

*Artur Bachta, Maciej Kulig, Witold Tłustochowicz

Osteoporoza w przewlekłych zapaleniach stawów

Osteoporosis in chronic inflammatory joint diseases

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Witold Tłustochowicz

Streszczenie

Powikłania ze strony kości są typowym objawem przewlekłych zapaleń stawów. Mogą manifestować się nadżerkami kostnymi, osteoporozą miejscową i uogólnioną oraz prowadzić do zwiększonego ryzyka złamań. Według aktualnych poglądów, w prewencji i leczeniu osteoporozy w przewlekłych zapaleniach stawów, głównym celem jest uzyskanie remisji procesu zapalnego. Autorzy niniejszego artykułu prezentują systematyczny przegląd literatury dotyczącej patofizjologii, obrazu klinicznego i leczenia osteoporozy, związanej z przewlekłymi zapaleniami stawów.

Słowa kluczowe: osteoporoza, ryzyko złamań, zapalne choroby stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, toczeń rumieniowaty układowy

Summary

Bone complications, including periarticular erosions as well as local and generalized osteoporosis, are typical symptoms of chronic inflammatory joint diseases and can lead to increased fracture risk. Recent findings show that good control of generalized inflammatory process is the main target for management of osteoporosis. The authors present a systemic literature review on pathophysiology, clinical picture and treatment of osteoporosis associated with chronic inflammatory joint disease.

Key words: osteoporosis, fracture risk, inflammatory joint diseases, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, lupus erythematosus

WPROWADZENIE

Przewlekłe zapalenia stawów związane są nierozdzielnie z przyspieszoną utratą kości i zwiększonym ryzykiem złamań (1, 2). Miejscowy i uogólniony długotrwały proces zapalny jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy. Dodatkowo, u chorych na przewlekłe zapalenia stawów współistnieją inne silne czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy, takie jak przewlekłe przyjmowanie glikokortykosteroidów (GKS) czy zmniejszona aktywność fizyczna związana z bólem i postępującym upośledzeniem czynności układu ruchu. Dlatego osteoporoza jest niezwykle istotną składową obrazu klinicznego przewlekłych zapaleń stawów i stanowi niewątpliwe wyzwanie dla klinicystów zajmujących się leczeniem tych chorób.

Dla celów omówienia związku przewlekłych zapaleń stawów z osteoporozą, można te choroby podzielić na trzy grupy:

- 1) reumatoidalne zapalenie stawów,
- 2) spondyloartropatie,
- 3) układowe zapalne choroby tkanki łącznej.

REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej, manifestującą się przewlekłym zapaleniem wielu stawów, oraz zajęciem procesem chorobowym innych narządów bogatych w tkankę mezenchymalną (3).

Fizjopatologia osteoporozy w przebiegu RZS

Utrata kości jest jednym z podstawowych objawów RZS i manifestuje się w trzech formach: nadżerek kostnych w kościach tworzących stawy objęte procesem zapalnym, osteoporozy okołostawowej oraz osteoporozy uogólnionej. Do niedawna uważano, że czynniki prowadzące do utraty kości są niezależne od immunologicznego charakteru choroby. Nadżerki miały być wynikiem bezpośredniego naciekania chrząstki i kości przez zapalną błonę maziową, zwaną łuszczką. Osteoporozę okołostawową tłumaczono zwiększeniem miejscowej produkcji cytokin aktywujących osteoklasty. Za przyczynę osteoporozy uogólnionej uważano

przede wszystkim upośledzoną sprawność chorego i długotrwałe używanie GKS (3, 4).

Obecnie, za czynnik decydujący o uszkodzeniu stawów i kości w RZS uważa się osteoklasty (5). Wielojądrowe komórki znalezione w dużych ilościach w nadżerkach oraz pomiędzy zapalną błoną maziową a powierzchnią kostną, histologicznie wykazują cechy typowe dla osteoklastów, również obraz resorpcji jest typowy dla ich działalności. W modelach zwierzęcych z deficytem osteoklastów, przewlekłe zapalenie stawów nie było związane z tworzeniem nadżerek kostnych. Natomiast synowioocyty typu B, stanowiące główny składnik łąszczki, uważane dotychczas za czynnik niszczący, działają niszcząco na chrząstkę poprzez uwalnianie metaloproteaz i katepsyny, oraz na kość pośrednio, poprzez produkcję cytokin (M-CSF i RANKL), i bezpośrednio poprzez produkcję ATPazy zakwaszającej środowisko, katepsyny i kolagenazy. Aktywność osteoklastyczna synowiocyta typu B może powodować powstawanie kanałów pomiędzy szpikiem i jamą stawu, ułatwiających przemieszczanie się niedojrzałych komórek zrębu szpiku do błony maziowej (3, 6, 7).

W osteoklastogenezie, części fizjologicznego procesu przebudowy kości, centralnymi regulatorami rekrutacji i aktywacji osteoklastów są: ligand receptora aktywującego NF κ B (RANKL – *receptor activator of NF κ B ligand*), osteoprotegeryna (OPG) i sam receptor aktywujący NF κ B (RANK). Zależności pomiędzy tymi czynnikami modulowane są przez hormony (np. PTH, 1,25(OH) $_2$ D $_3$, estrogeny, GKS) lub czynniki miejscowe (TGF, IL1, IL6, IL11, IL17, TNF α , PGE $_2$) (3). W zapalnym stawie obserwuje się nadprodukcję RANKL, przy braku równoległego wzrostu stężenia OPG. Jest to wynikiem toczącego się procesu immunologicznego i związanego z nim uwalniania całej kaskady cytokin prozapalnych. W patogenezie RZS za nadrzędną cytokinę uważany jest czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α) wykazujący szeroką aktywność biologiczną. Mediuje on takie zjawiska, jak rekrutacja i aktywacja leukocytów, proliferacja makrofagów i fibroblastów błony maziowej, wzrost aktywności prostaglandyn i metaloproteaz, wzrost produkcji interleukin prozapalnych jak IL-1, IL-6 i IL-8, destrukcja kości i chrząstki. Uważa się, że podobnie jak wymienione wyżej cytokiny prozapalne działa na osteoklastogenezę pośrednio poprzez zwiększenie wytwarzania RANKL przez osteoblasty zrębowe. Niewykluczony jest jednak jego bezpośredni wpływ na komórki szpikowe, bądź też, co bardziej prawdopodobne, nasilenie działania śladowych ilości RANKL. Dodatkowo, TNF α indukuje uwalnianie przez maziówkowe makrofagi (synowioocyty typu A) i fibroblasty IL-1, które działają synergistycznie z RANKL, powodując aktywację czynności i opóźnienie apoptozy istniejących osteoklastów (1, 8).

Nadprodukcja TNF α , i w konsekwencji RANKL, jest powodowana wieloma przyczynami. Za jedną z kluczowych patologii w RZS uważa się nieprawidłową aktywację limfocytów T wspomagających (9). Ostatnie

badania sugerują kluczową rolę limfocytów Th-17 w utracie kości i destrukcji kostnej w przebiegu zapalenia stawów (10). Poprzez układ IL-23 – IL-17, jak też w wyniku bezpośredniego kontaktu nasilają produkcję przez maziówkowe monocyty, makrofagi i synowioocyty typu B, cytokin prozapalnych IL-1, TNF α , IL-15 oraz metaloproteaz. IL-17 stymuluje ponadto produkcję IL-6, IL-8, prostaglandyny E $_2$, i RANKL przez zrębowe komórki linii osteoblastycznej. Większość cytokin aktywujących osteoklasty (IL-1, IL-6, IL-11, IL-17, TNF α) działa pośrednio poprzez specyficzny receptor na zrębowych komórkach osteoblastycznych, zwiększając ekspresję RANKL. Interesujące jest, że zarówno IL-1 β , jak i TNF- α równocześnie zwiększają na nich ekspresję OPG, naturalnego blokera RANKL. Jednocześnie wiele cytokin uwalnianych przez aktywowane limfocyty T ogranicza osteoklastogenezę. Działają tak: interferon gamma (IFN- γ) GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*), IL-4, IL-10 i IL-12 (11, 12, 13).

System RANKL/RANK/OPG wyjaśnia więc pośrednią zależność pomiędzy nacieczeniem maziówki przez limfocyty i wszystkimi trzema typami utraty kości w RZS. Wysoka aktywność zapalenia jest podstawowym czynnikiem zagrożenia rozwoju osteoporozy u tych chorych. Jednocześnie w przebiegu RZS obserwuje się znaczne upośledzenie osteoblastogenezy, procesy naprawcze w obrębie uszkodzonych kości są minimalne lub nieobecne. Kościoczości występują dopiero w całkowicie zniszczonych stawach, po wygaszeniu ich stanu zapalnego. Za zjawisko to odpowiedzialna jest prawdopodobnie proteina Dickkopf-1 (DDK-1), inhibitująca szlaki sygnalizacyjne dla osteoblastogenezy, której to ekspresja stymulowana jest najprawdopodobniej przez TNF α . Tak więc nasilony stan zapalny wpływa także bezpośrednio na procesy regulujące remodeling kostny (14).

Trzeba też pamiętać, że chorzy na RZS, obok podstawowego procesu chorobowego, poddawani są działaniu innych czynników ryzyka osteoporozy występujących w populacji ogólnej. Najważniejszymi z nich są:

- zmniejszona aktywność fizyczna związana ze zmniejszoną ruchomością i bolesnością stawów oraz osłabieniem siły mięśniowej,
- mała szczytowa masa kostna w przypadku zachorowania w młodym wieku,
- deficyt hormonów płciowych związany z leczeniem glikokortykoidami i cytostatykami,
- przyjmowanie leków, szczególnie glikokortykoidów i cytostatyków, które działają osteopenizująco i pogarszają jakość kości; także niesteroidowych leków przeciwzapalnych, mogących upośledzać wątrobowy metabolizm witaminy D $_3$ i funkcję nerek,
- wymuszona niedoborowa dieta, związana z dolegliwościami dyspeptycznymi towarzyszącymi prowadzonej farmakoterapii,
- obniżona ekspozycja na słońce, uwarunkowana możliwością wystąpienia zmian skórnych wklajających leczenie,

– rozwijająca się u części chorych niewydolność nerek, potęgująca zaburzenia homeostazy fosforanowo-wapniowej.

Znaczenie mogą mieć także opisywane przez niektórych autorów odchylenia w stężeniach hormonów – PTH, kalcytoniny, witaminy D₃ (15, 16, 17).

Gęstość mineralna kości u chorych na RZS

Uogólniona niska masa kostna stwierdzana jest w badaniach densytometrycznych u chorujących na RZS 5-7 razy częściej niż w populacji ogólnej, tj. u około 56% chorych (18-23). Gęstość tkanki kostnej nasady bliższej kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa obniża się już we wczesnym okresie choroby. Najczęściej niską masę stwierdza się w badaniu przedramienia, pomiar BMD w tym miejscu nie koreluje jednak z pomiarami kręgosłupa bądź nasady bliższej kości udowej. Ma ona bowiem charakter wybitnie zapalny, jako że zapalenie stawów nadgarstkowych jest jednym z najczęstszych objawów choroby. Pomiary BMD w tym miejscu mogą być używane do monitorowania aktywności procesu chorobowego, a szybki postęp ubytku kości prognozuje agresywną postać choroby (4, 21, 24-31). Drugim miejscem, gdzie do 6 razy częściej niż w grupie kontrolnej stwierdza się osteoporozę, jest szyjka kości udowej. Natomiast w badaniach kręgosłupa obniżenie masy kostnej jest podobnie częste jak w grupie porównawczej, a przyczyna tego stanu jest niejasna. Pomiary BMD kręgosłupa u chorych na RZS wysoce korelują z pomiarami w nasadzie bliższej kości udowej, wskaźnik korelacji jest dużo wyższy niż w osteoporozie pierwotnej. Sugeruje to odmienny przebieg osteoporozy – dotyka ona zarówno kręgosłupa, jak i nasady bliższej kości udowej, a więc dotyczy zarówno kości beleczkowej, jak i zbitej, czym różni się od osteoporozy pomenopauzalnej. Wydaje się więc, że o rozpoznaniu osteoporozy i niskiej masy kostnej w RZS powinny decydować zarówno pomiary biodra, jak i kręgosłupa (32-34).

Badania densytometryczne, zwłaszcza biodra, negatywnie korelują z czasem trwania choroby, czasem trwania immobilizacji chorych związanej z zaostrzeniami procesu chorobowego, zaawansowania zmian stawowych ocenianych według Steinbrockera i skali Larsena. Podobnie wartości mineralizacji są niższe u chorych z mniejszą wydolnością czynnościową. Wielu autorów podkreśla, że tempo uogólnionego ubytku masy kostnej jest najwyższe w pierwszych latach choroby. Część autorów nie stwierdza jednak zależności między czasem trwania choroby a gęstością masy kostnej chorych, a inni wykazują korelację pomiędzy czasem trwania RZS a obniżeniem BMD jedynie w szkielecie obwodowym (16, 24, 27, 35).

Aktywność zapalenia stawów uznawana jest za główny czynnik decydujący o klinicznym przebie-

gu procesu reumatoidalnego i jego następstwach, w tym, o stopniu nasilenia osteoporozy. Wyniki pomiarów BMD u chorych na RZS zależą bowiem od wartości wskaźnika Ritchie służącego do oceny aktywności procesu zapalnego, siły chwytu ręki, wartości OB i CRP. Nie wszyscy jednak stwierdzają taką zależność, co może wynikać z badania chorych o różnym czasie trwania zaostrzenia w czasie wieloletniego przebiegu choroby (36, 37). Bardziej istotne wydają się odległe następstwa wieloletniego agresywnego przebiegu choroby w przypadku niewłaściwego jej leczenia. Istotnym czynnikiem, determinującym ciężkość przebiegu RZS jest obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi. Część autorów stwierdza zależność między osteoporozą a wykryciem tego czynnika, inni nie uważają takiej korelacji (19).

Złamania kości u chorych na RZS

Opinie na temat częstości występowania złamań u chorych na RZS są rozbieżne. Orstavik i wsp. (34), badając dużą, bo 249 osobową grupę chorych z regionu Oslo wykazali, że częstość występowania deformacji kręgow u chorych na RZS jest tylko nieznamienne większa niż w grupie porównawczej (22,1% vs. 15,3%). Jednak zdeformowanych kręgow stwierdzono 3-krotnie więcej, co wynikało z faktu, że wielu chorych miało złamania kilku kręgow (11,2% vs 4,8%). Większość deformacji była zlokalizowana w środkowej i dolnej części kręgosłupa piersiowego oraz w kręgosłupie lędźwiowym, a więc typowo jak w osteoporozie pierwotnej. W badaniach innych autorów deformacje kręgow u chorych na RZS były (2,1-6,2) razy częstsze w porównaniu z populacją ogólną. Ci sami autorzy z Oslo (38) wykazali, że złamania pozakręgowe generalnie nie są częstsze u chorych na RZS. Wyjątek mogą stanowić złamania nasady bliższej kości udowej, które były nieco częstsze, ale mała liczba przypadków nie pozwoliła na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Podobnie zaobserwowali oni większą liczbę złamań przedramienia. Również Towheed i wsp. (21) odnotowali niewielki wzrost częstości występowania złamań szyjki kości udowej u chorych na RZS w porównaniu do ogólnej populacji, bez istotnych różnic w częstości występowania złamań dystalnej części kości promieniowej. Dequaker natomiast zauważa, że złamania u chorych na RZS dotyczą najczęściej kości kończyn dolnych (4). **Należy więc przyjąć, że chorzy na RZS częściej ulegają złamaniom, zwłaszcza kręgow i nasady bliższej kości udowej.** Rozbieżności wśród autorów dotyczą jedynie częstości ich występowania. Prosty wytlumaczeniem tego faktu jest dobór chorych do badań. Jeśli oceniana jest grupa chorych ambulatoryjnych, to te różnice są trudne do uchwycenia. Natomiast, jeśli w badaniach oceniono chorych znajdujących się w rejestrach szpitalnych, a więc o najcięższym przebiegu zapalenia, to różnice te są bardzo wyraźne. Bowiem według Orstavika i wsp. BMD jest ważnym, ale niedecydującym czynnikiem ryzyka wystąpienia złamań, chociaż w ich badaniu było ono znamienne niższe wśród chorych

na RZS, zwłaszcza przyjmujących GKS (34). Podstawowym czynnikiem ryzyka wystąpienia deformacji kręgow i złamań pozakręgowych jest sama choroba i czas jej trwania, czyli kompleks czynników leżących u jej podłoża. Drugim ważnym czynnikiem ryzyka złamań, zwłaszcza kości obwodowych, jest obniżona sprawność chorego. Dopiero na kolejnym miejscu autorzy umiejscawiają fakt przewlekłego przyjmowania GKS. Związek z przyjmowaniem GKS jest w większości badań trudny do uchwycenia i może być przypadkowy. Ich użycie w RZS jest raczej markerem utrzymywania się przez długi czas aktywnej i ciężkiej choroby. Nie są więc one niezależnym czynnikiem ryzyka (38).

Wpływ leczenia przeciwreumatycznego na osteoporozę u chorych z RZS

Na gęstość masy kostnej u chorych na RZS może mieć istotny wpływ stosowane leczenie farmakologiczne. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne, leki kontrolujące przebieg choroby, a w szczególności GKS mogą w różnorodny sposób zaburzać metabolizm tkanki kostnej i niekorzystnie wpływać na jej ilość i jakość. Najbardziej kontrolersyjna jest ocena leczenia GKS, powszechnie uznawanego za czynnik ryzyka rozwoju osteoporozy. W większości badań leczenie GKS, zwłaszcza przewlekłe i większymi dawkami skojarzone było z niską masą kostną, co stało się uzasadnionym powodem do uważania leczenia GKS za czynnik ryzyka osteoporozy również w RZS. Jednak zależność ta może być myląca, gdyż GKS w leczeniu RZS używane są tylko u chorych o dużej aktywności procesu chorobowego, u których leczenie lekami modyfikującymi chorobę jest nieskuteczne. Skutecznie hamując proces zapalny błony maziowej stawów zmniejszają aktywność cytokin, głównych mediatorów zapalenia i resorpcji kości. Zmniejszając aktywność zapalną choroby i nasilenie bólu GKS pozwalają na poprawę sprawności fizycznej chorych, i w tym znaczeniu działają nawet osteoprotekcyjnie, a opisywane poprzednio zależności odzwierciedlają jedynie cięższy przebieg choroby (39, 40). Większość autorów wyraża pogląd, że niskie dawki dzienne GKS (mniej niż 7,5 mg w przeliczeniu na prednizon) są porównywalne z dobowym wydzielaniem kortyzolu i tylko w niewielkim stopniu obniżają masę kostną w szkieletie osiowym, bez wpływu na nasadę bliższą kości udowej czy przedramienia. Natomiast dawki wyższe niż 10 mg/d, zwłaszcza u kobiet w wieku pomenopauzalnym, znacząco nasilają zanik tkanki kostnej, również w tych miejscach szkieletu, gdzie dominuje kość korowa. Działania niepożądane mogą nasilać się wyraźnie w przypadku długotrwałej terapii. Na zanik masy kostnej wpływa bowiem nie tylko wysokość dawki dziennej, ale także wielkość dawki kumulacyjnej (4, 41). W badaniu BeST oceniającym wpływ agresywnej i wczesnej terapii na przebieg RZS, pacjenci otrzymujący duże dawki GKS na początku choroby nie mieli większej utraty kości niż pacjenci przyjmujący niskie dawki (42).

Najczęściej stosowanym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest metotreksat. U chorych z bia-

łaczkami wysokie jego dawki powodowały powstawanie tzw. osteopatii metotreksatowej, objawiającej się bólami nasady dalszej kości piszczelowej jako wyniku mikrozłamań beleczek kostnych. Także w zapaleniach stawów opisywano wpływ leczenia metotreksatem na złamania nasady dalszej kości piszczelowej i kości śródstopia (43). Obecnie jednak uważa się, że lek ten w dawkach stosowanych w reumatologii jest bezpieczny, również w odniesieniu do układu kostnego (44).

Udowodnienie związku pomiędzy aktywacją limfocytów T, produkcją TNF- α i systemem RANKL/RANK ma ważne znaczenie w zapobieganiu wszystkim typom osteoporozy w RZS. Celem terapii powinno być zahamowanie mechanizmów komórkowych prowadzących do aktywacji osteoklastów. Cyklosporyna hamująca proliferację limfocytów T i produkcję IL-2, jak też leflunomid hamujący aktywację i proliferację limfocytów T łagodzą zapalenie i progresję nadzerek w RZS. Wykazano także, że metotreksat, leki blokujące TNF- α (etanercept, infliximab, adalimumab) i antagonistą receptora dla IL-6 (tocilizumab) opóźniają ogniskową utratę kości w RZS (45, 46). Trudno jest jednoznacznie powiedzieć, że związane jest to z bezpośrednim hamowaniem produkcji RANKL lub zwiększeniem produkcji OPG przez komórki T, a nie zmniejszeniem zapalenia błony maziowej. Tym niemniej, przynajmniej w teorii, usunięcie limfocytów T lub specyficzna ich modulacja poprzez IFN- γ lub RANKL, może zahamować zapalenie błony maziowej i destrukcję stawów. Ważnym odkryciem jest wykazanie, że OPG nie tylko posiada działanie oszczędzające kości, ale także utrzymuje integralność chrząstki w modelach zwierzęcych zapalenia stawów, nawet wtedy, gdy nie w pełni hamuje zapalenie. Niestety zablokowanie RANKL za pomocą OPG nie ma żadnego wpływu na przebieg zapalenia, wobec czego TNF- α , są bardziej przydatnym lekiem w zatrzymywaniu niszczenia kości i stawów (8, 47). Jednak modulowanie systemu RANKL/RANK może mieć synergistyczny efekt, jak np. działanie chondroprotekcyjne (3). Tak więc profilaktyka osteoporozy w RZS polega na agresywnym i wczesnym leczeniu samej choroby. Małe dawki GKS, mimo niewątpliwego działania osteopenizującego, w okresie zaostrzeń choroby są lekami mogącymi działać względnie osteoprotekcyjnie. Tym niemniej należy stosować je ostrożnie i przez jak najkrótszy okres czasu.

Leczenie osteoporozy u chorych z RZS

Ponieważ większość pacjentów chorujących na RZS leczona jest GKS, przynajmniej w okresie zaostrzeń, należy wdrażać leczenie przeciwosteoporotyczne zgodnie z aktualnymi wytycznymi ACR do leczenia osteoporozy posterydowej z 2010 roku (48). W wybranych przypadkach, przy współistnieniu wielu czynników ryzyka osteoporozy, jak i w wypadku jej wystąpienia, uzasadnione jest stosowanie soli wapnia z witaminą D i leków antyresorpcyjnych, jak w osteoporozie pierwotnej. Należy jednak zawsze pamiętać, że kluczową rolę w zapobieganiu osteoporozie w przebiegu RZS

ma zmniejszanie aktywności procesu zapalnego. Dzięki nowym lekom przeciwreumatycznym i opracowaniu nowych schematów terapeutycznych, realnym celem leczenia RZS stała się długotrwała remisja zapalenia stawów. Powinna stać się ona również głównym celem postępowania leczniczego u chorych z osteoporozą w przebiegu RZS.

SPONDYLOARTROPATIE

Spondyloartropatie (SpA) to grupa chorób charakteryzująca się przewlekłym procesem zapalnym stawów szkieletu osiowego, rzadziej stawów obwodowych i innych narządów. Najczęstszym przedstawicielem tej grupy jest zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK).

Patofizjologia osteoporozy w ZZSK

W przeciwieństwie do RZS, mało jest informacji o roli prozapalnych cytokin w tych chorobach. Wiele badań sugeruje, że stężenia TNF- α i IL-6, ale nie IL-1 β , są podwyższone. Jednak inni wykazują, że wzrost ten nie jest bardzo istotny, bądź też cytokiny prozapalne są hamowane przez wzrost stężenia cytokin przeciwzapalnych, jak IL-4, IL-5 i IL-10. W przeciwieństwie do RZS obserwuje się przesunięcie limfocytów T w kierunku Th-2 (supresujących). Rola cytokin w powstawaniu osteoporozy w tej chorobie może więc być kontrowersyjna (49, 50). Wartości pomiarów markerów obrotu kostnego w łagodnym ZZSK cechują niskie stężenia osteokalcyny i fosfatazy alkalicznej w surowicy, nie korelują one z BMD lub wystąpieniem złamań (51). Jednak wydalanie produktów degradacji kolagenu jest u tych chorych zwiększone i pozytywnie koreluje ze stężeniem TNF- α , CRP i wskaźnikiem aktywności choroby BASDAI.

Badania histologiczne wykazują defekt funkcji osteoblastów polegający na nieprawidłowej mineralizacji tkanki kostnej już od pierwszych okresów choroby. Przyczyną tego stanu jest prawdopodobnie zaburzenie regulacji ich funkcji przez proces zapalny (52). W procesie tym kluczową rolę miałyby pełnić białka BMPs (ang. *Bone Morphogenic Proteins*), należące do nadrodziny transformującego czynnika wzrostu β , oraz białka DDK-1, modulujące proces sygnalizacyjny osteoblastogenezy (53, 54).

Badania densytometryczne u chorych na ZZSK

W przeciwieństwie do niejednoznacznych danych wynikających z badań laboratoryjnych wiadomo, że **ZZSK jest silnie związane z osteoporozą kręgosłupa, występującą już we wczesnych okresach choroby**. Ma ona głównie charakter miejscowy, gdyż zapalenie w obrębie przyczepów ścięgniętych kręgosłupa prowadzi do miejscowej erozji tkanki kostnej i osteoporozy, z następowym nowotworzeniem tkanki kostnej oraz zeszytnieniem kręgosłupa. Kolejny czynnik ryzyka stanowi zmniejszenie ruchomości kręgosłupa zależne od występowania bólu i narastającej sztywności. Początek zachorowania przypada na okres przed osiągnięciem szczytowej masy kostnej, co także może

mieć istotne znaczenie. W patogenezie sugeruje się też obecność niedoborów hormonalnych, zwłaszcza u mężczyzn. Chorzy ci mają prawidłowe wartości testosteronu we krwi, natomiast obniżona jest jego konwersja do estradiolu (55).

Pomiary BMD są w tym schorzeniu bardzo utrudnione, gdyż tworzące się zwapnienia wokół kręgosłupa zawyżają masę kostną mierzoną klasycznymi aparatami opierającymi się na metodzie DEXA. U młodych chorych o czasie trwania choroby do 10-15 lat (tzw. wczesny okres ZZSK) wykazano występowanie znaczącej redukcji gęstości mineralnej kości w obrębie kręgosłupa i szyjce kości udowej, natomiast nie obserwowano zmian w dystalnej części kości promieniowej. Zmian tych jednak nie obserwuje się przy łagodnym i umiarkowanie aktywnym przebiegu choroby (56). W bardziej zaawansowanych okresach choroby (okres późny) dochodzi do dalszej demineralizacji w obrębie szyjki kości udowej oraz także w dystalnej części przedramienia. Natomiast w kręgosłupie lędźwiowym obserwuje się wzrost BMD związany z pojawieniem się syndesmofitów. Mimo prób ustalenia kryteriów okresu wczesnego i późnego, nie można ich przytoczyć, gdyż każdy z autorów prezentuje własne poglądy. Generalnie uważa się, że pojawienie się pierwszego syndesmofitu kwalifikuje chorego do okresu późnego. Tak więc jedynym przydatnym wskaźnikiem demineralizacji szkieletu osiowego u tych chorych może być ocena densytometryczna szyjki kości udowej. Wartości mineralizacji zmniejszają się bowiem proporcjonalnie do czasu trwania choroby i jej progresji mierzonej ograniczeniem ruchomości kręgosłupa. Monitorowanie gęstości kości w tej lokalizacji może być jednak znacznie utrudnione u chorych z ciężką postacią ZZSK z procesem zapalnym stawów biodrowych, co szybko prowadzi do uszkodzenia stawu i wtórnych zmian hiperostotycznych. Najpewniejszą metodą oceny uwapnienia u tych chorych jest więc tomografia komputerowa pozwalająca na ocenę mineralizacji kości beleczkowej trzonu kręgu. Uzyskane tą techniką wyniki pomiarów istotnie korelują z czasem trwania choroby i stopniem zaawansowania zmian radiologicznych kręgosłupa (51, 55).

Złamania kości u chorych na ZZSK

Złamania kręgosłupa w badaniach radiologicznych stwierdzone są u 16-34% chorych. Najczęściej występują w segmentach C5-7 kręgosłupa szyjnego (u 60-70%), rzadziej w odcinku piersiowym (u 14%) i lędźwiowym (u 15%). Powstają zwykle w wyniku zapalenia krążka międzykręgowego z następowym uszkodzeniem sąsiadujących z nim kręgow. Rzadko są to izolowane złamania trzonów kręgow. Czynniki ryzyka ich wystąpienia to stwierdzana osteoporoza w badaniach densytometrycznych, starszy wiek chorego, długi czas trwania choroby, zaawansowanie procesu chorobowego mierzone ruchomością kręgosłupa i urazy. Ponieważ zwykle przyczyną tego złamania jest przeprost kręgosłupa, kręgosłup pozostaje stabilny i

chorzy nie zgłaszają istotnych dolegliwości. Występując często w okresie zaostrzenia choroby, nie nasilają istotnie już trwającego bólu. **Złamanie kręgosłupa u 51-71% chorych powoduje powikłania neurologiczne, głównie krwiaki i zmiany śródrzeniowe.** Śmiertelność stanowiąca powikłanie złamania kręgosłupa jest większa u chorujących na ZZSK (35%) w porównaniu z pozostałą populacją (18%). Natomiast złamania kości obwodowych, w tym nasady bliższej kości udowej, występują tak samo często, jak w populacji ogólnej (51).

Leczenie osteoporozy u chorych na ZZSK

W leczeniu za głęboko uzasadnione wydaje się motywowanie chorych do regularnej samodzielnej aktywności fizycznej. Leczenie choroby podstawowej jest trudne, ale wydaje się, że leki antycytokinowe są skuteczne w niektórych postaciach choroby. Skuteczność ich przekłada się na zmniejszenie ryzyka osteoporozy i złamań. Terapia biologiczna lekami anty TNF- α skutkowała wzrostem BMD w obrębie kręgosłupa i biodrze (57). **W ostatnim czasie podkreśla się duże znaczenie przewlekłego regularnego przyjmowania NLPZ w leczeniu ZZSK, co może modyfikować przebieg kostnienia szkieletu osiowego.** Potwierdzono wpływ tego leczenia na znaczne zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych (OR = 0,65 w porównaniu do OR = 3,26 dla całej grupy chorych) (58). Nie jest jednak jasne, czy efekt ten wynika z bezpośredniego wpływu NLPZ na metabolizm kostny, czy raczej z wpływu na sprawność ruchową i efektu przeciwzapalnego oraz przeciwbólowego leków. W leczeniu osteoporozy duże nadzieje wiązano z zastosowaniem bisfosfonianów. W badaniach otwartych wykazywano ich korzystny wpływ na wskaźniki zapalenia i markery kostne. Głuszko i wsp., po 6 miesiącach leczenia kłodronianem obserwowali zmniejszenie OB i stężenia CRP, zmniejszenie wydalania dezoksyperydynoliny i wskaźnika Ca/kreatynina w moczu (20). Maksymowych wykazał skuteczność podawania dożylnie 60 mg pamidronianu, w zmniejszeniu aktywności choroby mierzonej indeksem BASDAI u 60% chorych, u których NLPZ były mało skuteczne (59, 60). Jednak obecnie, w sytuacji szerokiej dostępności blokerów TNF- α , znacząco wpływających na objawy ZZSK, jak i na parametry ogólnoustrojowego stanu zapalnego, zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu ZZSK wydaje się ograniczone do przypadków współistnienia osteoporozy (61).

UKŁADOWE ZAPALNE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ

Jest to grupa autoimmunologicznych chorób zapalnych, obejmujących tkankę łączną w licznych narządach. **Zaliczamy do niej toczeń rumieniowaty układowy (TRU), twardzinę układową, zapalenia mięśni, zespół Sjögrena i różne postaci układuowego zapalenia naczyń.** Praktycznie brak jest literatury dotyczącej osteoporozy w TRU, doniesienia oparte są na małych grupach chorych przed menopauzą, zwykle nie poparte techniką DEXA.

Osteoporoza może być zależna od podstawowego procesu, gdyż kluczowe w patogenezie tocznia zapalenia i mechanizmy immunologiczne (głównie zwiększona ekspresja TNF- α , nadprodukcja RANKL, zmniejszona produkcja OPG), powodują zwiększoną resorpcję kości (62). Nie bez znaczenia wydają się być też inne czynniki ryzyka występujące u tych chorych. W porównaniu do RZS mniejsze znaczenie ma ograniczenie sprawności chorych z powodu łagodniejszego zajęcia stawów. Natomiast chorzy ci przyjmują zdecydowanie większe dawki GKS. Koniecznością w leczeniu jest unikanie słońca, gdyż opalanie może nasilać objawy choroby, często występuje uszkodzenie nerek upośledzające metabolizm witaminy D, przy współistnieniu zespołu antyfosfolipidowego przewlekłe stosowane jest leczenie antykoagulacyjne warfaryną, zaburzona jest czynność jajników powodująca wcześniejszą menopauzę, której nie wolno korygować hormonalną terapią zastępczą.

W pracy Gilboe i wsp. (63), kobiety chore na TRU miały znacznie niższe wartości BMD (średnio o 7%) w kręgosłupie i biodrze w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica ta była wyraźniej widoczna u kobiet przed menopauzą i u przyjmujących GKS (niezależnie od menopauzy). Częstość występowania niskiej masy kostnej ($T < -2,5$) w kręgosłupie była 9% u chorych na TRU vs 4% w grupie kontrolnej, w szyjce kości udowej 7% vs 3% i w całym biodrze 4% vs 0%. Osteopenia była szczególnie wyrażona w szyjce kości udowej, gdzie stwierdzano ją 2 razy częściej (41% vs 22%). Zależności tej nie obserwowano w kręgosłupie. Zarówno wartości mineralizacji, jak i częstość rozpoznania osteoporozy były podobne do tych, które stwierdzano w porównywanej grupie chorych na RZS. Wartość BMD była mocniej związana ze wskaźnikiem uszkodzenia narządów wewnętrznych, niż z aktywnością choroby, czy też czasem jej trwania. W każdym z miejsc pomiaru korelowała ona z wiekiem i masą ciała, w kręgosłupie lędźwiowym także z aktualną dawką GKS. Ta ostatnia korelacja występowała zwłaszcza u kobiet przed menopauzą. Chore, które nigdy nie przyjmowały GKS miały wielkość masy kostnej podobną do osób zdrowych, co świadczy o dużym wpływie korykoterapii na BMD. Doniesienia innych autorów różnią się jedynie w szczegółach, gdyż np. w Chinach osteoporozę rozpoznawano częściej o 4-6%. Generalnie jednak panuje przekonanie o zwiększonym zagrożeniu osteoporozą i złamaniami w tej chorobie.

Ryzyko złamań w TRU jest 5-krotnie większe przed 45. rokiem życia. Zonana-Nacach i wsp. (64) na bardzo dużej grupie 539 chorych wykazali, że występowanie złamań było związane głównie ze skumulowaną dawką GKS (wskaźnik ryzyka 2,5). Natomiast podanie pulsów metylprednizolonu co prawda zwiększało ryzyko złamań, ale wzrost był niewielki, bo tylko 1,3 razy.

Autorzy uważają, że potrzebne są nowe metody leczenia ograniczające użycie GKS. Tę słuszną uwagę trudno jednak w dniu dzisiejszym w pełni zrealizować. Powszechne użycie dużych dawek GKS jest bowiem

tym czynnikiem, który zmienił rokowanie w układowych chorobach zapalnych tkanki łącznej. Podobnie jak w RZS używamy ich nie w każdym przypadku, ale u chorych z ciężkim przebiegiem choroby. Trudno jest więc oddzielić wpływ na kości samej choroby od wpływu GKS. Niezależnie od wszystkiego, opinia autorów tego artykułu jest następująca: chcemy, aby w tych śmiertelnych w naturalnym przebiegu chorobach chora dożyła czasu, gdy będzie miała złamania. Oczywiście nie

zmienia to faktu, że GKS powinny być stosowane tylko wtedy, kiedy są niezbędne, w jak najmniejszej skutecznej dawce i jak najkrócej. **Preferowanym sposobem w ciężkich zaostrzeniach powinno być leczenie pulsami metylprednizolonu.** W naszej praktyce leczenie GKS zawsze łączymy z wczesnym podaniem immunosupresji, co pozwala na zdecydowaną redukcję dawki tych pierwszych. Wdrażając leczenie GKS należy pomyśleć o profilaktyce osteoporozy.

PIŚMIENNICTWO

- Mundy GR: Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev* 2007; 65: S147-51.
- Roux C: Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011; 22: 421-33.
- Romas E, Gillespie MT, Martin TJ: Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30: 340-346.
- Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J et al.: Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (Suppl 12): 21.
- Redlich K, Hayer S, Ricci R et al.: Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest* 2002; 110: 1419-27.
- George M, Muller O, Weis-Klemm M et al.: Metabolic activation stimulates acid secretion and expression of matrix degrading proteases in human osteoblasts. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 67-70.
- Jimenez-Boj E, Redlich K, Turk B et al.: Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2005; 175: 2579-88.
- Stolina M, Schett G, Dwyer D et al.: RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNF α or anti-IL-1 therapies. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 11-15.
- Sato K, Suematsu A, Okamoto K et al.: Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673-82.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I et al.: Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304-9.
- Goldring S, Gravallese E: Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 195-199.
- Jones DH, Kong YY, Penniger JM: Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(suppl 11): ii32-ii39.
- Lems WF, Jahangier ZN, Raymakers JA et al.: Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1997; 36: 220.
- Diarra D, Stolina M, Polzer K et al.: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156-63.
- Oelzner P, Hein G: Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Pathogenesis view points and therapeutic possibilities. *Medizin Klinik* 1997; 92: 607.
- Sambrook PN, Shawe P, Hesp R et al.: Rapid periarticular bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 615.
- Supronik J, Badurski J, Boczoń S et al.: Wpływ przebiegu klinicznego reumatoidalnego zapalenia stawów na masę kostną chorujących kobiet. *Postępy Osteoartrologii* 1993; 5: 88.
- Buckley LM, Leib ES, Cartaluralo KS et al.: Effects of low dose methotrexate (MTX) on bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1489.
- Cortet B, Flipo RM, Blanckaert F et al.: Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. *Rev Rhumatisme* 1997; 64: 451.
- Głuszko P, Korkosz M: Osteoporozy wtórne w chorobach reumatycznych. *Med Podypl* 2004; wydanie specjalne 03/2004: 17-20.
- Towheed TE, Brouillard D, Yendt E et al.: Osteoporosis in rheumatoid arthritis: findings in the metacarpal, spine, and hip and a study of the determinants of both localized and generalized osteopenia. *J Rheumatol* 1995; 22: 440.
- Urbanek R, Tłustochowicz W, Konfederat-Kaczmarek M et al.: Osteoporoza uogólniona u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów - częstość występowania. *Lek Woj* 1999; 75: 383.
- Urbanek R: Osteoporoza u kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Praca doktorska. CSK WAM, Warszawa 1999.
- Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A et al.: Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Effects of disease activity. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 429.
- Chwalińska-Sadowska H, Pokrzywnicka-Gajek I, Dratwianka B: Przydatność pomiaru gęstości mineralnej kości metodą DEXA całego szkieletu, szyjki kości udowej i kości promieniowej dla oceny stopnia mineralizacji kręgosłupa u kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów ze zmianami destrukcyjnymi w stawach. *Reumatologia* 1996; 34: 753.
- Deodhar A, Brabyn J, Pande I et al.: Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 767-770.
- Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E et al.: Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 617-623.
- Konfederat-Kaczmarek M: Densytometria dwufotonowa w diagnostyce osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Praca doktorska. WAM, Łódź 2000.
- Tłustochowicz W, Konfederat-Kaczmarek M, Urbanek R et al.: Gęstość mineralna kości w różnych miejscach pomiaru densytometrycznego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Lek Woj* 2000; 76: 21-23.
- Tłustochowicz W, Konfederat-Kaczmarek M, Urbanek R et al.: Gęstość mineralna kości w różnych miejscach pomiaru densytometrycznego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów - wpływ procesu chorobowego. *Reumatologia* 2000; 38: 340-348.
- Urbanek R, Tłustochowicz W, Patoła J et al.: Częstość występowania osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Przegląd Lekarski* 2000; 57: 103-107.
- Gough AK, Peel NF, Eastell R et al.: Excretion of pyridinium crosslinks correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 14.
- Kroger H, Arnala I, Rehnberg V et al.: Histomorphometry of periarticular bone in rheumatoid arthritis. *Ann Chir Gyn* 1994; 83: 56.
- Orstavik R, Haugeberg G, Mowinckel P et al.: Vertebral deformities in rheumatoid arthritis. *Arch In Med* 2004; 164: 420-425.
- Guler-Yuksel M, Bijsterbroch J, Goekopp-Ruiterman YPM et al.: Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1508-12.
- Aman S, Hakala M, Ilvennoinen J et al.: Low incidence of osteoporosis in a two year follow-up of early community based patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 188.

37. Supronik J: Próba oceny mineralizacji i metabolizmu kości u kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Praca doktorska. AM, Białystok 1992.
38. Orstavik R, Haugeberg G, Uhlig T et al.: Self-reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 177-182.
39. Celiker R, Bal S, Bakkalo A et al.: Factors playing a role in the development of decreased bone mineral density in juvenile chronic arthritis. *Rheumatology Intern* 2003; 23: 127-9.
40. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC et al.: Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1254-60.
41. Zajdel J: Przewlekła glikokortykoterapia w reumatoidalnym zapaleniu stawów – wpływ na aktywność procesu ze szczególnym uwzględnieniem stopnia mineralizacji kości. Praca doktorska, Instytut Reumatologiczny, Warszawa 1999.
42. Güler-Yüksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP et al.: Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 330-6.
43. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF et al.: Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 184.
44. Tascioglu F, Oner C, Armagan O: The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Intern* 2003; 1007: 296-305.
45. Chopin F, Garnéro P, le Henanff A et al.: Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 353-7.
46. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG et al.: Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 373-6.
47. Cohen SB, Dore RK, Lane NE et al.: Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-1309.
48. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al.: American college of rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62(11): 1515-26.
49. Keller C, Webb A, Davis J: Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003; 12: 1128-1132.
50. 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.
51. van der Linden S, van der Heijde D: Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and post-steric reactive arthritis. *Curr Op Rheumatol* 2000; 12: 263-268.
52. Korkosz M: Osteoporoza w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Praca doktorska. CM UJ, Kraków 2001.
53. Lories RJU, Derese I, Luyten FP et al.: Modulation of bone morphogenic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest* 2005; 115: 1571-1579.
54. Uderhardt S, Diarra D, Katzenbeisser J et al.: Blocade of dickkopf-1 induces fusion of sacroiliac joints. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 592-7.
55. Przepiera-Będzak H: Wartość badań oceniających gęstość mineralną kości i metabolizm kostny u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa w wykrywaniu osteoporozy. Praca doktorska. AM, Szczecin 1999.
56. Juanola X, Mateo L, Nolla JM et al.: Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1028-31.
57. Briot K, Gossec L, Kolta S et al.: Prospective assessment of body weight, body composition and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor – alfa treatment. *J Rheumatol* 2008; 35: 855-61.
58. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D et al.: Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1839-42.
59. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al.: A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-773.
60. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS et al.: Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 144-55.
61. Toussiro E, Wendling D: Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19(4): 340-5.
62. Ramsey-Goldman R, Manzi S: Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2338-41.
63. Gilboe I, Kvien T, Haugeberg G et al.: Bone mineral density in systemic lusus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 110-115.
64. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS et al.: Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1801-8.

otrzymano/received: 17.02.2012
zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:

*Artur Bachta

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
tel.: +48 606-224-856
e-mail: artur.bachta@gmail.com