

## Ankilozan Spondilit Hastalığında Osteoporoz

### Osteoporosis in Patients with Ankylosing Spondylitis

Yasemin Turan, Mehmet Tuncay Duruöz\*

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İzmir,  
\*Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

#### Özet

Ankilozan spondilitli (AS) hastalardaki osteoporoz (OP) iyi bilinmektedir. Uzun dönemdeki AS'nin karakteristik bir özelliği de OP sonucu olarak gelişen vertebral kırıklardır. Ankilozan spondilitteki OP'nin tanısı hala tartışmalıdır. Hastalar kemik dansitometrisi ile değerlendirilmelerine rağmen ligaman kalsifikasyonları ve sindesmofit oluşumları nedeniyle yorum yapmak güçleşmektedir. Bu yazıda, AS hastalarındaki OP ve vertebral kırığın etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi son literatürler gözden geçirilerek sunulmuştur. (*Osteoporoz Dünyasından 2007;13:83-7*)

**Anahtar kelimeler:** Ankilozan spondilit, osteoporoz, kemik mineral yoğunluğu, vertebral kırık

#### Summary

Osteoporosis (OP) is now well recognized in patients with ankylosing spondylitis (AS). Vertebral fractures that result from osteoporosis are a feature of longstanding AS. In AS, diagnosis of osteoporosis is still often a challenge. Although bone density has been measured in patients with AS, the high incidence of syndesmophyte formation and ligamentous calcification makes interpretation difficult. Alternative sites such as the neck of the femur should be used for sequential assessment of bone mineral density in AS. In this paper, pathophysiology, diagnosis and treatment method of osteoporosis and vertebral fracture in patients with AS are reviewed according to the recent studies. (*From the World of Osteoporosis 2007;13:83-7*)

**Key words:** Ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone mineral density, vertebral fractures

#### Giriş

Ankilozan spondilit (AS) belirgin olarak sakroiliak eklemleri, aksiyel iskeleti ve bazen periferik eklemleri tutan, entezitlerle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Spinal inflamasyon boyunca yeni kemik oluşumları vertebranın ankilozuna ve sindesmofit oluşumlarına yol açabilmektedir (2). Bessant ve Keat'in literatür taramaları sonucunda AS hastalarındaki osteoporoz (OP) insidansının %18-62 arasında olduğunu bildirmişlerdir (3). AS'de OP gelişim mekanizması için bazı hipotezler vardır. Bu hipotezlere göre AS hastalığındaki sindesmofit köprüler oluşması nedeniyle mekanik streslerin omur cisimlerinden uzaklaşması veya OP gelişmesi inflamatuvar sürece bağlı olarak gelişmektedir (1,4). AS'li hastalardaki karakteristik kifoz artışının bir nedeninin de vertebral kırıklar olduğu gözlenmiştir (5). Ayrıca immobilité, gene-

tik faktörler, enflamatuvar sitokinlere bağlı olarak gelişen kemik metabolizmasındaki bozukluklar ve ilaçların yan etkisi gibi faktörlerin etkin olduğu düşünülmektedir (6).

Biz bu raporda, AS hastalığındaki OP ve vertebral kırıkların etyopatogenezi, tanı ve tedavi yöntemlerini güncel makaleler eşliğinde sunmayı amaçladık.

#### Osteoporozun etiyopatogenezi

AS'de OP'nin etyolojisi biokimyasal ve mekanik faktörler gibi karmaşık olayları içerir. AS'de erken dönemde femur boyunda azalmış kemik mineral yoğunluğundan (KMY) sistemik mediatörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (7,8). İnsan tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve limfotoksin (TNF- $\beta$ ) (9) murine yanı sıra interlökin 1 (IL-1) gibi çeşitli sitokinlerin güçlü osteoklast aktivatör faktörler olduğu bulunmuştur (10). Yapılan bir çalışmada AS'de IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın serum konsantrasyonları non-inflamatuvar bel ağrılı hastalara

oranla yüksek olduğu görülmüştür (11). Roche ve arkadaşları AS'de IL-6 seviyeleri ve TNF- $\alpha$  ölçümleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (12). Lange ve arkadaşları ise TNF- $\alpha$ 'yı da içeren hastalık aktivite göstergeleri ile artmış kemik metabolizma belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır (13). Bununla birlikte anti- TNF- $\alpha$  ile tedavi olan hastalarda belirgin oranda KMY'nin artmış ve kemik biyokimyasal belirteçlerinde düzelleme olması bu çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir (14, 15). Maillefert ve arkadaşları 54 AS hastasının 2 yıllık takip çalışmasında KMY'deki değişim hızını ve patogenezi araştırmışlar ve AS'de OP gelişiminde fiziksel kısıtlılık, inflamatuvar süreç, tedavi yan etkisinin rolünü incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda AS hastalığındaki OP patogenezinin inflamatuvar sürecin sorumlu olduğu vurgulanmıştır (16). Başka bir çalışmada ise OP'nin patogenezi, hastalığın erken döneminde TNF- $\alpha$  ve IL-6, geç döneminde ise mobilite azlığına bağlanmaktadır (3).

Osteoporozu yol açan diğer faktörlerden olan genetik nedenler ve kortikosteroid tedavisinin AS hastalığında kemik kitlesinde azalmaya yol açma olasılığının düşük oranlarda olduğu rapor edilmiştir (17). Bunun yanı sıra kalsitonin ve interferon-gama gibi ajanların kemik rezorpsiyonunu stimüle eden sitokinleri inhibe edebilecekleri yayınlanmıştır (9).

Diğer nedenlere bakacak olursak; erkek AS hastalarındaki OP'nin nedenleri araştırılırken hormonlarla ilgili nedenler suçlanmış ve ilişkili sonuçlar bulunmuştur. Mitra ve arkadaşları seks hormonları açısından erkek AS ve erkek kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişlerdir (18). Bu çalışmaya zıt olarak; Frank ve arkadaşları, AS hastalarında kemik kaybının düşük serum seks steroid hormon ve düşük serum osteoprotegerin seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (19).

Bu bilgiler ışığında AS'deki OP'nin etyopatogenezi tam olarak anlaşılmasa da yapılan çalışmalara göre stokinlerin etkisinin belirgin olduğu söylenebilir (3,13,16,20,21).

#### **Osteoporotik kırık riski**

Osteoporotik kırık hastaların yaşam kalitesini oldukça düşüren OP'nin önemli bir komplikasyonudur. Osteoporotik vertebral kompresyon kırıkları AS'li hastaların %21'inde görüldüğü bildirilmiştir (20,21). Vertebral kompresyon kırıklarının genellikle yaşamın üçüncü dekadında ortaya çıkabileceği bilinmektedir (22). Cooper ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada AS'li hastalarda aksiyel iskelette kırıkların belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (23). Jun ve arkadaşları AS hastalarındaki özellikle intertrokanterik bölgedeki düşük femur KMY değerlerinin vertebral kırık için anlamlı bir risk faktörü olduğunu gözlemişlerdir (24). Yapılan diğer çalışmalarda cinsiyetin, ileri yaşın, düşük vücut kütle indeksinin, hastalık süresinin, hastalık aktivitesinin, aşırı büyük sindesmotif oluşumlarının varlığının, spinal kısıtlılık artması ve periferik eklem tutulumunun varlığının AS hastalarında kırık riskini arttırdığı rapor edilmiştir (20-23). Ankilozan spondilit hastalığında vertebral kompresyon kırıkları, erkeklerde (%13,7) kadınlara (%8,3) oranla daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir (20,23).

Literatürde 2006 yılında yedi tane osteoporotik kırığı olan AS'li olgu yayınlanmıştır. Bu hastalardaki kırık yerleri sık görülmeyen bölgeler (servikal bölge, dens gibi) olduğu rapor

edilmiştir. Bu açıdan erken teşhis de kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans gibi görüntüleme teknikleri kötü prognozu önlemek açısından erken dönemde kullanılmalıdır (21).

#### **Osteoporoz riskinin değerlendirilmesi**

AS'li hastalarda OP'nin klinik değerlendirilmesi diğer hastalardaki gibidir. Hastalığın aktif ve şiddetli olması, düşük vücut kütle indeksi yanı sıra düşük yağ kütlesi AS de OP görülme olasılığını arttırır (25). Osteoporoz değerlendirmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri Tablo 1'de, kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri ise tablo 2'de özetlenmiştir (3).

#### **Osteoporozun değerlendirilmesi**

Hastaların KMY'sinin ölçülmesi ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerinin seviyesinin ölçülmesi ile OP değerlendirilebilir. Osteoporoz taramasında ilk yapılacak tetkik KMY'nin belirlenmesidir (3). Bu nedenle öncelikle KMY'den bahsedilecektir.

#### **A. KMY'nin belirlenmesi**

Direkt radyografiler AS'li hastalarda OP'yi değerlendirmek için kullanılabilir. Fakat güvenilir bir yöntem değildir ve ölçümü genellikle güçtür. Çünkü kemik minerilizasyon kaybı %50'nin üzerinde olduğunda ancak bulgu direkt grafilere yansiyabilir (22). KMY'yi değerlendirmede en sık kullanılan ve en kesin sonuç alınan görüntüleme tekniği Dual Energy x-ray Absorbsiyometri (DXA)'dir. Ancak AS seyirinin tüm dönemleri boyunca lomber vertebra'nın KMY'sini DXA doğru olarak ölçemeyebilir (22,26-29). Erken dönemdeki AS'de DXA vertebral OP'yi güvenilir biçimde gösterirken, ileri dönemdeki AS'de sindesmotiflerin varlığına bağlı olarak lomber KMY hatalı olarak artmış görülebilmektedir (22,29). Lomber omurgadaki OP'nin şiddetinin DXA ile tanımlanması en fazla hafif derecede klinik ve radyolojik bulguları olan AS hastalarında olmaktadır. Ayrıca hastalık süresi kısa olan AS hastalarında, DXA'nın osteopeniyi tespit etme olasılığı artmaktadır (22). Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT), DXA ile gösterilemeyen lomber bölge kemik kaybını tespit etmede oldukça önemlidir. İki ölçüm arasındaki bu farklılık daha şiddetli AS hastalarında daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu farklılık, santral trabeküler osteopeni ve vertebral kemiklerin uzun kemiklere transformasyonunu sağlayan yeni periferik kemik oluşumu nedeniyle olmaktadır (3).

İlımlı veya orta dereceli AS'de lomber vertebra KMY'si azalmışken, ilerlemiş hastalıkta ise KMY'nin arttığı gözlenmiştir. Hastalık süresi ve şiddeti arttıkça femur boynu KMY'si azalmaktadır. Femur boynu KMY ölçümü, AS'li hastaların %72 ve %93'ünde osteopeniyi gösterebilmektedir. Ayrıca Bronson ve arkadaşları femur boynu KMY ölçümünün lomber vertebra KMY ölçümüne göre osteopeninin şiddetini daha iyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada AS hastalarında üçüncü lomber vertebra lateral dekubit görüntünün (LAT-L3), konvansiyonel postero-anterior görüntülemeye oranla OP'yi tespit etmede daha duyarlı olduğu gözlenmiştir (26). İleri AS'li olgularda lomber bölge KMY değerleri, sindesmotifler aldatici olacağından kalça tutulumu yoksa femur boynu bölgesi incelemesinin hastanın kemik yapısını daha objektif göstereceği akılda tutulmalıdır (30). Bu çalış-

maya benzer olarak Meirelles ve arkadaşları 30 AS hastasında yaptıkları çalışmada KMY kaybının femur proksimalinde daha iyi değerlendirildiğini göstermişlerdir (31). Sonuç olarak KMY'nin belirlenmesinde ileri AS'li hastalarda omurgada spesifik olarak trabeküler kemiği ölçebilen KBT'nin; kalçada ise DXA yönteminin tanısıl değerinin daha fazla olduğu iddia edilmektedir (7).

## B. Kemik formasyonunun biyokimyasal belirteçleri

### 1. Osteokalsin

Serum osteokalsin kemik formasyonunun duyarlı ve spesifik bir belirteçdir. Osteokalsin sentezi, paratroid hormon ve 1,25-dihidroksi-vitamin D3 ile stimüle olur. Sarıkaya ve arkadaşları AS'li hastalarda serum osteokalsin seviyelerinin kontrol grubuna oranla belirgin dercede düşük olduğunu göstermişlerdir (32). Lange ve arkadaşları ise AS hastalarında PTH ve 1-25OHD3 düzeyini düşük bulmuşlardır (33). Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada ise bu iki belirtecin AS hastalarında normal olduğu rapor edilmiştir (34).

### 2. İnsulin-benzeri growth faktör 1 (IGF-1) ve IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3)

İnsulin-benzeri growth faktör 1 (IGF-1) mediatörleri, kemiği de içeren dokulardaki growth hormon (GH) düzeylerini

etkilemektedirler. IGF bağlayıcı protein 3 (IGFBP3), kemikteki IGF-1'in anabolik aktivitesini arttırabilmektedir. Bununla birlikte bu artışın osteoblast fonksiyonunu yansıttığı bilinmektedir (35). IGF-1 seviyeleri idyopatik erkek osteoporozunda (36) azalmaktadır. İdyopatik erkek osteoporozunda IGF-1 tedavisi sonrası kemik oluşumlarında artma olduğu bildirilmiştir (37). IGFBP3 seviyelerinin AS'li hastalarda azalmış olduğu gözlenmiştir ve IGF-1 konsantrasyonları ile osteokalsin arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. IGFBP3 seviyeleri ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasında negatif yönde ilişki olduğu görülmüştür. AS hastalığında serum IGFBP3 seviyelerinin azalması, IGF-1'in aktivitesinin de azalmasına yol açmaktadır (38).

### C. Kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal belirteçleri

Ankilozan spondilit hastalarında osteoblastik aktivitenin normal, osteoklastik aktivitenin ise yüksek olduğu gösterilmiştir (39). Daha önce yapılan çalışmalarda piridinolin, deokspiridinolin gibi üriner kemik yıkım belirteçleri ve C-telopeptid ile sabah tutukluğu, Larsen radyolojik kalça skoru, ESH ve C-reaktif protein (CRP) arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (26,33). Kemik formasyonu ile akut faz reaktanları arasındaki zıt ilişki ESH, prokollajen I C-terminal peptid seviyeleri (40) ve IGFBP3 seviyeleri (39) arasındaki negatif ilişki ile açıklanabilir. Bu çalışmalar sonucu hastalığın aktif dönemlerinde kemik rezorpsiyonu artacağı için kemik kaybı daha fazla olacaktır (33,40). Daha önce yapılan bir çalışmada Schober indeksi ve yağ kitle oranları ile üriner kemik rezorpsiyon belirteçleri arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (26).

AS hastalığında kullanılan non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisinin, tedavi edici dozlarda pridinolinin üriner atılımını değiştirmedığı ve kemik metabolizması üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (33).

## Tedavi

Osteoporozun tedavisi primer önleyici tedavi ve sekonder önleyici yaklaşım olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin alt grupları tablo 3'de verilmiştir (3). Etidronatın yeni vertebral kompresyon kırık oranını azalttığı gözlenmiştir (8). Alendronat tedavisinin ise aksiyel ve pe-

**Tablo 1:** Osteoporozun değerlendirilmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri

Teknik	Bölge	Güvenilirlik (%)
Direkt radyografi	Lomber, femur boynu, radius, kalkaneum	
Single energy x-ray absorpsiyometri (SXA)	Radius, kalkaneum	5-8
Dual enerji x-ray absorpsiyometri (DXA)	Lomber Femur boynu	4-6
Kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT)	Lomber	5-15
Kantitatif ultrason	Kalkaneum	

**Tablo 2:** Ankilozan Spondilitte kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri

Kemik rezorpsiyon belirteçleri
<i>Üriner</i>
Piridinolin, deokspiridinolin
Tip 1 kollajenin crosslinking telopeptidleri: C-terminal and N-terminal telopeptidleri
Hidroksilisiklik glikosidaz
Hidroksiprolin
Kalsiyum
<i>Serum</i>
Tartarata rezistan asit fosfataz
Kemik formasyon belirteçleri
<i>Serum</i>
Osteokalsin
Kemiğe spesifik alkalen fosfataz
Prokollajen tip 1: C-terminal ve N-terminal propeptidleri
IGF-1 and IGFBP3
IGF-1, insulin-benzeri growth faktör-1; IGFBP3: insulin-benzeri growth faktör bağlayan protein-3

**Tablo 3:** Osteoporozun Tedavisi

Primer Önleyici Tedavi
Beslenme (Günlük D vitamini ve kalsiyumdan zengin diyet)
Yaşam şeklini değiştirme (fiziksel aktivite, yeterli güneş ışığına maruz kalma)
Sekonder Önleyici Tedavi
Kalsiyum
Kalsitonin
Parathormon
Testesteron
Anabolik steroidler
Vitamin D metabolitleri
Hormon Replasman Tedavisi
Bifosfanatlar
Egzersiz tedavisi

riferik iskelette KMY'yi arttırdığı bilinmekle birlikte lomber vertebra KMY'de yılda %3 ve femur boynunda ise %2 oranında artış saptanmıştır (8). Günümüzde yapılan bir çalışmada bir amino bifosfonat olan pamidronatın OP'yi önleminin yanı sıra AS hastalarında klinik ve radyolojik iyileşme de sağladığı yayınlanmıştır (41). Başka bir çalışmada TNF- $\alpha$  inhibitörü olan infliksimab'ın kemik mineral yoğunluğunu arttırdığına yönelik umut verici sonuçlar bildirilmiştir (42). Elli yaş üstündeki erkeklerdeki vertebral kompresyon kırıklarının yaklaşık olarak %27'sinin nedeni hipogonadizmdir. Erkek OP'sinde testosteron tedavisinin kullanımı konusunda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte hipogonadik erkeklerde bu tedavi ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ayrıca hipogonadal erkeklerdeki OP bifosfonatlar ile tedavi edilmekle birlikte son zamanlarda insan PTH'ı olan teriparatide ile de olumlu sonuçlar gözlenmiştir (43). Sonuç olarak; AS hastalarında OP'nin araştırılması ve hemen tedavisinin başlanması kırık gelişimini önlemek açısından önemlidir. Erken evre AS hastalarında DXA hem vertebra hem de kalça KMY ölçümü için yeterli olmaktadır. İleri evre AS'li olgularda ise lomber bölge KMY değerleri, sindesmotitler dolayısı ile yanlış sonuç verebileceğinden kalça tutulumu olmayan hastalarda femur boynu incelemesinin hastanın kemik yapısını daha objektif olarak göstereceği akıldan bulundurulmalıdır. Ek olarak OP'nin etyopatogenezinden çoğunlukla stokinlerin sorumlu olduğu görülmektedir. Stokinleri inhibe eden ilaçların da OP'ü önlediği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Van der Linden. Ankylosing spondylitis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB ed. Textbook of Rheumatology. Philadelphia:WB Saunders Company, 1997;969-982.
- Braun J, Khan MA, Sieper J. Entesitis and ankylosis in spondyloarthritis: what is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis* 2000;59:985-94.
- Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2002;29:1511-9.
- Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In :Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. Baltimore,Willams and Wilkins, 1997; 1197-1208.
- Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, Vanhoof J, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol* 2001;28:1856-61.
- Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, et al. Skeletal Status of Men with Early and Late Ankylosing Spondylitis. *Am J Med.* 1997; 103: 233-241.
- Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: A primary pathological event? *Lancet* 1989;2:1483-5.
- Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, et al. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:117-21.
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;319:516-8.
- Heath JK, Saklatvala J, Meikle MC, Atkinson SJ, et al. Pig interleukin 1 (catabolin) is a potent stimulator of bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1985;7:95-7.
- Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$ ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994;33:927-31.
- Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;9:1286-94.
- Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res* 2000;5:507-11.
- Demis E, Roux C, Breban M, Dougados M, et al. Infliximab in spondylarthropathy -influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:5185-6.
- Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH. Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol* 2007;34(8):1753-9.
- Maillefert JF, Aho LS, El Maghraou A, Dougados M, et al. Changes in bone density in patients with Ankylosing spondylitis: a two year follow-up study. *Osteoporos Int* 2001;12:605-9.
- Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, et al. Bone loss as well as bone formation is a feature of progressive ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol.* 1990;29(6):498-9.
- Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Testosterone and TFI in mild ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:2414-7.
- Franck H, Meurer T, Lorenz CH. Evaluation of Bone Mineral Density, Hormones, Biochemical Markers of Bone Metabolism, and Osteoprotegerin Serum Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:2236-41
- Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology* 2000;39:85-9.
- Geusens P, Vosse D, van der Linden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):335-9.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
- Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis- a population-based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877-82.
- Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2006;33(8):1637-41.
- El Maghraou A, Borderie D, Cherruau B, Edouard R et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:2205-9.
- Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, Keisler D, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:929-35.
- Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet.* 1989 Dec 23-30;2(8678-8679):1483-5.
- Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, et al. Bone Loss Is Detected More Frequently in Patients with Ankylosing Spondylitis with Syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;32:1290-8
- Lanyi E, Gomor B, Ratko I. Determination of diminished bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Orv Hetil* 1997;138:2227-9.
- Haslock I. Ankylosing spondylitis: Management. In: Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. Philadelphia, Mosby, 1998:6.19.1.
- Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity in Ankylosing Spondylitis on bone mass loss. *Clin Rheumatol* 1999;18:364-8.

32. Sarikaya S, Basaran A, Tekin Y, Ozdolap S, et al. Is osteoporosis generalized or localized to central skeleton in ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol* 2007;13:20-4.
33. Marhoffer W, Stracke H, Masoud I, Scheja M, et al. Evidence of impaired cartilage bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:556-9.
34. Laroche M, Lassoued S, Billey T, Bernard J, et al. Male osteoporosis with vertebral fractures? Look for ankylosing spondylitis! A report of 10 cases. *J Rheumatol* 2007;34:2271-2.
35. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
36. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, et al. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992;232:59-64.
37. Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:44-8.
38. Toussiot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Regnard J, et al. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1172-6.
39. Yılmaz N, Özaslan J. Biochemical bone turnover markers in patients with Ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2000;19:92-8.
40. MacDonald AG, Birkinshaw G, Durham B, Bucknall RC, et al. Biochemical markers of bone turnover in seronegative spondyloarthropathy: relationship to disease activity. *Br J Rheumatol* 1997;36:50-3.
41. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:340-5.
42. Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2003;62:347-9.
43. Kamel HK. Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging*. 2005;22:741-8.