

Systémový lupus erythematosus a riziko osteoporózy

P. MASARYK, A. LETKOVSKÁ, J. ROVENSKÝ, J. LUKÁČ

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

SÚHRN

Masaryk P., Letková A., Rovenský J., Lukáč J.: **Systémový lupus erythematosus a riziko osteoporózy**

Autori podávajú prehľad vzťahu systémového lupus erythematosus (SLE) a osteoporózy, ktorý je v poslednej dobe predmetom intenzívneho štúdia. Pôvodne sa predpokladal zápalový charakter osteoporózy, podobne ako pri reumatoidnej artritíde. Početné štúdie kostnej denzity a markerov kostného metabolizmu priniesli dosť protichodné výsledky a neumožňujú jednoznačné závery o charaktere osteoporózy pri SLE. Napriek tomu doteraz jediná štúdia potvrdila, že pacienti s SLE majú asi 5-násobne zvýšené riziko zlomeniny. Doteraz neboli potvrdené ani žiadne nové rizikové faktory špecifické len pre SLE. Vysoká prevalencia zlomenín u SLE súvisí zrejme so zmenami hormonálneho statutu, so závažnosťou ochorenia, jeho orgánovými komplikáciami (hlavne obličkovými) a liečbou (hlavne kortikoidmi).

Kľúčové slova: lupus erythematosus – osteoporóza.

SUMMARY

Masaryk P., Letková A., Rovenský J., Lukáč J.: **Systemic lupus erythematosus and risk of osteoporosis**

Authors review relationship between systemic lupus erythematosus (SLE) and osteoporosis which has been studied very intensively in last years. Initially, an inflammatory nature of osteoporosis was expected, similar to the rheumatoid arthritis. Many studies of bone density and bone metabolism have yielded controversial results and do not enable conclusion about nature of osteoporosis in SLE. Despite it only one study to this date confirms that patients with SLE have 5-times higher risk of fracture. No new risk factors specific for SLE have been found. High prevalence of fracture in SLE could be due to changes in hormonal status, seriousness of illness, organ complications (mainly renal) and with therapy (mainly corticoids).

Keywords: lupus erythematosus – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2004;9(2):39–43

Adresa: MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Národný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, e-mail: masaryk@nurch.sk

Došlo do redakcie: 8. 3. 2004

Úvod

Systémový lupus erythematosus (SLE) je autoimunitné ochorenie postihujúce takmer všetky dôležité orgány tela, zvlášť však kožu, klby, srdcovo-cievny systém, obličky, CNS a pľuca. Je charakterizované hyperaktivitou B-lymfocytov, čo vedie k tvorbe autoprotilátok proti intracelulárnym antigénom [1].

SLE má ešte stále povesť fatálneho nevyliciteľného ochorenia, hoci hlavným cieľom liečby je dosiahnuť remisiu. S príchodom obdobia kortikoidov došlo k dramatickému zlepšeniu prežívania pacientov s SLE. Prežívanie pacientov s SLE porovnával Mills: v roku 1984 zaznamenal po 4 rokoch 50% prežívanie, v r. 1994 po 10 rokoch až 80% prežívanie [2]. Mikulecký a Rovenský sledovali prežívanie súboru 388 pacientov s SLE v rokoch 1946–1992. Priemerné prežívanie pacientov s prítomnou glomerulonefritídou bolo 299 mesiacov, zatiaľ čo u pacientov bez glomerulonefritídy to bolo 405 mesiacov [3]. Cervera a kol. v multicentrickej štúdii v rokoch 1990–2000 v súbore 1 000 pacientov našli až 92% prežívanie po 10 rokoch [49].

Zlepšené prežívanie pacientov s SLE upriamilo pozornosť aj na súvislosť SLE s vývojom osteoporózy. O výskyte osteoporózy pri SLE sa dlho pochybovalo a ani súčasné názory nie sú jednotné. U pacientov s trvaním SLE viac ako 10 rokov možno výskyt osteoporózy odhadovať u 15 % pacientov [4]. Manifestácia osteoporózy vedie k zhoršenej kvalite života u týchto prežívajúcich pacientov. Hlavnou otázkou však zostáva, či osteoporóza u týchto pacientov je dôsledkom stúpajúceho veku, sprievodnej liečby a iných orgánových komplikácií, alebo je základnou komplikáciou choroby.

Patogenéza osteoporózy u SLE

Vysoká prevalencia SLE u žien síce ešte nebola spoľahlivo vy-

svetlená, vedie však k prevládajúcej hypotéze o významnom vplyve pohlavných hormónov v patogenéze SLE. O SLE sa hovorí ako o estrogén-dependentnom ochorení. Početné štúdie dokázali pestrú paletu vplyvov estrogénov aj gestagénov na imunitný systém. Estrogénové receptory sa totiž nachádzajú na T-lymfocytoch. Estrogény pôsobia na aktivitu lymfocytov v nižších koncentráciách stimulačne, vo vyšších koncentráciách inhibične. To môže byť podstatou pohlavného dimorfizmu imunitného systému. V súvislosti s SLE sa zistilo, že ženy aj muži s SLE majú zmenený estrónový metabolizmus smerom k feminizujúcejším 16-hydroxylovaným metabolitom. Muži s SLE majú vysoké hladiny FSH a LH, ako aj nízku koncentráciu testosterónu. SLE sa diagnostikoval u mužov s hypogonadizmom, alebo mužov pohlavne zostarnutých. Rýchla oxidácia testosterónu u žien s SLE môže byť zodpovedná na nízke plazmatické koncentrácie androgénov [5–9]. Ďalším dôležitým faktorom patogenézy SLE je tvorba prozápalových a protizápalových cytokínov, ktoré však tiež zasahujú aj do kostného metabolizmu [8]. Zmenené hladiny pohlavných hormónov a imunitné deje by sa teda mali nejakým spôsobom prejavovať aj na vývoji osteoporózy. V prípade SLE by sa mohlo hovoriť o zápalom indukovanej osteoporóze.

Učebnicovým príkladom a prototypom takejto zápalom indukovanej generalizovanej osteoporózy je iné autoimunitné ochorenie – reumatoidná artritída (RA). Klinické a rtg známky RA a SLE sú však do istej miery odlišné. Artritída pri RA sa vyznačuje napr. juxtaartikulárnou osteoporózou a eróziami kostných štruktúr, ktoré však pri SLE vidíme len veľmi zriedkavo. Lahita to vysvetľuje rozdielnym hormonálnym a imunologickým statusom oboch ochorení: pri RA prevládajú nižšie hladiny estrogénov a zvýšená tvorba prozápalových cytokínov, pri SLE zase naopak – vyššie hladiny estrogénov a zvýšená tvorba protizápalových cytokínov IL-4 a IL-10 [10–12].

Vyriešiť otázku, či osteoporóza je základnou komplikáciou SLE je veľkým metodologickým problémom pre veľkú pestrosť prejavov a dôsledkov SLE. Vplyv fyziologickej menopauzy núti študovať tento problém buď na populácii premenopauzálnych žien alebo mužov, či detí. Keďže pre tieto populácie nie sú definované WHO kritériá osteoporózy, percentuálny výskyt osteoporózy má podstat-

ne menšiu výpovednú hodnotu ako porovnanie hodnôt denzity kostného minerálu (BMD) oproti kontrolným skupinám. Tu však môže dochádzať k skresleniu výsledkov pre selekčný bias. Dôležitým kritériom potom zostáva už len dynamika zmien počas dlhodobého sledovania, alebo priamo výskyt osteoporotických zlomenín v populácii pacientov s SLE.

Tabuľka 1
Prehľad štúdií vztahu SLE a BMD I

Autor	N	Pohlavie	OP (%)	chrbtica	predlaktie	femur	MC	Efekt GK
Maldykova, 1988 ¹	155	149 Ž, 6 M	6,4	–	–	–	–	Ano
Dykman, 1985 ²	53	Ž	35,8	–	↓	–	–	Ano
Kalla, 1992 ²	63	Žpr	–	–	–	–	↓	Nie
Dhillon, 1990	22	Žpr	4,5	n.s.	–	–	–	Nie
Kalla, 1993	46	Žpr	25	↓	–	↓	–	Nie
Araujo, 1994	40	Žpr	–	↓	–	n.s.	–	Nie
Pons, 1995	43	Žpr	18 (kort)	n.s.	–	n.s.	–	Ano
Formiga, 1995	74	Žpr	12,1	↓	–	↓	–	Nie
Sels, 1996	22	Ž	–	↓	↓	↓	–	Nie
Houssiau, 1996	47	Žpr	–	↓	–	↓	–	Ano
Formiga, 1996	20	M	0	n.s.	–	n.s.	–	Nie
Kipen, 1997	97	Ž	13,4	↓	–	↓	–	Ano

Legenda: OP (%) – výskyt osteoporózy v %, MC – oblasť metakarpu,
1 – rtg transparentia, 2 – radiogrammetria,
Ž – ženy, Žpr – ženy premenopauzálné, M – muži,
↓ – znížená BMD, n.s. – nesignifikantná zmena, – meranie nerobené.

Tabuľka 2
Prehľad štúdií vztahu SLE a BMD II

Autor	N	Pohlavie	OP (%)	chrbtica	predlaktie	femur	MC	Efekt GK
Hansen, 1998	36	31 Ž, 5 M	–	n.s.	n.s.	↓	↓	Nie
Trapani, 1998	20, JSLE	18 Ž, 2 M	–	↓	–	–	–	Ano
Li, 1998	52	Žpr	4	↓	–	↓	–	Nie
Teichmann, 1998	55	Ž	–	↓	–	↓	–	Nie
Sinigaglia, 1999	84	Žpr	22,6	↓	–	↓	–	Ano
Kipen, 1999	32	Žpr	–	n.s.	–	n.s.	–	Ano
Gilboe, 2000	75	Ž 66, 9 M	9	↓	–	↓	–	Ano
Jardinet, 2000	35	Žpr	–	↓	–	↓	–	Ano
Redlich, 2000	30	Žpr	23	↓	–	↓	–	Nie
Lakshmina, 2001	92	Ž	19,1	↓	–	↓	–	Ano
Becker, 2001	64	52 Ž, 12 M	11,1	↓	–	↓	–	Nie
Bhattoa, 2001	23	M	17,4	n.s.	n.s.	n.s.	–	Nie
Rosa, 2001	61	Žpr 52, 9 M	–	↓	–	↓	–	Ano
Bhattoa, 2002	79	Žpr 49	23,7	↓	–	↓	–	Ano
Coimbra, 2003	60	Žpr	20	↓	–	↓	–	Ano
Uaratanaw, 2003	118	Žpr	1,4	↓	–	↓	–	Ano

Legenda: MC – oblasť metakarpu,
Ž – ženy, Žpr – ženy premenopauzálné, M – muži,
↓ – znížená BMD, n.s. – nesignifikantná zmena, – meranie nerobené.

Rizikové faktory osteoporózy u SLE

V súčasnosti bolo identifikovaných niekoľko rizikových faktorov osteoporózy pri SLE. Mnoho z nich sú všeobecnými rizikovými faktormi osteoporózy vôbec, niektoré z nich sú špecifické pre SLE. K všeobecným faktorom patrí hlavne vek a ženské pohlavie. Pri SLE sa k nim pridáva abnormálny metabolizmus vitamínu D (znížená expozícia slnečnému svetlu, porucha syntézy kalcitriolu v obličkách pri lupusovej nefritide), ovariálna dysfunkcia (amenorea, predčasná menopauza – najčastejšie vplyv masívnej liečby kortikoidmi, ale aj v dôsledku hyperprolaktinémie), aktivita samotného ochorenia (a s ňou spojená produkcia zápalových cytokínov a obmedzenie mobility), medikácia (kortikoidy, cytostatiká, antikoagulanty, antikonvulzíva a pod.).

Protektívne faktory osteoporózy u SLE

Boli tiež popísané aj niektoré „protektívne faktory“: zvýšená tvorba „estrogénnych“ metabolitov 16-alfa – hydroxy – estrónu a estriolu, prítomnosť protizápalových cytokínov a zvýšená sekrecia katekalcinu [10–13].

SLE a kostná denzita

Výskyt nízkej kostnej denzity u pacientov s SLE nebol spočiatku jednoznačne popisovaný. Príčinou boli hlavne nízkopočetné, nehomogénne súbory a aj neadekvátne technické možnosti a metodologické problémy. Súčasné štúdie väčšinou potvrdzujú generalizovaný pokles BMD, ktorý je evidentný už vo včasných fázach ochorenia. Tento pokles sa zvyšuje s vekom, trvaním choroby a prolongovanou medikáciou, hlavne kortikoidmi.

Prehľad doterajších publikovaných štúdií je na *tabuľke 1* [16–47].

Prvá historická štúdia Maldykovej zaznamenala vysoké pododrenie na osteoporózu u 6,4 % pacientov. Bola však založená len na subjektívnom posudzovaní kostnej rtg transparentie. Objektívnejšiu metódu radiogrammetrie pomocou SXA (porovnanie diafyzálnej DM a metafyzálnej hmoty MM a ich pomer) použil Dykman, ktorý našiel zvýšený pomer DM : MM u takmer 36 % [16].

Moderné merania kostnej denzity sa zamerali hlavne na chrbticu a proximálny femur, kde autori dospeli k rôznym výsledkom, čo do frekvencie osteoporózy (definovanej podľa WHO), ale aj čo do porovnania s kontrolnou skupinou zdravých osôb. Len dve štúdie merali aj predlaktie, tiež s rozdielnymi výsledkami [24,30]. Použitie kvantitatívnej ultrasonometrie QUS pri SLE nebolo zatiaľ publikované.

Veľká väčšina štúdií sa zamerala na sledovanie kostnej denzity u premenopauzálnych žien, aby sa eliminoval vplyv menopauzy na kostnú denzitu. Len dve štúdie boli venované štúdiu kostnej denzity u mužov s SLE [25,43]. Ani jedna z nich však nedokázala zníženie oproti kontrolnej skupine. Treba však poukázať na nízky počet pacientov (20, resp. 23) v týchto štúdiách. Jediná štúdia sa venovala štúdiu BMD u juvenilného SLE, kde bolo popísané zníženie BMD v oblasti chrbtice [31]. Výrazne nižší výskyt osteoporózy u SLE u ázijskej rasy oproti kaukazskej popísali štúdie z Hongkongu a Thajska [32,47]. To však nepotvrdila štúdia z Indie [39].

Dynamika zmien BMD u premenopauzálnych žien s SLE sledovala tiež len dve štúdie [35,37]. V prvej sa počas troch rokov sledovania BMD chrbtice a femuru nemenila. Podávanie kortikoidov v dennej dávke nad 7,5 mg viedlo k signifikantnému poklesu len v oblasti chrbtice [35]. Druhá štúdia zaznamenala počas 21 mesiacov pokles – 1,22 %/rok len na chrbtice, nie v oblasti femuru. Pacientky s kortikoidmi nad 7,5 mg dennej dávky vykazovali pokles až –2,12 %/rok [37]. Išlo však o ženy s priemerným vekom 35, resp. 30 rokov, kedy sa prirodzene očakáva pokles 1 % za 10 rokov a teda sledovaný interval 2–3 rokov je krátky na zachytenie signifikantnej zmeny. Obe štúdie teda demonštrovali len vplyv kortikoidov, nie samotného SLE.

Unikátnou je štúdia autorov Kipen a kol., ktorí študovali denzi-

tometrickou metódou zloženie tela (obsah tuku a obsah netukových zložiek) u pacientov s SLE [28]. Množstvo netukových zložiek bolo signifikantným prediktorom kostnej denzity, ale aj závažnosti SLE a expozície kortikoidov.

Niektorí autori hodnotili vzťah SLE a kostnej denzity na základe komplexných indexov aktivity (napr. SLAM – Systemic Lupus Activity Measure, SLEDAI – SLE Disease Activity Index), alebo závažnosti funkčného postihnutia (MHAQ- Modified Health Assessment Questionnaire, SF-36), či orgánového postihnutia

Tabuľka 3
Standardized morbidity rate (SMR) u pacientov s SLE
[podľa štúdie Ramsey-Goldmanovej, 14]

Vek	SMR
< 18	2,4 (0,3–8,7)
18–24	12,1 (6,4–20,7)
25–44	3,2 (2,2–4,4)
45–64	7,6 (5,1–10,7)
65–69	2,9 (0,4–10,5)
70 +	4,9 (0,6–17,7)
Spolu	4,7 (3,8–5,8)

Tabuľka 4
Biochemické štúdie pri SLE

Dhillon, 1990	v norme: HP aj Ca/kr.
Pons, 1995	v norme: ALP
Formiga, 1996	v norme: Ca, P, ALP, PRL, TS
Formiga, 1997	korelácia DHEAS a BMD
Kipen, 1998	pokles: Pyr aj Dpyr
Hansen, 1998	pokles: ICTP v norme: OC, PICP, Pyr, Dpyr
Teichmann, 1999	pokles: OC, Pyr a VitD, v norme: PTH, CT
Kipen, 1999	v norme: Pyr, Dpyr
Redlich, 2000	pokles: Ca, P, OC, TS, v norme VitD, bALP, PTH, PICP, Dpyr, ICTP,
Korcowska, 2001	vzostup: CTx a Ca/kr, v norme OC, bALP, PICP, Pyr,
Becker, 2001	žiadna korelácia BMD s OC a Pyr,
Becker, 2001	pokles 25-OH D (u 25/57, korelácia s C3)
Bhattoa, 2001	pokles: vit D, TS, DHEA, v norme bALP, CTx, OC, PTH,
Rosa, 2001	korelácia BMD s bALP a 1,25 OH D, ostatné bez korelácie,
Coimbra, 2003	bez korelácie E2 a BMD

Legenda: HP – hydroxyprolin, TS – testosteron, ICTP – karboxyterminálny telopeptid kolagénu I. typu, CT – kalcitonin, OC – osteokalcin, Ctx – C-terminálny telopeptid, bALP – kostný izoenzym alkalické fosfatázy, PICP – karboxyterminálny propeptid kolagénu I. typu, DHEA – dehydroepiandrosteron.

(SLICC – Systemic Lupus International Collaborative Clinics, SLE Damage Index) [27,30,32,34–37,39,41,45]. Jednoznačný efekt SLEDAI sa dokázal len v štúdiu Lakshminarayana a SLICC v štúdiu Beckera [39,41].

Vplyv kortikoidov u pacientov s SLE na kostnú densitu študovali takmer všetky uvádzané štúdie s rozdielnym výsledkom. Príčinou týchto rozdielov je opäť rozdielny design štúdií, zloženie študovanej populácie, týkajúce sa rozdielneho veku, závažnosti a trvania SLE, podávanej dávky a expozície kortikoidov.

Vplyv ďalších liekov na kostnú densitu u SLE bol študovaný len sporadicky. Pozoruhodná je štúdia Lakshminarayana a kol, ktorí dokázali protektívny efekt podávania hydroxychlorochínu (HCHQ) na kostnú densitu, čo vysvetľujú vplyvom HCHQ na cytokínovú aktivitu [39]. Na druhej strane podávanie cholekalciferolu experimentálnym zvieratám indukovalo vývoj lupusovej nefritídy [48].

SLE a zlomeniny

Napriek dôkazu zníženej kostnej denzity sú údaje o výskyte zlomenín veľmi obmedzené. V jedinej retrospektívnej štúdiu autori zistili až 5-násobne zvýšené riziko zlomeniny (vyjadrené vo forme standardized morbidity rate – SMR) u pacientov s SLE oproti bežnej populácii [15]. Išlo o veľkú štúdiu 702 pacientok s SLE a 89 100 kontrol zo štúdie NHIS. Ako rizikové faktory zlomeniny sa ukázali nasledovné: vyšší vek začiatku SLE, menopauza. Dlhšie užívanie kortikoidov a neužívanie kontraceptív! Pozoruhodné bolo vysoké SMR 12,1 v skupine 18–24 ročných (*tabuľka 3*). Kriticky treba však uviesť, že šlo o dotazníkovú metódu, ktorou sa zachytili len manifestné zlomeniny a nediferencovali sa osteoporotické zlomeniny.

SLE a markery kostného metabolizmu

Hodnoty fosfokalciového metabolizmu bývajú u nekomplikovaného SLE v norme [18]. U pacientov liečených vyššími dávkami kortikoidov a pri renálnom postihnutí sa dajú očakávať určité posuny. Znížený kalcidiol (25-OH D) aj calcitriol (1,25-OH) našiel Teichman [33]. Becker našiel u 32/57 znížené hodnoty 25-OH D (9 mali závažnú depléciu 25-OH D). 1,25-OH D, parathormon (PTH), osteokalcin (OC) a crosslinks však boli v norme. Pokles 25-OH D pritom koreloval so závažnosťou SLE [42].

V jednej štúdiu bol len zvýšený FSH, hodnoty estradiolu, progesteronu a LH boli nezmenené [38].

Pozitívnu koreláciu BMD a dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) popísal Formiga [26]. Hodnoty E2 nekorelovali s BMD [46].

Niektorí autori nezistili zmeny hladín sérového a slinového testosteronu u premenopauzálnych žien s SLE [21], iní našli hodnoty zvýšené [38], či znížené [12]. Signifikantný pokles slinového testosteronu našiel Navarro len u žien liečených kortikoidmi [5]. Rozdielne hladiny androgénov u žien s aktívnym a neaktívnym SLE našli Jungers a kol. [6].

Hodnoty zložiek komplementu C3, C4, CH50 a anti-DNA neboli ovplyvnené liečbou kortikoidov a nekorelovali s BMD [20].

V jednej štúdiu u mužov s SLE sa nenašli žiadne zmeny v Ca, P, ALP ani hladinách prolaktínu, sérového a slinového testosterónu [25]. Iný autor našiel vysoké percento hypovitaminózy D (62,5 %), zníženého testosterónu (62,5 %) a u všetkých mužov aj znížené hodnoty DHEAS, pritom kostný izoenzym (bALP), osteokalcin, C-terminálny telopeptid (CTx) v sére boli v norme [43].

Veľmi rozdielne výsledky prinášajú štúdie hladín kostných markerov. Ten istý autor našiel v jednej štúdiu zvýšené hodnoty močového pomeru pyridinolin/kreatinín (U-Pyr/Cr) aj deoxypyridinolin/kreatinín (U-Dpyr/Cr) aj ich koreláciu s BMD, aby to v nasledujúcej štúdiu poprel [28,29].

Naopak, jedine sérový karboxyterminálny telopeptid kolagénu I. typu (ICTP) a nie osteokalcin, ALP, či karboxyterminálny propeptid kolagénu I. typu (PICP) bol zvýšený u pacientov s SLE

[30]. Iná štúdia zase potvrdila znížený osteokalcin a zvýšené cross-links u SLE [33] a ďalšie len osteokalcin a nie PICP, či Dpyr/Dr [38]. Len zvýšený Ctx našla Korczowska [40].

Prehľad biochemických štúdií podáva *tabuľka 4*.

Záver

Výsledky doterajších štúdií merania kostnej denzity a analýzy kostných markerov neumožňujú jednoznačný záver o charaktere osteoporózy pri SLE. Doteraz neboli potvrdené žiadne nové rizikové faktory špecifické len pre SLE. Vysoká prevalencia zlomenín u SLE súvisí zrejme zo zmenami hormonálneho statutu, so závažnosťou ochorenia, jeho orgánovými komplikáciami (hlavne obličkovými) a liečbou (hlavne kortikoidmi).

Literatúra

1. Dostál C. Systémový lupus erythematosus. In: Rovenský J, Pavelka K, (eds). Klinická reumatológia. Martin, Osveta, 2000:275–305.
2. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1994;330:1871–1879.
3. Mikulecký M, Rovenský J, Žitňan D, et al. Prežívanie pacientov so systémovým lupus erythematosus, nepublikované dáta.
4. Swaak AJG, van den Brink HG, Smeenk RIT, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. Rheumatology 1999;38:953–958.
5. Navarro MA, Vidaller A, Ortolá JB, et al. Salivary testosterone levels in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1992;35:557–559.
6. Jungers P, Nahoul K, Pelissier C, et al. Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:454–457.
7. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:252–257.
8. Wilder RL, Elenkov ITJ. Hormonal regulation of tumor necrosis factor- α , interleukin-12 and interleukin-10 production by activated macrophages. A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus? Ann N Y Acad Sci 1999;876:14–31.
9. Lahita RG. Pohlavné hormóny a ochorenia pohybového aparátu. In: Rovenský J, a kol: Reumatológia v teórii a praxi IV, Martin, Osveta, 1996:144–150.
10. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 1999;11:352–356.
11. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alteration of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979;22:1195–1198.
12. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30:241–248.
13. Navarro MA, Formiga F, Blanco A, et al. PDN-21 in premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. J Rheumatol 1995;22:2238–2240.
14. Ramsey-Goldman R, Dunn J, Huang CF, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:882–890.
15. Ramsey-Goldman R, Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001;44:2338–2341.
16. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, et al. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1985;28:361–368.
17. Kalla AA, Meyers OL, Parkyn ND, Kotze TJ. Osteoporosis screening-radiogrammetry revisited. Brit J Rheumatol 1989;28:511–517.
18. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. Ann Rheum Dis 1990;49:624–626.
19. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1993;36:1726–1734.
20. Pons F, Peris P, Gaunabens N, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. Brit J Rheumatol 1995;34:742–746.
21. Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1995;54:274–276.
22. Sels F, Dequeker J, Westhovens R, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Rheumatology in Europe 1995;24:353.
23. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. Brit J Rheumatol 1996;35:244–247.
24. Sels F, Dequeker J, Verwilghen J, Mbuyi-Muamba JM. SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids. Lupus 1996;5:89–92.
25. Formiga F, Nolla JM, Mitjavila F, et al. Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. Lupus 1996;5:623–626.
26. Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. The association of dehydroepiandrosteron sulfate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1997;15:387–392.

27. Kipen Y, Buchbinder R, Forber A, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and role of steroids. *J Rheumatol* 1997;24:1922–1929.
28. Kipen Y, Strauss B, Morand E. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Brit J Rheumatol* 1998;37:514–519.
29. Kipen Y, Will R, Strauss B, Morand E. Urinary excretion of the pyridinium cross-links of collagen in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1998;17:271–276.
30. Hansen M, Halberg P, Kollerup G, et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998;27:197–206.
31. Trapani S, Civinini R, Ermini M, et al. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998;18:45–49.
32. Li EK, Tam LS, Young RP, et al. Loss of bone mineral density in Chinese premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Brit J Rheumatol* 1998;37:405–410.
33. Teichmann J, Lange U, Stracke H, et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 1999;18:137–140.
34. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: A cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280–1284.
35. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, et al. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:310–317.
36. Gilboe I-M, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000;59:110–115.
37. Jardin D, Lefebvre C, Depresseux G, et al. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology* 2000;39:389–392.
38. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:308–310.
39. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102–108.
40. Korczowska I, Lacki JK, Leszczynski P, et al. Bone tissue metabolism in systemic lupus erythematosus patients treated with glucocorticosteroids. *Pol Arch Med Wewn* 2001;106:901–907.
41. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Sneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus* 2001;10:809–814.
42. Becker A, Fischer R, Sneider M. Bone density and 25-OH vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2001;60:352–358.
43. Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2001;21:97–102.
44. Rosa J, Tesař V, Dostál C, et al. Systémový lupus erythematosus jako rizikový faktor osteoporózy. *Čes Revmatol* 2001;9:59–68.
45. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21:135–141.
46. Coimbra IB, Lavras C, Costallat LT. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus and its relation to age at disease onset, plasmatic estradiol and immunosuppressive therapy. *Joint Bone Spine* 2003;70:40–45.
47. Uaratanawong S, Deessomchoke U, Lertmahart S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2365–2368.
48. Vaisberg MW, Kaneno R, Franco MF, Mendes NF. Influence of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice. *J Clin Lab Anal* 2000;14:91–96.
49. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.

inzerát Biomin