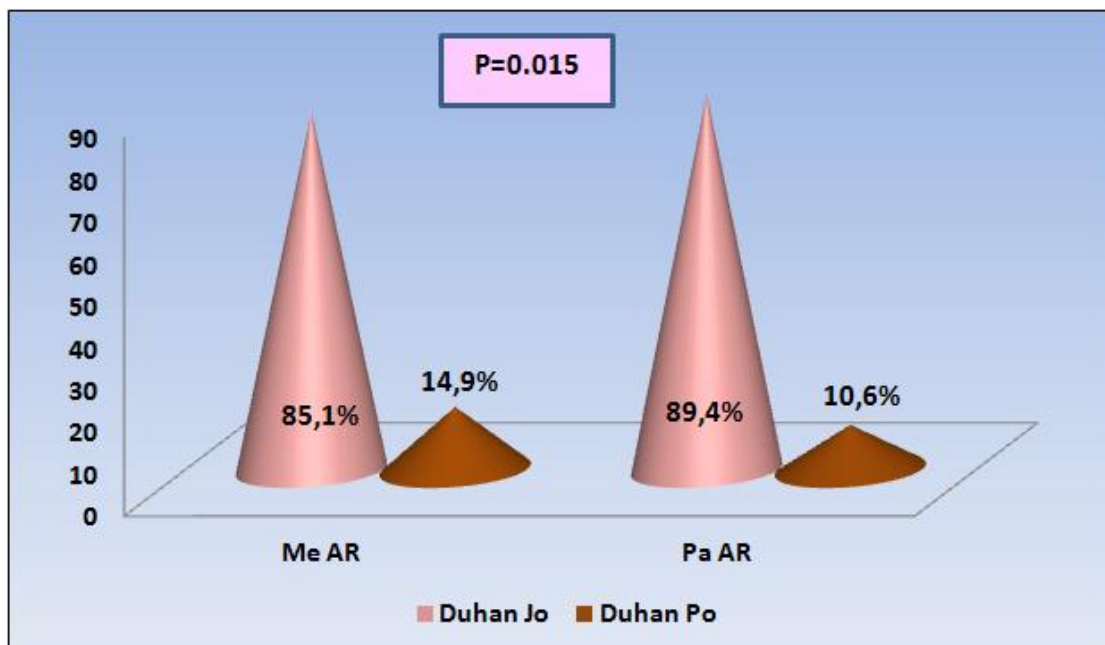
Niveli i ulët i edukimit ishte dukshëm më i lartë midis femrave me artrit reumatoid, krahasuar me ato pa këtë sëmundje kronike ($P=0.021$).

Grafiku 20. Niveli i edukimit i subjekteve të studimit sipas statusit të artritit reumatoid



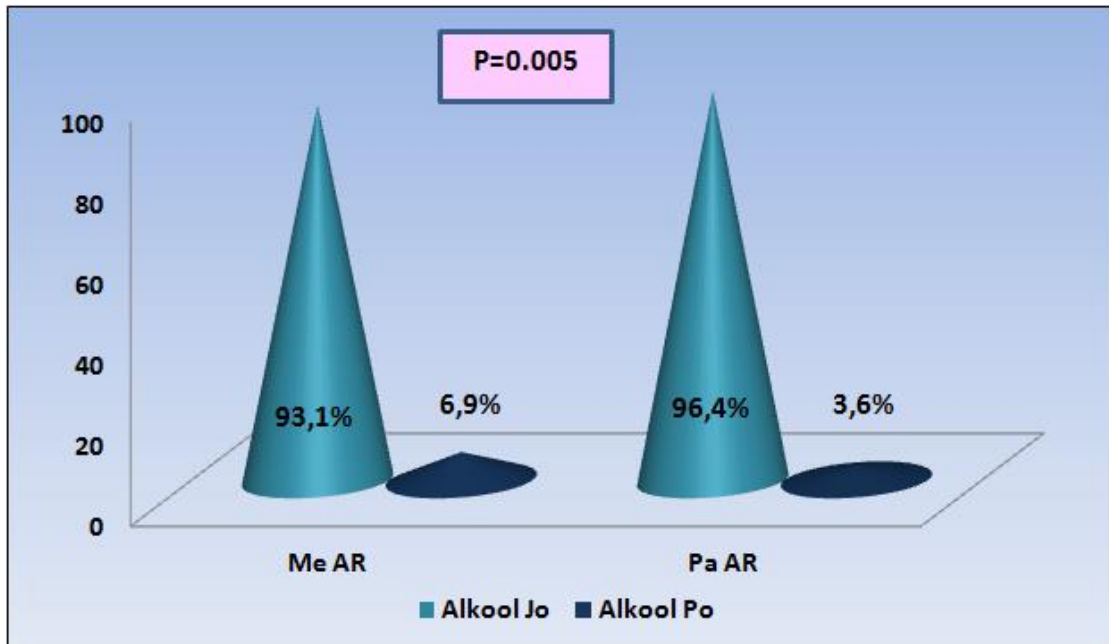
Ashtu siç evidentohet nga grafiku 21, proporcioni i duhanpirësve ishte dukshëm më i lartë midis femrave me artritis reumatoid në krahasim me grupin tjetër pa sëmundje (P=0.015).

Grafiku 21. Konsumi i duhanit i subjekteve të studimit sipas statusit të artritis reumatoid



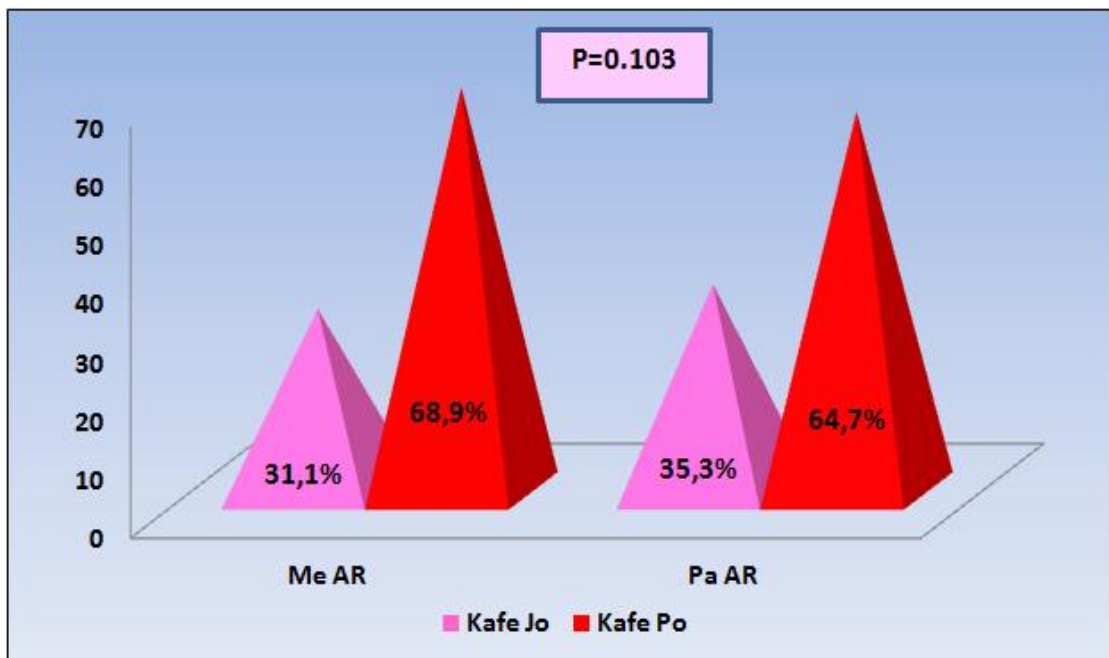
Gjithashtu edhe konsumi i alkoolit (Grafiku 22) ishte në mënyrë sinjifikante më i lartë tek femrat e sëmura me artritis reumatoid se sa femrat të cilat nuk e kishin këtë sëmundje (P=0.005).

Grafiku 22. Konsumi i alkoolit i subjekteve të studimit sipas statusit të artritis reumatoid



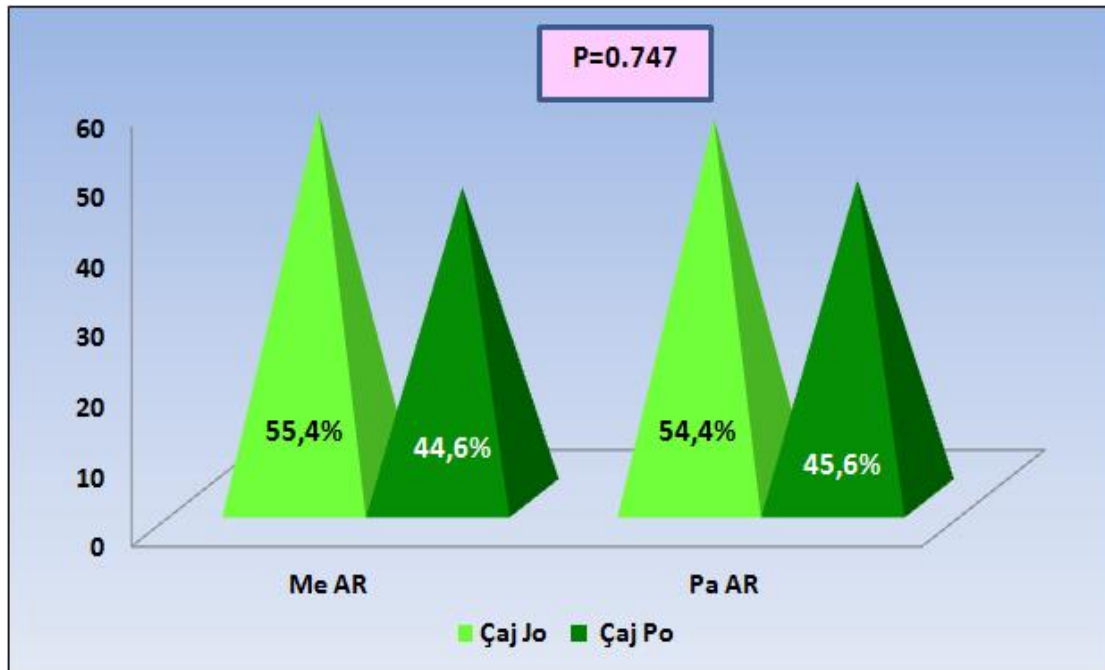
Nga ana tjetër konsumi i kafesë(Grafiku 23) midis femrave të përfshira në studim në të dy grupet, nuk kishte dallime të rëndësishme statistikore (P=0.103).

Grafiku 23. Konsumi i kafesë i subjekteve të studimit sipas statusit të artritis reumatoid



Enjëta situatë paraqitet edhe në rastin e konsumit të çajit tek pjesëmarrëset në studim, ku nuk u raportua lidhje sinjifikante statistikore (P=0.747).

Grafiku 24. Konsumi i çajiti subjekteve të studimit sipas statusit të artritis reumatoid



Nga ana tjetër, prevalenca e mbipeshës dhe obezitetit ishin dukshëm më e lartë tek gratë me artrit reumatoid krahasuar me ato pa këtë sëmundje ($P < 0.001$).

Grafiku 25. Treguesi i masës trupore i subjekteve të studimit sipas statusit të artritit reumatoid

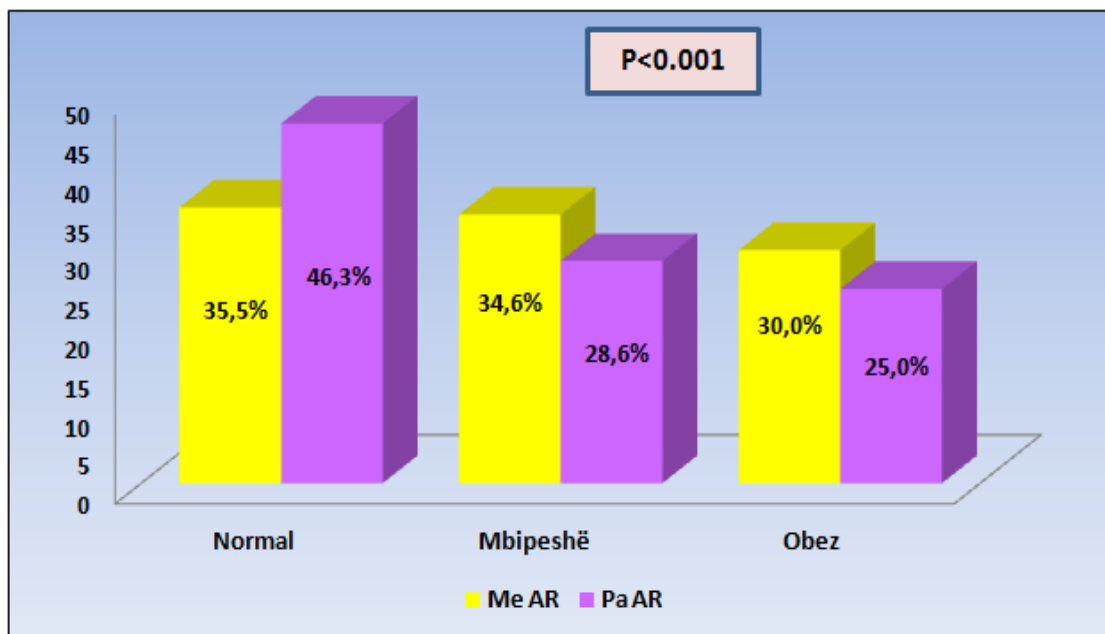


Tabela 4 paraqet lidhjen (shoqërimin) e artritit reumatoid me karakteristikat demografike dhe social-ekonomike, si dhe faktorët e stilit të jetesës/sjelljes. Në modelin bruto (të paaxhustuar), evidentohet lidhje pozitive midis artritit reumatoid me

moshën e avancuar (OR=1.9, 95% CI=1,3-2,7), nivelin e ulët të edukimit (OR=1.4, 95% CI=1,1-1,8), duhanpirjen (OR=1.5, 95% CI=1,1-2,0), konsumin e alkoolit (OR=2.0, 95% CI=1,3-3,1) dhe mbipeshës e obezitetit (OR= 1.5, 95% CI=1.2-2.0 dhe OR=1.6 , 95% CI=1,3-2,3, respektivisht).

Për më tepër, raportohet lidhje e dobët dhe në kufinj të sinjifikancës statistikore me konsumin e kafesë (OR=1.2, 95% CI=1,0-1,5). Nga ana tjetër, nuk evidentohet lidhje sinjifikante statistikore me punësimin, statusin martesor, ose konsumin e çajit.

Në modelin multivariabël të axhustuar për të gjithë ndryshorët njëkohësisht sipas regresionit logjistik binar, artriti reumatoid rezultoi i lidhur pozitivisht dhe në mënyrë sinjifikante statistikore me moshën e avancuar (OR=1.8, 95% CI=1.3-2.6), nivelin e ulët të edukimit (OR=1.4, 95% CI=1,1-1,9), duhanpirjen (OR=1.5, 95% CI=1,1-2,0), konsumin e alkoolit (OR =1.9, 95% CI=1,2-3,1) dhe mbipeshën e obezitetin (OR=1.5, 95% CI=1.2-2.0 dhe OR=1.6, 95% CI=1.2-2.0, respektivisht).

Tabela 4. Lidhja (shoqërimi) i artritis reumatoid me karakteristikat social-ekonomike dhe faktorët e stilit të jetesës

Variabli	Modeli bruto (i paaxhustuar)		Modeli i axhustuar multivariabël	
	OR (95%CI)*	P*	OR (95%CI)*	P*
Grup-mosha:				
≤50 vjeç	1.00 (referencë)	0.001	1.00 (referencë)	0.001
>50 vjeç	1.88 (1.31-2.70)		1.82 (1.26-2.62)	
Punësimi:				
I punësuar dhe/ose pension	1.00 (referencë)	0.497	1.00 (referencë)	0.522
I papunë	1.09 (0.85-1.41)		1.08 (0.84-1.43)	
Statusi martesor:				
I martuar	1.00 (referencë)	0.369	1.00 (referencë)	0.654
Jo i martuar	0.88 (0.67-1.16)		0.94 (0.71-1.24)	
Niveli i edukimit:				
I ulët	1.00 (referencë)	0.017	1.00 (referencë)	0.008
I mesëm/i lartë	1.38 (1.06-1.80)		1.44 (1.10-1.89)	
Duhanpirja:				
Jo	1.00 (referencë)	0.012	1.00 (referencë)	0.017
Po	1.48 (1.09-2.01)		1.46 (1.07-2.00)	
Konsumi i alkoolit:				
Jo	1.00 (referencë)	0.003	1.00 (referencë)	0.005
Po	1.99 (1.27-3.11)		1.93 (1.22-3.05)	
Konsumi i kafesë:				
Jo	1.00 (referencë)	0.099	1.00 (referencë)	0.210

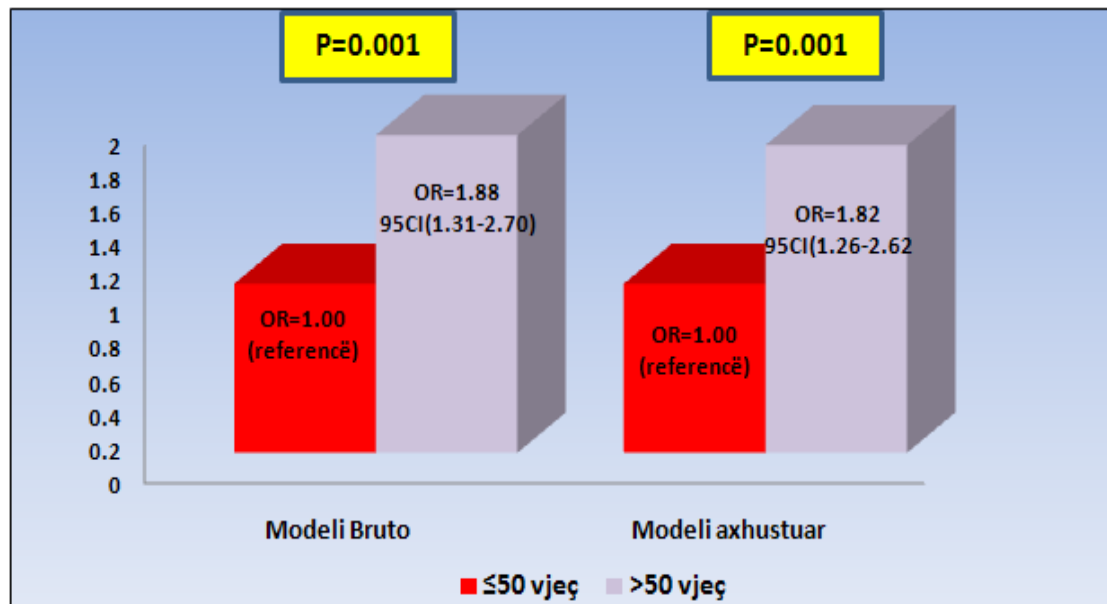
Po	1.21 (0.97-1.51)		1.16 (0.92-1.46)	
Konsumi i çajit:				
Jo	1.00 (referencë)	0.714	1.00 (referencë)	0.421
Po	0.96 (0.78-1.19)		0.92 (0.74-1.14)	
BMI:		<0.001 (2)[†]		<0.001 (2)[†]
Normal	1.00 (referencë)	-	1.00 (referencë)	-
Mbipeshë	1.54 (1.23-2.02)	0.001	1.53 (1.18-1.98)	0.001
Obez	1.59 (1.29-2.28)	<0.001	1.57 (1.22-2.02)	<0.001

* Raporti i gjasave (OR: me artritis reumatoid vs. pa artritis reumatoid), intervali i besimit 95% Cidhe vlera e sinjifikancës statistikore P, sipas regresionit logistik binar.

[†]Vlera e përgjithshme e sinjifikancës statistikore P dhe shkallët e lirisë (në kllapa).

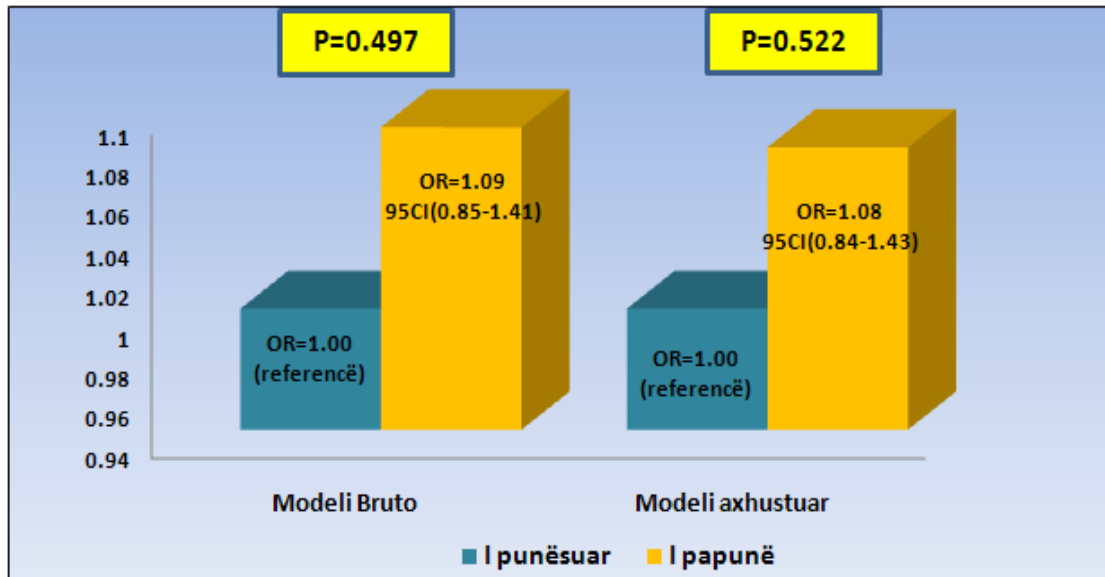
Grafiku 26 paraqet lidhjen e artritit reumatoid me grup-moshën e subjekteve të përfshirë në studim nga ku rezulton të ketë lidhje (shoqërim) sinjifikant statistikor si në modelin bruto ashtu edhe në modelin e axhustuar për të gjithë faktorët (P=0.001) në të dy rastet.

Grafiku 26. Lidhja (shoqërimi) i artritit reumatoid me grup-moshën e subjekteve të përfshirë në studim



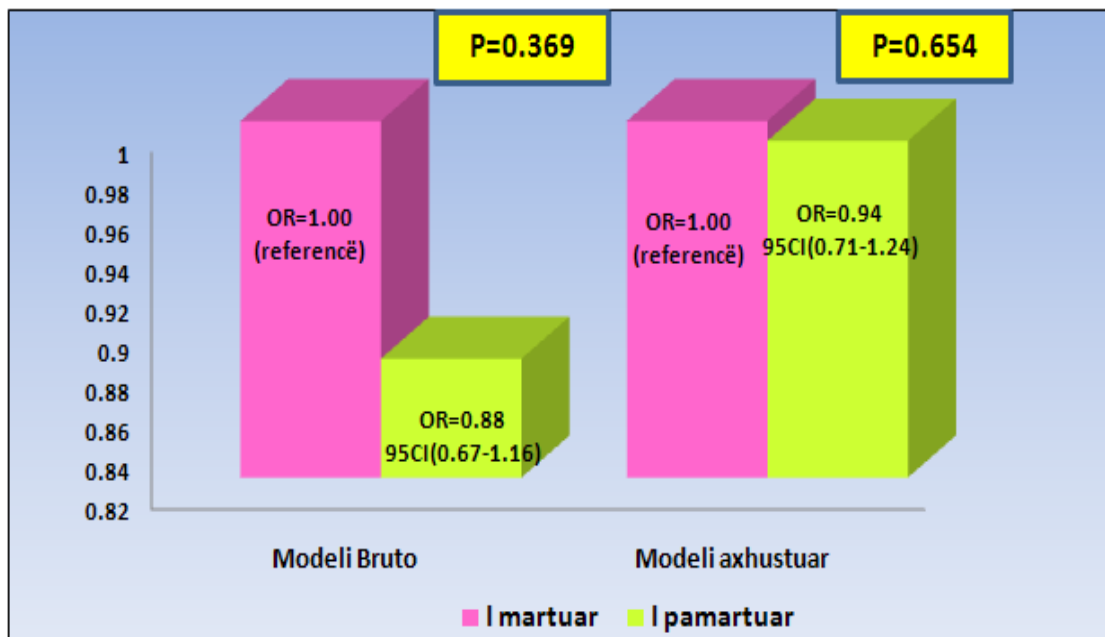
Ashtu siç raportohet edhe nga grafiku 27, nuk evidentohet lidhje statistikore sinjifikante mes artritit reumatoid dhe gjendjes së punësimit si në modelin bruto ashtu edhe në modelin e axhustuar për të gjithë ndryshorët (P=0.497 dhe P=0.522 përkatësisht).

Grafiku 27. Lidhja (shoqërimi) i artririt reumatoid me gjendjen e punësimit të subjekteve të përfshirë në studim



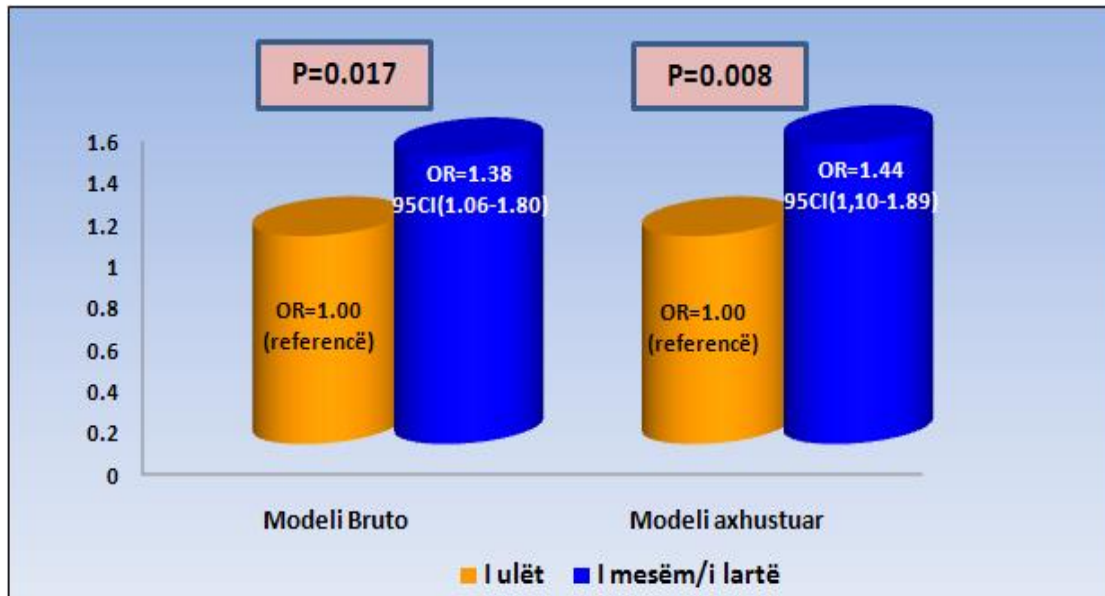
Gjithashtu edhe në rastin e statusit martesor, nuk u evidentua lidhje sinjifikante statistikore me artritin reumatoid në modelin bruto dhe në modelin e axhustuar për të gjithë ndryshoret e përfshirë në studim (Grafiku 28).

Grafiku 28. Lidhja (shoqërimi) i artririt reumatoid me statusin martesor të subjekteve të përfshirë në studim



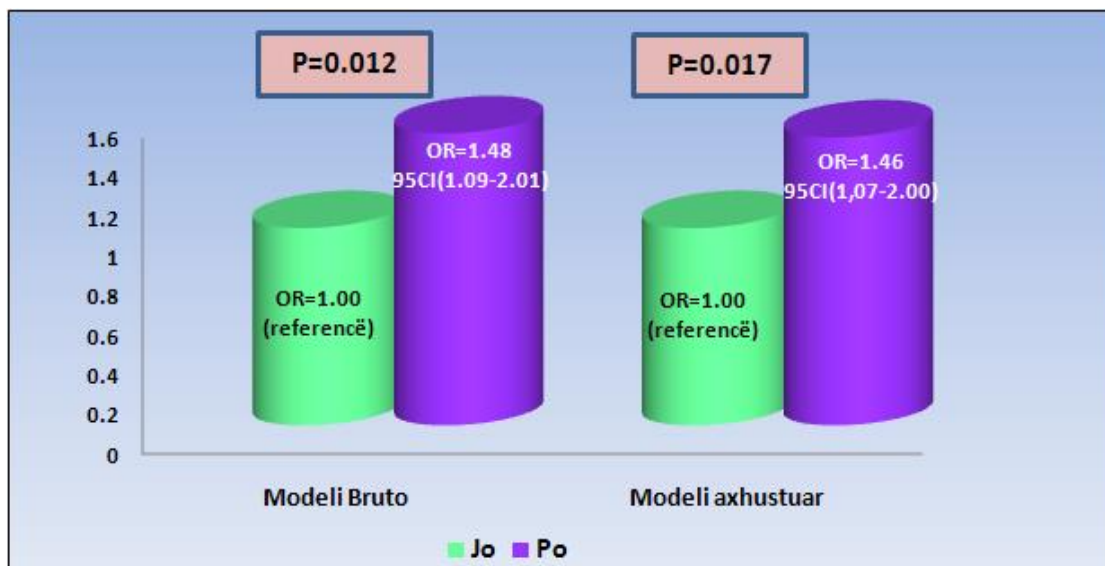
Krejt e kundërta raportohet në lidhjen midis artririt reumatoid dhe nivelit të edukimit (Grafiku 29) të pjesëmarrësve në studim ku rezulton lidhje shumë e fortë statistikore sidomos në modelin e axhustuar për të gjithë ndryshoret (P=0.008).

Grafiku 29. Lidhja (shoqërimi) i artririt reumatoid me nivelin e edukimit të subjekteve të përfshirë në studim



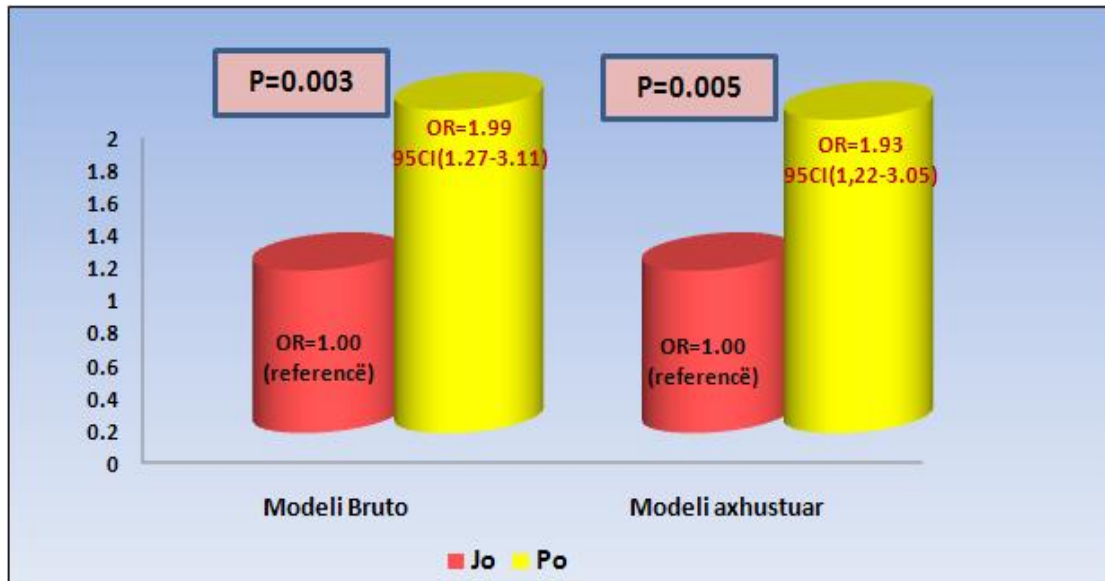
E njëjta situatë evidentohet edhe në rastin e lidhjes midis artritit reumatoid dhe duhanpirjes (Grafiku 30), ku vihet re shoqërim shumë sinjifikant statistikor si në modelin bruto, ashtu edhe në modelin e axhustuar për të gjitha ndryshoret (P=0.012 dhe P=0.017 përkatësisht).

Grafiku 30. Lidhja (shoqërimi) i artritit reumatoid me konsumin e duhanit tek subjektete përfshirë në studim



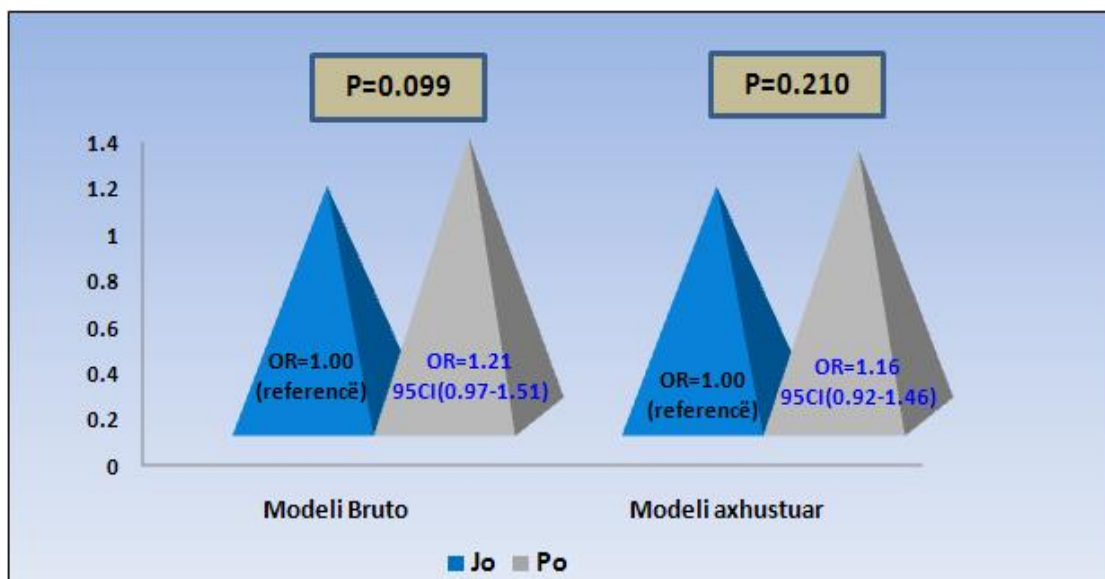
Kjo lidhje statistikore ishte akoma më shumë sinjifikante midis artritit reumatoid dhe konsumit të alkoolit (Grafiku 31) tek subjektete e studimit në të dy modelet e regresionit logjistik binar (P=0.003 dhe P=0.005, përkatësisht).

Grafiku 31. Lidhja (shoqërimi) i artritit reumatoid me konsumin e alkoolit tek subjektete përfshirë në studim



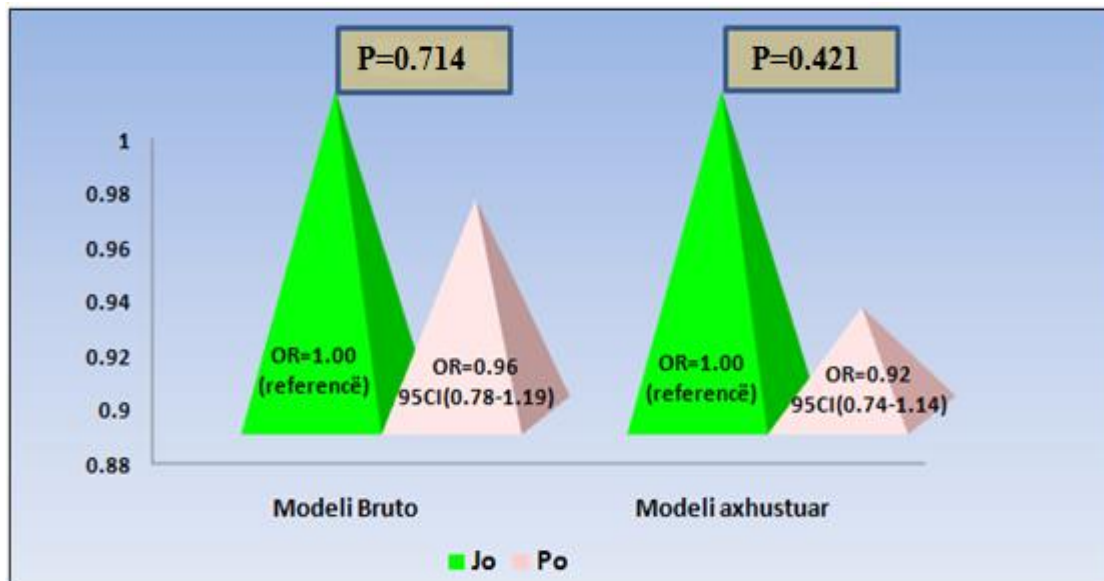
Lidhje statistikore në kufij të sinjifikancës (Grafiku 32) rezultoi midis artritit reumatoid dhe konsumit të kafesë në modelin bruto, ndërkohë që kjo lidhje zhduket pas axhustimit për të gjithë ndryshoret e përfshirë në studim (P=0.099 dhe P=0.210 përkatësisht).

Grafiku 32. Lidhja (shoqërimi) i artritit reumatoid me konsumin e kafesë tek subjektete përfshirë në studim



Në rastin e grafikut 33 evidentohet që nuk ka lidhje sinjifikante statistikore mes artritit reumatoid dhe konsumit të çajit tek subjektet pjesëmarrëse në studim në asnjë nga modelet e regresionit logjistik binar.

Grafiku 33. Lidhja (shoqërimi) i artritit reumatoid me konsumin e çajit tek subjektete përfshirë në studim



c) Pjesa eTretë

Sëmundjet shoqëruese dhe trajtimi i densitetit mineral kockor të ulët dhe të artritit reumatoid

Tabela 5 paraqet shpërndarjen e trajtimit medikamentoz tek kampioni i femrave përdoruese të kujdesit shëndetësor parësor të cilat kanë nevojë për kujdesin e shërbimit reumatologjik në bashkinë e Tiranës. Në përgjithësi, rezultoi 136 ose (6.2%) e femrave të cilat ishin trajtuar me medikamente kundër diabetit. Përdorimi i medikamenteve kundër hipertiroidizmitu raportua nga 184 ose (8.4%) e femrave. Përdorimi i Levotiroxinës (hormoni i tiroides) u raportua nga 57 ose (2.6%) e femrave të përfshira në këtë studim. Diuretikët janë përdorur nga 27 ose (1.2%) e femrave pjesëmarrëse në studim.

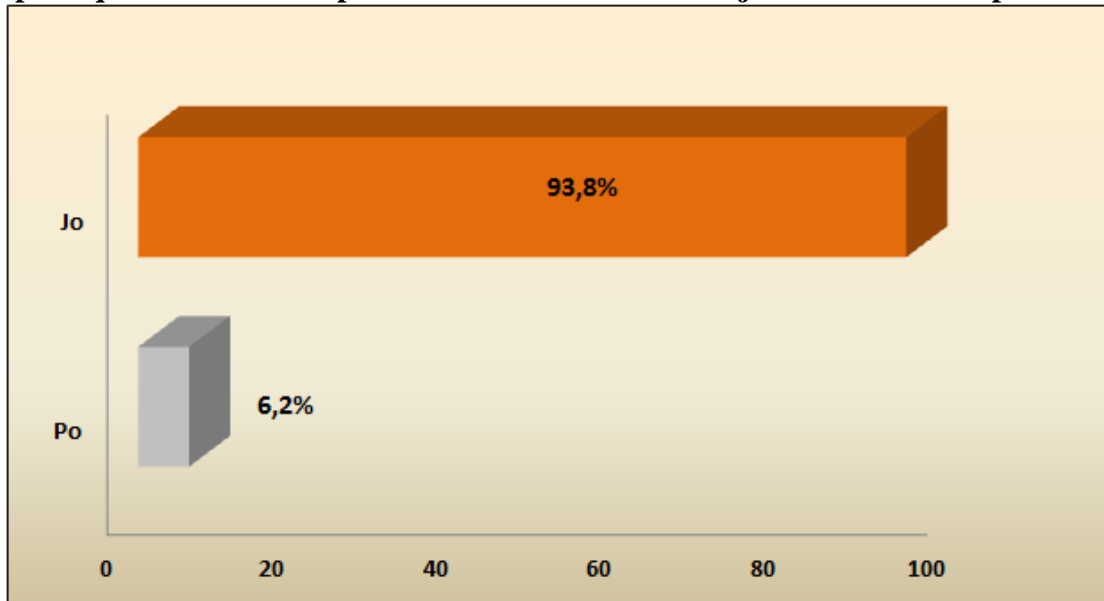
Prevalenca e përdorimit të vitaminës D rezultoi në 8.3% (N=182), ndërsa prevalenca e përdorimit të kalciumit ishte 12.1% (N=267). Në tërësi, medikamentet kundër osteoporozës janë raportuar nga 47 ose (2.1%) e femrave. Megjithatë, përdorimi i medikamentit Bonviva (një medikament special kundër osteoporozës) është raportuar vetëm nga një grua. Në vazhdim, Fosamax është përdorur nga 5 ose (0.5%) e femrave, ndërsa Osteofosi është përdorur nga 10 ose (0.5%) prej tyre. Prevalenca e përdorimit të kortizonit ishte 2.3% (N=51). Në përgjithësi, 13 (0.6%) e grave i ishin nënshtruar mjekimit me kimioterapi, ndërsa 20% (0.9%) prej tyre ishin trajtuar me radioterapi.

Tabela 5. Trajtimi medikamentoz në një kampion përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit reumatologjik në kujdesin shëndetësor parësor në Tiranë gjatë periudhës 2012-2013

Lloji i medikamentit	Numri	Përqindja
Medikamente kundër diabetit:		
Po	136	6.2
Jo	2062	93.8
<i>Totali</i>	<i>2198</i>	<i>100.0</i>
Medikamente kundër hipertiroidizmit:		
Po	184	8.4
Jo	2014	91.6
Levotiroxinë:		
Po	57	2.6
Jo	2141	97.4
Diuretike:		
Po	27	1.2
Jo	2171	98.8
Vitaminë D:		
Po	182	8.3
Jo	2016	91.7
Kalcium:		
Po	267	12.1
Jo	1931	87.9
Medikamente kundër osteoporozës:		
Po	47	2.1
Jo	2151	97.9
Bonviva:		
Po	1	0.05
Jo	2197	99.95
Fosamax:		
Po	10	0.5
Jo	2188	99.5
Osteofos:		
Po	10	0.5
Jo	2188	99.5
Kortizon:		
Po	51	2.3
Jo	2147	97.7
Kimioterapi:		
Po	13	0.6
Jo	2185	99.4
Radioterapi:		
Po	20	0.9
Jo	2178	99.1

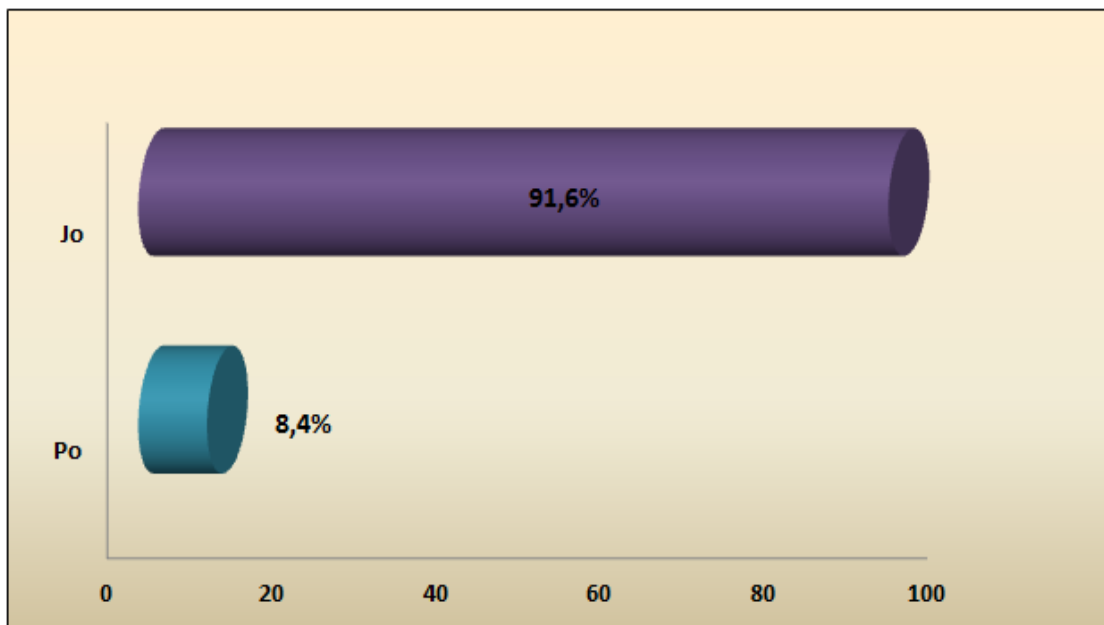
Grafiku 34 evidenton qëvetëm 6.2% e femrave pjesëmarrëse në studim kishin përdorur medikamente kundër diabetit.

Grafiku 34. Përdorimi i medikamenteve kundër diabetit në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



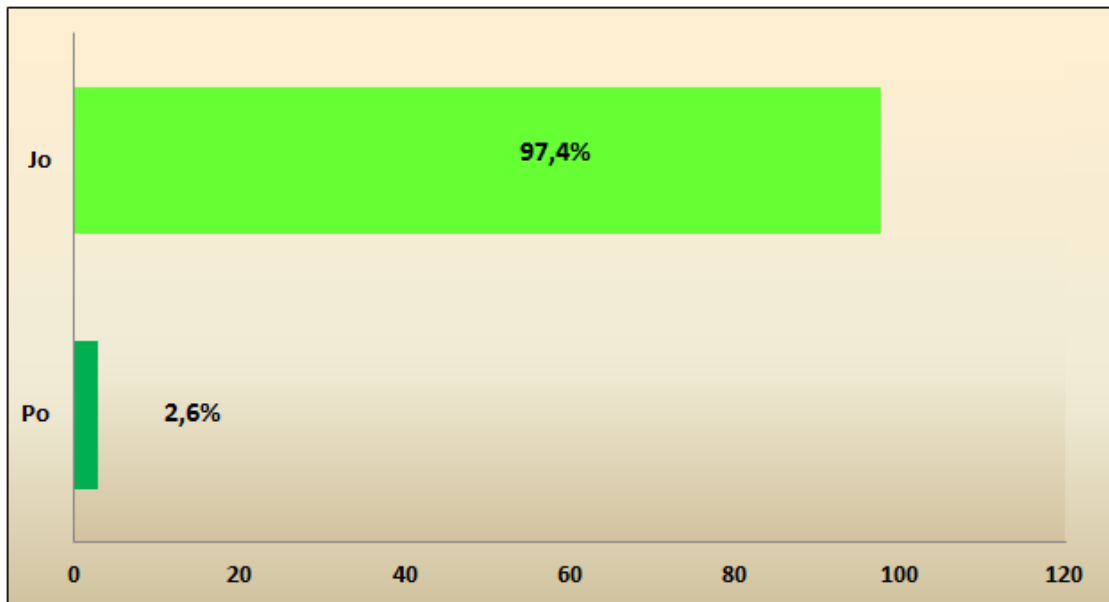
Gjithashtu në vazhdim në grafikun 35, paraqitet përdorimi i medikamenteve kundër hipertiroidizmit, ku rreth 8.45% e subjekteve pjesëmarrëse në studim kishin përdorur këtë kategori medikamentesh.

Grafiku 35. Përdorimi i medikamenteve kundër hipertiroidizmit në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



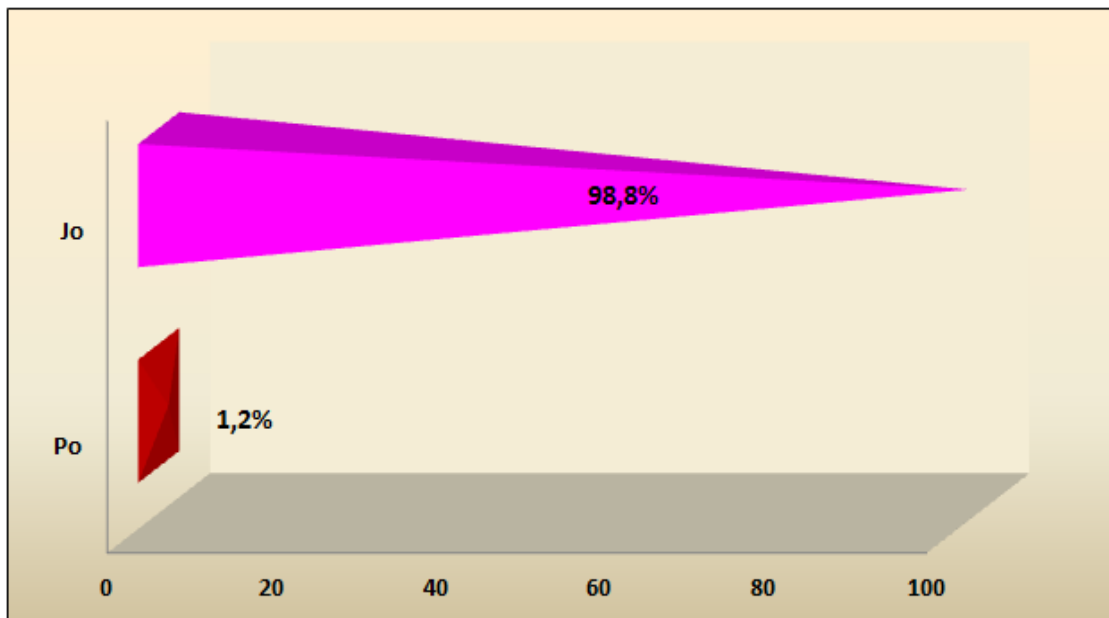
Siç evidentohet edhe në grafikun e mëposhtëm vetëm 2.6% e pjesëmarrësve në studim kishin përdorur medikamentin Levotiroxinë.

Grafiku 36. Përdorimi i Levotiroxinës në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



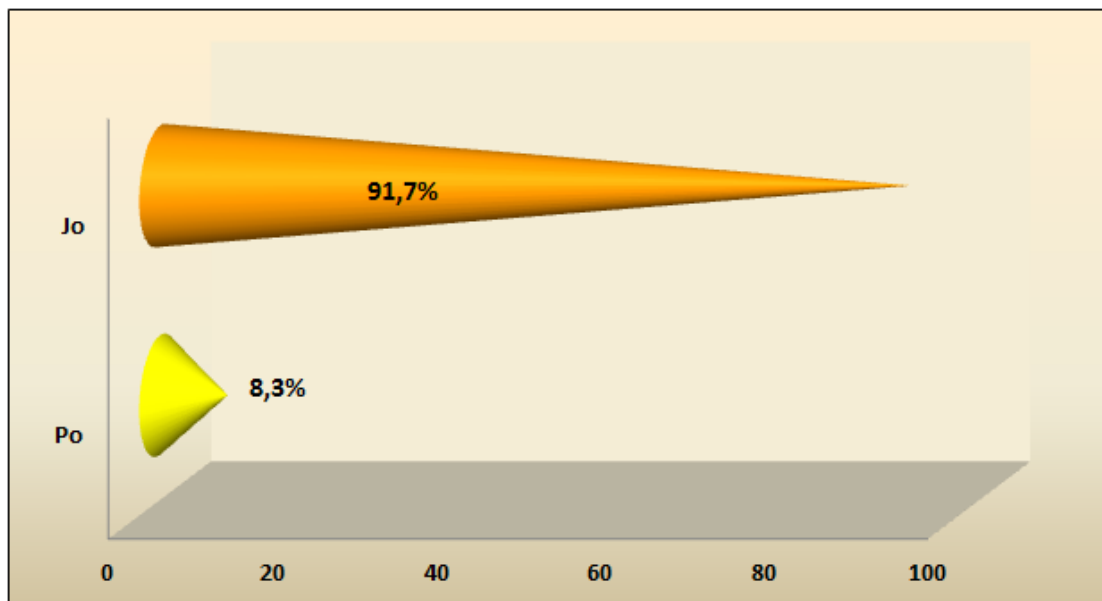
Gjithashtu vihet re nga grafiku 37, se diuretikët ishin përdorur vetëm nga 1.2% e femrave pjesëmarrëse në studim.

Grafiku 37. Përdorimi i diuretikëve në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



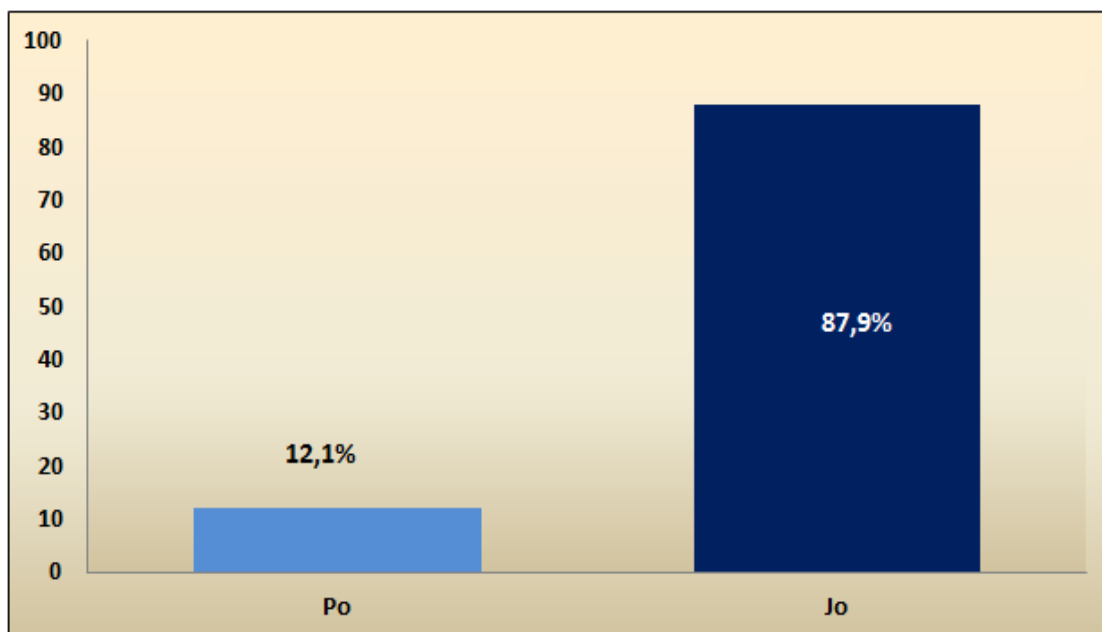
Rreth 8.3% e femrave të cilat morën pjesë në studim, raportuan përdorimin e vitaminës D (Grafiku 38).

Grafiku 38. Përdorimi i vitaminës D në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



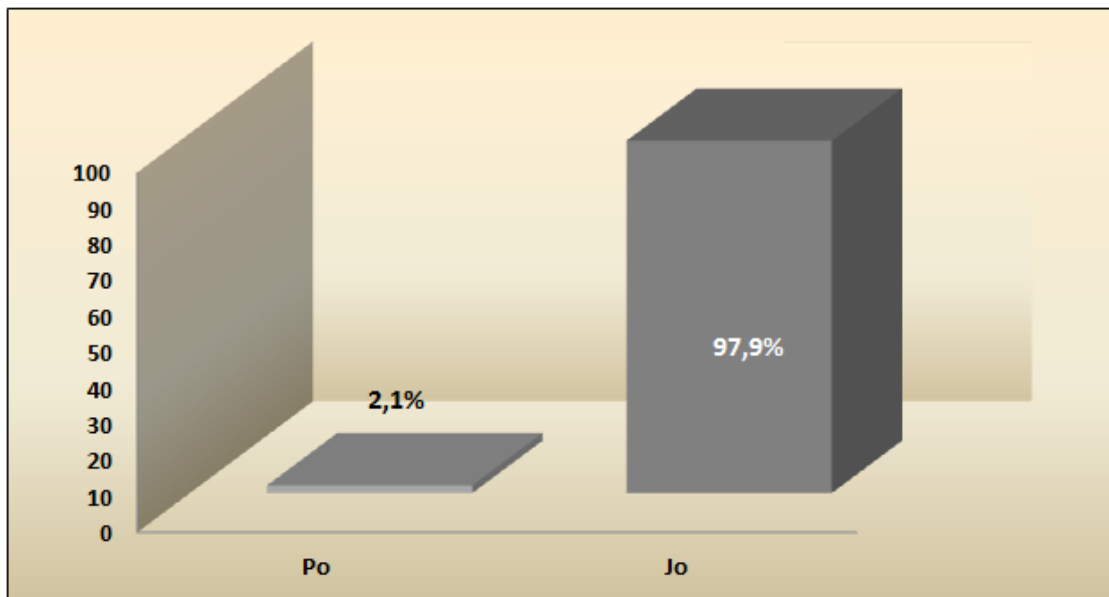
Pothuajse 12% e grave pjesëmarrëse në studim (Grafiku 39) raportuan të kishin përdorur Kalcium, krahasuar me rreth 88% të cilët nuk kanë përdorur këtë medikament.

Grafiku 39. Përdorimi i kalciumit në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



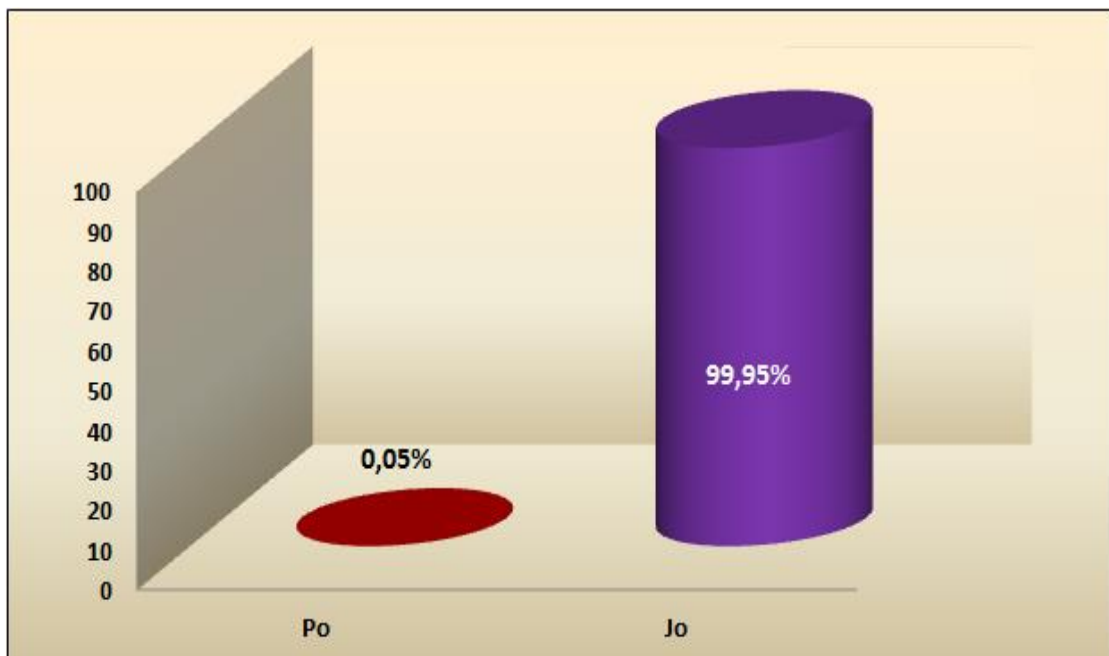
Në përgjithësi vetëm 2.1% e subjekteve të përfshira në studim raportuan të kishin përdorur medikamente kundër osteopozës (Grafiku 40).

Grafiku 40. Përdorimi i medikamenteve kundër osteoporozës në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



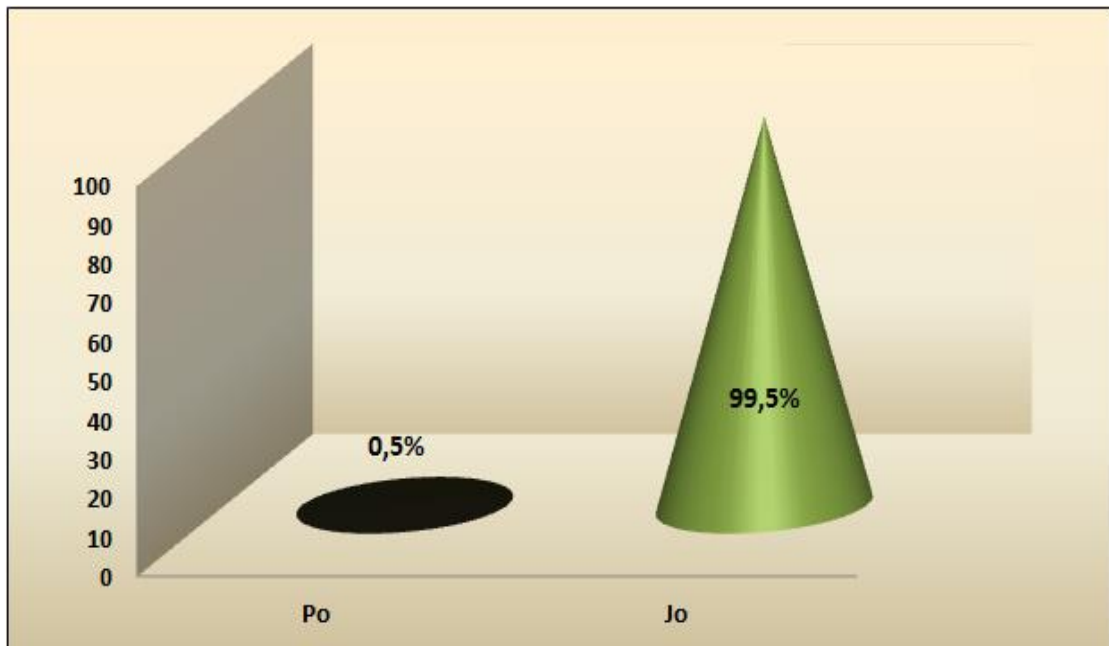
Vetëm 0.5% e femrave të cilat morën pjesë në studim, kishin përdorur medikamentin special ndaj osteoporozës (Grafiku 41).

Grafiku 41. Përdorimi i Bonviva-s në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



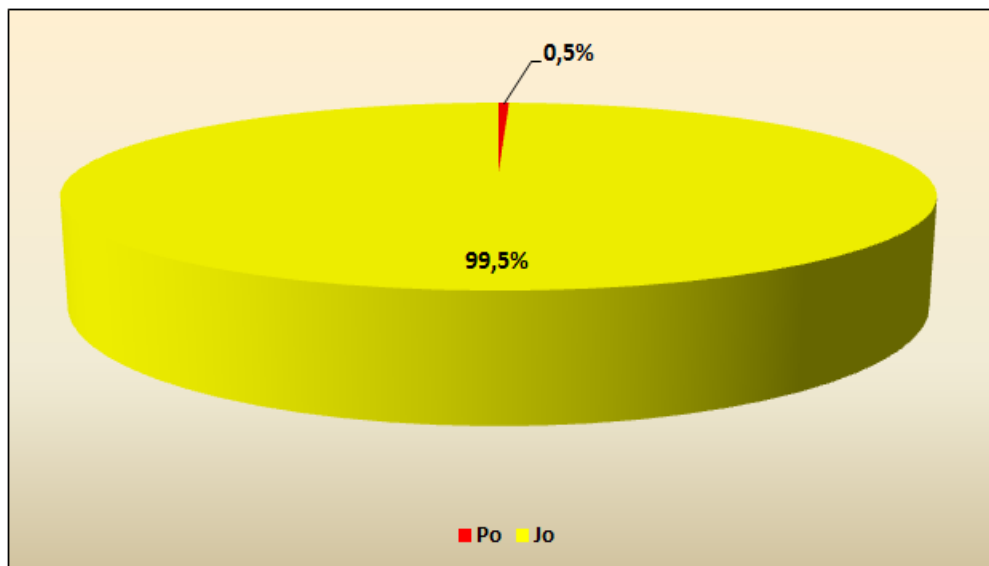
Gjithashtu nga pjesëmarrëset në studim u evidentua që përdorimi i medikamentit Fosamax, për trajtimin e osteoporozës ishte kryer nga rreth 0.5% e tyre (Grafiku 42).

Grafiku 42. Përdorimi i Fosamax-it në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



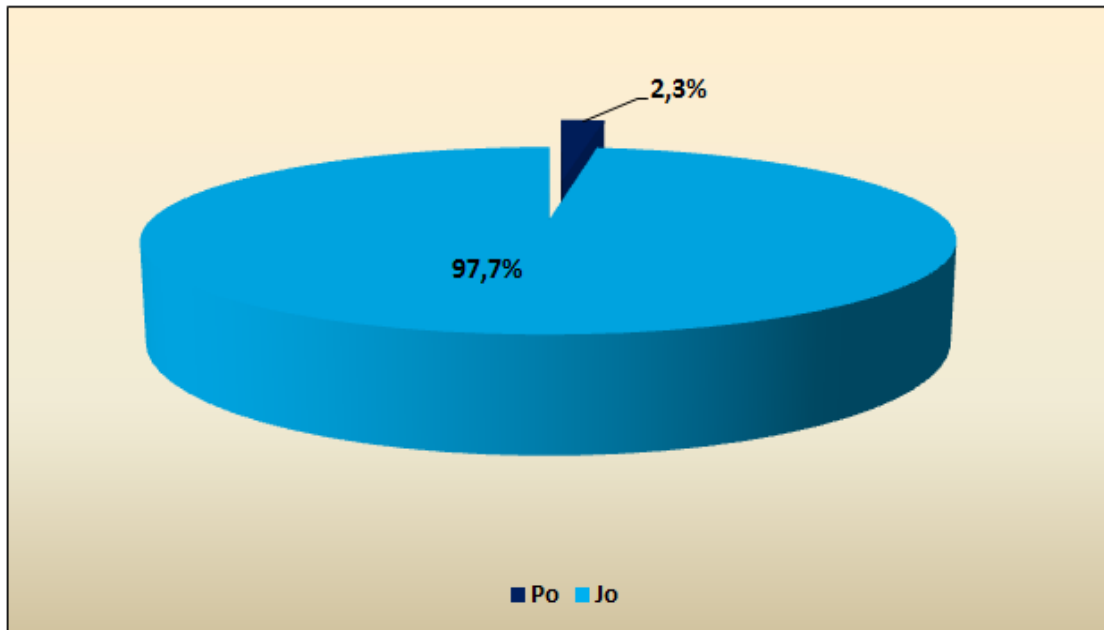
Përdorimi i medikamentit Osteofos, për trajtimin e osteoporozës u raportua nga 0.5% e femrave të cilat u përfshinë në studim (Grafiku 43).

Grafiku 43. Përdorimi i Osteofos-it në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



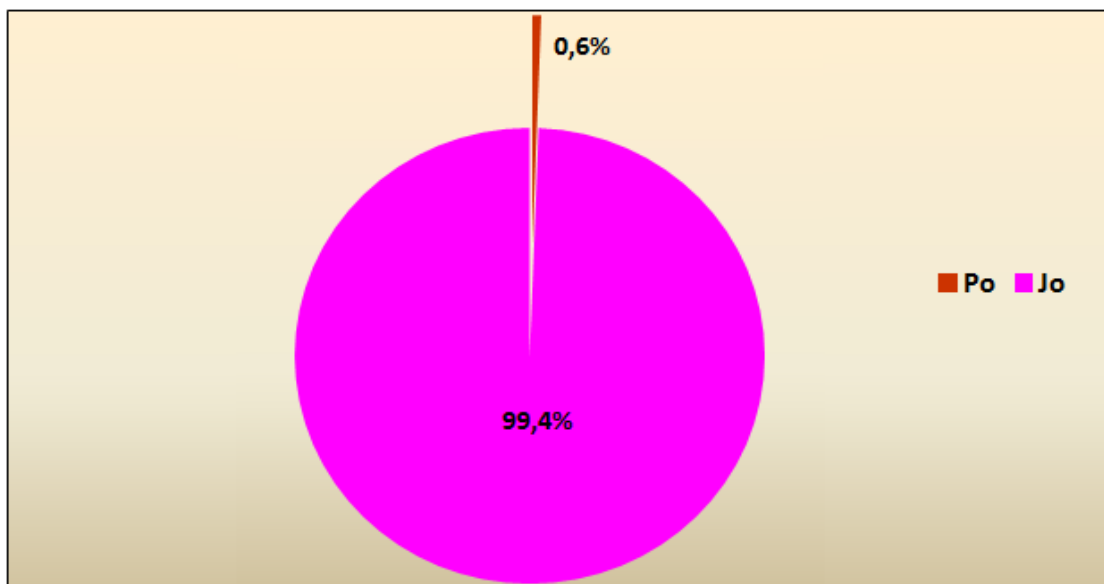
Në rastin e medikamentit Kortizon, pothuajse 2.3% e femrave pjesëmarrëse në studim raportuan që e kishin përdorur këtë medikament.

Grafiku 44. Përdorimi i Kortizon-it në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



Vetëm 0.6% e subjekteve pjesëmarrës në studim, raportuan se i ishin nënshtruar mjekimit kimioterapeutik (Grafiku 45).

Grafiku 45. Përdorimi i kimioterapisë në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



Nga ana tjetër, 0.9% e femrave pjesëmarrëse në studim i ishin nënshtruar trajtimit me radioterapi.

Grafiku 46. Përdorimi i radioterapisë në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor

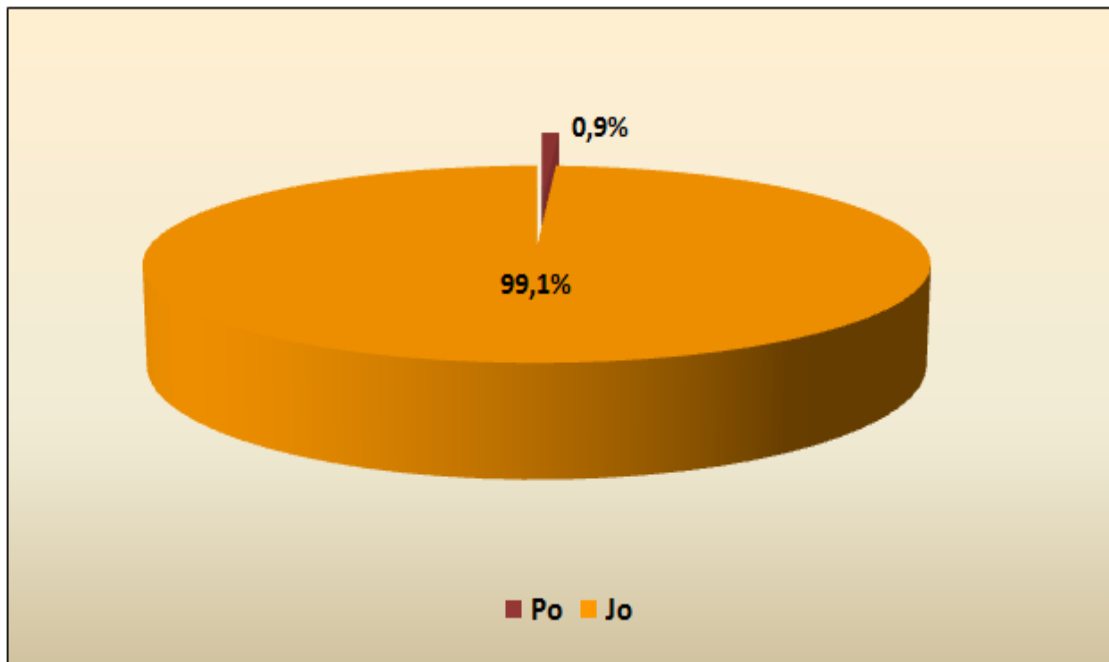


Tabela 6 paraqet shpërndarjen e sëmundjeve shoqëruese në kampionin e grave të përfshira në këtë studim. Sëmundja Paget ishte e pranishme vetëm tek një grua. Sëmundja kronike e heparit rezultoi e pranishme në 16 ose (0.7%) të grave. Hiperparatiroidizmi primar dhe sindromi Cushing ishin secili i pranishëm në 3 ose (0.1%) të femrave të kampionit të studimit. Nga ana tjetër, insuficienca renale kronike ishte e pranishme në 22 ose (1.0%) të grave të përfshira në këtë studim.

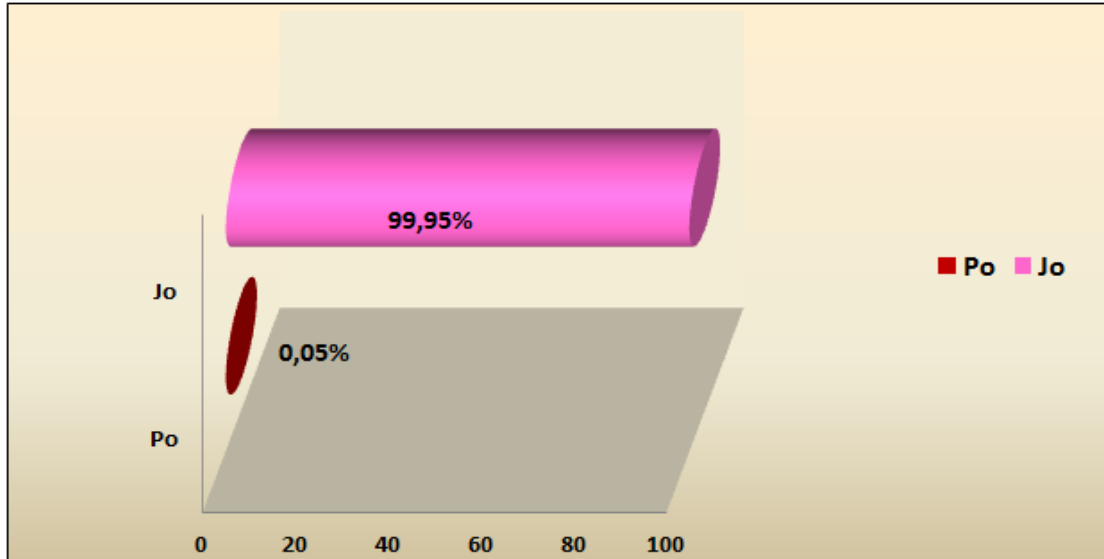
Tabela 6. Sëmundjet shoqëruese tek kampioni i femrave përdoruese të shërbimit reumatologjik në kujdesin shëndetësor parësor në Tiranë gjatë periudhës 2012-2013

Sëmundja/gjendja shëndetësore	Numri	Përqindja
Sëmundja Paget:		
Po	1	0.05
Jo	2197	99.95
<i>Totali</i>	<i>2198</i>	<i>100.0</i>
Sëmundje kronike të heparit:		
Po	16	0.7
Jo	2182	99.3
Hiperparatiroidizmi primar:		
Po	3	0.1
Jo	2195	99.9
Sindroma Cushing:		
Po	3	0.1
Jo	2195	99.9
Insuficienca Renale Kronike:		
Po	22	1.0

Jo	2176	99.9
----	------	------

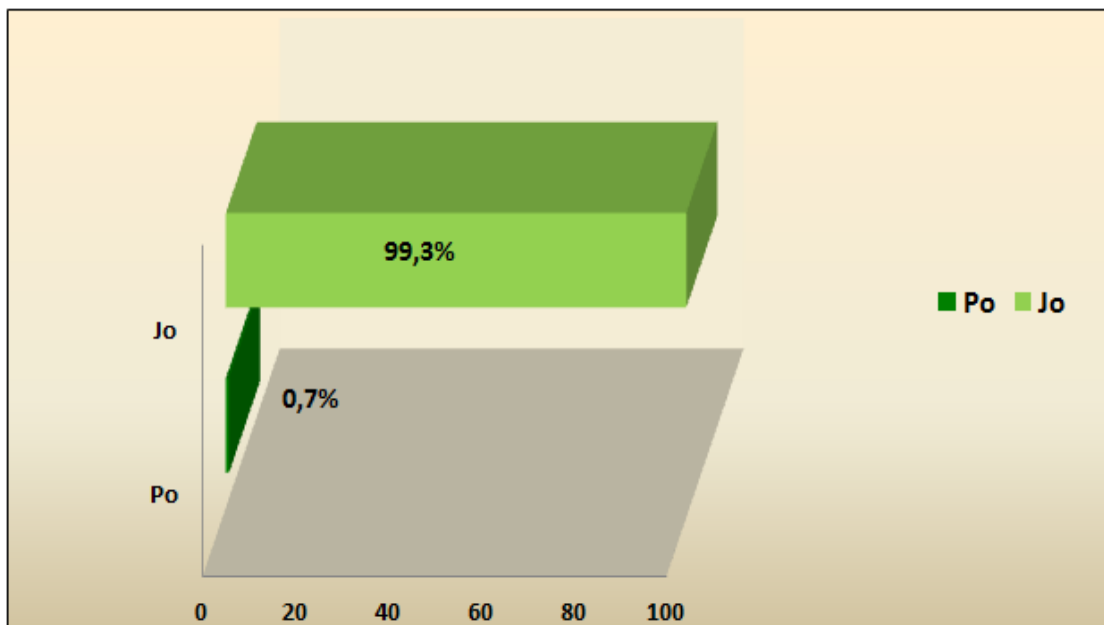
Grafiku i mëposhtëm evidenton që sëmundja paget ishte e pranishme në vetëm 0.05% femrave pjesëmarrëse në studim (Grafiku 47).

Grafiku 47. Sëmundja Paget në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



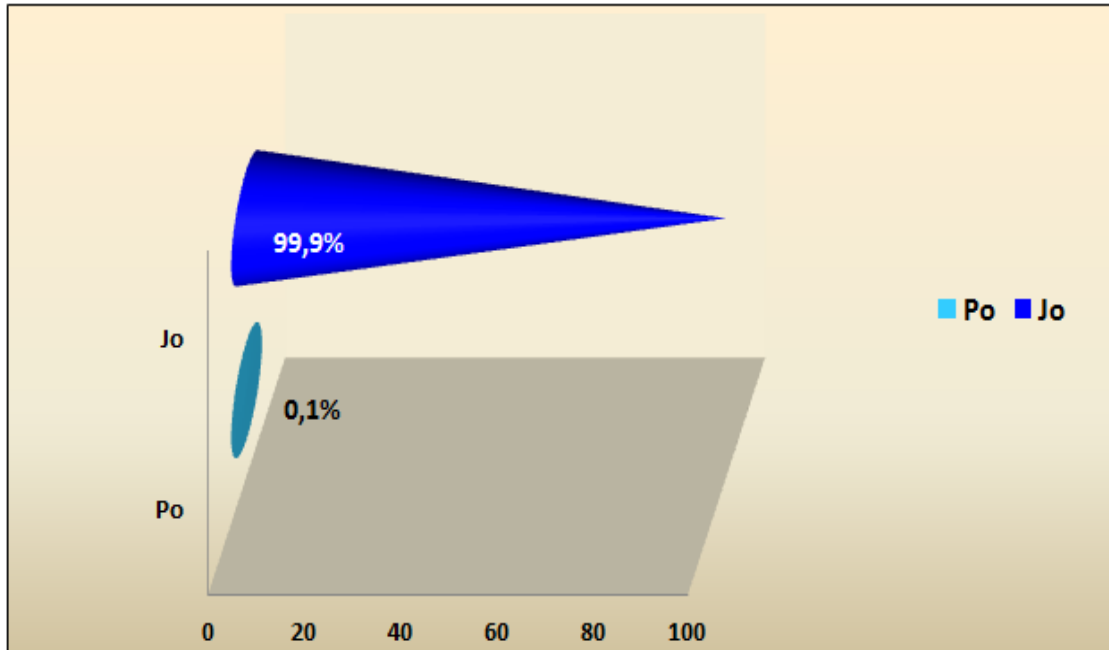
Rreth 0.7% e femrave pjesëmarrëse në studim raportuan të kishin sëmundje kronike të heparit bashkëshoqëruese të artririt reumatoid (Grafiku 48).

Grafiku 48. Sëmundja kronike e heparit në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



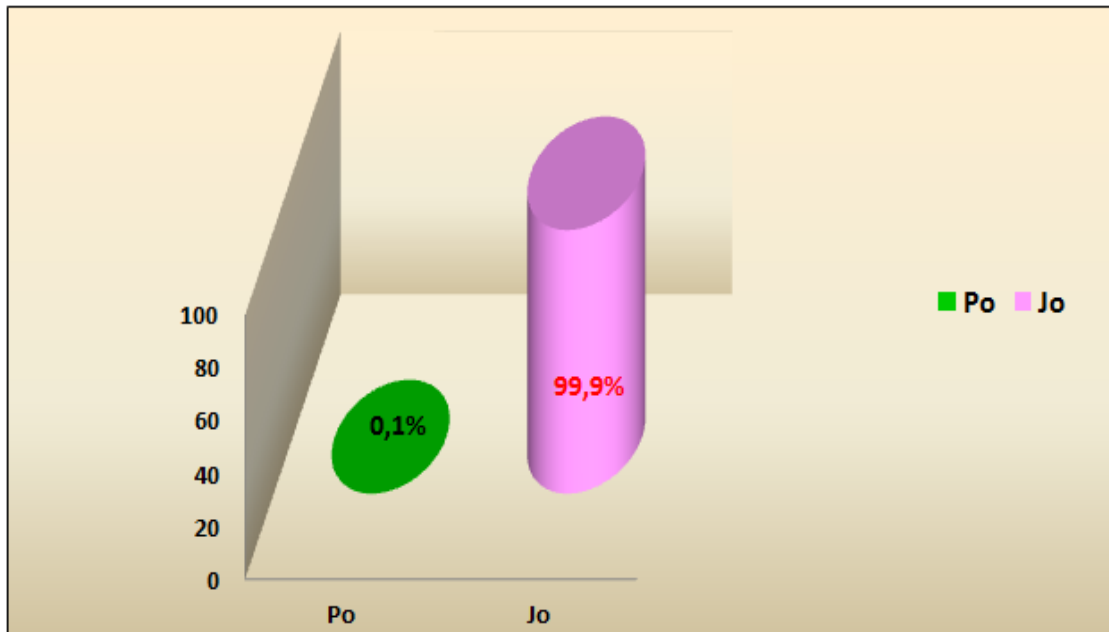
Në grafikun 49 paraqitet komorbiditeti i artririt reumatoid me hiperparatiroidizmin primar, i cili ishte prezent vetëm në 0.1% të femrave pjesëmarrëse në studim.

Grafiku 49. Hiperparatiroidizmi primarnë kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



Sindroma Cushing, si gjendje bashkëshoqëruese e artritis reumatoid rezultoi vetëm në 0.1% të femrave të cilat u përfshinë në studim (Grafiku 50).

Grafiku 50. Sindroma Cushing në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor



Në grafikun 51 raportohet që insuficenca renale kronike ishte sëmundje bashkëshoqëruese e artritis reumatoid në rreth 0.1% të femrave pjesëmarrëse në këtë studim.

Grafiku 51. Insuficenca renale kronike në kampionin përfaqësues të femrave përdoruese të shërbimit të kujdesit shëndetësor parësor

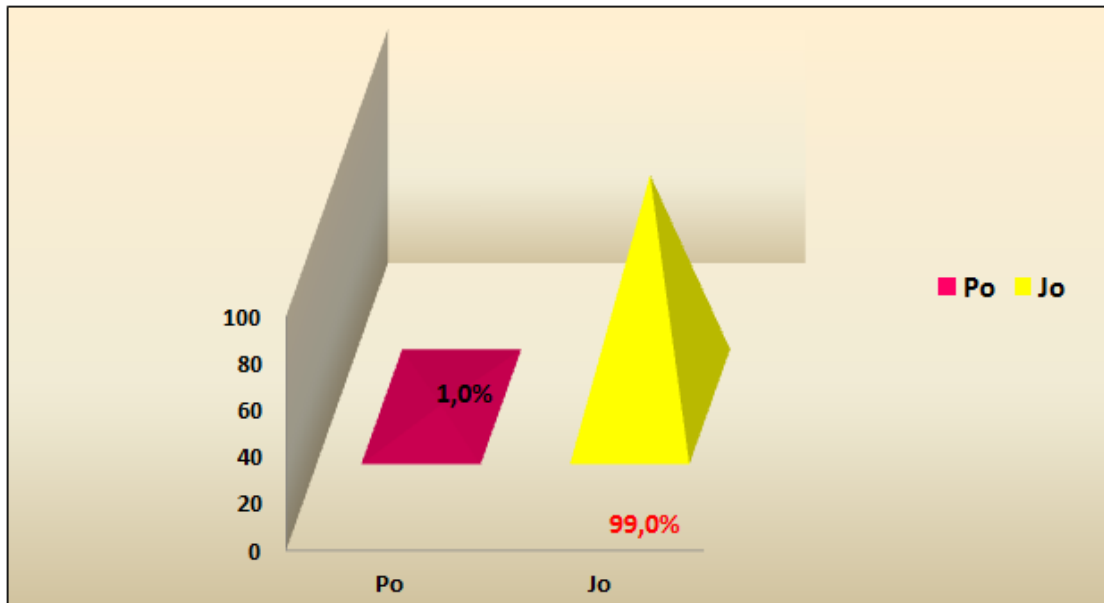


Tabela 7, paraqet lidhjen mes përdorimit të medikamenteve dhe gjendjeve reumatologjike (densitetit mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid). Në modelin bruto (të paaxhustuar; modeli 1), përdorimi i medikamenteve ishte i lidhur ngushtë me gjendjet reumatologjike (OR=3.28, 95% CI=2.19-4.12, P <0.001). Në modelin e axhustuar për moshë (modeli 2), kjo lidhje dobësohet disi (OR=2.61, 95% CI=1.91-3.14, P<0.001). Pas axhustimit të mëtejshëm për karakteristikat e tjera social-demografike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit; modeli 3) vihet re vetëm pak zbehje e fuqisë së lidhjes (OR=2.43, 95% CI=1.84-2.93, P=0.001). Në modelin multivariabël të axhustuar (pas kontrollit për të gjithë karakteristikat demografike, social-ekonomike, si dhe për praninë e sëmundjeve/gjendjeve të tjera), u raportua të kishte akoma evidencë të një lidhje (shoqërimi) pozitiv sinjifikant nga ana statistikore midis përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (OR=1.87, 95% CI=1.21-2.74, P=0.002; modeli 4).

Tabela 7. Lidhja (shoqërimi) i përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (densitet mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid) sipas regresionit logjistik binar

Modeli	OR	95%CI	P
Modeli 1*:			
Pa artrit	1.00	referencë	<0.001
Me artrit	3.28	2.19-4.12	
Modeli 2†:			
Pa artrit	1.00	referencë	<0.001
Me artrit	2.61	1.91-3.14	
Modeli 3‡:			

Pa artrit	1.00	referencë	0.001
Me artrit	2.43	1.84-2.93	
Modeli 4[¶]:			
Pa artrit	1.00	referencë	0.002
Me artrit	1.87	1.21-2.74	

* Modeli 1: raporti i gjasave bruto (OR: përdorimi medikamenteve vs. mospërdorim i medikamenteve), intervali i besimit 95% (95%CI) dhe vlera e P-së nga regresioni logjistik binar.

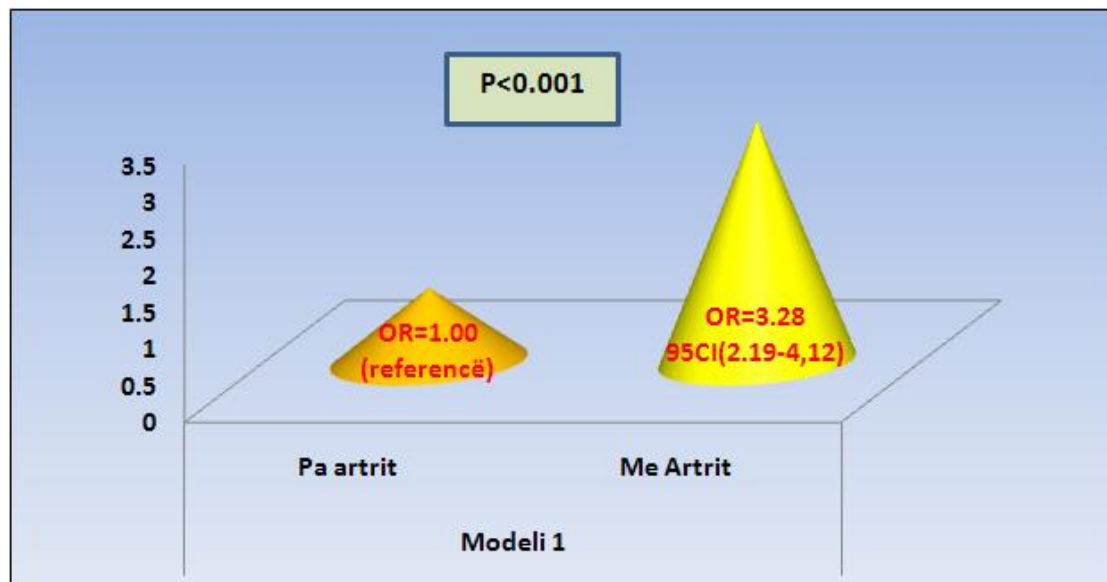
† Modeli 2: i axhustuar për moshë.

‡ Modeli 3: i axhustuar edhe për karakteristikat demografike dhe social-ekonomike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit).

¶ Modeli 4: i axhustuar gjithashtu për prezencën e sëmundjeve/gjendjeve të tjera (së paku një vs. asnjë).

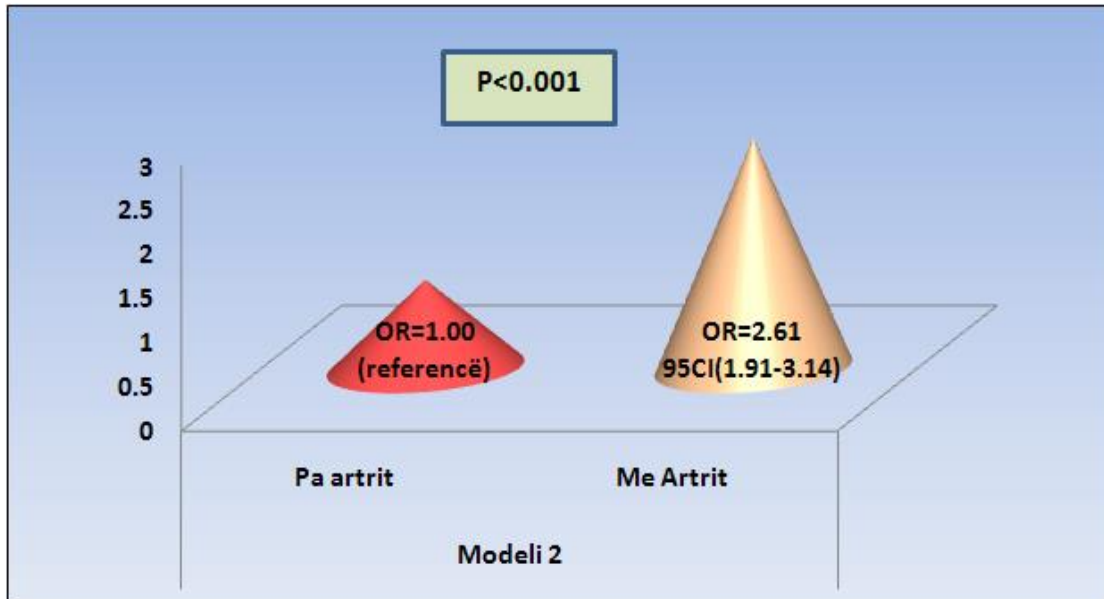
Grafiku më poshtë paraqet modelin 1,bruto (të paaxhustuar për asnjë ndryshor), ku rezultoi që përdorimi i medikamenteve ishte shumë i lidhur me gjendjet reumatologjike ($P<0.001$).

Grafiku 52.Modeli 1, lidhja (shoqërimi) i përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (densitet mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid)



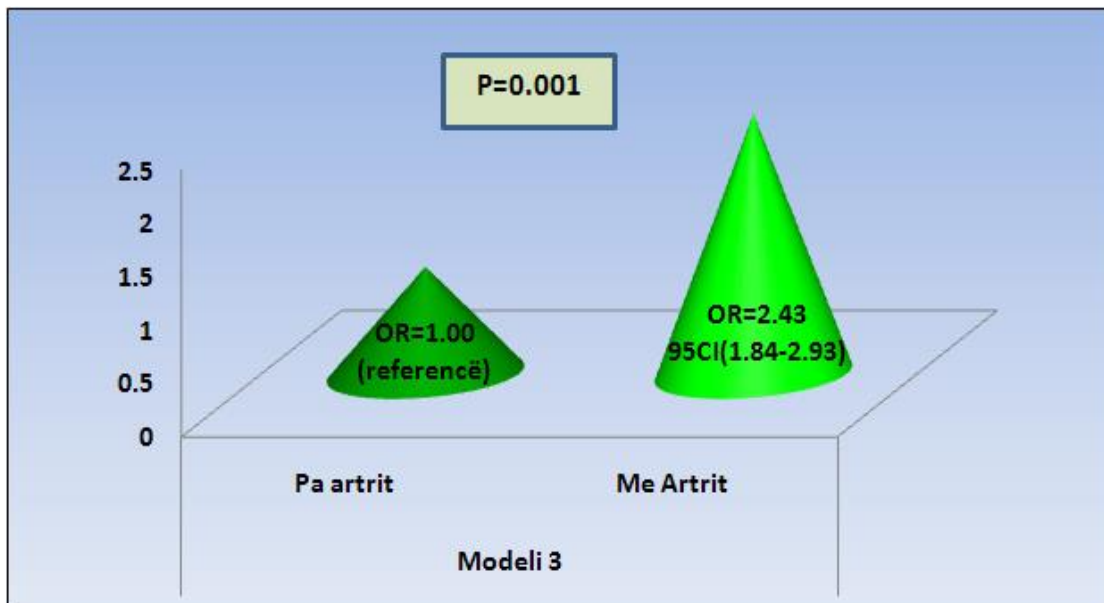
Përdorimi i medikamenteve dhe lidhja me gjendjet reumatologjike pas axhustimit për moshë (Grafiku 53) rezulton pozitive dhe shumë sinjifikante nga ana statistikore ($P<0.001$).

Grafiku 53. Modeli 2, lidhja (shoqërimi) i përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (densitet mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid)



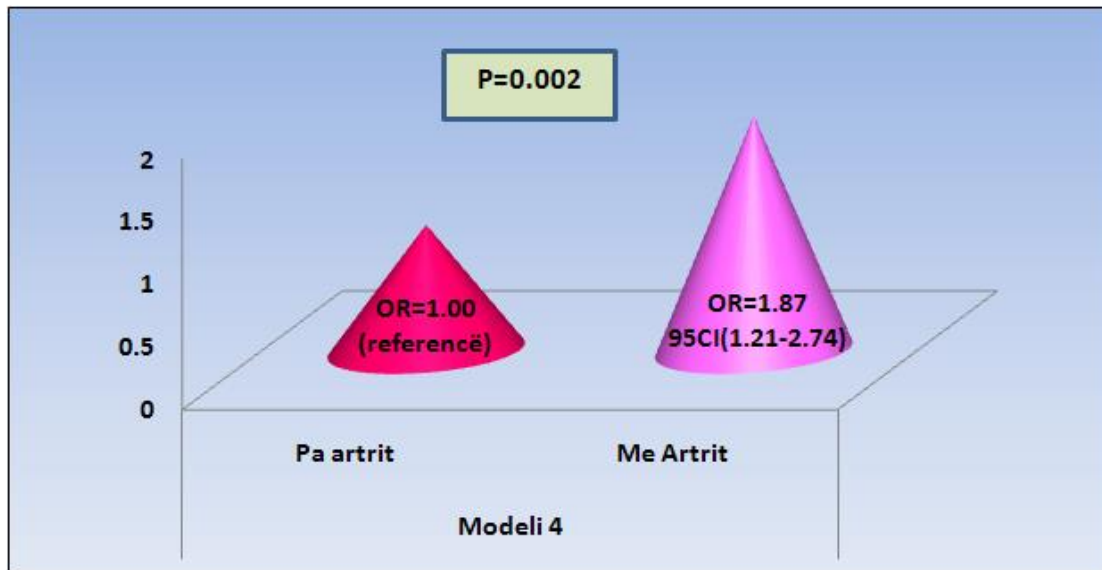
Në modelin 3 (Grafiku 54), pas axhustimit për karakteristikat e tjera social-demografike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit; modeli 3) megjithëse evidentohet një dobësim i lehtë i lidhjes, kemi sinjifikancë statistikore rë rëndësishme ($P=0.001$).

Grafiku 54. Modeli 3, lidhja (shoqërimi) i përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (densitet mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid)



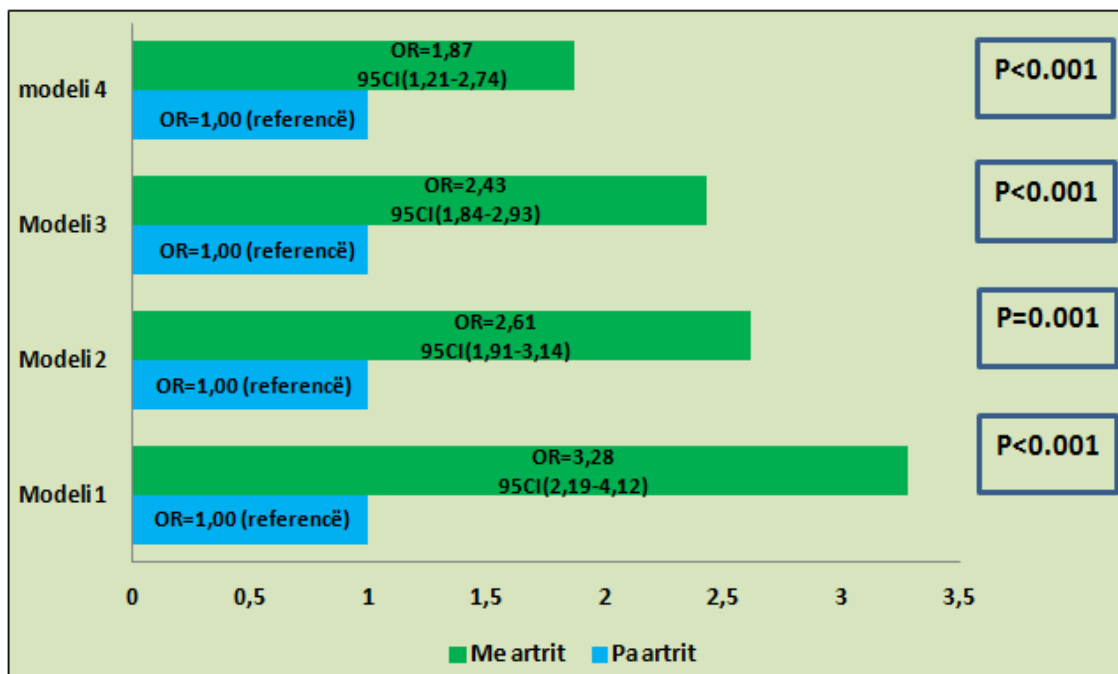
Bazuar në modelin multivariabël të axhustuar për të gjithëndryshoret (Grafiku 55), u raportua të kishte lidhje sinjifikante statistikore mes përdorimit të medikamenteve dhe gjendjeve reumatologjike ($P=0.002$).

Grafiku 55. Modeli 4, lidhja (shoqërimi) i përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (densitet mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid)



Grafiku 56 paraqet të gjithë modelet e përdorura për vlerësimin e lidhjes midis përdorimit të medikamenteve dhe gjendjeve reumatologjike të pranishme tek femrat pjesëmarrëse në studim.

Grafiku 56. Lidhja (shoqërimi) i përdorimit të medikamenteve me gjendjet reumatologjike (densitet mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid) sipas të gjithë modeleve statistikore



5. Diskutimi

5.1. Përmbledhje e Gjetjeve Kryesore të Studimit

Studimi ynë gjeneroi të dhëna mjaft interesante përsa i përket nivelit të densitetit mineral kockor tek pacientet që janë prekur nga sëmundja e artritet reumatoid. Në këtë kampion prej 2198 femrash, përdoruese të kujdesit shëndetësor parësor në Tiranë, prevalenca e osteopenisë dhe/ose osteoporozës rezultoi në rreth 36.5% (N=803), ndërsa prevalenca e artritet reumatoid u raportua 19.9% (N=437). Në përgjithësi, 298 ose (13.6%) e femrave pjesëmarrëse në studim ishin pjesë e grup-moshës ≤50 vjeç, krahasuar me 1900 ose (86.4%) të femrave të grup-moshës >50 vjeç. Në tërësi, 452 femra ose (20.6%) rezultuan të ishin të papuna, ndërsa 81.6% e tyre ishin të martuara në momentin e kryerjes së studimit. Nga ana tjetër, 16.6% e femrave raportuan nivel të ulët edukimi, krahasuar me 37.4% të tyre që kishte nivel të lartë edukimi. Në bazë të të dhënave të studimit tonë rezultoi që, prevalenca e duhanpirjes aktuale në këtë kampion studimi ishte rreth 11.4%, ndërsa prevalenca e konsumit të alkoolit ishte mjaft e ulët, vetëm 4.2%. Rreth 65% e grave raportuan të konsumonin kafe, ndërsa 45% e tyre raportuan që konsumojnë çaj. Së fundi, prevalenca e mbipeshës (BMI: 25-29,9) ishte rreth 30%, ndërsa prevalenca e obezitetit (BMI≥30) ishte 26%.

Prevalenca e artritet reumatoid ishte dukshëm më e lartë tek gratë me densitet mineral kockor të ulët, në krahasim me homologët e tyre me densitet mineral normal të kockave, 24.0% kundrejt 17.5%, respektivisht, $P < 0.001$.

Në vazhdim, bazuar në analizimin e mëtejshëm statistikor mbi korrelacionin mes densitetit mineral kockor dhe artritet reumatoid, rezultoi që densitet i ulët mineral kockor ishte i lidhur pozitivisht me artritin reumatoid (OR=1.49, 95% CI=1.21-1.85) sipas modelit bruto, të paaxhustuar për asnjë ndryshor të përfshirë në studim. Gjithashtu nga modeli i axhustuar për moshë, kjo lidhje midis densitetit mineral kockor dhe artritet reumatoid, u dobësua (OR=1.32, 95% CI=1,06-1,65), ndërkohë që pas axhustimit të mëtejshëm në bazë të karakteristikave të tjera social-demografike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit) nuk u ndikua më tej lidhja mes densitetit mineral kockor dhe AR (OR=1.31, 95% CI=1,05-1,65). Në analizën e thelluar pas axhustimit multivariabël për të gjithë ndryshorët (karakteristikat demografike, social-ekonomike dhe faktorëve të stilit të jetesës/sjelljes), persistoi lidhja (shoqërimi) pozitiv midis densitetit mineral kockor të ulët dhe artritet reumatoid (OR=1.34, 95% CI=1,07-1,68).

Nga të dhënat e studimit tonë, rezultoi që përqindja e individëve të moshuar (mbi 50 vjeç) ishte më e lartë midis femrave me artrit reumatoid në krahasim me homologet e tyre pa këtë sëmundje (91% vs. 85%, respektivisht, $P < 0.001$). Përqindja e nivelit të ulët të edukimit rezultoi më e përhapur në femrat me artrit reumatoid se sa në ato pa

artrit reumatoid (20% vs 16%, respektivisht, $P=0.021$). Nga ana tjetër, nuk u raportua diferencë sinjifikante lidhur me statusin martesor ose gjendjen e punësimit midis dy grupeve të femrave të përfshira në studim. Për sa i përket faktorëve të stilit të jetesës/sjelljes, prevalenca e duhanpirjes dhe konsumit të alkoolit ishte dukshëm më e lartë tek femrat me artrit reumatoid, krahasuar me femrat pa artrit reumatoid (për duhanpirjen: 15% vs 11%, respektivisht, $P=0.021$, ndërsa për konsumin e alkoolit: 7% vs. 4%, respektivisht, $P=0.01$). Në mënyrë të ngjashme, prevalenca e konsumit të kafesë ishte më e lartë tek femrat me artrit reumatoid, por kjo gjetje nuk ishte statistikisht sinjifikante. Prevalenca e konsumit të çajit të ishte e njëjtë në të dy grupet e përfshira në studim. Nga ana tjetër, prevalenca e mbipeshës dhe obezitetit ishin dukshëm më e lartë tek gratë me artrit reumatoid krahasuar me ato pa këtë sëmundje kronike (për mbipeshën: 35% vs 29%, respektivisht, ndërsa për obezitetin: 30% vs 25%, respektivisht, vlera e përgjithshme e $P < 0.001$).

Përsa i përket lidhjes (shoqërimit) të artritit reumatoid me karakteristikat demografike dhe social-ekonomike, dhe faktorët e stilit të jetesës/sjelljes, u evidentua shoqërim pozitiv midis artritit reumatoid me moshën e avancuar (OR=1.9, 95% CI=1,3-2,7), nivelin e ulët të edukimit (OR=1.4, 95% CI=1,1-1,8), duhanpirjen (OR=1.5, 95% CI=1,1-2,0), konsumin e alkoolit (OR=2.0, 95% CI=1,3-3,1) dhe mbipeshën e obezitetin (OR= 1.5, 95% CI=1.2-2.0 dhe OR=1.6 , 95% CI=1,3-2,3, respektivisht).

Nga ana tjetër, u evidentua lidhje e dobët në kufinjtë e sinjifikancës statistikore me konsumin e kafesë (OR=1.2, 95% CI=1,0-1,5), por nuk evidentohet lidhje sinjifikante statistikore me punësimin, statusin martesor, ose konsumin e çajit.

Nga modeli statistikor multivariabël i axhustuar për të gjithë ndryshorët njëkohësisht, artriti reumatoid rezultoi i lidhur pozitivisht dhe në mënyrë sinjifikante statistikore me moshën e avancuar (OR=1.8, 95% CI=1.3-2.6), nivelin e ulët të edukimit (OR=1.4, 95% CI=1,1-1,9), duhanpirjen (OR=1.5, 95% CI=1,1-2,0), konsumin e alkoolit (OR =1.9, 95% CI=1,2-3,1) dhe mbipeshën e obezitetin (OR=1.5, 95% CI=1.2-2.0 dhe OR=1.6, 95% CI=1.2-2.0, respektivisht).

Nga studimi ynë, rezultoi 6.2% e femrave kishin marrë trajtim me medikamente kundër diabetit. Përdorimi i medikamenteve kundër hipertiroidizmit u raportua nga 8.4% e femrave, përdorimi i Levotiroxinës (hormoni i tiroides) u raportua nga 2.6% e femrave të përfshira në këtë studim. Diuretikët janë përdorur nga 1.2% e femrave pjesëmarrëse në studim.

Në studimin tonë, prevalenca e përdorimit të vitaminës D rezultoi në 8.3% të pjesëmarrësve në studim, ndërsa prevalenca e përdorimit të kalciumit ishte 12.1%. Në tërësi, medikamentet kundër osteoporozës janë përdorur nga 2.1% e femrave. Megjithatë, përdorimi i medikamentit Bonviva (një medikament special kundër osteoporozës) është raportuar vetëm nga një grua. Në vazhdim, Fosamax është përdorur nga 0.5% e femrave, ashtu siç u raportua edhe mbi përdorimin e medikamentit Osteofos nga 0.5% prej tyre. Prevalenca e përdorimit të kortizonit ishte 2.3%. Në vazhdim, 13 (0.6%) e grave i ishin nënshtruar mjekimit me kimioterapi, ndërsa 20% (0.9%) prej tyre rezultoi të shtin trajtuar me radioterapi.

Lidhur me praninë e sëmundjeve shoqëruese në kampionin e grave të përfshira në këtë studim, rezultoi që sëmundja Paget ishte e pranishme vetëm në 0.05% të pjesëmarrësve në studim. Sëmundja kronike e heparit rezultoi e pranishme në 0.7% të grave. Hiperparatiroidizmi primar dhe sindromi Cushing ishin secili i pranishëm në 0.1% të femrave të kampionit të studimit. Nga ana tjetër, insuficienca renale kronike ishte e pranishme në 1.0% të grave të përfshira në këtë studim.

Nëpërfundim u raportuan të dhëna mbi lidhjen mes përdorimit të medikamenteve dhe gjendjeve reumatologjike (densitetit mineral kockor të ulët dhe/ose artrit reumatoid). Sipas modelit bruto, përdorimi i medikamenteve ishte i lidhur ngushtë me gjendjet reumatologjike (OR=3.28, 95% CI=2.19-4.12, P <0.001). Pas axhustimit për moshë, kjo lidhjeu dobësua disi (OR=2.61, 95% CI=1.91-3.14, P<0.001). Gjithashtu edhe pas axhustimit për karakteristikat e tjera social-demografike (statusi martesor, statusi i punësimit dhe niveli i edukimit) u raportua një dobësim i fuqisë së lidhjes (P=0.001). Ndërsa nga modeli multivariabël i axhustuar (pas kontrollit për të gjithë karakteristikat demografike, social-ekonomike, si dhe për praninë e sëmundjeve/gjendjeve të tjera), u raportua të kishte evidencë të një lidhje (shoqërimi) pozitiv sinjifikant nga ana statistikore midis përdorimit të medikamenteve të gjendjeve reumatologjike (P=0.002).

5.2. Krahasimi i Rezultateve me Raportimet e Literaturës

Osteoporozë dhe fragjiliteti i lidhur me frakturat janë një nga komplikacionet më të zakonshme që evidentohet në pacientët me artrit reumatoid dhe që në mënyrë dramatike ndikojnë në cilësinë e jetës së këtyre pacientëve (115). Në një studim klinik mbi vlerësimin e ndryshimeve të densitetit mineral kockor (BMD) në pacientët me artrit reumatoid, si dhe efekti i inflamacionit, mobilitetit, dhe medikamenteve, kryesisht steroidet dhe medikamentet antireumatizmale modifikues të sëmundjes (DMARDS) në këto ndryshime u raportuan rezultate të cilat mbështesin lidhjen mes artritit reumatoid dhe osteoporozës, ku 13.3% të pacientëve me AR kishin osteoporozë, 50% kishin osteopeni, dhe 36.7% kishin BMD normale, ndërsa në studimin tonë u raportua 36.5% me osteoporozë dhe/ose osteopeni. Në këtë studim vetëm dy kontrole (10%) kishin osteopeni, dhe 18 subjekte të grupit të kontrollit (90%) kishin BMD normal. Këto rezultate janë në përputhje me ato të studimit të udhëhequr nga mjeku Markë et al (12) të cilët raportuan se pacientët me artrit reumatoid kanë një rrezik më të lartë për të shfaqur densitet mineral kockor të ulët krahasuar me individët në moshë normale dhe sipas gjinisë (rreziku më i shprehur tek femrat). Në mënyrë të ngjashme, një studim i raportuar nga klinikisti Kim (116), evidentoi një rrezik në rritje të frakturave osteoporotike në pacientët me artrit reumatoid në të gjitha grupmoshat, duke marrë parasysh gjininë, dhe në lokalizime të ndryshme anatomike krahasuar me individët pa artrit reumatoid. Në të kundërt, autori Curtis (117), raportoi që përqindja e pacientëve me artrit reumatoid që plotësuan

kriteret e klasifikimit për osteoporozën ishte vetëm 4%, dhe Yoon (118), raportoi se 52% e pacientëve të tyre me artrit reumatoid kishte osteoporozë dhe 39% u klasifikuan me osteopeni. Përveç kësaj, në studimin tonë kemi evidentuar se osteoporoza në pacientët me artrit reumatoid ishte më shumë e zakonshme në pacientet duhanpirëse, me diferencë statistikisht sinjifikante ($P=0.021$), dhe kjo gjetje ishte në përputhje me atë të studiuesit Lorentzon (119), i cili evidentoi se duhanpirësit kishin densitet mineral kockor (BMD) dukshëm më të ulët krahasuar me individët që nuk konsumojnë duhan.

Studime të mëparshme kanë ndihmuar që të zbulohet shkalla e osteoporozës dhe e ndryshimeve në densitetin mineral kockor në pacientët me AR. Shfaqja e osteoporozës në këto studime varion 15-30% në nivel të përgjithshëm trupor (120,121). Haugeberg raportoi në mënyrë elegante mbi një rritje pothuajse dyfish të osteoporozës tek femrat me artrit reumatoid dhe densitet mineral kockor të ulët gjithashtu dy herë më të shprehur tek meshkujt me artrit reumatoid, në krahasim me pacientët pa sëmundjen e artritit reumatoid, në një studim të bazuar në popullatë (121,122). Studime të shumta epidemiologjike kanë hetuar lidhjen mes karakteristikave demografike dhe ndryshoreve të lidhur me sëmundjen nga njëra anë, dhe densitetit mineral kockor nga ana tjetër, në pacientët me artrit reumatoid. Këto studime janë përpjekur për të identifikuar pacientët në rrezik të lartë për osteoporozë (123,124). Studimet të cilat kanë studiuar ndryshorët që lidhen me densitetin mineral kockor (125), raportuan në disa raste inkonsistencë, e cila mund të jetë shkaktuar nga ndryshimet në aspektet metodologjike, të tilla si madhësia e kampionit dhe përzgjedhja e pacientëve.

Për më tepër, ndërveprimi kompleks ndërmjet inflamacionit, imobilitetit, dhe përdorimit të kortikosteroidëve mund të kontribuojë në inkonsistencën e përmendur më lart.

Kohëzgjatja e sëmundjes dhe vetë aktiviteti i sëmundjes janë faktorë kërcënues mbi reduktimin e masës kockore dhe të denditetit mineral kockor, dhe vazhdon të spekulohet që reduktimi i densitetit mineral kockor në pacientët me artrit reumatoid ndodh në fazat e hershme të sëmundjes (126). Në studimet kros-seksionale fokusi kryesor ka qenë dhe është tek ndryshimet në densitetin mineral kockor tek pacientët me artrit reumatoid. Në përgjithësi, pacientët me artrit reumatoid, femra dhe meshkuj, duket se kanë vlera më të ulëta të densitetit mineral kockor, sidomos në kolonën vertebrale dhe në kockat e baçinit, krahasuar me kontrollet (127). Laan dhe bashkëpunëtorët etij (126) në një studim longitudinal të randomizuar ndoqën 40 pacientë me artrit reumatoid që morën trajtim me glukokortikoide (GC) ose placebo për 44 javë. Doza totale e glukokortikoidëve (GC) ishte 1050 mg prednizon në marrje mesatare 7.5 mg në ditë, e cila u administrua me cikle për rreth 12-20 javë. Të gjithë pacientët u trajtuan me aurothioglukozë 50 mg në javë. Pacientët e trajtuar me medikamente glukokortikoide, pësuan reduktim mesatar trabekular të densitetit mineral kockor me 8.2%, ndërsa kontrollet fituan 1.3% në 20 javë të follow-up-it. Pacientët fituan rreth 5.3% të densitetit mineral kockor lumbar pas ndërprerjes së trajtimit me glukokortikoide, por grupi me placebo humbi mesatarisht 1.5% të

densitetit mineral kockor midis javëve 20-44. Densiteti mineral kockor i matur me tomografinë e kompjuterizuar sasiore me dual-energji. Studiuesi Hall dhe bashkëpunëtorët e tij udhëhoqën një studim të randomizuar tek femrat në periudhën postmenopauzë me artrit reumatoidku i administruan estradiol transdermal në mënyrë të përditshme ose shtesa me kalcium 400 mg në ditë për 2 vjet dhe rreth 21% e pacientëve u mjekuan me kortikosteroide. Një total prej 147 pacientësh (84 pacientë në grupin e trajtimit me shtesa të kalciumit dhe 63 pacientë në grupin me terapi zëvendësuese hormonale (HRT) përfundoi studimin. Densiteti mineral kockor mesatar lumbar ishte rritur me 2.2% pas 2 vjet trajtimi dhe densiteti mineral kockor mesatar i femurit proximal u reduktua me 0.41% në grupin me terapi zëvendësuese hormonale (HRT). Nga ana tjetër, densiteti mineral kockor mesatar lumbar u reduktua me 1.19% dhe densiteti mineral kockor mesatar i femurit proximal u reduktua me 0.56% në grupin e trajtuar me shtesë kalciumi. Diferencat midis grupeve të trajtimit statistikiqisht sinjifikante për kolonën vertebrale. Densiteti mineral kockor u mat me absorptiometri DXA Hologic QDR 1000/W. Koeficienti i variacionit për matjet in-vivo ishte 0.9% për kolonën vertebrale dhe 1.5% për femurin proksimal.

Në një studim kohort të randomizuar trevjeçar, të kontrolluar për placebo, mbi studimin e efekteve të kalciumit 1000 mg dhe vitaminës D 500 IU si shtesa të përditshme, në densitetin mineral kockor, Buckley dhe kolegët (128) ndoqën 95 nga 133 pacientët me artrit reumatoid duke përdorur gjithashtu metotrexat (MTX) në 68 pacientë dhe pa përdorur metotrexat në 27 pacientë të tjerë. Gjashtëdhjetë e katër nga 74 gratë në studimishin në periudhën postmenopauzë dhe 16% e tyre ishin nën terapi zëvendësuese hormonale. Në studim kishte 71 subjekte përdorues të glukokortikoidëve dhe doza ditore e prednizonit ishte midis 3.7-6.2 mg gjatë folloë-up-it. Ndryshimi i densitetit të masës kockore ishte i ngjashëm në pacientët e trajtuar me MTX dhe pacientët që nuk ishin trajtuar me MTX. Densiteti mineral kockor u reduktua me 2% në kolonën vertebrale dhe u rrit me 0.85% në qafën e femurit. Megjithatë, midis atyre 28 pacientëve që u trajtuan në mënyrë të përditshme me 5 mg ose më shumë prednizon, përdoruesit e metrotexatit humbën në mënyrë sinjifikante më shumë densitet mineral kockor në kolonën vertebrale (-8,08%) përgjatë 3 viteve, krahasuar me jo përdoruesit e metrotexatit. Densiteti mineral kockor u mat me absorptiometri Lunar DPX. Koeficienti i variancës në matjet e densitetit mineral kockor ishte 1.2% për kolonën vertebrale antero-posteriore dhe 2.2% për qafën e femurit.

Një studim tjetëri ndau 81 pacientët me artrit reumatoid aktiv në mënyrë të randomizuar për tu mjekuar me prednizon 10 mg ose me placebo dhe i ndoqi ata për 2 vjet rresht. Në fund të studimit nuk u evidentuan ndryshime sinjifikante në densitetin mineral kockor të kolonës vertebrale dhe të qafës së femurit në asnjë grup gjatë studimit. Tengstrand dhe bashkëpunëtorët e tij (129) shpërndanë 58 pacientë me artrit reumatoid në mënyrë të randomizuar për tu trajtuar me 5-7,5 mg prednizonon çdo ditë për të paktën 2 vjet . Njëmbëdhjetë pacientë ndaluan trajtimin me glukokortikoidë brenda 1 viti. Z-score mesatar i tyre pësoi rritje në mënyrë të konsiderueshme nga 0.50 në kolonën vertebrale dhe nga 0.40 në qafën e femurit në dy

vjet. Ata pacientë të cilët nuk vazhduan trajtim me glukokortikoide fituan 0.08 të densitetit mineral kockor në kolonën vertebrale dhe humbën 0.08 densitet mineral kockor në qafën e femurit. Tek pacientët e përzgjedhur për të vazhduar trajtimin me glukokortikoide kishte një rritje statistikisht sinjifikanteme 0.35 në Z-score të densitetit mineral kockor të vertebrave lumbare, përkundër një rritje jo sinjifikante 0.02 Z-score të densitetit mineral kockor në qafën e femurit. Matjet e densitetit mineral kockor(BMD)u kryen me anë të teknikës Lunar DEXA.

Haugeberg (130) në një studim të randomizuar të kontrolluar për placebo, ndoqi në dinamikë pacientët me artritis reumatoid aktive të hershëm (N=20) për 12 muaj. Pacientët u trajtuan me infliximab + metotrexat ose placebo + metotrexat. Trajtimi me glukokortikoide u lejua pas 14 javësh nga fillimi i studimit. Humbja mesatare e densitetit mineral kockor ishte 1.26% në vertebrat lumbare dhe 1.83% në qafën e femurit pas 54 javësh. Koeficienti i variancës in-vivo ishte 2.33% për vertebrat lumbare dhe 2.75% për qafën e femurit. Aktualisht studime kohort me kohëzgjatje të sëmundjes të paktën për një periudhë 10 vjeçare janë shumë të pakta, për të kryer edhe vlerësimin më të saktë në lidhje në ndryshimet përkatëse në densitetin mineral kockor të këtyre pacientëve të cilët vuajnë nga artritis reumatoid.

Ndërkohë duhet theksuar që për të rritur akoma më shumë sensitivitetin e dhe specificitetin e identifikimit të densitetit mineral kockor jo vetëm në popullsinë e shëndetshme por edhe tek popullata e pacientëve, shkencëtarët japonezë kanë propozuar rishikimin e kriterëve diagnostike për osteoporozën primare në vitin 2012. Osteoporoza primare diagnostikohet atëherë kur densiteti mineral kockor është <80% e vlerës mesatare të adultëve të rinj (YAM) me evidencë të fragilitetit për frakturë, ose <70% e (YAM) (131). Megjithëse prania e osteoporozës, e identifikuar me anë të teknikës DEXA, është parashikuesi më i mirë për frakturat evidente në pacientët me artritis reumatoid (132), janë raportuar shumë indekse të riskut për identifikimin e densitetit mineral kockor të ulët. Megjithëse këto indekse kanë sensitivitet substancial në popullsinë e cila nuk është prekur nga artritis reumatoid, ato nuk parashikojnë në mënyrë të kënaqshme densitetin mineral kockor të ulët në artritin reumatoid (133).

Tashmë është evidente në bazë të shumë studimeve epidemiologjike që moshën, gjinia femër, kohëzgjatja e sëmundjes, historia e mëparshme për fraktura vertebrale, dhe densiteti i masës kockore i ulët është i lidhur me një rrezik të shtuar të reduktimit të densitetit mineral kockor në pacientët me artritis reumatoid, dhe sidomos tek pacientët e trajtuar nga preparatet biologjike. Aktualisht ka ende debate substanciale në lidhje me faktorët e rrezikut për osteoporozën tek pacientët me artritis reumatoid. Niveli i eritrosedimentit, rezultati i aktivitetit të sëmundjes (DAS), terapia me kortikosteroide, trajtimi i osteoporozës me medikamente anti-resorptive, edema e artikulacioneve, terapia zëvendësuese hormonale, ashpërsia e sëmundjes, BMI, imobilizimi, dhe kohëzgjatja e sëmundjes janë të gjithë faktorë të implikuar në impaktin e densitetit mineral kockor (134). Kohëzgjatja e sëmundjes dhe aktiviteti i sëmundjes janë konsideruar si faktorët më të rëndësishëm të rrezikut për osteoporozë (135). Edhe pse faktorët e rrezikut që ne përmendëm më sipër, gjenden tek pacientët me artritis reumatoid të trajtuar me kortikosteroide dhe preparate biologjike, këto

faktorë rreziku janë kompatibël me ato të popullsisë së përgjithshme (136). Në disa studime gjithashtu është raportuar se terapia me metilprednizolon, nuk rezulton si faktor rreziku për densitet mineral kockort të ulët. Këto mospërputhje mund të jenë edhe si pasojë e trajtimit me preparate biologjike. Përpara supresionit të aktivitetit të sëmundjes nga preparatet biologjike, humbja e densitetit mineral kockor tashmë ka avancuar. Reduktimi i densitetit mineral kockor është evidentuar shpesh në pacientët me fillim të hershëm të artritis reumatoid dhe ky reduktim raportohet që të ketë filluar gjatë fazës autoimune të artritis reumatoid, shumë kohë përpara se të ndodhë inflamacioni, duke lënë të kuptohet se terapia për trajtimin e osteoporozës duhet të fillojë menjëherë. Kërkime të mëtejshme do të jenë të nevojshme për të përcaktuar nëse këta faktorë mund të përdoren si parashikues në mënyrë prospektive si përcaktues të osteoporozës dhe të frakturave në pacientët me artritis reumatoid (137).

Ashtu siç edhe ndikojnë në aktivitetin e sëmundjes, preparatet biologjike mundet që të parandalojnë reduktimin e densitetit mineral kockor me anë të një efekti të drejtpërdrejtë në metabolizmin e kockave. Tashmë njihet mire se faktori i nekrozës tumorale (TNF α) nxit diferencimin e prekursorëve të osteoklasteve përmes një veprimi sinergjist me faktorin aktivizues nuklear. Metabolizmi i kockave dhe rimodelimi arrijnë që të rregullohen me anë të një ekuilibri midis molekulave të faktorit të nekrozës tumorale, osteoprotegerinës dhe faktorit inhibues të osteoklastogjenezës (138). Këto citokina janë përgjegjëse për disbalancimin mes resorpimit të kockave dhe formimit, në artritis reumatoid, e cila mund të shpjegojë aftësinë e preparateve biologjike jo vetëm për të suprimuar inflamacionin sistematik, por edhe për të parandaluar reduktimin e masës kockore. Megjithatë, duket se nuk ka diferenca sinjifikante në ndryshimin e densitetit mineral kockor në individët që i përgjigjen terapisë me preparate biologjike dhe e kundërta (139).

Rritja e nivelit të reduktimit të masës kockore si në studimet kohort, veçanërisht në pacientët me artritis reumatoid të hershëm. Në pacientët me një kohëzgjatje të sëmundjes për më shumë se 6-12 muaj, ndryshimet e paraqitura në nivelin e reduktimit të densitetit mineral kockor krahasuar me kontrollet normale, kanë qenë jo shumë sinjifikante në përgjithësi (140). Reduktimi i densitetit mineral kockor është veçanërisht i rritur tek pacientët me sëmundje aktive ose me nivel të ulët të aktivitetit fizik. Në studimin e udhëhequr nga Gough, densiteti mineral kockor (BMD) u mat në fillim dhe pas 12 muajsh të studimit në 59 femra paciente me artritis reumatoid të hershëm para trajtimit me kortikosteroide ose medikamente modifikuese të sëmundjes, dhe në 50 kontrolle të kategorisë së njëjtë mbi statusin menopauzal. Reduktimi i densitetit mineral kockor ishte më i madh në pacientët me artritis reumatoid në krahasim me kontrollet. Pacientët me fillim të hershëm të sëmundjes humbën më shumë në mënyrë sinjifikante densitet mineral kockor si në vertebrat lumbare, ashtu edhe baçin. Në studimin e udhëhequr nga Shenstone, BMD u mat dy herë gjatë periudhës 12-mujore të studimit në të 67 pacientët e trajtuar me medikamente josteroidike për artritis reumatoid, me kohëzgjatje të sëmundjes prej më pak se 5 vitesh. Nuk u raportuan ndryshime sinjifikante në densitetin mineral kockor, nga matja fillestare e BMD, midis pacientëve me AR dhe 72 pacientëve të grupit të kontrollit.

Kystudim gjithashtu përfshinte 16 pacientë me një kohëzgjatje të sëmundjes më pak se 6 muaj. Këta pacientë pësuan reduktim të konsiderueshëm të densitetit mineral kockor në qafën e femurit ($p=0.02$) krahasuar me subjektet e grupit të kontrollit. Pacientët me aktivitet të lartë të sëmundjes, në fillim u përballën me reduktim sinjifikant të densitetit mineral kockor (140). Studiuesi Kroot kreu dy herë matjen e densitetit mineral kockor në 76 pacientët e sëmurë me artritis reumatoid me kohëzgjatje mesatare të sëmundjes 2.3 vjet në matjen e parë, dhe 8.9 vjet në matjen e dytë të BMD. Në matjen e parë të BMD-së pacientët me artritis reumatoid kishin një densitet mineral kockor më të ulët në krahasim me popullatën referencë (Z-score -0,42). Ndërmjet dy matjeve u vu re vetëm një rënie e vogël në BMD (-0,28 %/vit) dhe niveli i humbjes së kockave ishte më i vogël seç pritej në krahasim me moshën dhe gjininë. Përdorimi i prednizonit ishte dukshëm i lidhur me humbjen e densitetit mineral kockor në të gjithë pacientët. Në një analizë të veçantë, në të cilën u përfshinë vetëm gratë në periudhën postmenopauzë, si rritja e nivelit të aktivitetit fizik ashtu edhe kohëzgjatja që nga menopauza, ishin të lidhura edhe me reduktimin e densitetit mineral kockor. Niveli i lartë i sedimentimit të eritrociteve (ESR) i i lidhur me rritjen e reduktimit mineral kockor, por gjithsesi kjo nuk shfaqti sinjifikancë statistikore (141).

Densiteti mineral kockor i ulët në artritin rheumatoid

Edhe pse evidencat nga shumë studime longitudinale kanë raportuar për rritjen e nivelit të reduktimit të densitetit mineral kockor në pacientët me fillim të hershëm të artritis reumatoid, shumë studimetë tjera kros-seksionale kanë dokumentuar densitet mesatar më të ulët mineral kockor në pacientët me artritis reumatoid në përgjithësi, krahasuar me kontrollet. Kjo është evidentuar si në pacientet e trajtuara me glukokortikoide (142) ashtu edhe tek subjektet patrajuara (143). Prevalenca e densitetit mineral kockor të ulët në pacientët me artritis reumatoid është ndoshta më e rëndësishme se një krahasim i niveleve mesatare të BMD-së midis pacientëve me artritis reumatoid dhe kontrolleve, dhe është studiuar duke përdorur një prag të ndryshëm vlerash, të cilat përfshijnë si T-score ashtu dhe Z-score. Përqindja e pacientëve me artritis reumatoid me densitet mineral kockor të ulët sipas përkufizimeve të Z-score raportohet nga dy studime epidemiologjike. Autori Haugeberg studioi një kampion përfaqësues prej 394 femrave paciente me artritis reumatoid me një kohëzgjatje mesatare të sëmundjes prej 13 vitesh, duke përdorur si T-score, ashtu edhe Z-score. Prevalenca e osteoporozës ($T\text{-score} \leq -2.5$) ishte 14.7% (95% CI 11,1-18,3) në qafën e femurit, 14.7% (95% CI 11,1-18,3) në baçin dhe 16.8% (95% CI 13,1-20,5) në vertebrat lumbare. Prevalenca e densitetit mineral kockor të reduktuar ($Z\text{-score} \leq -1.0$) ishte më e madhe se sa pritej në qafën e femurit (15.9%), 27.6% (95% CI 23,1-32,1), në kockat e baçinit ishte 31.6% (95% CI 26,9-36,3), dhe në vertebrat lumbare 19.6% {95% CI 15,7-23,5} (130). Studiuesi Laan, kreu një studim të densitetit mineral kockor në 97 pacientë me fillim të vonshëm të artritis reumatoid dhe kohëzgjatje mesatare të sëmundjes prej 30 muajsh. Densiteti mineral kockor i ulët ($Z\text{-score} \leq -1.0$) u evidentua në 32.0% (95% CI 22.7-41.2) të pacientëve në vertebrat lumbare dhe 24.2% (95% CI 15,4-33,0) në kockat e baçinit. Këto dy studime

konfirmojnë se densiteti mineral kockor i ulët, siç përcaktohet në krahasim me moshën e shëndetshme dhe kontrollet sipas gjinisë ndodh më shpesh në pacientët me artrit reumatoid.

Frakturat në sëmundjen e artritit reumatoid

Densiteti mineral kockor i ulët është i njohur në përgjithësi si një faktor rreziku për fraktura, të cilat janë pasojat klinikisht relevante të osteoporozës (13). Një rritje e rrezikut për fraktura është raportuar në pacientët me artrit reumatoid si të kolonës vertebrale shtu edhe të baçinit (144). Rreziku relativ për fraktura në artrit reumatoid është rreth 1,5-2,5 më i lartë se në individët pa këtë sëmundje kronike, dhe është me siguri edhe më i lartë pas trajtimit me medikamente glukokortikoide(15). Rreziku i relativ i frakturave mund të jetë më i lartë për rajonin pelvik (RR=2.6), dhe disi më i ulët për baçinin {RR=1.5}, (140). Fraktura të tjera të evidentuara ishin ato të femurit proksimal, vertebrave, humerusit proximal, pelvisit dhe parakrahut distal (140). Densiteti mineral kockor i ulët është pa asnjë dyshim i vetmi faktor rreziku për fraktura në pacientët me artrit reumatoid. Një nivel i rritur i rrëzimeve si shkak dytësor nga dëmtimet funksionale, mund të rezultojë gjithashtu në një nivel të rritur të frakturave (140).

Mekanizmat e densitetit mineral kockor të ulët në artritin reumatoid

Tashmë janë identifikuar tre mekanizma të ndryshëm të varur nga sëmundja që mund të jenë përgjegjës për rritjen e prevalencës së densitetit mineral kockor të ulët në artritin reumatoid. Këto përfshijnë nivele të larta të aktivitetit të sëmundjes, reduktimin e aktivitetit fizik dhe përdorimin e glukokortikoideve. Faktorë të mëtejshëm potencialë të rrezikut për reduktimin e densitetit mineral kockor në artritin reumatoid përfshijnë trajtimin me metotrexate ose ciklosporinë A.

Aktiviteti i sëmundjes

Disa citokina siç janë interleukina-1, interleukina-6 dhe faktori nekrozës tumorale, janë të përfshirë në rregullimin e osteoklasteve(145). Rëndësia e ligandit osteoprotegerinë dhe e faktorit makrofag koloni stimulues si efektorët përfundimtarë në rregullimin e osteoklastogjenezës është e njohur prej disa kohësh (146). Efektet e citokinave pro-inflamatore në qelizat kockore mund të shpjegojë sugjerimet që tek pacientët me artrit reumatoid aktiv është në rritje rreziku i zhvillimit të osteoporozës (145,147). Disa studime epidemiologjike kanë evidentuar tashmë se pacientët me përgjigje të lartë të fazës akute humbasin më shumë densitet mineral kockor se sa ata me aktivitet të sëmundjes më pak të rëndë. Autori Gough, krahasoi pacientët me nivel CRP të lartë (> 20 mg /dl) dhe të ulët (<20 mg/dl). Pacientët me sëmundje aktive humbën më shumë densitet mineral kockor në regjionin e kolonës vertebrale, dhe në regjionin e baçinit, krahasuar me pacientët me sëmundje joaktive (141). Rezultate të ngjashme janë raportuar edhe nga studiuesi Laan të cilët raportuan lidhje negative midis vlerave mesatare të eritrosedimentit në 6 muaj paraardhës para matjes së densitetit mineral kockor në regjionin e baçinit. Indekse të tjera të aktivitetit të sëmundjes nuk rezultojnë që të jenë të lidhura me densitetin mineral kockor të ulët, siç

është evidentuar edhe nga një seri studimesh epidemiologjike (143). Së fundi, mjeku Shenstone, raportoi reduktim më të madh të densitetit mineral kockor në kolonën vertebrale në pacientët me sëmundje shumë më aktive që në fillim të studimit të tyre (2). Përfundimi se reduktimi i densitetit mineral kockor është më i theksuar në vitin e parë pas diagnostikimit me artriti reumatoid (141,143) gjithashtu mbështet rolin e rëndësishëm të aktivitetit të sëmundjes për të shkaktuar reduktim/humbje të densitetit mineral kockor.

Aktiviteti i reduktuar fizik

Niveli i ulët i aktivitetit fizik është një faktori rreziku për densitet mineral kockor të ulët dhe për frakturë (148) dhe aktualisht po evidentohet që programet e trajnimit dhe të stërvitjes, të kenë efekte pozitive në masën kockore (149). Tek pacientët me artriti reumatoid efekti i aktivitetit të reduktuar fizik, është vlerësuar kryesisht duke përdorur pyetësorët specifikë të validuar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH). Në një studim të madh të udhëhequr nga Haugebergu, u evidentua një nivel i lartë i paaftësisë fizike, i matur me anë të këtyre pyetësorëve, parashikoi reduktim të densitetit mineral kockor tek regjioni i baçinit, por nuk ishte në gjendje që të parashikonte të njëjtën gjë edhe për kolonën vertebrale (144). Dizajni kros-seksional i këtij studimi, megjithatë, e bën të vështirë për të veçuar efektin e aktivitetit të reduktuar fizik nga efekti i aktivitetit të sëmundjes. Në një studim tjetër të natyrës prospektive i udhëhequr nga klinicisti Gough, reduktimi më i madh i densitetit mineral kockor në kolonën vertebrale dhe në baçin është vërejtur në pacientët me nivele të larta të paaftësisë fizike, kundrejt pacientëve me nivel të ulët të paaftësisë fizike (140). Studiuesi Laan evidentoi se densiteti mineral kockor ishte i lidhur negativisht me nivelin e aktivitetit fizik 18 muaj para matjes së masës së densitetit mineral të kockave në baçin (145). Në të dy këto studimeve efekti i aftësisë së kufizuar është vëzhguar në mënyrë të pavarur nga efekti i aktivitetit të sëmundjes. Pyetësori i validuar nga OBSH nuk mund të jetë instrumentimë i përshtatshëm për vlerësimin e ndikimit të aktivitetit të reduktuar fizik në masën e kockave dhe në densitetin mineral kockor. Në studimin e udhëhequr nga Kroot, u përdor një pyetësor i orientuar mbi kapacitetin e performancës. Në mënyrë tepër interesante, ata raportuan se femrat në periudhën postmenopauzale me nivele të larta të aktivitetit fizik, kishin nivel të ulur të reduktimit/humbjes së densitetit mineral kockor.

Përdorimi i glukokortikoidëve

Përdorimi i glukokortikoidëve lidhet (shoqërohet) me rritje të nivelit të humbjes së densitetit mineral kockor dhe të rrezikut për të shfaqur frakturë (150). Nga ana histologjike, formimi i reduktuar i kockave i verifikuar nga rritja e apoptozës së osteoblasteve dhe të osteociteve dhe zonat e nekrozës të shkaktuara nga akumulimi i osteociteve apoptotike, e njohur gjithashtu edhe si nekroza aseptike ose avaskulare, janë gjetjet më të rëndësishme në osteoporozën e nxitur dhe të shkaktuar nga steroidet (147). Efektet e glukokortikoidëve drejtpërdrejt në numrin dhe veprimtarinë e osteoblasteve janë konsideruar si mekanizmat patogjenetike qendrore.

Në pacientët me artritis reumatoid efektet e glukokortikoidëve në masën kockore dhe densitetin mineral kockor kanë qenë objekt diskutimi prej shumë kohësh. Në shumicën (140,142) por jo në të gjitha (15) studimet, përdorimi i glukokortikoidëve është shoqëruar me reduktim të densitetit mineral kockor.

Dy arsye kryesore mund të identifikohen edhe për këto mospërputhje në literaturë:

1. Së pari, studimet jo-të randomizuara janë shumë të ndjeshëm dhe ndikohen shumë nga gabimi sistematik (basi) i përzgjedhjes, pasi vetë artritis reumatoid dhe bashkëshoqëruesit e tij që shkaktojnë dëmtim të mobilitetit, mund të shkaktojnë reduktim të densitetit kockor.
2. Së dyti, efekti negativ i glukokortikoidëve në densitetin mineral kockor mund të jetë më e theksuar në fazat fillestare të terapisë (150).

Në një studim të vogël të randomizuar dhe të dizajnuar mirë, autori Laan përcaktoi efektet e dozave të vogla të prednizonit oral (doza fillestare 10 mg/ditë; doza mesatare në mbi 20 javë, 7.5 mg/ditë) në densitetin mineral kockor. 40 pacientë të sëmurë me artritis reumatoid u trajtuan me kripëra të arit në rrugë intramuskulare dhe u ndanë në mënyrë rastësore për tu mjekuar me prednizon ose placebo. Densiteti mineral kockor trabekular u mat me anë të tomografisë së kompjuterizuar kuantitative.

Tek pacientët të cilët u trajtuan me prednizon, u vërejt reduktimi i shpejtë i densitetit mineral kockor trabekular, (ndryshimi mesatar; 8.2%; 95% CI 2.7% -3.7%; $p=0.001$), megjithë përmirësimin në aktivitetin e sëmundjes dhe kapacitetin funksional. Në mënyrë interesante, u vërejt një rritje e densitetit mineral kockor trabekular (ndryshimi mesatar; 5.3%; 95% CI, 0.7%-9.9%; $p=0.03$) në mes të javëve 20 dhe 44 pas ndërprerjes së prednizonit (152).

Përdorimi i metotrexatit dhe ciklosporinës A

Si metotrexati, ashtu edhe dhe ciklosporina kanë evidencë mbi lidhjen (shoqërimin) me zhvillimin e osteoporozës në modelet e kafshëve. Administrimi i metotrexatit është i lidhur me supresionin e aktivitetit osteoblastik dhe stimulimin e aktivitetit osteoklastik tek minjtë. Ciklosporina inicion osteoporozën tek minjtë (33). Pacientët e trajtuar me ciklosporine pas transplantimit të organeve, shfaqin reduktim të shpejtë të masës së kockave dhe të densitetit mineral kockor (153).

Megjithatë, këto efekte nuk mund të ndahen me lehtësi nga efektet e përdorimit të glukokortikoidëve me dozë të lartë. As metotrexati dhe as ciklosporina nuk janë raportuar të shkaktojnë reduktim/humbje të densitetit mineral kockor tek pacientët e prekur nga sëmundja kronike e artritis reumatoid.

6. Përfundime

- ❖ Prevalenca e osteopenisë/osteoporozës, e cila ka lidhje të drejtpërdrejtë me reduktimin e densitetit mineral kockor tek pacientët e prekur nga artriti reumatoid rezultoi 36.5%, ndërsa prevalenca e artritit reumatoid tek përdoruesit e shërbimit shëndetësor parësor në Tiranë raportua rreth 20%.
- ❖ Prevalenca e artritit reumatoid rezultoi më e lartë midis femrave të cilat kishin densitet mineral kockor të ulët.
- ❖ Pjesa më e madhe e femrave të prekura nga sëmundja e artritit reumatoid i përkisnin kryesisht grup-moshës mbi 50 vjeç, duke evidentuar riskun e lartë për shfaqjen e kësaj sëmundje kronike invalidizuese tek femrat me avancimin e moshës.
- ❖ Subjektet e prekura nga sëmundja e artritit reumatoid kishin në mënyrë sinjifikante nivel më të ulët edukimi, krahasuar me femrat të cilat nuk vuanin nga kjo gjendje kronike shëndetësore.
- ❖ Prevalenca e konsumit të duhanit ishte në mënyrë sinjifikante më e lartë midis femrave të cilat ishin të sëmura me artrit reumatoid, në krahasim me homologet e tyre të cilat nuk kishin të pranishme këtë sëmundje.
- ❖ Niveli i konsumit të alkoolit tek femrat të cilat vuanin nga sëmundja e artritit reumatoid, ishte shumë më i lartë sesa tek femrat të cilat nuk ishin të prekura nga kjo gjendje shëndetësore.
- ❖ Kosumi i kafesë ishte disi më i lartë midis femrave me artrit reumatoid, por pa ndryshim të rëndësishëm me femrat jo të sëmura nga artriti reumatoid, ndërsa konsumi i çajit rezultoi në nivele të njejta tek të dy grupet e femrave përfaqësuese në studim, duke mos evidentuar lidhje pozitive me artritin reumatoid.
- ❖ Mbipesha dhe obeziteti si faktorë të rëndësishëm risku, kishin përqindjen më të madhe midis femrave të sëmura nga artriti reumatoid, në krahasim me grupin e femrave që nuk vuanin nga kjo sëmundje kronike.
- ❖ Sëmundjet kryesore bashkëshoqëruese të artritit reumatoid në kampionin e femrave përfaqësuese të studimit, ishin sëmundja Paget, Hiperparatiroidizmi primar dhe sindroma Cushing, insuficienca renale kronike dhe sëmundja kronike e heparit.

- ❖ Medikamentet e përdorura më shumë midis femrave të sëmura me artriti reumatoid ishin preparatet e kalciumit, vitamina D, preparatet kortizonike, Bonviva dhe Fosfamaksi, ndërkohë që mjekimi me kimioterapi dhe radioterapi ishte përdorur nga një proporcion i femrave të sëmura me këtë sëmundje

- ❖ Pacientët e prekur nga artriti reumatoid për shkak të uljes së densitetit mineral kockor, janë në rrezik të rritur për zhvillimin e steoporozës. Kryesisht pacientët me artriti reumatoid kanë risk të lartë për inflamacion të vazhdueshëm ,nivel të ulët të aktivitetit fizik dhe predispozohen te kene reduktim të densitetit mineral kockor.

7. Rekomandime

- Ekzaminimi i hershëm i të gjithë pacientëve të prekur nga artriti reumatoid, me anë të teknikave joinvazive të tilla si ultrasonografia, tomografia e kompjuterizuar sasiore dhe radiografia e duarve, baçinit dhe e kolonës vertebrale, pavarësisht nga gjinia, moshë, kohëzgjatja e sëmundjes dhe seropozitiviteti, në mënyrë që të trajtohet në kohën e duhur që të ndryshojnë historinë natyrore të sëmundjes.
- Femrat që konsumojnë duhan kanë tendencë për të patur menopauzë më të parakohshme, e cila rezulton në ulje të hershme të masës kockore dhe të densitetit mineral kockor, për shkak të ndryshimit të përqendrimit në gjak të estrogjenit. Përveç kësaj, duhanpirëset janë të predispozuar që të marrin më pak kalcium nga dieta e përditshme. Alkooli gjithashtu mund të ketë një efekt negativ në shëndetin e kockave. Individet të cilët konsumojnë sasi të moderuara alkooli, janë më të prirur për reduktim të densitetit mineral kockor dhe për fraktura, për shkak të keq-ushqyerjes dhe rritjes së rrezikut të rrëzimit. Prandaj rekomandohet me forcë përmirësimi i stilit të jetesës tek pacientet e prekur nga artriti reumatoid dhe jo vetëm.
- Aktiviteti dhe ushtrimet fizike mund të jenë të vështira për individët me artrit reumatoid, sidomos kur sëmundja është aktive. Megjithatë, ushtrimet e rregullta, të tilla si ecja, mund të ndihmojnë në parandalimin e reduktimit të densitetit mineral kockor dhe duke rritur ngarkesën dhe fleksibilitetin, mund të zvogëlohen gjasat për rrëzim dhe për fraktura. Aktiviteti dhe ushtrimet fizikë janë tjetër janë të rëndësishme për ruajtjen e mobilitetit.
- Për pacientet me artrit reumatoid, rekomandohet dietë ushqimore e ekuilibruar e pasur me kalcium dhe vitaminë D, e cila është e rëndësishme për kocka të shëndetshme. Burimet më të mira të kalciumit janë produktet e qumështit me pak yndyrë, perimet, dhe ushqimet dhe pijet e fortifikuara me kalcium shtesë, të cilat mund të ndihmojnë për të siguruar marrjen e sasive të mjaftueshme të kalciumit çdo ditë, veçanërisht tek individët me alergji ndaj qumështit.
- Në përgjithësi profesionistët e fushës së reumatologjisë janë bërë të vetëdijshëm mbi hendekun midis osteoporozës në pacientët me artrit reumatoid, dhe përshkrimin e medikamenteve anti-osteoporotike në pacientët me artrit reumatoid në rrezik të lartë. Në praktikën e përditshme, është evidentuar si jo-etike përdorimi i medikamenteve anti-osteoporotike nga të moshuarit, pacientët e imobilizuar me AR shumë aktive. Pavarësisht nga fakti kur jemi përballë një densiteti mineral kockor të ulët rekomandohet të përcaktohet qartë dhe me kujdes përdorimi i medikamenteve anti-osteoporotike në pacientët me AR, sidomos preparatet glukokortikoide.

8. Referencat

1. Woolf AD, Akesson K. Understanding the burden of musculoskeletal conditions. The burden is huge and not reflected in national health priorities. *BMJ* 2001;322:1079-80.
2. The Consensus Document. The Bone and Joint Decade 2000-2010. Inaugural Meeting 17 and 18 April 1998. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1998;69:67-86.
3. Woolf AD. The bone and joint decade 2000-2010. *Annals of Rheumatic Disease* 2000;59:81-2.
4. The burden of musculoskeletal diseases at the start of the new millennium. Report of a WHO scientific group. Geneva:World Health Organization, 2003. Technical Report Series, No. 919. Forthcoming.
5. Kazis LE, Meenan RF, Anderson JJ. Pain in the rheumatic diseases. Investigation of a key health status component. *Arthritis and Rheumatism* 1983;26:1017-22.7
6. van Baar ME, Dekker J, Lemmens JA, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Pain and disability in patients with osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinesiological, and psychological characteristics. *Journal of Rheumatology* 1998;25:125-33.
7. Badley EM, Rasooly I, Webster GK. Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey. *Journal of Rheumatology* 1994;21:505-14.
8. Reynolds DL, Chambers LW, Badley EM, Bennett KJ, Goldsmith CH, Jamieson E, et al. Physical disability among Canadians reporting musculoskeletal diseases. *Journal of Rheumatology* 1992;19:1020-30.
9. Mathers C, Vos T, Stevenson C. The burden of disease and injury in Australia. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 1999.
10. Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge (MA): Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and The World Bank; 1996.
11. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *American Journal of Epidemiology* 1993;137:1081-8.
12. Bremner JM, Lawrence JS, Miall WE. Degenerative joint disease in a Jamaican rural population. *Annals of Rheumatic Disease* 1968;27:326-32.

13. Solomon L, Beighton P, Lawrence JS. Rheumatic disorders in the South African Negro. Part II. Osteo-arthritis. South African Medical Journal 1975;49:1737-40.
14. Hoaglund FT, Yau AC, Wong WL. Osteoarthritis of the hip and other joints in southern Chinese in Hong Kong. Journal of Bone and Joint Surgery. American volume 1973;55:545-57.
15. Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. American Journal of Epidemiology 1980;111:87-98.
16. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1997;27:123-40.
17. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000. Geneva: World Health Organization; 2003. Available at: URL:
http://www3.who.int/whosis/menu.cfm?path=evidence,burden,burden_gbd2000docs&language=english.
18. Silman AJ, Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford: Oxford University Press; 1993.
19. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994. Technical Report Series, No. 843.
20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. Bone 2000;27:585-90.
21. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone 2001;29:517-22.
22. Anderson JA. Epidemiological aspects of back pain. Journal of the Society of Occupational Medicine 1986;36:90-4.
23. Frymoyer JW. Back pain and sciatica. New England Journal of Medicine 1988;318:291-300.
24. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. Lancet 1999;354:581-5.
25. Van den Velden J, De Bakker DH, Claessens AAMC, Schellevis FG. [A national study of illness encountered in general practitioners' surgeries. Basic report: morbidity in general practice] Utrecht: NIVEL; 1991 In Dutch.
26. Kröger H, Jurvelin J, Arnala I, Penttilä K, Rask A, Vainio P, Alhava E. 1995. Ultrasound attenuation of the calcaneus in normal subjects and in patients with wrist fracture. Acta Orthopædica Scandinavica 66, 47-52.

27. Ward KA, Cotton J, Adams JE. 2003. A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporosis International* 14, 389–395.
28. Genant HK, Grampp S, Glüer CC, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K, Hagiwara S, Van Kuijk C. 1994. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *Journal of Bone Mineral and Research* 9, 1503–1514.
29. Cameron JR, Sorenson J. 1963. Measurement of bone mineral in vivo: An improved method. *Science* 142, 230–232.
30. Cameron JR, Mazess RB, Sorenson JA. 1968. Precision and accuracy of bone mineral determination by direct photon absorptiometry. *Investigative Radiology* 3, 141–150.
31. Christiansen C, Rödbro P, Jensen H. 1975. Bone mineral content in the forearm measured by photon absorptiometry. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 35, 323–330.
32. Christiansen C, Rödbro P. 1977. Long-term reproducibility of bone mineral content measurements. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 37, 321–323.
33. Rüeegsegger P, Elsasser U, Anliker M, Gnehm H, Kind H, Prader A. 1976. Quantification of bone mineralization using computed tomography. *Radiology* 121, 93–97.
34. Adams JE. 2009. Quantitative computed tomography. *European Journal of Radiology* 71, 415–424.
35. Genant HK. 1997. Interpretation of bone densitometry. *Journal of Clinical Rheumatology* 3, SS22–SS27.
36. Exton-Smith AN, Millard PH, Payne PR, Wheeler EF. 1969. Method for measuring quantity of bone. *The Lancet* 2, 1153–1154.
37. Jørgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Hannover Bjarnason N. 2000. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clinical Physiology* 20, 330–335.
38. Reed MR, Murray JRD, Abdy SE, Francis RM, McCaskie AW. 2004. The use of digital X-ray radiogrammetry and peripheral dual energy X-ray absorptiometry in patients attending fracture clinic after distal forearm fracture. *Bone* 34, 716–719.
39. Poet JL, Serabian IT, Camboulives H, Dufour M, Roux H. 1994. Broadband ultrasound attenuation of the os calcis: preliminary study. *Clinical Rheumatology* 13, 234–238.
40. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ, for the EPIDOS prospective study group. 1996. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *The Lancet* 348, 511–514.

41. Mazess RB, Barden HS. 1988. Measurement of bone by dual-photon absorptiometry (DPA) and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 77, 197–203.
42. Ho CP, Kim RW, Schaffler MB, Sartoris DJ. 1990. Accuracy of dual-energy radiographic absorptiometry of the lumbar spine: cadaver study. *Radiology* 176, 171–173.
43. Blake GM, Fogelman I. 2009. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *European Journal of Radiology* 71, 406–414.
44. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. 1992. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteoclastin. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89, 6665–6669.
45. Stewart TL, Ralston SH. 2000. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *Journal of Endocrinology* 166, 235–245.
46. Ralston SH, Uitterlinden A. 2010. Genetics of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 31, 629–662.
47. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. 1987. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *Journal of Clinical Investigations* 80, 706–710.
48. Rowe DW. 1991. Osteogenesis imperfecta. In *Bone and Mineral Research*, pp 209–241. Eds JNM Heersche & JA Kanis. Amsterdam: Elsevier.
49. Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. 1999. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis. A population-based study.
50. Clastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. 1990. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 70, 1330–1333. *Osteoporosis International* 10, 161–166.
51. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. 1994. Peak bone mass. *Osteoporosis International* 4 (Suppl 1), 7–13.
52. Grainge MJ, Coupland CAC, Cliffe SJ, Chilvers CED, Hosking DJ. 2001. Reproductive, menstrual and menopausal factors: Which are associated with bone mineral density in early postmenopausal women? *Osteoporosis International* 12, 777–787.
53. Lloyd T, Martel JK, Rollings N, Andon MB, Kulin H, Demers LM, Egli DF, Kieselhorst K, Chincilli VM. 1996. The effect of calcium supplementation and Tanner stage on bone density, content and area in teenage women. *Osteoporosis International* 6, 276–283.
54. Matkovic V, Heaney RP. 1992. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *The American Journal of Clinical Nutrition* 55, 992–996.

55. Lips P. 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 22, 477–501.
56. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. 1996. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 124, 400–406.
57. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, Hakola P, Viikari J. 1999. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 53, 746–751.
58. Sundberg M, Gärdsell P, Johnell O, Karlsson MK, Ornstein E, Sandstedt B, Sernbo I. 2001. Peripubertal moderate exercise increases bone mass in boys but not in girls: a population-based intervention study. *Osteoporosis International* 12, 230–238.
59. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CCJr. 1991. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *Journal of Bone and Mineral Research* 6, 1227–1233.
60. Daly RM, Stenevi-Lundgren S, Linden C, Karlsson MK. 2008. Muscle determinants of bone mass, geometry and strength in prepubertal girls. *Medicine & Science in Sport & Exercise* 40, 1135–1141.
61. Davies MC, Hall ML, Jacobs HS. 1990. Bone mineral loss in young women with amenorrhea. *British Medical Journal* 301, 790–793.
62. Laskey MA, Prentice A. 1999. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstetrics & Gynecology* 94, 608–615.
63. Fogelholm GM, Sievänen HT, Kukkonen-Harjula TK, Pasanen ME. 2001. Bone mineral density during reduction, maintenance and regain of body weight in premenopausal, obese women. *Osteoporosis International* 12, 199–206.
64. Uusi-Rasi K, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. 2002. Association of physical activity and calcium intake with the maintenance of bone mass in premenopausal women. *Osteoporosis International* 13, 211–217.
65. Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC. 1992. Factors affecting bone density in young adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 56, 579–586.
66. Hui SL, Perkins AJ, Zhou L, Longcope C, Econs MJ, Peacock M, McClintock C, Johnston CCJr. 2002. Bone loss at the femoral neck in premenopausal white women: effects of weight change and sex-hormone levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87, 1539–1543.
67. Brambilla DJ, McKinlay SM. 1989. A prospective study of factors affecting age at menopause. *Journal of Clinical Epidemiology* 42, 1031–1039.

68. Ravn P, Hetland ML, Overgaard K, Christiansen C. 1994. Premenopausal and postmenopausal changes in bone mineral density of the proximal femur measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Journal of Bone and Mineral Research* 9, 1975–1980.
69. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. 2003. Bone loss and bone size after menopause. *The New England Journal of Medicine* 349, 327–334.
70. Sirola J, Kröger H, Honkanen R, Sandini L, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Saarikoski S. 2003b. Risk factors associated with peri- and postmenopausal bone loss: does HRT prevent weight loss-related bone loss? *Osteoporosis International* 14, 27–33.
71. Riggs BL, Wahner HW, Melton LJIII, Richelson LS, Judd HL, Offord KP. 1986. Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *Journal of Clinical Investigations* 77, 1487–1491.
72. Van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis point to subclassification into distinct disease subsets. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 205.
73. Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 53–60.
74. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(1): 30-37.
75. Orozco G, Barton A. Update on the genetic risk factors for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6(1): 61-75.
76. Balsa A, Cabezón A, Orozco G, et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2): R62.
77. McClure A, Lunt M, Eyre S, et al. Investigating the viability of genetic screening/testing for RA susceptibility using combinations of five confirmed risk loci. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(11): 1369-1374.
78. Wilder RL, Crofford LJ. Do infectious agents cause rheumatoid arthritis? *Clin Orthop Relat Res*. 1991; (265): 36-41.
79. Short C, Bauer W, Reynolds WE. Rheumatoid arthritis. A definition of the disease and a clinical description based on a numerical study of 293 patients and controls. *Commonwealth Fund. The Harvard University Press*, 1957, pages 24–26.

80. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376(9746): 1094-1108.
81. Rodríguez LA, Tolosa LB, Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 173–77.
82. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 625–31.
83. Kaipiainen-Seppänen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980–2000. *J Rheumatol* 2006; 33: 2132–38.
84. Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30:2460–8.
85. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989;129:1170–8.
86. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625–31.
87. Doran MF, Crowson CS, O’Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol* 2004;31:207–13.
88. Gabriel SE, Crowson CS, Maradit Kremers H, Therneau TM. The rising incidence of rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008;58:S453.
89. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis 3rd JM, Therneau TM, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583–7.
90. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205–1213.
91. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific auto antibodies. *J Clin Invest* 1998;101: 273–281.
92. Cutolo M, Villaggio B, Cravotto C, Pizzorni C, Serio B, Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2002;1:284–9.
93. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1441-1446.
94. Salliot C, Bombardier C, Saraux A, Combe B, Dougados M. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women who carry HLA-

- DRB1 *01 and/or *04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: Results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2009 (in press).
95. Heliovaara M, Aho K, Aromaa A, et al. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1830–1835.
 96. Silman AJ, Newman J, MacGregor, AJ. Cigarette smoking increases the risks of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease–discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732–735.
 97. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:835–841.
 98. Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;68:1–10.
 99. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD006400.
 100. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* 2009;117:1065–9.
 101. Chou CT, Pei L, Chang DM, Lee CF, Schumacher HR, Liang MH. Prevalence of rheumatic diseases in Taiwan: a population study of urban, suburban, rural differences. *J Rheumatol* 1994;21:302–6.
 102. Mandl LA, Costenbader KH, Simard JF, Karlson EW. Is birthweight associated with risk of rheumatoid arthritis? Data from a large cohort study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:514–8.
 103. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BEW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predicts the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741–274.
 104. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376:1094–1108.
 105. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedvelt FC, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-CCP antibodies and are not an independent risk factor to develop RA. *Arthritis Rheum* 2006;54:1117–1121.
 106. Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 262–71.
 107. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3433–38.

108. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205–1213.
109. Bang SY, Lee KH, Cho SK, et al. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 369-377.
110. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(3): 826-832.
111. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(10): 1892]. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(9): 1580-1588.
112. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2004; 116(suppl 7A): 50S-57S.
113. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(6): 762-784.
114. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, et al.; Guideline Development Group. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009; 338: b702.
115. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:342–6.
116. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R154.
117. Curtis JR, Arora T, Donaldson M, et al. Skeletal health among African Americans with recent onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1379–86.
118. Yoon J, Kwon SR, Lim MJ, et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Korean J Intern Med*. 2010;25:436–46.
119. Lorentzon M, Mellström D, Haug E, Ohlsson C. Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:497–503.
120. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, Uhlig T, Orstavik RE, Kostense P, et al. Radiological damage is associated with low BMD and vertebral deformities

- inrheumatoid arthritis. The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum Arthritis Care Res* 2003;49:209–15.
121. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522–30.
 122. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000;43:2776–84.
 123. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510–16.
 124. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997;36:43–9.
 125. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, Waal Malefijt MC, van Riel PL, PaskerdeJong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1254–60.
 126. Laan RFJM, van Riel PL, van de Putte LBA, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JAM. 1993b. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Annals of Internal Medicine* 119, 963–968.
 127. Garton MJ, Reid DM. 1993. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 36, 222–228.
 128. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. 1997. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 24, 1489–1494.
 129. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafström I. 2007. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 36, 351–358.
 130. Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. 2002. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis & Rheumatism* 46, 1720–1728.
 131. Soen S. Diagnostic criteria for primary osteoporosis : year 2012 revision. *Clin Calcium*. 2014;24(3):323–9. doi:CliCa1403323329.

132. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(2):253–9. doi:10.1002/1529-0131(200102)44:2<253::AID-ANR41>3.0.CO;2-S.
133. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1185–94. doi:10.1359/JBMR.050304.
134. Haugeberg G, Orstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(4):469–75.
135. Lems WF, Dijkmans BA. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998;57(6):325–7.
136. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:849–60. doi:10.2147/DDDT.S46101.
137. Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: relationship with quadriceps strength. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(4):325–9.
138. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today.* 2000;21(10):495–502.
139. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):R61. doi:10.1186/ar2219.
140. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 541-5.
141. Kroot EJ, Nieuwenhuizen M, Van Riel PL, Pasker PC, Laan RF: Change in bone mineral density (BMD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis (RA) during the first decade of the disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59 (Suppl. 1): S182.
142. Cooper C, Coupland C, Mitchell M: Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 49-52.
143. Compston JE, Crawley EO, Evans C, O'sullivan MM: Spinal trabecular bone mineral content in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 660-4.
144. Alonso Bartolome P, Martinez Taboada Vm, Blanco R, Rodriguez Valverde V: Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28:413-20.
145. Manolagas SC: The role of Il-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann NY Acad Sci* 1998: 840: 194-204.

146. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2-12.
147. Manolagas SC: Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
148. Law MR, Wald NJ, Meade TW: Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991; 303: 453-9.
149. Wolff I, Van Croonenberg J, Kemper HC, Twisk JW, Kostense PJ: The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre and postmenopausal women. *Osteoporosis International* 1999; 9: 120-8.
150. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C: Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93: 105-11.
151. Ambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S: Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 721-8.
152. Laan RF, Van Riel PL, Van De Putte LB, Van Erning LJ, Van't Hof Ma, Lemmens JA: Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-8.
153. May KP, West SG, Mcdermott MT, Huffer WE: The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 201-6.