

Klinički odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

## EPIDEMIOLOGIJA SPONDILOARTRITISA EPIDEMIOLOGY OF SPONDYLARTHROITIDES

Marija Glasnović

### Sažetak

Epidemiološke studije o spondiloartritisima (SpA) uključuju opise načina na koji se bolest javlja u populaciji, razine učestalosti bolesti: incidenciju i prevalenciju, komorbiditet, mortalitet, geografsku distribuciju i kliničke karakteristike kao i faktore rizika za pojavu bolesti. Etnički, genetski, okolišni čimbenici povezani su s pojavom i ekspresijom bolesti. Jasno razlikovanje među podskupinama SpA posebno u svojim ranim fazama, nije uvijek moguće zbog preklapanja kliničke slike, te se u početku bolesti dijagnoza pojedinih SpA može podcijeniti. Prevalencija SpA u različitim populacijama varira, od 0,21 % do 1,9 % u svijetu i 1 do 2 % u Europi. U Eskima na Aljasci i Sibiru stope prevalencije su od 2 % do 3,4 %. SpA su rijetki u Afričkoj i Japanskoj populaciji. Razlike među etničkim skupinama mogu se

objasniti različitim kriterijima za odabir ciljane populacije ali i razlikama u učestalosti HLA-B27. Distribucija HLA-B27 podtipova, ima značajan utjecaj na prevalenciju AS u različitim rasnim/etničkim skupinama. Izazovi koje otežavaju pravu procjenu SpA u populaciji uključuju etničku heterogenost populacije, nedostatak izvodljivosti primjene važećih kriterija (kao što je testiranje na HLA-B27 antigen, radiografija zdjelice i MR) ali i tranzientnost nekih simptoma SpA (npr. periferni artritis, entezitis). Spondiloartritis (SpA) predstavljaju ozbiljan zdravstveni, socijalni i ekonomski problem svake zemlje. Ujednačeni podaci za sve populacije bitni su za stvaranje prave slike o težini ove skupine bolesti koje se zbog međusobnog preklapanja trebaju udružiti u jednu grupu za epidemiološke studije.

### Ključne riječi

epidemiologija, spondiloartritis, populacija, HLA-B27 antigen

### Summary

Epidemiologic studies on spondyloarthritides (SpA) encompass mode descriptions on disease appearance within the population, levels of disease frequency: incidence and prevalence, comorbidity, mortality, geographical distribution and clinical features, as well as risk factors for disease appearance. Ethnical, genetic, environmental performers are linked with appearance and expression of the disease. Clear distinction among SpA subgroups, especially in their early phases might not always be possible due to clinical picture overlapping, thus within the initial phase of the disease, the diagnosis of certain SpA diseases might be underestimated. SpA prevalence with various different populations varies between 0,21 % up to 1,9 % worldwide, and it varies between 1 % up to 2 % within Europe. With Eskimo population on Alaska and population of Siberia, prevalence rates appear to be from 2 % up to 3,4 %. SpA are rare with African and Japanese

populations. Differences between ethnical groups might be explained by different criteria for selection of a target population, but with differences in HLA-B27 frequency as well. HLA-B27 subtypes distribution plays significant impact on AS prevalence with different race/ethnic groups. Challenges that aggravate the exact evaluation of the SpA diseases with the population, include comprise heterogeneity of population, lack of application feasibility of valid criteria (like testing on HLA-B27 antigen, pelvis radiography and MR), but also transition issue of certain SpA symptoms (eg. peripheral arthritis, enthesitis). Spondyloarthritides (SpA) present a serious health, social and economical problem everywhere in the world. Uniform data for all populations are significant for making a proper picture on this disease group arduousness, and for epidemiological studies such data, because of their mutual overlapping, should be united within one single group.

### Keywords

epidemiology, population, spondyloarthritides, HLA-B27 antigen

Spondiloartritis (SpA) su velika skupina upalnih reumatskih bolesti s dominantnom afekcijom aksijalnog skeleta i/ili perifernim artritisom. Klinički su karakterizirane upalnom križoboljom, radiološki spondilitisom, patološki entezitisom, daktilitisom i izvanzglobnim manifestacijama kao što su uveitis i kožne promjene te imunogenetski nalazom HLA-B27 antigena. Predstavnici ove skupine entiteta su ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), enteropatski artritis (spondilitis/artritis povezan s upalnim bolestima crijeva) te nediferencirani SpA (uSpA). U svijetu je epidemiologija SpA i procjena prevalencije AS od posebnog interesa iz dva glavna razloga: prvo, epidemiološki podaci mogu pomoći napraviti razliku između uloge okolišnih i genetskih čimbenika koji utječu na patogenezu bolesti, drugo, ovo je potrebno radi procjene utjecaja novih bioloških lijekova (1). Sa prepoznavanjem potreba za boljom definicijom šireg fenotipa SpA razvijeni su ESSG kriteriji (kriteriji Europske studijske grupe za SpA) koji se opsežno primjenjuju i validirani su u brojnim populacijama. U novim klasifikacijskim kriterijima za rani aksijalni SpA naglašena je važnost primjene magnetske rezonancije (MRI) u ranom otkrivanju ovih bolesti. Epidemiološka studija u Bretanji, (Francuska) pokazala je približno jednaku prevalenciju između SpA i reumatoidnog artritisa (RA), te da su SpA jednako česti kod muškaraca i žena. Ukupna prevalencija za SpA je 0,47% (0,53 u žena i 0,41 u muškaraca). Minimalna prevalencija (na temelju početne skupine 3189 anketiranih osoba) iznosi 0,41%. Ukupna prevalencija za RA bila je 0,62% (0,86 u žena i 0,32 u muškaraca) (2). U drugom epidemiološkom istraživanju provedenom 2001. godine na 9395 ispitanika, u Francuskoj (EPIRHUM studija) ukupna prevalencija za SpA bila je 0,30%, za AS 0,08% i za PsA 0,19%. Prevalencija je bila slična u žena 0,29 i muškaraca 0,31%. Srednja dob ispitanika bila je 47 godina. Prevalencija SpA bila je visoka kao kod RA. Prevalencija SpA u navedenom istraživanju u skladu je s podacima dobivenim u Americi, Kini ili Škotskoj koji se oslanjaju na detekciju u općoj populaciji. Francusko istraživanje u upitniku iz etičkih razloga nije sadržalo informacije o rasi ili etnicitetu. Klinička slika SpA temeljena je na ESSG kriterijima koje ne uključuju HLA-B27. Francuski reumatolozi ne rade rutinski test za HLA-B27 kada dijagnozu SpA mogu postaviti putem drugih značajki, od kojih je najpoznatiji sakroileitis (SI) (3). Niža prevalencija nađena je i u Grčkoj, Škotskom gorju i Japanu u studijama koje su identificirale bolesnike u općoj populaciji ili putem javnih zdravstvenih službi. SpA je češći u muškaraca u Grčkoj i Portugalskoj studiji. Dobi i spolu prilagođena prevalencija SpA u Grčkoj je 0,49%; omjer muškaraca i žena je 5,5:1; prevalencija raste s dobi do 59-68 godina i nakon toga se smanjuje. Prevalencija za AS i PsA je

0,24. U AS je zahvaćena mlađa populacija gdje medijan dobi iznosi (25,83 ± 6,5), dok je u PsA medijan (45,24 ± 12,94). Prevalencija SpA u grčkoj populaciji je kao i kod drugih europskih bijelaca, s visokom nadmoći muškaraca (4). U portugalskoj studiji sa Teneira (Azorski arhipelag) odaziv je bio 52%. SpA je bio prisutan u 1,6%, kod 2,7% muškaraca i 0,4% žena. Učestalost HLA-B27 bila je od 6-7%. Ovi podaci nadopunjuju prethodne studije u europskim zemljama za prevalenciju SpA i utvrđuju procjenu ukupne prevalencije SpA u južnoeuropskoj populaciji (5). Studija (MAPPING) MARche Pain Prevalence INvestigation Group prva je procjena prevalencije SpA u Italiji u regiji Marche u središnjoj Italiji i daje procjenu prevalencije SpA u općoj populaciji južno Europske zajednice. Iz ankete su isključeni stanovnici visoko urbanog područja s relativno visokom stopom migracije (npr. Ancona i Urbino). Uzet je reprezentativni uzorak iz opće populacije Italije, i stopa odgovora je bila slična onoj u drugim usporedivim studijama. Primjenom ESSG kriterije za SpA, ukupna prevalencija u uzorku bila je 1,06% s učestalošću HLA-B27 od 1,05%. Učestalost HLA-B27 u Italiji je 1,9% (6). Epidemiološka procjene 348 darivatelja krvi u Berlinu (sa ukupno 3,47 milijuna stanovnika) iz 1998. godine gdje su korišteni ESSG kriteriji i koji su rutinski podvrgnuti fizikalnom pregledu i MR SI zglobova, govori o prevalenciji SpA od 1,9%. Izvješće prevalencije za AS bilo je 0,86%, za uSpA 0,67%, za PsA 0,29%. ReA i EA su puno rjeđi. Učestalost HLA-B27 iznosila je 9,3% (7). Istraživanje u Bretanji se ne razlikuje puno od ovog u Berlinu. Oba istraživanja su visoko povezana sa HLA-B27 antigenom. Prevalencija SpA je bila 13,6% kod HLA-B27 pozitivnih i 0,8% HLA-B27 negativnih osoba. Epidemiološka procjena darivatelja krvi u Berlinu i nedavno istraživanje u populaciji sa Azora među najvišim su prevalencijama do sada pronađenim u europskim populacijama. Japansko društvo za AS provelo je 1990. i 1997. godine anketni upitnik za procjenu prevalencije i incidencije SpA na nacionalnoj razini i provjeru validiranosti ESSG i Amor kriterija u Japanu. Procjenjena godišnja incidencija i prevalencija SpA u japanskoj populaciji iznosi 0,48/100.000 i 9,5/100.000 (ili 0,0095%), oko jednu desetinu od onih prijavljenih u Sjevernoj Americi i Finskoj. Prevalencija AS je 6,5/100.000 ili 0,0065%. Ova brojka je 1/30 od onih nađenih u bijelaca, Tajvanaca i Eskima. Prevalencija HLA-B27 u populaciji sa AS bila je 64%, što je nisko u usporedbi s izvješćima populacije bijelaca i Mongoloida. U japanskoj populaciji osjetljivost za Amor kriterije iznosila je 84,0% i za ESSG kriterije 84,6 čime je potvrđena njihova prilagodljivost (8).

Podaci prikupljeni iz nacionalnog španjolskog registra za SpA (REGISPONSER) daju odgovarajući klinički i demografski profil bolesnika koji boluju od SpA u Španjolskoj. Tijekom jedne godine od 1385 bolesni-

ka, u registar je uključeno 939 muškaraca (68%) i 440 žena (32%) prosječne dobi od 47±13 godina. Prosječno trajanje bolesti bilo je 12±9 godina. Dijagnoze su bile: AS (61%), PsA (21%), uSpA (15%), ReA (1,2%), artritis povezan sa IBD (0,9%) i JSpA (0,9%). Od kliničkih formi, 54% imalo je aksijalnu bolest, 20% perifernu bolest 24% mješovitu bolest i 0,6% izoliranu formu entezitisa. Upalna križobolja (IBP) bila je prvi simptom referiran od 53% bolesnika, a kao najčešće izvanzglobne forme bolesti bili su psorijaza (25%), prednji uveitis (16%) i IBD (4%). Radnu nesposobnosti imalo je 353 bolesnika (25,5%). Ovakve baze podataka su vrlo korisne u dobijanju informacija o karakteristikama bolesnika sa SpA liječenih na određenom mjestu (9). Bolesnici iz 11 reumatoloških centara u Argentini bili su uključeni u observacijsku multicentričnu kohortnu studiju za SpA u Argentini (Iberoamerican Spondyloarthritis Registry (RESPONDIA)). Podaci su prikupljeni online i pohranjeni u španjolskom registru za SpA (REGISPONSER). Od 402 bolesnika uključenih u studiju, 59% su muškarci, srednje dobi od 48,3 godina, medijan trajanja bolesti 8 godina. Etnicitet je bio pretežito domaća bijela rasa. Evidentirano je 60,2% bolesnika sa PsA, 21,4% sa AS, 8,2% sa uSpA, 6,2% sa ReA, 2,5% SpA udružen sa IBD i 1,5% sa juvenilnim AS. Podaci prikupljeni tijekom ovog istraživanja pokazuju predominaciju bolesnika s PsA i AS. Manji broj bolesnika sa AS je vjerojatno zbog neprepoznatog i oligosimptomatskog početka bolesti. Sociodemografska slika bila je slična onoj koja se očekuje u općoj populaciji Argentine, s lošijim funkcionalnim kapacitetom i većom aktivnosti bolesti u nižim društvenim slojevima (10). U studijama bijele populacije iz Europe, prevalencija SpA kreće se u rasponu od 4,7/1.000 do 19/1.000. Veća prevalencija nađena je u Eskima s Aljaske. U Libanonu i kod Eskima s Aljaske SpA predstavljaju najčešće reumatske bolesti (8,56% i 2,5%), nadmašivši RA i OA. Prevalencija SpA u SAD-u može se procijeniti na temelju visoke i niske prevalencija sastavnih podtipova, što je rezultiralo rasponom između 4,0 i 13,1/1.000, osoba starosti iznad 25 godina. Nedavna epidemiološka istraživanja nalaze da između 639.000 i 2.417.000 odraslih u SAD-u ima SpA. Trenutna procjena prevalencije SpA u Sj. Americi kreće se u rasponu između 0,2% i 0,5% za AS, 0,1% za PsA, 0,065% za enteropatski periferni artritis, između 0,05% i 0,25% za enteropatski aksijalni artritis (11).

U Brazilskoj epidemiološkoj studiji provedenoj između 2006. i 2007. u 28 sveučilišnih centara prema standardiziranom protokolu dominirali su bolesnici sa

AS (72%), slijedi PsA (14%), u SpA (6%) te ReA (4%). Podaci zajednice za program i kontrolu reumatskih bolesti u Meksiku govore o prevalenciji SpA od 0,6%, i za AS 0,09%. Podaci iz Srednje Amerike su također ograničeni. Većina bolesnika sa SpA u Gvatemali i San Salvadoru je sa dijagnozom ReA (47%), slijede uSpA (33%), AS (10%) i PsA (9%) (12).

Važno je znati koliko su reumatske bolesti rasprostranjene i u istočnom dijelu svijeta. Jedan od prvih koraka je otkrivanje kako se distribuiraju u APLAR regiji (Azija i Pacifičko područje). COPCORD (Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases) je dizajnirani protokol - program za kontrolu reumatskih bolesti u zemljama u razvoju (Azija-Pacifik i Centralna i Južna Amerika). Program se provodi u 16 zemalja među kojim i 12 zemalja iz regije APLAR. Te su zemlje: Australija, Bangladeš, Kina Indonezija, Indija, Iran, Kuvajt, Malezija, Pakistan, Filipini, Tailand i Vijetnam. Pomoću upitnika COPCORD prevalencija SpA u Aziji (pacifički dio), kod starosjedilaca Australaca, pripadnika naroda Aborigina bila 0,5%, kod urbanih Australaca 0,21%, kod urbanih Iranaca 0,34%, kod ruralnih Iranaca 0,08%, kod urbanih Filipinaca 0,03%. Prevalencija SpA u Maleziji i Tajlandu je 0,12%, i u Pakistanu 0,10%. Kina ima veću prevalenciju SpA od RA. U Tajlandu i Vijetnamu, RA i SpA su vjerojatno jednako česte, dok je RA češći od SpA u ostatku Azije, Pacifika i Latinske Amerike. Primjena COPCORD upitnika, razlikuje se u različitim studijama i smatra se da su za buduća istraživanja neophodne standardizirane metode COPCORD projekta (13). Od 6,5 milijardi ljudi u svijetu, 1,3 milijardi nalaze se u Kini, što je zemlja s najvećim brojem stanovnika. Veliki broj stanovnika u Kini sa etničkim razlikama plodno je tlo za epidemiološke studije Tako prevalencija SpA u Kini prema sredinama iznosi 0,26% u Kini (Peking), 0,26% u Kini (Shantou) te 0,11% u Kini (Shanghai - 1998.). Jedno istraživanje o SpA u vojnoj i četiri istraživanja u civilnim zajednicama pokazali su skupnu prevalenciju SpA u civilnoj zajednici od 0,93%. Prevalencija SpA u vojnoj zajednici iznosila je 0,45%. Skupna prevalencija AS iz 2 vojna i 8 civilna istraživanja iznosila je 0,24%, i 0,23%. Prevalencija za AS kreće u rasponu od 0,2% do 0,54% među etničkim Han Kinezima, i niža je u mješovitoj etničkoj populaciji. Stope prevalencije AS i SpA u Kini su slične onima u populaciji bijelaca u SAD-u ili Europi. Prevalencija HLA-B27 antigena u Kini kreće se u rasponu od 2-9%, što je slično onoj u bijelaca sjeverne Amerike i Zapadne Europe (14).

### **Epidemiologija ankilozantnog spondilitisa**

Incidencija i prevalencija za AS studirana je u različitim populacijama. Prema većini podataka koji dolaze iz Europe prevalencija ankilozantnog spondilitisa (AS)

kreće se između 0,1% i 1,4%. U Srednjoj Europi prevalencija za AS iznosi 0,3-0,5% i 1-2% za cijelu skupinu SpA čineći ih sličnim RA. U studijama iz različitih ze-

malja incidencija za AS je između 0,5 i 14/100.000 osoba godišnje. Nekoliko čimbenika doprinosi tim razlikama. Prvi je izbor ciljne populacije, drugi je odabir kliničkih značajki i izbor dijagnostičkih kriterija za potvrdu dijagnoze i treći, prevalencija HLA-B27 i distribucija podtipova (15). Rezultati prvog provedenog znanstvenog ispitivanja raširenosti reumatskih bolesti u Hrvatskoj u periodu 1980.-1984. prikazanih u Registru za reumatske bolesti govore da je učestalost za AS u Hrvatskoj iznosila 23,84%, dok je za RA učestalost iznosila 48,10% (16). Na temelju podataka iz Rochester Epidemiology Projekta, Minnesota utvrđena je incidencija i prevalencija za AS među stanovnicima Rochestera između 1935. i 1989. godine. Ukupna incidencija prilagođena dobi i spolu bila je 7,3 /100.000 osoba/godina. Ova stopa incidencije pada između 1935. i 1989., međutim, bilo je malih promjena u dobi, početku pojave simptoma ili dijagnozi i nakon 55-godišnjeg studijskog razdoblja. Sveukupno preživljavanje nije smanjeno i do 28 godina nakon dijagnoze. AS je nađen u drugom i trećem desetljeću, uglavnom kod muškaraca i u 90-95% bolesnika povezan je s HLA-B27. Projekt je suradnja između Medicinskog centra Olmsted, Mayo Klinike i Klinike za obiteljsku medicinu u Rochesteru. Olmsted županija, Minnesota je jedna od rijetkih mjesta u SAD-u i u svijetu gdje se pojava i povijest bolesti može točno opisati i analizirati u određenoj populaciji za pola stoljeća ili više (17,18).

Na temelju podataka Finskog registra bolesti, Kai-piainen-Seppanen i suradnici procijenili su da je godišnja incidencija za AS 6,9/100.000 odraslih osoba, bez promjene tijekom vremena. Izvješće o prevalenciji bilo je 0,15%. Zajedno, ovi nalazi ukazuju na postojanost epidemioloških karakteristika za AS (19,20). Incidencija za AS pokazala se relativno stabilnom u sjevernoj Norveškoj u više od 34 godina i to 7,26 na 100.000 stanovnika. Prevalencija je varirala od 0,036% do 0,10%. Niže stope prevalencija AS objavljene su u Finskoj (0,15%) i Mađarskoj (0,23%) populaciji. U Grčkoj i Japanu, incidencija i prevalencija za AS je značajno niža. Godišnja stopa incidencija iznosi od 0,5 do 8,2/100.000 stanovnika (21). Podaci prikupljeni od 78 bolesnika sa AS provedenih putem Njemačkog društva za AS dobro oslikavaju vrijeme kašnjenja između početka AS i dijagnoze. Prosječna dob u početku bolesti bila je 25,7 godina, a prosječno kašnjenje u postavljanju dijagnoze je 8,9 godina. Znatno veće kašnjenje u postavljanju dijagnoze uočeno je više kod žena nego kod muškaraca (9,8 godine/8,4 godina,  $p < 0,01$ ). Taj raskorak u otkrivanju bolesti među spolovima odražava zajednički problem podcjenjene dijagnoze AS među ženama, vjerojatno zbog zabluda da žene rijetko imaju AS (22).

Utvrđena je i incidencija i prevalencija AS sjeverozapadne Grčke s ukupnom populacijom od oko 500.000 stanovnika. Ukupno je 113 slučajeva sa AS dijagnosti-

cirano u razdoblju 1983.-2002. i u studiji su bili najmanje 1 godinu prije dijagnoze. Dijagnoza je temeljena na New York kriterijima. Svi bolesnici su imali bilateralni sakroileitis (SI), 35,9% bolesnika imalo je perifernu zglobnu formu i 13,27% bolesnika imalo je izvanzglobne manifestacije. HLA-B27 antigen je pronađen u 80,5% bolesnika. Dobi prilagođena srednja godišnja stopa incidencije za populaciju u dobi 16 god bila je 1,5 slučajeva/100.000. Dobi prilagođena stopa prevalencije populacije u dobi iznad 16 god bila je 29,5 slučajeva/100.000 stanovnika. Stope incidencije su bile više u dobnoj skupini 35-44 god za muškarce, i dobnoj skupini 25-34 god za žene. Muškarci su činili 4,65 puta veći broj bolesnika od žena, i imali su znatno veću prosječnu starost pri dijagnozi. Incidencija i prevalencija AS u studiranom području bile su značajno niže nego u drugim populacijama bijelaca (Sjevernoj Americi i populacijama Sj. Europe), a više nego u Japanskoj populaciji (23).

Onen i suradnici dali su prikaz studije iz urbanog područja Izmir sa 2835 ispitanika koji su sudjelovali u studiji. Prevalencija prilagođena prema dobi i spolu procijenjena je 0,49% za AS i 1,05% za SpA. Prevalencija AS za muškarce bila je 0,54% i 0,44% za žene. Ova epidemiološka studija sugerira visoku učestalost AS (0,49%) u odrasloj urbanoj populaciji zapadne Turske, što je jednako RA u istoj populaciji (24). U istočnoj Turskoj ambulantno je praćen četrdeset jedan od pedeset bolesnika sa sumnjom na AS. Bili su prosječne dobi od  $40,5 \pm 8,4$  godina. Prevalencija za AS procijenjena je na 0,25%. Raspodjela prema spolu iznosila je 0,44% za muškarce i 0,05% za žene. Općenito prevalencija 0,1-0,2% za AS u bijeloj populaciji je preniska, i temelji se uglavnom na hospitalnim zapisima iz medicinske dokumentacije. Kako bi se dobila potpunija slika o nastanku bolesti u općoj populaciji potrebne su studije koje koriste podatke užih zajednica (25).

Široka varijacija u frekvenciji HLA-B27 i distribuciji podtipova ima značajan utjecaj na prevalenciju AS u različitim rasnim/etničkim skupinama. Pored istaknute uloge u patogenezi i razvoju bolesti, HLA-B27 molekula prisutna je širom svijeta u zdravih ljudi. Naime, 5-20% zdrave populacije s tim genskim biljegom nikada ne razvije bolest. HLA-B27 učestalost je oko 8% u općoj populaciji bijelaca zemalja Zapadne Europe s nešto većom prevalencijom u Skandinavskim zemljama i nekim populacijama Istočne Europe (10-16%). Skoro 95% bolesnika populacije bijelaca sa AS je HLA-B27 pozitivno. Za razliku od toga HLA-B27 prisutan je u 2% Afričkih Amerikanaca (populacije crne rase) i u 50% Afričkih Amerikanaca sa AS. Stoga u bolesnika sa simptomima koji upućuju na AS, odsutnost HLA-B27 značajno smanjuje vjerojatnost bolesti u bolesnika bijele rase, ali ne ako je bolesnik Afrički Amerikanac. Rizik da zdrave HLA-B27 pozitivne osobe razviju AS izuča-

vana je u Sj. Americi, Europskim zemljama uključujući Skandinaviju, Sibir i Aziju i prisutan je u približno 6% u različitim populacijama (skala 1%-8%). HLA-B27 je prisutan u cijeloj Euroaziji ali je virtualno odsutan među genetski čistom populacijom Australije (Aboridžini iz Australije), istočne Polinezije, Južne Amerike (Amerind plemena), i Bantus i Sans (Bušmani) iz Ekvatorijalne i Južne Afrike. HLA-B27 ima visoku prevalenciju među indijanskim narodima cirkumpolarnog Arktika i subarktičkog područja Euroazije i Sjeverne Amerike i u nekim regijama Melanezije (21,26). Etnička heterogenost populacije (genetski različite grupe koje su izvorno naselile u Ameriku) pravi su izazov za određivanje SpA. Domorodački narodi Amerike podijeljeni su na mnogobrojna plemena razasuta od sjeverne Kanade i Aljaske. Prvi nativni (domaći) Amerindinci za koje se vjeruje da su došli iz Azije prije 30,000 godina su skupina koja naseljava Južnu, Srednju i Sjeverno Istočnu Ameriku. Podaci iz Južne Amerike (Amerindinci plemena) ukazuju da je učestalost HLA-B27 niska, ako ne i odsutna. U drugoj skupini sjeverozapadnih (Haida) i nekih jugozapadnih plemena (Apache, Navaho) i trećoj skupini koja obuhvaća Eskime (Inuite) nađena je visoka učestalost HLA-B27 a prema tome i SpA. Najviše frekvencije HLA-B27 imaju Pawaia plemena u gorju Papuanske Nove Gvineje (53%). Prevalencija HLA-B27 je vrlo visoka u domaćoj populaciji u Sjevernoj Americi, s ekstremima od 50% nađenim među Haida Indijancima koji žive na Otočju kraljice Charlotte u zapadnoj Kanadi te Chukotka Eskimi u istočnoj Rusiji (40%). Povezanost AS i HLA-B27 nije nađena u Jakarti, glavnom gradu Indonezije. Ovaj grad je naseljen sa oko 90% domaćih Indonežana i sa 10% ljudi kineskog podrijetla. Domaći Indonežani rijetko imaju AS za razliku od stanovnika kineskog porijekla. Povezanost između HLA-B27 i AS nađena je samo među stanovnicima kineskog podrijetla. Naime 40% stanovnika Malezije, 90% Singapura i 5% stanovnika Indonezije su kineskog porijekla, a mnogi Kinezi žive u Filipinima i Papuanskoj (Papua) Novoj Gvineji. U jugoistočnoj Aziji je važna svijest u kojoj su se mjeri migranti Kinezi infiltrirali u domaće stanovništvo i važno je za reumatologe koji se bave kineskim i malajskim bolesnicima (21,27,28).

Prevalencija HLA-B27 antigena u Kini kreće se u rasponu od 2-9%, što je slično onoj u bijelaca sjeverne Amerike i Zapadne Europe (14). SpA su relativno rijet-

ke u Japanaca gdje je prevalencija HLA-B27 vrlo niska (<1%). Procjenjuje se da je prevalencija SpA u ukupnoj Japanskoj populaciji manja od 1/200. Epidemiološka procjena darivatelja krvi u Berlinu, Njemačka, govori da je 1,9% imalo SpA, s učestalošću HLA-B27 u podlozi od 9,3%, a novija istraživanja populacije u Azorima u Portugalu izvijestila su o prevalenciji SpA od 1,6% i učestalosti HLA-B27 od 6-7%(8). Prevalencija AS je 1,8% u Laponaca koji žive u Sjevernoj Norveškoj i u kojih je prevalencija HLA-B27 u općoj populaciji visoka (24%). Studije iz Norveške su pokazale da 5-7% HLA-B27 pozitivnih bolesnika razvije AS; vrlo slično kao u Berlinskoj studiji darivatelja krvi. U Finskoj i Mađarskoj je učestalost HLA-B27 pozitivnih 12-16% viša od ostalih Europljana, u kojima se navodi frekvencija od gotovo 10%. U Hrvatskoj frekventnost HLA-B27 iznosi 0,049. HLA-B27 prisutan je u 12% populacije, dok se među oboljelima nalazi u 90-100%. Obitelj HLA-B27 sastoji se od oko 30 različitih alela (podtipova), nazvanih HLA-B\*2701 do HLA-B\*2727. Većina HLA-B27 podtipova predisponirajuća su za AS, uz moguće iznimke. U svijetu su relativno česti podtipovi HLA-B\*2707, HLA-B\*2705, B\*2704, B\*2702 i B\*2701 snažno povezani sa SpA i AS. Smatra se da podtipovi B\*2706 i B\*2709 ne igraju patogenu ulogu, za razliku od podtipova kao što su B\*2704 i B\*2705 za koje je takva uloga opisana. (21,27,29). Hrvatska populacija pokazala je vrlo sličnu distribuciju HLA-B27 podtipova kao i druge populacije bijelaca. Podtipovi za koje se misli da su u hrvatskih bolesnika povezani sa AS su B\*2701 i B\*2704. B\*2704 podtip pozitivno je povezan s AS u orijentalnim populacijama, a prisutan je i u ugro-finskoj skupini naroda srednje i sjeverno europske Rusije. Ovi podaci mogu pomoći u rasvjetljavanju uloge HLA-B27 podtipova u patogenezi AS (30).

Prevalencija AS u Evropi je samo 0,5% do 1%, što znači da se samo kod jednog dijela osoba sa HLA-B27 može razviti AS. To postavlja dva važna pitanja? Zašto sve HLA-B27 pozitivne osobe ne obole i zašto se kod nekih ljudi koji su HLA-B27 pozitivni ne razvija bolest? Otkriveno je da postoje dodatni geni koji zajedno sa HLA-B27 utiču na pojavu bolesti.

Rana istraživanja pokazala su vezu B7 i AS kod Afroameričkih bolesnika koji su HLA-B27 negativni i B16 (B38 i B39) kod HLA-B27 negativnih bijelaca. U Japanaca koji su B27-negativni pokazana je povezanost HLA-B39 sa AS (31).

### **Epidemiologija psorijatičnog artritisa**

Točna prevalencija psorijatičnog artritisa (PsA) je nepoznata i procjena je teška. Izazove u provođenju epidemioloških studija o PsA pojasnili su 1994. O'Neill i Silman. Najvažniji problem bio je nedostatak validiranih kalsifikacijskih kriterija. I ako su novi klasifikacijski kriteriji dostupni valja napomenuti da je do sada većina

epidemioloških istraživanja koristila ESSG kriterije za identifikaciju PsA što se nije pokazalo prikladnim. Štoviše, ESSG kriteriji imaju slabiju senzitivnost. Čak i ako su bolesnici s upalnim artritismom ispravno dijagnostici-rani nemaju svi bolesnici s psorijazom i upalnim artritismom psorijatični artritis (PsA). Izvorne kriterije za PsA

prijedložili su Moll i Wright 1973. više kao dijagnostičke nego klasifikacijske kriterije. Nedavni, klasifikacijski kriteriji za PsA (Caspar) razvijeni u bolesnika s dugogodišnjom bolesti pokazali su izvrsnu senzitivnost i u ranoj i u kasnoj fazi bolesti (specifičnost 98,7%, osjetljivost 91,4%). Jedan veliki problem je neriješena definicija "inflamatorne zglobne bolesti". Caspar kriteriji se mogu primijeniti na one koji obvezno ispunjavaju ovaj kriterij. Identificiranje upalne zglobne bolesti je obično nije teško za reumatologa, ali može biti kamen spoticanja u široj primjeni od strane drugih liječnika, ili u dermatološkoj praksi. Unatoč tome Caspar kriteriji su prepoznati kao jednostavni i lako primjenjivi. Štoviše, prema tim kriterijima, moguće je klasificirati bolesnike koji imaju PsA čak i kada nemaju ili nisu imali u prošlosti psorijazu i nemaju obiteljsku povijest psorijaze (32,33). Koristeći podatke Rochester Epidemiology projekta i primjenjujući Caspar klasifikacijske kriterije Wilson i i sur. u populacijskoj studiji pokazali su da je incidencija PsA rasla više od 30 godina u muškaraca i žena u Rochesteru, Minnesoti, SAD. Ključni rezultati studije bili su su: 1) godišnja incidencija PsA prilagođena dobi i spolu bila je 7,2/100.000, sa većom incidencijom u muškaraca; 2) incidencija PsA prilagođena dobi i spolu na 100.000 znatno se povećala s 3,6 između 1970. i 1979. na 9,8 između 1990. i 2000. godine; 3) točka prevalencije u 2000. godini bila je 158/100.000, uz veću prevalenciju u muškaraca 193/100.000 nego žena 127/100.000; 4) kod incidencije, većina ispitanika sa PsA su imali oligoartikularnu formu sa entezopatijom (34). U ranim studijama u Finskoj tijekom 1974.-1975. incidencija PsA bila je 7/100.000 u odrasloj populaciji. Srednja dob postavljene dijagnoze bila je 46,8 godina (35). Kaipainen-Seppänen u svojoj studiji iz 1990. objavljuje da je incidencija PsA 6/100.000 odraslih stanovnika > 16 godina starosti. Srednja dob u dijagnozi je 46,8 godina. Pik incidencije je u dobnoj skupini 45-54 godina. Omjer muškaraca prema ženama bio je 1,3:1. Rezultati su donekle bili slični (36).

Incidencija PsA u Grčkoj je 3/100.000 kod odrasle populacije. Niska prevalencija od 0,06% (0,056) ili 56,6/100.000 opisana je Ioannini najvećem gradu sjeverozapadne pokrajine Grčke - Epirusu. Studija je trajala od 1982.-2002. godine. Dijagnoza PsA bila je temeljena na ESSG kriterijima. Bolesnici su upućivani iz opće i sveučilišne bolnice Ioannine kao i od strane privatnih reumatologa. Pik incidencije bio je u dobnoj skupini 45-46 godina. Nije bilo signifikantne razlike prema spolu (37). U studiji iz Minnesote iz projekta Rochester u SAD, stopa incidencije je 6,59 na 100.000, a prevalencija 1/1.000 slična studiji iz Finske i Grčke. Naime Shbeeb i kolege objavili su da je ukupna incidencija PsA između 1982. i 1991. bila 6,59/100.000 stanovnika, a točka prevalencije 1. siječnja 1992, bila je 1/1.000 što je slično procjenama Finske i Grčke studije ali i Wilsona i suradnika. Koristeći

iste resurse ista istraživačka skupina je pokazala da je incidencija i prevalencija RA smanjena. Zbog mogućnosti pogrešne procjene dijagnoze podržana je ideja da se rani PsA predstavlja kao entezitis i oligoarthritis i napreduje kroz vrijeme u poliarтикуlarnu formu bolesti (38).

Primjenom ESSG kriterija, u populacijskoj studiji u Italiji (regija Marche) prevalencija PsA bila je 0,42%, znatno viša nego u drugim studijama. Uzeti su u obzir genetski, etnički i okolišni čimbenici kao mogući čimbenici povezani s pojavom PsA te poznata predispozicija talijanskih bolesnika s psorijazom za razvoj PsA psorijaze u Italiji. Povišena prevalencija može se objasniti i ranom prepoznavanju bolesti u istraživanom području (prosjeck trajanja bolesti je  $2,7 \pm 0,8$  godina) budući da je dijagnozu postavio izravno reumatolog. U Italiji, prevalencija PsA vrlo je slična onoj u RA (6).

U bazičnoj populacijskoj prospektivnoj studiji odraslih u okrugu Kronoberg u južnoj Švedskoj godišnja incidencija PsA iznosila je 8/100.000 (39). Godišnju stopu incidencije od 6,9/100.000 izvijestili su iz Finske, SAD, Švedske i svi koji koriste slične kriterije uključena. (Shebib, Kapainen). Podaci su u suprotnosti s drugom Finskom studijom iz Kuopio univerzitetskog kliničkog centra gdje je incidencija PsA bila 23/100.000. Sinovitis je otkriven ne samo fizikalnim pregledom nego i putem ultrazvuka (UZ), scintigrafije, te magnetne rezonance (MR). Raskorak između Finskih podataka i većine drugih studija odražava manju osjetljivosti kliničkih ispitivanja ili veću osjetljivost drugih metoda u PsA, što zahtijeva daljnje procjene (40). Recentna studija u jugozapadnoj regiji Norveške na 634 bolesnika s PsA odrasle populacije iz četiri reumatološka centra pokazala je prevalenciju PsA od 1,95/1.000. Nije bilo razlike u prevalenciji prema spolu; PsA je najčešće bio izražen u formi poliartritisu i to u 68,6% (41). Procjena prevalencije PsA u cijeloj populaciji sjeverne Norveške gdje je HLA-B27 prevalentan bila je (0,13%) (1,3 na 1.000 odraslih) i slaže se prilično dobro s ranijim nalazima iz ove regije. Najčešći oblik bolesti bio je erozivni u 56% slučajeva što povećava troškove liječenja (42). Novi rezultati iz Sj. Švedske iz Halmstada putem registra o zdravstvenoj skrbi gdje bolesnici imaju svoj registracijski PIN, pokazuju da je prevalencija SpA u periodu 2003.-2007. iznosila 0,52%. PsA je najčešći podtip SpA sa prevalencijom od 0,25% (43).

Prevalencija PsA u SAD-u je 0,25% i 11% u bolesnika s psorijazom. Na temelju istraživanja provedenih u Minnesoti procjena prevalencije PsA u populaciji bolesnika sa psorijazom je nešto viša od prethodne procjene (0,1% i 6,25%). U skladu s prijašnjim istraživanjima, rezultati studije u SAD pokazuju da prevalencija PsA znatno varira ovisno o opsegu zahvaćenosti kože psorijazom. Bolesnici s većim opsegom kožne psorijaze imaju najveći rizik od razvoja PsA. Ovaj nalaz pokazuje

važnost populacijskih studija bolesnika s psorijazom u praćenju prevalencije PsA. Nekoliko europskih reumatologa podržava stajalište da je prevalencija PsA u Europi veća nego u SAD-u, a vjerojatno slična onoj RA. Prva studija o prevalenciji PsA u Olmsted županiji, SAD je pokazala puno manju vrijednost od 0,1%. Nasuprot tome, prvi europsko izvješće o prevalenciji PsA u regiji Marche u Italiji pokazalo je vrijednost od 0,42%. Ovi podaci ukazuju na to da prevalencija PsA može biti veća u Europi, u usporedbi s Amerikom (44).

### **Epidemiologija nediferenciranog spondiloartritisa**

Pojam nediferencirani, engl. undifferentiated SpA (uSpA) uveden je i određen od strane ESSG grupe iz 1991. Bolesnici s tipičnim uSpA imaju kliničke značajke SpA, ali se ne uklapaju u bilo koju definiranu kategoriju bolesti. Prevalencija uSpA nije točno poznata, ali učestalost nije puno manja od AS. AS i uSpA su najčešći subtipovi SpA. uSpA je češća kod muškaraca. Bolesnici su oko 70% HLA-B27 pozitivni. Za razliku od drugih, početak uSpA se kasno prijavljuje (47). Epidemiološka procjene darivatelja krvi u Berlinu, pokazale su da je prevalencija za AS iznosila 0,86% a za uSpA 0,67%. Ovi nalazi podupiru dojam u kliničkoj praksi da je uSpA čest kao AS (7). U prospektivnoj populacijskoj studiji za rani artritis u Švedskoj godišnja Incidencija uSpA iznosila je 41/100.000 (48). Prevalencija uSpA u starijim istraživanjima varira između 0,7% i 2,0% i predstavlja najčešću formu SpA u Libanonu i u eskima s Aljaske. U izvješću Boyera i sur. iz 1994. godine kombinirane su 2 slične populacijske studije Inupiat i Yupik eskima sa Aljaske i pokazano je da je uku-

### **Epidemiologija reaktivnog artritisa**

Reaktivni artritis (ReA) je aseptički artritis koji se javlja nakon primarne infekcije bilo gdje u tijelu, obično nakon urogenitalne infekcije sa *Chlamydia trachomatis* ili enterične infekcije gram negativnim enterobakterijama, kao što su *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*. ReA je najčešće povezan s prethodnom, asimptomatskom, klamidijskom infekcijom. Oko 10% bolesnika upućenih u klinikama za rani artritis čine bolesnici sa ReA. Incidencija ReA u svijetu je oko 30 do 200 slučajeva na 100.000 stanovnika (vjerojatno zbog različitih zemljopisnih lokacija). ReA najčešće pogađa mlađe osobe u dobi od 20-40 godina. Bolest je oko 10-15 puta češća kod muškaraca u urogenitalnom, a podjednako česta kod oba spola u enteropatskom obliku bolesti. Nekoliko velikih hospitalnih serija ReA govore o visokoj učestalosti HLA-B27 antigena. Naime približno 65-85% osoba sa postenteritičkim *Yersinia* induciranim ReA i 40-60% osoba s postveneričnim, *Chlamydia trachomatis* posredovanim ReA je HLA-B27 pozitivno. 15-20% bolesnika sa ReA razvije kronični, ponekad teški artritis ili spon-

diilitis dok bolesnici s pozitivnim HLA-B27 antigenom imaju veću vjerojatnost da razviju kronični ili rekurentni artritis, uveitis, aortitis, sakroileitis i spondilitis. Studije o epidemiologiji ReA provedene su unutar studija o frekventnosti enteričkih infekcija. U periodu 1950.-1980. u Rochesteru u Minnesoti incidencija Reiterovog sindroma bila je 3,5/100.000 godišnje (0,035%) za muškarce mlađe od 50 godina, nije bilo žena. Međutim, 10 do 20 puta veće stope nađene su u homoseksualnih muškaraca i domaćih Amerikanaca u kojih je učestalost HLA-B27 visoka (30% do 40%) (52,53).

Obradom 72 bolesnika sa psorijazom iz sjeverozapadnog dijela Hrvatske artritis je nađen u 37,5% bolesnika sa psorijazom. U populaciji bolesnika s psorijazom, prevalencija artritisa bila je viša u muškaraca (60%) nego u žena (40%). 8,9% bolesnika sa artritismom nije imalo psorijazu (45). Drugo istraživanje u Hrvatskoj tijekom 2004. godine obradom 4747 bolesnika iz sjeveroistočnog dijela Zagreba pokazalo je da je prevalencija artritisa u bolesnika sa psorijazom 14,29% i značajno je veća u muškaraca nego u žena (5:2) (46).

pna prevalencija SpA u eskima sa Aljaske bila 2,5% kod osoba starijih od 20 godina. Ograničeni podaci iz Europe i Aljaske sugeriraju da približno 40% bolesnika s SpA ima uSpA. Studija Badourea i sur. iz 1997. iz Libanona pokazala je visoku prevalenciju uSpA (42,6%) u skupini bolesnika gdje su korišteni ESSG kriteriji što je bilo više u odnosu na AS (36,8%). U skupini gdje je dijagnoza postavljena putem Amor kriterija prevalencija uSpA bila je 40,3%, i u ovoj grupi je prevalencija sa AS bila ista. Visoka HLA-B27 pozitivnost nađena je u 56% bolesnika Eskima sa Aljaske sa uSpA, dok je u populaciji iz Libanona pozitivnost iznosila samo 6% (49,50). Mau i sur. opisali su da gotovo 60% bolesnika izvorno klasificirana kao uSpA razvije AS u roku od 10 godina (51).

U europskim zemaljama, Trontzas i Saraux pronašli su prevalenciju uSpA od 0,034%, i 0,042% (3,4). Razlike u metodama populacijskih studija i različita klinička ekspresija bolesti mogu biti glavni razlog za razlike u izvješćima o pravoj prevalenciji uSpA.

Američki domaći (nativni) Navaho Indijanci, Greenland Inuit Eskimi, Aljaski Inupiat Eskimi i Aljaski Yupik Eskimi imaju višu prevalenciju ReA (1%) u skladu sa visokom frekvencijom HLA-B27, i crijevnih i seksualno prenosivih bolesti (49). Nekoliko je populacijskih studija koje pokazuju godišnju incidenciju ReA i najviše iz Skandinavije. Ukupna incidencija kreće se od 10-30/100.000. U populacijskom istraživanju iz 1978. u Finskoj prevalencija ReA iznosi 0,1%, sa stopom in-

cidencije od 4,6-13/100.000 za postretroitisni (postcervicitisni) ReA i od 5-14/100.000 stanovnika za postenterički ReA (35). U populacijskoj studiji Kvien i sur. iz epidemiološke studije "community-based" uže zajednice bolesnika u Norveškoj 1988. i 1990. otkrili su da *Chlamydia trachomatis* i *enterobacter* igraju važnu ulogu u etiologiji i iznose podatke od 4,6/100.000 za ReA induciran *Chlamidijom* i 5/100.000 za ReA induciran enterogenim bakterijama. Ukupna incidencija ReA iznosila je 10/100.000 (54). Slučne podatke dobijamo iz Finske od Savolainen i sur. iz 2000. godine. U Kuopio University Hospital centar od strane stručnjaka reumatologa obrađivani su bolesnici upućeni iz svih ustanova (domova zdravlja, privatnih klinika i drugih odjela). Incidencija za ReA bila je 10/100.000 (40). U prospektivnoj populacijskoj studiji odraslih u okrugu Kronoberg u južnoj Švedskoj (ukupno 151 ispitanika) ReA je dijagnosticiran u 37 bolesnika (24%). Godišnja incidencija za ReA je 28/100.000. Incidencija postenteričkog ReA bila je 18/100.000. Ukupna incidencija za urogenitalni ReA, ReA zbog drugih uzroka i ReA uzrokovan respiratornim infektom bila je 10/100.000. Ova prospektivna studija u Švedskoj sa godišnjom incidencijom za ReA od 28/100.000 premašila je onu za RA 24/100.000, naglašavajući značaj ReA u cjelokupnim troškovima liječenja reumatskih bolesti (48).

U SAD-u je u 42 do 69% bolesnika s urogenitalnim ReA kao uzročnik infekcije identificirana *C. trachomatis*. Infekcije s enterobakterijama su češći triggeri u zemljama u razvoju. Iako je *Yersinia* relevantni patogen u kontinentalnoj Europi, čini se da je rijetka u Ve-

likoj Britaniji i SAD. Nedavni podaci ukazuju na 30% smanjenje učestalosti *Yersinia* artritisa u Finskoj. Ovo smanjenje je vjerojatno povezano sa smanjenjem stope spolno prenosivih bolesti izazvanih virusom humane imunodeficijencije (HIV) infekcijom. Nasuprot tome, u Južnoj Africi, gdje je ReA bio izuzetno rijedak i gdje je prevalencija HLA-B27 manja od 1%, prevalencija ReA sada je u porastu u svjetlu HIV epidemije (55).

U populacijskoj studiji Hanu i sur. na 870 osoba inficiranih sa *Campylobacter* godišnja incidencija ReA bila je 4,3/100.000. HLA-B27 nađen je u 14% bolesnika. Najčešći tip je bila C. jejuni. Bolest je blaga, oligoartikularna ili poliartikularna i na populacijskom nivou nije povećana frekvencija HLA-B27 (56). *Shigella* je rijetka u zapadnom svijetu kao i u Finskoj. ReA se sreće u 7% bolesnika nakon infekcije sa *Shigellom*. Godišnja incidencija u Finskoj je 1,3/1.000.000. Frekventnost HLA-B27 je veća (36%) više nego u normalnoj populaciji Finske (14%) (57). U prvoj populacijskoj studiji prvoj takve vrste u SAD prati se ReA nakon enteričke infekcije u Minnesoti i Oregonu između 2002. i 2004. godine. Od ukupno 6379 ispitanika, 575 (13%) je razvilo ReA. U SAD-u godišnja incidencija zbog *Campylobacter* infekcije bila je 2,1/100.000. Incidencija nakon infekcije *Salmonelom* bila je 1,4/100.000. Rizik je veći u odraslih i kod žena. Procjenjena incidencija ReA u Oregonu sa potvrđenom infekcijom sa *Campylobacter*, *E coli*, *Salmonella*, *Shigella* i *Yersinia* je 0,6-3,1/100.000 (58). Pravu prevalenciju ReA teško je utvrditi jer se mijenja tijekom vremena, ovisno o seksualnom ponašanju i prevalenciji enterogenih patogena u različitim populacijama.

### **Epidemiologija artritisa u upalnim bolestima crijeva**

Upalne bolesti crijeva IBD (engl. inflammatory bowel disease) u koje spadaju ulcerozni kolitis (UC) i Crohnova bolest (CD, engl. Crohn's disease), praćene su ekstraintestinalnim manifestacijama (EIM) od kojih su osobito prevalentne reumatološke manifestacije. Veza između crijeva i lokomotornog sustava (periferni zglobovi, enteze, SI zglobovi i aksijalni skelet) pokazana je kroz više kliničkih zapažanja i više eksperimentalnih animalnih modela. Aksijalni angažman rangiran je od od izolirane upalne križobolje sa ili bez dokaza o radiološkom sakroileitisu (SI), do ankilozantnog spondilitisa (AS) karakteriziranim "klasičnom" kliničkom slikom (ukočenost leđa, bol) te radiološkim značajkama (squaring, sindesmofiti, kralježnica u vidu bambusa), dok je periferni artritis naveden kao pauciartikularni i poliartikularni oblik bolesti (59,60). Prevalencija SpA u upalnim bolestima crijeva IBD rijetko je procjenjivana u populacijskim studijama. Istraživanja su se temeljila na hospitalnim bolesnicima i istraživani su samo pojedini aspekti SpA. U nekim je studijama korištena rutinska radiografija sakroilijakalnih (SI) zglobova, a izvješća ve-

ćine studija su se odnosila na period prije razvoja postojećih dijagnostičkih i klasifikacijskih kriterija. Analizirajući prirodnu povijest i zglobnu distribuciju periferne zglobne zahvaćenosti bez aksijalni bolesti u U Oksfordskoj studiji (1998) velikom retrospektivnom istraživanju sa 976 bolesnika sa UC i 483 bolesnika sa CD, Orchard i sur otkrili su dva različita oblika perifernog artritisa. U pauciartikularnom tipu artritisa (Tip 1) zglobni simptomi su akutni i samolimitirajući. Artritis koiincidira sa relapsom IBD i strogo je povezan sa ekstraartikularnim manifestacijama kao što je Eritema nodosum. Tip 1 artritisa nađen je u 4,4% bolesnika s IBD (3,6% sa UC i u 6% sa CD). Veza sa HLA-B27 nađena je u 26% bolesnika. Tip 2 (poliartikularni) ima teži tijek bolesti gdje epizode egzacerbacije i remisije mogu trajati mjesecima i godinama, neovisno o aktivnosti. IBD. Tip 2 javlja se u 2,9% bolesnika s IBD, povezan je s uveitisom, ali ne s ostalim EIM i nije povezan sa HLA-B27. Tip 2 artritisa nađen je u 2,5% bolesnika sa UC i 4% bolesnika sa CD. U navedenom retrospektivnom istraživanju stopa AS bila je samo 0,9% i 1,2% (61). U SAD-u prevalen-



cija za artritis povezan sa UC iznosi 0,029, dok za artritis povezan sa CD iznosi 0,012. Očekivana prevalencija za enteropatski periferni artritis u SAD je 65/100.000 dok za enteropatski aksijalni (spinalni) varira od 50 do 250/100.000 (62). U Norveškoj IBSEN studiji, u populacijskoj kohortnoj skupini od 654 bolesnika s dijagnozom IBD, klinički je praćeno 521 bolesnika (80%) 6 godina nakon dijagnoze IBD. Radiološki je obrađena populacija od 406 (78%) bolesnika. Pojava SpA analizirana je u odnosu na prevalenciju radiološkog sakroileitisa (SI) bez AS, prisutnost HLA-B27, trajanje IBD simptoma, te distribuciju crijevne upale. Pojava AS bila je 2,6% u UC i 6% u CD. Ukupna kombinirana prevalencija AS u IBD bila je 3,7%. Razlika u stopi nastanka između dva oblika IBD nije bila statistički značajna. Ukupna prevalencija SpA je 22%, Nije pronađena korelacija između lokalizacije ili opsega crijevne upale i prisutnosti AS. HLA-B27 prisutan je u 73% bolesnika sa AS. Upalna križobolja, IBP (engl. inflammatory back pain) bez AS nađena je u 18% bolesnika. Tipična obilježja SpA su rijetka, a fibromijalgija je bila uobičajena u IBP, što pokazuje da IBP nije prethodnica SpA u bolesnika s IBD. Čini se da IBP ne predisponira AS ili druge oblike SpA. Prevalencija radiološkog SI bez kliničkih obilježja SpA nađena je u 2,0% dok je učestalost asimptomatskog radiološkog SI niska. Pronađena je jasna dominacija muškog spola u bolesnika sa AS (m/ž; 4:1) što je usporedivo sa bolesnicima sa primarnim AS (63). De Vlaim od 103 bolesnika sa IBD u 35% nalazi SpA i u 10% bolesnika AS. 30% bolesnika sa IBD imalo je upalnu križobolju. U 30% bolesnika otkriven je unilateralni ili bilateralni SI od toga 18% asimptomatski (64). Queiro i suradnici su ispitali 62 bolesnika sa subkliničkim SI i IBD. Praćeni su prospektivno kroz period od 4 godine. 47,7% bolesnika imalo je SpA dok je kod 3,2% bolesnika nađen AS. U ovoj studiji SI je bio unilateralni i nije bilo progresije kroz vrijeme trajanja bolesti. Nije bilo sličnosti između enteropatskog AS i izoliranog subkliničkog SI sugerirajući različite patofiziološke mehanizme (65). Belgijska studija Peetersa i sur. uključila je 251 bolesnika bijele populacije iz tri belgijske sveučilišne bolnice (Gent, Leuven i Liège) liječenih u poliklinikama za IBD, neovisno o prisutnosti ili povijesti zglobnih simptoma. Dijagnoza AS temeljena je na nalazu reumatologa. Klinički podaci dobiveni u ovoj populacijskoj studiji kompletirani su od strane gastroenterologa. Prevalencija AS iznosila je 6%, što je u skladu s stopom prevalencije u drugim studijama (De Vlam, Palm, Queiro). Jednostrani SI 2. stupnja dijagnosticiran je u 65 od 244 skoriranih rendgenskih snimaka (27%), čime je potvrđena visoka prevalencija radiološkog SI. Pozitivan HLA-B27 antigen nađen je u 53% bolesnika s AS, te u 7% bolesnika s radiološkim SI. Multivarijatne analize potvrdile su da je prisutnost radiološkog SI povezana s pojavom perifernog artritisa (neovi-

sno o prisutnosti AS) (66). Triantafillidisa i sur. izvješćuju o učestalosti artritisa/artralgija od 30% u skupini od 155 grčkih bolesnika sa CD. Muški/ženski omjer bio je 1,58:1. Pik incidencije bolesti zabilježen je između 20 i 30 godina starosti. Većina bolesnika su urbani stanovnici i više socio-ekonomske razine, u odnosu na opću populaciju Grčke (67). Retrospektivnim ispitivanjem medicinske dokumentacije bolesnika sa sjeverozapada Grčke između 1983.-1997. godine analizirano je 256 bolesnika sa IBD. SI je bio prisutan u 5,9% bolesnika sa IBD dok je periferni artritis bio prisutan u 2,8% bolesnika sa IBD. U 13,9% bolesnika sa UC, 4,18% imalo je SI, 8,31% imalo je periferni artritis, 2,3% imalo je kolitis artritisa. U skupini 24,3% bolesnika sa CD, 16,2% imalo je SI, 8,1% periferni artritis i 5,4 kolitis artritisa. Nalazi sugeriraju da je sakroileitis (SI) češći u CD (68). U populacijskoj studiji Italije i Nizozemske između 1991. i 1993. ispitano je 202 bolesnika sa IBD. 160 (79%) bolesnika praćeno je od strane reumatologa i gastroenterologa. Od toga je 53 (33,1%) imalo je barem jednu manifestaciju od strane muskuloskeletnog sustava. 29 (18,1%) je zadovoljilo ESSG kriterije za SpA i 5 (3,1%) NY kriterije za AS. Periferni artritis nađen je u 10 (6%) bolesnika. Od onih koji su imali ispunjene ESSG kriterije bilo je više žena. 23 (14,4%) bolesnika je razvilo jednu ili više manifestacija vezanih za SpA ali bez ispunjavanja nekih od klasifikacijskih kriterija (69).

Studija Bernsteina i suradnika iz Kanade temeljena na ICD kodu bolesnika sa IBD izvješćuje o prevalenciji AS od 4%. AS je češći kod muškaraca s CD (2,7%) nego kod muškaraca s UC (1,5%), ali razlika nije bila statistički značajna. Nije bilo razlike u stopama za žene između CD i UC (70).

Epidemiološka studija provedena u sveučilišnoj bolnici u Izmiru 2005. godine na 122 bolesnika sa dijagnozom IBD (28 sa CD i 94 sa UC) pokazala je prevalenciju od 8,2% za AS i 28,7% za SpA u bolesnika sa IBD. Ovi nalazi su u rasponu sa drugim takvim studijama (3-10% za AS i 22-35% za SpA) u Europi (Salvarani, de Vlam i Palm). SpA je signifikantno češći u bolesnika s CD-a u odnosu na bolesnike s UC, ali učestalost AS nije različita između ove dvije grupe. Nije bilo korelacije između lokalizacije ili opsega crijevne inflamacije i prisutnosti AS i SpA. Veća učestalost žena zabilježena je u bolesnika sa SpA. Gotovo polovica bolesnika sa SpA nije bila dijagnosticirana prije studija, iako su imali povijest IBP i/ili perifernog artritisa. Ova studija sugerira da je prevalencija SpA i AS u turskih bolesnika s IBD slična onima u mnogim drugim populacijama. Među bolesnicima sa IBD može postojati signifikantna prevlast žena sa SpA (71). Samo je prethodno objavljena turska studija Turcapara i sur. izvijestila o višoj prevalenciji za SpA od 45,7% i sličnoj prevalenciji za AS od 9,9% za u odnosu na navedenu studiju. U svom istraživanju Turkca-

par sa suradnicima nalazi da je u 162 bolesnika sa IBD prevalencija SpA, AS i asimptomatskog SI bila prilično visoka (45,7, 9,9 i 13,6%). Razlozi tako visokih rezultata, u usporedbi s prethodno spomenutim istraživanjima su da su bolesnici s upalnom križoboljom i radiološkim promjenama zdjelice ili kralježnice bili podvrgnuti CT pretragama. Tako je u ovoj studiji u 13,6% asimptomat-

## Zaključak

Etnički, genetski, okolišni čimbenici povezani su s pojavom i ekspresijom bolesti.

Postoje široke geografske varijacije u izvješćima procjene prevalencije spondiloartritisa (SpA) i čini se da variraju u različitim etničkim skupinama. Nema ujednačenih podataka za sve populacije. Neke su studije procjenjivale ciljanu populaciju u određenom području putem medicinske dokumentacije, dok su druge studije istraživale slučajni uzorak npr. HLA-B27 pozitivnih osoba, a onda ekstrapolirali rezultate na opću populaciju. U nekim studijama iz etičkih razloga, upitnik nije sadržao informacije o rasi ili etnicitetu i nije tražen HLA-B27 status kada se dijagnoza SpA mogla postaviti putem drugih značajki kao što je radiološki sakroileitis. Malo je dostupnih podataka o SpA iz južnoeuropske u odnosu na sjevernoeuropsku populaciju. Nisu objavljene studije o epidemiologiji AS u južnoeuropskim zemljama. Istraživanje epidemiološkog profila AS i ostalih SpA u južnoj Europi i mediteranskim zemljama može biti od interesa zbog mogućih učinaka okolišnih faktora i načina života na pojavu bolesti. Jesu li reumatske bolesti iste u zapadnom i Istočnom

skih bolesnika sa IBD (bez mišićnokoštanih simptoma za SpA) na radiografiji SI zglobova i CT-u nađen sakroileitis (SI) 2 stupnja. Sukladno istraživanjima svi bolesnici sa IBD se moraju pažljivo vrednovati za SpA i rano otkrivanje upalnog artritisa u bolesnika sa IBD pruža mogućnost za optimalno liječenje i sprječavanje komplikacija i invalidnosti zbog SpA i AS (72).

dijelu svijeta? To je glavno pitanje za liječnike jer većina udžbenika kao i statistika i klinička slika bolesti dolazi iz zapadnog dijela svijeta. Stoga je važno znati koliko su reumatske bolesti rasprostranjene i u istočnom dijelu svijeta. U novim klasifikacijskim kriterijima naglašena je važnost primjene magnetske rezonancije (MR) u ranom otkrivanju ovih bolesti. Međutim, MR i/ili HLA-B27 testiranje za skrining populacije su skupi i nisu dostupni u zemljama u razvoju i njihova izvodivost u epidemiološkim studijama je ograničena. Štoviše, HLA-B27 je povezan s nekim, ali ne sa svim vrstama SpA, i ne sa svim etničkim skupinama. Uz novije instrumente populacijskih istraživanja, širu primjenjivost novih dijagnostičkih kriterija, niže cijene i veću isplativost genetskog testiranja veće su mogućnosti za prave populacijske studije koje će uskoro vjerojatno uslijediti. Tako se mogu usporediti kliničke i genetske razlike između različitih rasa. Buduće epidemiološke studije o SpA potrebne su za dobivanje pouzdanih stope prevalencija koje bi trebale pomoći da se unaprijedi planiranje zdravstvene zaštite i nadoknadi invalidnost u nacionalnim sustavima u svijetu.

## Literatura

1. Oliver JE, Silman AJ. What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):223.
2. Saraux A, Guedes C, Allain J. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999 Dec;26(12):2622-7.
3. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl. et al. Prevalence of spondylarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005 Oct;64(10):1431-5.
4. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S. et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol* 2005 Nov;24(6):583-9.
5. Bruges-Armas J, Lima C, Peixoto MJ. et al. Prevalence of spondyloarthritis in Terceira, Azores: a population based study. *Ann Rheum Dis* 2002 Jun;61(6):551-3.
6. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007 Jan-Feb;36(1):14-21.
7. Braun J, Bollow M, Remlinger G. et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998 Jan;41(1):58-67.
8. Hukuda S, Minami M, Saito T. et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol* 2001 Mar;28(3):554-9.
9. Collantes E, Zarco P, Munoz E. et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Aug;46(8):1309-15.
10. Buschiazzo E, Maldonado-Cocco JA, Arturi P. et al. Epidemiology of spondyloarthritis in Argentina. *Am J Med Sci* 2011 Apr;341(4):289-92.
11. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008 Jan;58(1):15-25.
12. Espinoza LR, Reveille JD, Clegg DO. Prologue: 2010 Spondyloarthritis Research and Therapy

- Network (SPARTAN) annual research and education meeting. *Am J Med Sci* 2011 Apr;341(4):266-8.
13. Davatchi F. Rheumatic diseases in the APLAR region. *APLAR J Rheumatol* 2006;9:5-10.
  14. Ng SC, Liao Z, Yu DT, Chan ES, Zhao L, Gu J. Epidemiology of Spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary. *Semin Arthritis Rheum* 2007 Aug;37(1):39-47.
  15. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007 Apr;369(9570):1379-90.
  16. Ivanišević G, Jajić I, Krapac L, Plasaj T. Registar za reumatske bolesti Hrvatske, prvi rezultati kompjutorske obrade. *Reumatizam* 1990;37(1-6):35-8.
  17. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota 1935-1989. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992 Dec;35(12):1476-82.
  18. Ehrenfeld M. Geoepidemiology: the environment and spondyloarthropathies *Autoimmun Rev* 2010 Mar;9(5):A325-9.
  19. Kaipainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000 Jan;27(1):94-100.
  20. Kaipainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997 Mar;24(3):496-9.
  21. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006 Jun;20(3):401-17.
  22. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002 Dec;61 Suppl 3:iii3-7.
  23. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 2004 May;43(5):615-8.
  24. Onen F, Akar S, Birlık M. et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008 Feb; 35(2):305-9.
  25. Karkucak M, Cakirbay H, Capkin E. et al. The Prevalence of Ankylosing Spondylitis in The Eastern Black Sea Region of Turkey. *Eur J Gen Med* 2011; 8(1):40-5.
  26. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):229.
  27. Feltkamp TEW. HLA-B27 and B27-Subtypes in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Current Rheumatology Reviews* 2005 Nov;1(3):223-5.
  28. Reveile JD. Epidemiology of Spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* 2011;341(4):284-6.
  29. Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? *Autoimmun Rev* 2011 Jun;10(8):464-8.
  30. Grubić Z, Kerhin-Brkljačić V, Perić P, Cečuk-Jeličić E, Žunec R, Kaštelan A. HLA-B27 subtypes in Croatian patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):51-2.
  31. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H. et al. Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence of a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 1995 Nov;38(11):1672-7.
  32. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994 May;8(2):245-61.
  33. Chandran V. Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2009 Feb;36(2):213-5.
  34. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol* 2009 Feb;36(2):361-7.
  35. Isomaki H, Raunio J, von Essen R, Hameenkorpi R. Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland. *Scand J Rheumatol* 1978;7(3):188-92.
  36. Kaipainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol* 1996 Dec;35(12):1289-91.
  37. Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV. et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003 Dec;30(12):2641-4.
  38. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000 May;27(5):1247-50.
  39. Soderlin MK, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Quality of life and economic burden of illness in very early arthritis. A population based study in southern Sweden. *J Rheumatol* 2004 Sep;31(9):1717-22.
  40. Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003 Nov;30(11):2460-8.
  41. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebo B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol* 2005 Oct;32(10):1918-22.
  42. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol* 2009;38(4):251-5.
  43. Haglund E, Bremander AB, Petersson IF. et al. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2011 Jun;70(6):943-8.
  44. Cimmino MA. Epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatismo* 2007;59 Suppl 1:19-24.

45. Jajić Z, el Assadi G. Prevalence of psoriatic arthritis in a population of patients with psoriasis. *Acta Med Croatica* 2003;57(4):323-6.
46. Šakić D, Badovinac O, Delija A. et al. Prevalencija psorijaze i psorijaticnog artritisa u dvije fizijske ambulante. *Med Jad* 2006;36(3-4):83-6.
47. Braun J. and Sieper J. Spondyloarthritides and related arthritides. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, eds. *Oxford textbook of medicine*. 4th edition. 2003 Volume 1.
48. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002 Oct;61(10):911-5.
49. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol* 1994 Dec;21(12):2292-7.
50. Baddoura R, Awada H, Okais J, Habis T, Attooui S, Abi Saab M. Validation of the European Spondylarthropathy Study Group and B. Amor criteria for spondyloarthropathies in Lebanon. *Rev Rhum Engl Ed* 1997 Jul-Sep;64(7-9):459-64.
51. Mau W, Zeidler H, Mau R. et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Result of a 10-yr followup. *J Rheumatol* 1988 Jul;15(7):1109-14.
52. Michet C, Machado E, Ballard D, McKenna C. Epidemiology of Reiter's syndrome in Rochester, Minnesota: 1950-1980. *Arthritis Rheum* 1988 Mar;31(3):428-31
53. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. *Pol Arch Med Wewn* 2009 Jan-Feb;119(1-2):60-5.
54. Kvien TK, Glennas A, Melby K. et al. Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *J Rheumatol* 1994 Jan;21(1):115-22.
55. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004 Apr;17(2):348-69.
56. Hannu T, Mattila L, Rautelin H. et al. Campylobacter-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:312-18.
57. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis attributable to Shigella infection: a clinical and epidemiological nationwide study. *Ann Rheum Dis* 2005 Apr;64(4):594-8.
58. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES. et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2008 Dec;67(12):1689-96.
59. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C. et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol* 1995 Dec;22(12):2279-84.
60. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009 May 28;15(20):2449-55.
61. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998 Mar;42(3):387-91.
62. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998 May;41(5):778-99.
63. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002 Mar;29(3):511-5.
64. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000 Dec;27(12):2860-5.
65. Queiro R, Maiz O, Intxausti J. et al. Subclinical sacroileitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol* 2000;19(6):445-9.
66. Peeters H, Vander Cruyssen B, Mielants H. et al. Clinical and genetic factors associated with sacroiliitis in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Jan;23(1):132-7.
67. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manoussos O, Nicolakis D, Kogevas M. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion* 2000;61(2):121-8.
68. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2002 Nov;34(11):781-786.
69. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM. et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2001 Dec;36(12):1307-13.
70. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorn P, Yu N. The Prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001 Apr;96(4):116-22.
71. Beslek A, Onen F, Birlik M. et al. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2009 Jun;29(8):955-7.
72. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I et al The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26(7):663-668.