

Longitudinální sledování změn denzity kostního minerálu u nemocných se systémovým lupus erytematodes

M. ŽUREK, P. HORÁK, A. SMRŽOVÁ, M. SKÁCELOVÁ

III. interní klinika FN a UP Olomouc

SOUHRN

Žurek M., Horák P., Smržová A., Skácelová M.: **Longitudinální sledování změn denzity kostního minerálu u nemocných se systémovým lupus erytematodes**

Úvod: Patogeneze osteoporózy u SLE je multifaktoriální a podílí se na ní jak vlivy související přímo s vlastní chorobou, tak podávaná léčba, především glukokortikoidy.

Metody a soubor nemocných: Práce se zabývá hodnocením změny BMD při opakovaném denzitometrickém vyšetření a vztahem této změny ke klinickým a laboratorním parametrům u 51 žen (průměrný věk $41,99 \pm 15,09$ let) se SLE, z nichž bylo 29 premenopauzálních (průměrný věk $30,48 \pm 7,26$ let) a 22 postmenopauzálních (průměrný věk $57,17 \pm 6,89$ let). Z klinických parametrů byl hodnocen menopauzální status, indexy aktivity onemocnění (SLEDAI), průměrná a kumulativní dávka glukokortikoidů. Denzita kostního minerálu byla měřena přístrojem Lunar Prodigy v oblasti páteře L1–L4, oblasti krčku stehenní kosti a u distálního předloktí. Stanoveny byly markery kostní remodelace DPD (deoxypyridinolin), ICTP (C terminální telopeptid kolagenu I), PINP (N terminální propeptid kolagenu I), osteokalcin. Výsledky byly hodnoceny popisnou statistikou, Fisherovým párovým testem a neparametrickými statistickými metodami (Mann-Whitney test, Spearmanův korelační koeficient).

Výsledky: Výskyt osteoporózy, resp. osteopenie u nemocných v celé skupině nemocných se SLE byl v oblasti L páteře 13,7 %, resp. 27,5 %, v oblasti proximálního femuru 5,9 %, resp. 45,1 %, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) 4,4 %, resp. 33,3 %. Při opakovaném denzitometrickém vyšetření došlo v celém souboru k poklesu BMD ve všech oblastech, v oblasti L páteře $-0,48 \pm 3,53$ %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti $-1,20 \pm 3,22$ %/rok, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) $-0,19 \pm 2,88$ %/rok. Při srovnání změny BMD podskupin podle léčby bisfosfonáty byla nalezen statisticky významný rozdíl v oblasti krčku stehenní kosti s léčbou, resp. bez léčby bisfosfonáty změna BMD v oblasti krčku stehenní kosti $+0,30 \pm 2,18$ %/rok, resp. $-1,62 \pm 3,41$ %/rok ($p=0,05$). Při srovnání změny BMD v podskupinách podle menopauzy byl nalezen statisticky významný rozdíl ve změně BMD v oblasti distálního předloktí premenopauzálních, resp. postmenopauzálních žen změna BMD $+0,84 \pm 2,63$ %/rok, resp. změna BMD $-1,63 \pm 2,66$ %/rok. Průměrná dávka glukokortikoidů inverzně korelovala se změnou BMD v oblasti krčku stehenní kosti $r = -0,33$ ($p = 0,02$). Nebyl nalezen vztah mezi změnou BMD a kumulativní dávkou glukokortikoidů, aktivitou SLE (index SLEDAI) a markery kostní remodelace.

Závěr: Osteoporóza je významnou komplikací nemocných se systémovým lupus erytematodes. V průběhu choroby dochází k poklesu denzity kostního minerálu, nemocné je v tomto smyslu třeba monitorovat a zajistit nemocné profylakticky nebo léčebně.

Klíčová slova: systémový lupus erytematodes, osteoporóza

SUMMARY

Žurek M., Horák P., Smržová A., Skácelová M.: **Longitudinal study of bone mineral density changes in patients with systemic lupus erythematosus**

Background: The pathogenesis of osteoporosis in SLE is multifactorial, involving both the effects of the disease and the administered therapy, in particular glucocorticoids.

Methods and patients: The study is concerned with the assessment of BMD changes in repeated densitometric measurements and the relation between the changes and clinical and laboratory parameters in 51 females (mean age 41.99 ± 15.09 years) with SLE, of whom 29 were premenopausal (mean age 30.48 ± 7.26 years) and 22 postmenopausal (mean age 57.17 ± 6.89 years). The following clinical parameters were assessed: menopausal status, disease activity indexes (SLEDAI), and mean and cumulative doses of glucocorticoids. Bone mineral density was measured with the Lunar Prodigy System in the lumbar spine (L1–L4), femoral neck and distal forearm. Bone remodelling markers were determined – DPD (deoxypyridinoline), ICTP (C-terminal telopeptide of type I collagen), PINP (N-terminal propeptide of type I procollagen) and osteocalcin. The results were analysed by descriptive statistics, Fisher's paired test and nonparametric statistical methods (Mann-Whitney test, Spearman's rank correlation coefficient).

Results: In the entire group of SLE patients, the prevalence rates of osteoporosis and osteopenia were as follows: 13.7 % and 27.5 %, respectively in the lumbar spine, 5.9 % and 45.1 %, respectively in the proximal femur, and 4.4 % and 33.3 %, respectively in the distal forearm (radius 33 %). Repeated densitometric measurements showed decreased BMD values in all the regions: -0.48 ± 3.53 %/year in the lumbar spine, -1.20 ± 3.22 %/year in the femoral neck, and -0.19 ± 2.88 %/year in the distal forearm (radius 33 %). The comparison of BMD changes in subgroups according to therapy with biphosphonates revealed a statistically significant difference in the femoral neck region between therapy with biphosphonates and therapy without biphosphonates – the BMD changes were $+0.30 \pm 2.18$ %/year and -1.62 ± 3.41 %/year, respectively ($p = 0.05$). The comparison of BMD changes in subgroups according to menopause showed a statistically significant difference in the distal forearm between premenopausal and postmenopausal women – the BMD changes were $+0.84 \pm 2.63$ %/year and -1.63 ± 2.66 %/year, respectively. The mean dose of glucocorticoids was inversely correlated with a BMD change in the femoral neck of $r = -0.33$ ($p = 0.02$). No relationship was found between BMD changes and cumulative doses of glucocorticoids, SLE activity (SLEDAI) and bone remodelling markers.

Conclusion: Osteoporosis is an important complication in patients with systemic lupus erythematosus. As the disease progresses, bone mineral density decreases. Therefore, patients should be monitored and provided prophylaxis or therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis

Adresa: MUDr. Martin Žurek, PhD., III. interní klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: martin.zurek@fnol.cz

Došlo do redakce: 19. 1. 2010

Přijato k tisku: 8. 3. 2010

Úvod

Systémový lupus erytematoses je autoimunitní onemocnění se závažnou prognózou, významnou mortalitou a morbiditou. Manifestuje se postižením různých orgánových systémů, zanechává často trvalé následky, nemocné mnohdy invalidizuje a významně zhoršuje kvalitu jejich života [1–3]. Systémový lupus erytematoses vyžaduje často dlouhodobou i doživotní léčbu zatíženou výskytem mnohdy i závažných nežádoucích účinků.

Prognóza nemocných se systémovým lupus erytematoses se v důsledku komplexní léčby významným způsobem zlepšila. Mortalita SLE byla ještě v 50. letech 20 století vysoká, 5 let přežívalo méně než 50 % pacientů [4]. V dnešní době lze díky moderní terapii zvládnout akutní vzplanutí choroby a v důsledku toho došlo k dramatickému zlepšení přežívání pacientů se SLE. V 90. letech 20 století přežívá 20 let až 68 % pacientů se SLE [5]. Úmrtí pacientů v prvních 5 letech průběhu systémové choroby pojiva bývá způsobeno vlastní aktivitou choroby nebo infekčními komplikacemi. V následující 5 letech je pak častější úmrtí v důsledku orgánového postižení a rozvoje degenerativních změn cév srdce

a centrálního nervového systému. V pozdějších stadiích systémových chorob pojiva je morbidita způsobena problémy, které nejspíše přímo nesouvisí s autoimunitní patogenezí těchto chorob. Jedná se o akcelerovanou aterosklerózu, kognitivní dysfunkci, fibromyalgii, chronický únavový syndrom, avaskulární osteonekrózu a v neposlední řadě potíže související se sekundární osteoporózou a zlomeninami. Osteoporotické fraktury snižují kvalitu života nemocných a fraktury v oblasti obratlových těl a krčku femuru jsou spojeny s vyšší mortalitou. Vzhledem k tomu, že v současné době jsou k dispozici účinné léčebné postupy, které snižují riziko zlomenin, je nutno věnovat problematice osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva náležitou pozornost.

Systémový lupus erytematoses není onemocněním raritní a zřídka se vyskytující, jak se ještě v nedávné minulosti předpokládalo. Celosvětová roční incidence nových případů se odhaduje na 1,8–7,6 případů na 100 000 obyvatel [6–11], obecná prevalence se udává kolem 30–50 případů na 100 000 obyvatel [6–9]. Údaje o incidenci a prevalenci mají vzrůstající tendenci, není však jasné, zda je to způsobeno lepšími a dostupnějšími diagnostickými metodami nebo skutečným nárůstem výskytu těchto onemocnění [12,13]. Onemocnění SLE častěji postihuje ženy, které představují 90–95 % nemocných, vzájemný poměr mezi muži a ženami se uvádí 6 : 1, což je zřejmě způsobeno hormonální dysregulací. Onemocnění začíná nejčastěji mezi 2. až 4. dekadou věku. Osteoporóza je potenciálně preventabilní onemocnění, které se vyskytuje u nemocných se systémovým lupus erytematoses poměrně často. Úbytek kostní hmoty u nemocných se SLE je multifaktoriální a je spojen s tradičními a specifickými rizikovými faktory osteoporózy. Rozpoznání potenciálních faktorů způsobujících úbytek kostní hmoty u nemocných se SLE by měl vést k časně detekci osteoporózy, zlepšení zdraví kosti a k minimalizaci rizika zlomenin. Patogeneze osteoporózy u pacientů se SLE je komplexní. Metabolismus vitamínu D u SLE je alterován snížením tvorby při snížené expozici nemocných slunečnímu záření, při častém nálezů fotosenzitivity, která je i součástí diagnostických kritérií SLE. Na účinnou formu 1,25-hydroxyvitamínu D3 je provitamin 25-hydroxy D3 hydroxylován 1- α hydroxylázou v ledvinách a nefropatie je jednou z častých orgánových manifestací SLE. U nemocných se SLE tedy nacházíme často snížené hladiny vitamínu D [14–16]. Deficit estrogenů, tedy amenorrhoea a předčasná menopauza, jsou známé rizikové faktory osteoporózy. Ovariální dysfunkce je pozorována u pacientek se SLE často a je způsobena jednak aktivitou vlastní choroby, ale také užívanou imunosupresivní terapií, ať již glukokortikoidy nebo cytotoxickými imunosupresivy [17,18]. V patogeneze osteoporózy u systémového lupus erytematoses lze předpokládat negativní vliv zvýšených hladin cirkulujících prozánětlivých cytokinů, přede-

Tabulka 1
Demografická data celého souboru nemocných

Celý soubor	N = 51 (29 prem. + 22 postm.)
Věk v době diagnózy	34,46 ± 14,58 let
Věk (DXA č. 1)	41,99 ± 15,09 let
Věk (DXA č. 2)	44,03 ± 15,47 let
Trvání choroby (DXA č. 1)	7,90 ± 5,94 let
Trvání choroby (DXA č. 2)	9,92 ± 5,96 let
BMI DXA č. 1 a č. 2 (kg/m ²)	24,82 ± 5,06/25,11 ± 5,15
SLEDAI (index aktivity onemocnění)	7,67 ± 5,76
Bisfosfonáty	25,4 % (n = 13)
Kortikoidy	90,1 % (n = 46)
Kumulativní dávka kortikoidů (do DXA 1.)	20 814,3 ± 19 022,2 mg
Průměrná denní dávka kortikoidů (do DXA 1.)	6,21 ± 5,12 mg/den
Kumulativní dávka GK (období DXA č. 1–č. 2)	6 092,59 ± 4 212,04 mg
Průměrná dávka/den GK (období DXA č. 1–č. 2)	8,61 ± 5,50 mg/den

vším IL-1, IL-6, TNF, nacházejících u nemocných se SLE, které působí na kost cestou systému RANKL/RANK/OPG [19–21]. Únava, kloubní potíže a bolest a z toho vyplývající redukce fyzické aktivity nejspíše také přispívají k dalšímu úbytku BMD u nemocných s lupusem [22].

Cíle práce

Cílem naší práce bylo vyhodnocení prevalence denzitometricky verifikované osteoporózy ve skupině nemocných se systémovým lupus erythematoses v jednotlivých lokalizacích, porovnání hodnot denzity kostního minerálu souboru s kontrolními skupinami zdravých žen a vyhodnocení vývoje kostní denzity ve sledované skupině nemocných a jeho vztahu k vybraným klinickým a laboratorním parametrům.

Soubor nemocných

Soubor nemocných byl vybrán z pacientek revmatologické ambulance III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc s diagnózou systémový lupus erythematoses, která byla stanovena podle platných ACR kritérií [31,32]. Soubor nemocných se SLE tvořilo 51 žen (průměrný věk $41,99 \pm 15,09$ let), z toho bylo 29 premenopauzálních (průměrný věk $30,48 \pm 7,26$ let) a 22 postmenopauzálních (průměrný věk $57,17 \pm 6,89$ let). Doba trvání onemocnění do prvního denzitometrického vyšetření byla $7,90 \pm 5,94$ let, aktivita onemocnění v době mezi prvním a druhým denzitometrickým vyšetřením byla vyjádřena indexem SLEDAI $7,67 \pm 5,76$. Bisfosfonáty bylo léčeno 25,4 % ($n = 13$) nemocných a léčba byla zahajována podle platných doporučení, všem nemocným byla podávána substituce kalcie 500–1 000 mg/den a vitamínem D 400–800 IU/den. Glukokortikoidy byly podávány u 90,2 % ($n = 46$) nemocných. Kumulativní dávka prednisonu u celého souboru nemocných do prvního denzitometrického vyšetření byla $20\,814,25 \pm 19\,022,24$ mg, průměrná dávka prednisonu/den $6,21 \pm 5,12$ mg/den. Demografická data souboru nemocných shrnuje *tabulka 1*.

Metodika

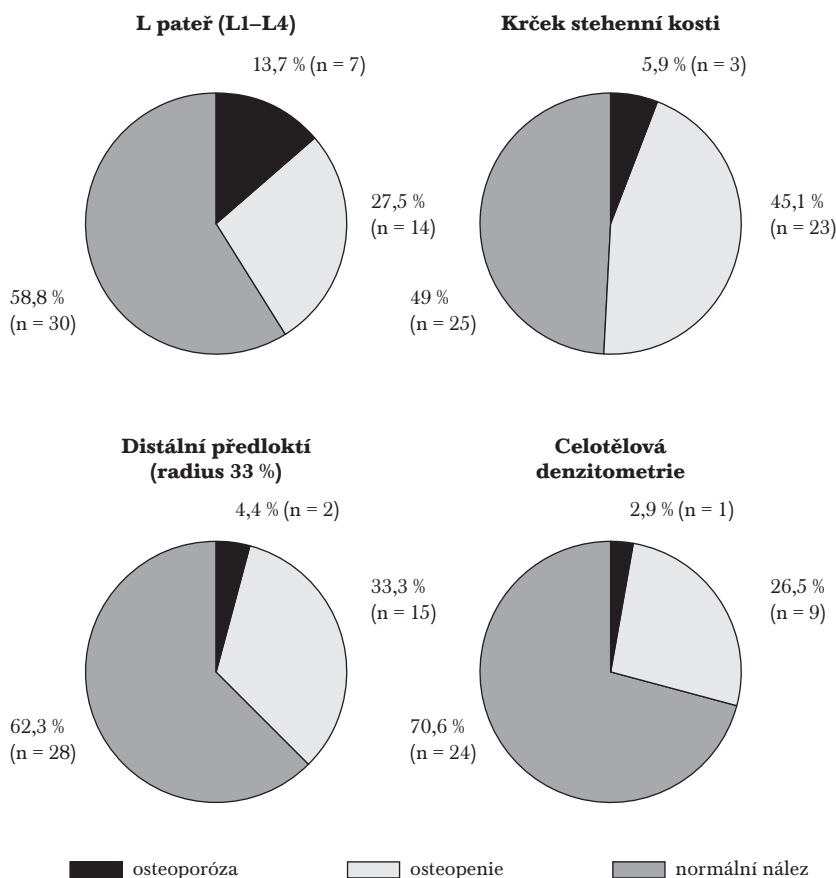
Všechny nemocné byly klinicky vyšetřeny a byla stanovena váha, výška, BMI (body mass index), doba trvání onemocnění, index aktivity SLEDAI [23], ECLAM [24], index kumulativního poškození SLICC/ACR [25]. Sledována byla podávaná léčba jednak antiresorpčními preparáty a glukokortikoidy. Denzita kostního minerálu byla měřena v diagnostickém centru kostní denzitometrie FN Olomouc III. interní kliniky přístrojem Lunar Prodigy DF + 12581, pro jednotlivé oblasti měření byla použita německá referenční populace (věk 20–40let). V celém souboru bylo za standardních podmínek provedeno první vyšetření

dvouenergiíovou denzitometrií (DXA) a následně s minimálním odstupem jednoho roku bylo provedeno druhé denzitometrické vyšetření. Při denzitometrickém vyšetření byla hodnocena oblast bederní páteře (L1–L4), oblast proximálního konce stehenní kosti (femur total), oblast krčku stehenní kosti (femur neck) a oblast předloktí (radius total, radius ultradistal a radius 33 %), u části souboru nemocných byla také provedena celotělová kostní denzitometrie. Naměřené hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) byly vyjádřeny v g/cm^2 a pomocí T skóre. Pro diagnózu osteoporózy byla využita všeobecně známá kritéria WHO z roku

Tabulka 2
Základní charakteristiky celého souboru nemocných se SLE a zdravých kontrol

	Celý soubor nemocných se SLE	Zdravé postmenopauzální ženy
Počet	$n = 51$	$n = 33$
Věk (roky)	$41,99 \pm 15,09^*$	$52,76 \pm 4,52^*$
Body mass index (kg/m^2)	$24,82 \pm 5,06$	$25,75 \pm 3,72$

Graf 1
Výskyt osteoporózy v celém souboru



1994 [26]. Při opakovaném vyšetření byla zjištěna procentuální změna BMD v jednotlivých oblastech a pro možnost vzájemného srovnání byla dopočítána průměrná změna BMD (g/cm²/rok. Hodnota LSC (least significant change) je v případě našeho diagnostického centra v oblasti L – páteře 0,037 g/cm² a v oblasti krčku stehenní kosti 0,018 g/cm². Při vstupním vyšetření bylo dále provedeno základní laboratorní vyšetření k vyloučení sekundárních příčin osteoporózy. Vyšetřeny byly proto tyto parametry: krevní obraz, S-urea, S-kreatinin, S-bilirubin, S-ALT, S-AST, S-GMT, S-ALP, S-TSH. Pacientky s jinou známou sekundární příčinou osteoporózy, než bylo základní revmatologické onemocnění nebo léčba glukokortikoidy byly z našeho souboru vyloučeny. V rámci vyšetření kostního

metabolizmu byly stanoveny tyto parametry S-kalcium, S-fosfor, intaktní S-parathormon (Siemens Medical Solutions, DPC – Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA), S-25-hydroxy-vitamín D3 (DRG Instruments, Marburg, SRN), dále byly stanoveny markery kostní remodelace DPD – deoxypyridinolin (Siemens Medical, DPC – Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA), C terminální telopeptid kolagenu I – ICTP (Orion Diagnostics, Turku, Finsko), amino-terminální propeptid prokolagenu typu I (Roche Diagnostics, Mannheim, SRN), osteokalcin – (Roche Diagnostics, Mannheim, SRN). Při statistickém hodnocení byla použita deskriptivní statistika a vzhledem k tomu, že data nevykazovala normální rozložení, bylo při jejich dalším zpracování nutno použít neparametrické dvouvýběrové statistické testy Mann-Whitney, korelační analýzu se stanovením Spearmanova korelačního koeficientu, četnostní data byla hodnocena Fisherovým exaktním testem.

Tabulka 3

Základní charakteristiky souboru žen se systémovým lupus erythematoses a postmenopauzálních žen – zdravých kontrol

	Postmenopauzální ženy se SLE	Postmenopauzální ženy zdravé kontroly
Počet	n = 22	n = 33
Věk (roky)	57,17 ± 6,89	55,24 ± 3,21
Body mass index (kg/m ²)	26,78 ± 4,72	25,88 ± 3,43

Tabulka 4

Základní charakteristiky souboru žen se systémovým lupus erythematoses a revmatoidní artritidou

	SLE	RA
Počet	n = 51	n = 39
Věk	41,99 ± 15,09 let	39,58 ± 10,63 let
Trvání choroby	7,90 ± 5,94 let	7,87 ± 6,27 let
BMI (kg/m ²)	24,82 ± 5,06	22,84 ± 3,12

Tabulka 5

Základní charakteristiky podskupin podle léčby bisfosfonáty (hodnocení změny BMD/rok)

	Bisfosfonáty –	Bisfosfonáty +
Počet	n = 38	n = 13
Věk (let)	41,77 ± 15,06	50,64 ± 14,44
Trvání choroby (let)	5,82 ± 0,94	12,97 ± 6,23
BMI (kg/m ²)	25,09 ± 5,11	25,18 ± 5,50
Kumulativ. dávka GK DXA č. 1 – DXA č. 2	6,03 ± 4,34	6,26 ± 3,96
Průměrná dávka GK DXA č. 1 – DXA č. 2	9,01 ± 5,93	7,43 ± 3,94

Výsledky

Vyhodnocení prevalence denzitometricky verifikované osteoporózy ve skupině nemocných se SLE v různých lokalizacích a porovnání s kontrolními skupinami

Výskyt osteoporózy, resp. osteopenie u nemocných v celé skupině nemocných se SLE byl v oblasti L páteře 13,7 %, resp. 27,5 %, v oblasti proximálního femuru 5,9 %, resp. 45,1 %, v oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) 4,4 %, resp. 33,3 %, při celotělovém skenu 2,9 %, resp. 26,5 %. Uvedené nálezy jsou znázorněny v následujícím grafu 1. Pokud byly pacientky rozděleny do podskupin dle menopauzy, byl výskyt osteoporózy, resp. osteopenie následující: u premenopauzálních nemocných se SLE byla nalezena osteoporóza, resp. osteopenie v oblasti L páteře u 10,3 %, resp. 17,2 %, v oblasti proximálního femuru osteopenie u 37,3 %, v oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) osteopenie u 20,73 %. Hodnoty BMD v oblasti proximálního femuru nebo distálního předloktí nebyly ani u jedné z premenopauzálních žen v oblasti osteoporózy. U postmenopauzálních nemocných se SLE byla nalezena osteoporóza, resp. osteopenie v oblasti L páteře u 18,2 %, resp. 36,3 %, v oblasti proximálního femuru u 13,6 %, resp. 45,5 %, v oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) 9,1 %, resp. 31,8 %.

Pro zjištění, zda je výskyt osteoporózy v souboru žen se SLE skutečně vyšší než ve zdravé populaci, bylo provedeno srovnání BMD celého souboru žen se SLE se skupinou zdravých kontrol vyšetřených v rámci preventivního programu ve Fakultní nemocnici Olomouc, které se statisticky nelišily hodnotou BMI (body mass index), ale byly statisticky významně starší 41,99 ± 15,09 let vs. 52,76 ± 4,52 let, $p < 0,01$. Základní charakteristiky obou souborů shrnuje tabulka 2. Při srovnání hodnot BMD celého souboru žen se SLE se zdravými postmenopauzálními ženami byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) ve skupině SLE statisticky významně nižší v oblasti bederní páteře (L1–L4) BMD 1,07 ± 0,16 vs. 1,22 ± 0,18 g/cm², ($p=0,0009$), v oblasti proximálního konce stehenní kosti (femur total) BMD 0,92 ± 0,13 vs. 1,07 ± 0,17 g/cm², ($p = 0,0001$) i v oblasti krčku stehenní (neck) BMD 0,89 ± 0,15 vs. 1,01 ± 0,15 g/cm², ($p = 0,001$), viz graf 2.

Následně bylo také provedeno srovnání BMD podskupiny postmenopauzálních žen se SLE se skupinou zdravých postmenopauzálních kontrol vyšetřených v rámci preventivního programu ve Fakultní nemocnici Olomouc, které se statisticky nelišily ani věkem, ani hodnotami BMI (body mass index). Charakteristiky obou souborů shrnuje *tabulka 3*. Při srovnání se zdravými postmenopauzálními ženami byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) skupiny postmenopauzálních žen se SLE statisticky významně nižší v oblasti bederní páteře (L1–L4) $1,02 \pm 0,14$ vs. $1,19 \pm 0,18$ g/cm², ($p = 0,002$), v oblasti proximálního konce stehenní kosti (femur total) $0,88 \pm 0,14$ vs. $1,05 \pm 0,15$ g/cm², ($p = 0,007$) i v oblasti krčku stehenní (neck) $0,82 \pm 0,15$ vs. $0,99 \pm 0,13$ g/cm², ($p = 0,006$), viz *graf 3*.

Dále bylo také provedeno srovnání denzity kostního minerálu celého souboru žen se SLE se skupinou 39 žen s revmatoidní artritidou, které se statisticky významně od souboru nemocných se SLE nelišily věkem, BMI ani dobou trvání onemocnění, viz *tabulka 4*. Při srovnání denzity kostního minerálu jednotlivých oblastí souboru nemocných se SLE a souboru pacientek s revmatoidní artritidou byl nalezen stejný stupeň snížení denzity kostního minerálu, viz *graf 4*.

Opakované denzitometrické vyšetření u žen se systémem lupus erythematoses

U celého souboru nemocných bylo provedeno opakované denzitometrické vyšetření v intervalu $2,02 \pm 0,84$ let (minimum 0,95, maximum 4,16 let). Při opakovaném denzitometrickém vyšetření (denzitometrie č. 2) byla zjištěna změna BMD (%) proti vstupnímu vyšetření (denzitometrie č. 1) v oblasti bederní páteře (L1–L4), krčku stehenní kosti a oblasti distálního předloktí radius 33 %. Pro možnost vzájemného srovnání změn BMD jednotlivých nemocných vyšetřených v různých dlouhých časových intervalech byla vypočítána změna BMD %/rok.

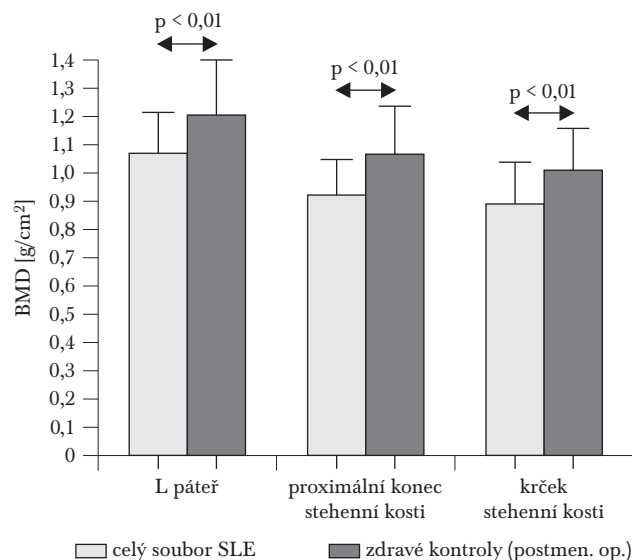
V celém souboru byl zjištěn pokles BMD/rok L páteře $-0,48 \pm 3,53$ %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti $-1,20 \pm 3,22$ %/rok, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) $-0,19 \pm 2,88$ %/rok, při celotělovém skenu $-0,17 \pm 1,23$ %/rok. Změny BMD celého souboru shrnuje *graf 5*. Nemocné byly rozděleny podle léčby bisfosfonáty do podskupin. Jejich základní charakteristiky shrnuje *tabulka 5*. Zřejmě vzhledem k relativně malému počtu pacientek léčených bisfosfonáty nebylo dosaženo statisticky významných rozdílů mezi charakteristikami skupin uvedenými v tabulce 5. Ve skupině nemocných léčených bisfosfonáty hodnota BMD narůstala v oblasti bederní páteře $\Delta\text{BMD} +0,30 \pm 2,18$ %/rok, v oblasti krčku stehenní kosti $\Delta\text{BMD} +0,15 \pm 2,08$ %/rok, ΔBMD při celotělovém skenu $+0,03 \pm 1,94$ %/rok. Ve skupině neléčených bisfosfonáty byla v oblasti L páteře $\Delta\text{BMD/rok} -0,74 \pm 3,87$ %, v oblasti krčku stehenní kosti $\Delta\text{BMD} -1,62 \pm 3,41$ %/rok, celotělový sken $\Delta\text{BMD/rok} -0,21 \pm 1,15$ %. V oblasti distálního předloktí (oblast radius 33 %) měly změny BMD trend opačný skupina neléčená bisfosfonáty $\Delta\text{BMD/rok} +0,15 \pm 2,60$ %, skupina léčená bisfosfonáty $\Delta\text{BMD/rok} -1,53 \pm 3,65$ %. Signifikantní rozdíl změn BMD při srovnání skupin léčených a neléčených antiresorpční léčbou byl pozorován pouze u změn v oblasti krčku stehenní kosti ($p = 0,05$). Změny BMD podskupin podle léčby bisfosfonáty shrnuje *graf 6*.

Při zjištění vlivu menopauzy na změnu BMD/rok byly nemocné rozděleny na podskupiny podle menopauzy. Premenopauzální ženy byly při srovnání s postmenopauzálními ženami očekávaně statisticky významně mladší $32,37 \pm 7,14$ vs. $59,41 \pm 7,17$, ($p < 0,001$), měly nižší BMI $23,45 \pm 5,04$ vs. $27,31 \pm 4,53$, ($p = 0,004$) a v období mezi denzitometrickými vyšetřeními jim byla podávána statisticky významně vyšší kumulativní $7,28 \pm 4,48$ vs. $4,52 \pm 3,31$ g, ($p = 0,003$), průměrná denní $10,53 \pm 5,63$ vs. $6,09 \pm 4,25$ mg/den, ($p = 0,004$) dávka glukokortikoidů (prednison). Při srovnání doby trvání onemocnění se skupiny žen podle menopauzy nelišily. Charakteristiky obou podskupin shrnuje přehledně *tabulka 6*. Při srovnání změn BMD/rok skupiny premenopauzálních vs. postmenopauzálních žen byl nalezen signifikantně významný rozdíl mezi změnami BMD/rok obou skupin pouze v oblasti distálního předloktí $\Delta\text{BMD/rok}$

Tabulka 6
Základní charakteristiky podskupin podle menopauzy
(hodnocení změny BMD/rok)

	premenopauza	postmenopauza
Počet	n = 29	n = 22
Věk (let)	$32,37 \pm 7,14^*$	$59,41 \pm 7,17^*$
Trvání choroby (let)	$8,50 \pm 5,54$	$11,79 \pm 6,09$
BMI (kg/m ²)	$23,45 \pm 5,04^*$	$27,31 \pm 4,53^*$
Kumulat. dávka GK mezi DXA č. 1 – DXA č. 2	$7,28 \pm 4,48$ g*	$4,52 \pm 3,31$ g*
Průměrná dávka GK do DXA č. 1 – DXA č. 2	$10,53 \pm 5,63$ mg/den*	$6,09 \pm 4,25$ mg/den*

Graf 2
Srovnání denzity celého souboru SLE a zdravých postmenopauzálních žen



$+0,84 \pm 2,63 \%$ vs. $\Delta\text{BMD/rok } -1,63 \pm 2,66 \%$ ($p = 0,01$). Změny BMD v oblasti L-páteře premenopauzální ženy $-1,23 \pm 3,85 \%$ /rok vs. postmenopauzální ženy $0,53 \pm 2,92 \%$ /rok, v oblasti krčku stehenní kosti premenopauzální ženy $-1,56 \pm 3,63 \%$ /rok vs. postmenopauzální ženy $-0,7 \pm 2,54 \%$ /rok, nebyly při srovnání obou skupin nemocných statisticky významné viz graf 7.

I po vyloučení nemocných léčených bisfosfonáty byl opět nalezen statisticky významný rozdíl změny BMD mezi skupinou premenopauzálních vs. postmenopauzálních žen pouze v oblasti distálního předloktí $\Delta\text{BMD/rok } +0,92 \pm 2,35 \%$ vs. $\Delta\text{BMD/rok } -1,23 \pm 2,53 \%$ v oblasti předloktí ($p = 0,03$). Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen při srovnání změn BMD/rok skupin premenopauzálních žen vs. postmenopauzálních žen jak v oblasti bederní páteře

$\Delta\text{BMD } -1,18 \pm 4,04 \%$ /rok vs. $+0,1 \pm 3,54 \%$ /rok, tak ani v oblasti krčku stehenní kosti $\Delta\text{BMD } -1,62 \pm 3,77 \%$ /rok vs. $-1,61 \pm 2,72 \%$ /rok viz graf 8.

Pro zjištění vztahu mezi změnou BMD a léčbou glukokortikoidy (kumulativní a průměrná denní dávka prednisonu v období mezi denzitometrickými vyšetřeními č. 1 a denzitometrickým vyšetřením č. 2) byly provedeny korelační neparametrické statistické testy. Byla nalezena negativní korelace mezi průměrnou denní dávkou prednisonu mg/den a změnou BMD v oblasti krčku stehenní kosti jak u celého souboru $r = -0,33$ ($p = 0,02$), tak u podskupiny nemocných neléčených antiresorpční léčbou $r = -0,31$ ($p = 0,05$) viz graf 9. Změny BMD v ostatních oblastech (bederní páteř a distální předloktí) nekorelovaly s parametry léčby glukokortikoidů. Kumulativní ani průměrná denní dávka glukokortikoidů se významně nelišila při srovnání podskupin nemocných s klesající, resp. narůstající BMD ve všech sledovaných oblastech (bederní páteř, krček stehenní kosti, distální předloktí).

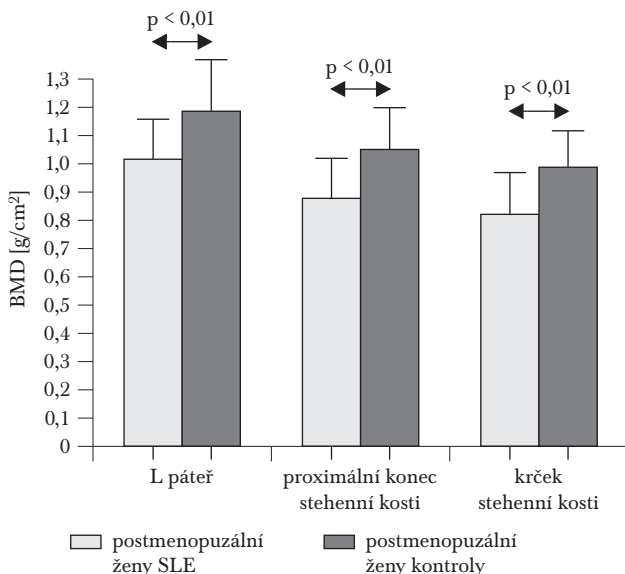
U dalších charakteristik onemocnění (index aktivity SLE-DAI, ECLAM, index kumulativního poškození SLICC) nebo při vyšetření markerů kostní remodelace jsme nenalezli vztah mezi nimi a změnou BMD v souboru našich nemocných. V průběhu sledování nebyl zaznamenán výskyt nových vertebrálních zlomenin.

Diskuze

Výskyt osteoporózy byl v našem souboru ve shodě s pracemi zabývající se touto problematikou [27–29]. Nejčastěji byla nalezena osteopenie a osteoporóza v oblasti kyčle, což může souviset s vyšším výskytem degenerativních změn (zkreslení v oblasti páteře degenerativními změnami – spondylózou a spondylartrózou), jakož i s dlouhodobým užíváním glukokortikoidů, které ovlivňují především trabekulární, méně již kompaktní kost. Dostatečně velkou referenční skupinu zdravých žen odpovídající věkem naší kohorty se denzitometricky vyšetřit nepodařilo. Proto bylo provedeno srovnání se skupinou zdravých postmenopauzálních žen vyšetřených denzitometricky v rámci preventivního programu pro zaměstnance FN Olomouc. Hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) byly u celého souboru nemocných statisticky významně nižší u bederní páteře a kyčle rovněž při srovnání s kontrolní skupinou postmenopauzálních žen, a to navzdory vyššímu průměrnému věku a postmenopauzálnímu statutu kontrolní skupiny. Podskupina postmenopauzálních žen se SLE při porovnání se zdravými kontrolami stejného věku a BMI měla také statisticky významně nižší hodnoty BMD v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti. Práce srovnávající nálezy BMD žen se SLE s obecnou populací se zabývaly touto problematikou u premenopauzálních nemocných [27,28,30–32], méně často v souborech postmenopauzálních nemocných či ve skupinách smíšených [29,33]. Byly publikovány také práce zabývající se výskytem osteoporózy u mužů s diagnózou SLE – dvě práce nenalezly snížení BMD proti zdravým kontrolám [34,35], pouze v jedné bylo zjištěno snížení BMD při srovnání se zdravými kontrolami [31]. Existují také určité rasové odlišnosti ve výskytu osteoporózy. Výskyt osteoporózy u čínských premenopauzálních žen byl nižší (4–6 %) při srovnání s kavkazským etnikem [36]. V jiné

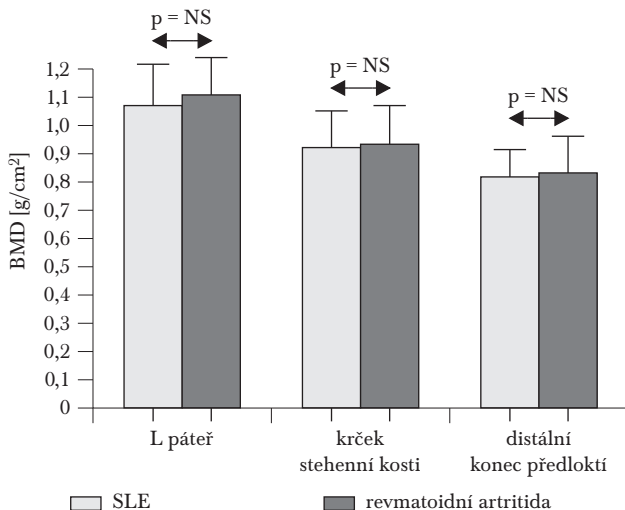
Graf 3

Srovnání denzity postmenopauzálních žen se SLE a zdravých kontrol



Graf 4

Srovnání pacientek se systémovým lupus erythematoses se skupinou žen s revmatoidní artritidou



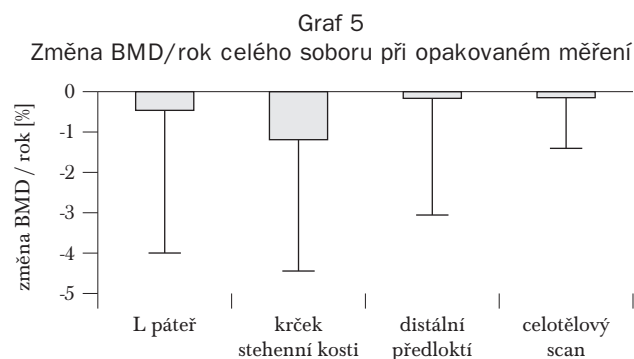
práci thajských autorů byla osteoporóza nalezena pouze u 1,4 % vyšetřených žen, což bylo výrazně méně než je výskyt osteoporózy u žen kavkazského etnika s diagnózou SLE [31]. Tento rozdíl v incidenci osteoporózy by mohl být způsoben odlišnostmi v kalcium-fosfátovém metabolismu. Genový polymorfismus receptoru pro vitamín D je patrně příčinou rozdílné střevní absorpce kalcia, která je u čínské populace vyšší, což se rovněž odráží ve snížené incidenci fraktur krčku femuru u východoasijské populace [37–39].

V případě revmatických onemocnění je výskyt osteoporózy nejlépe zdokumentován u revmatoidní artritidy [40–42]. Z tohoto důvodu bylo provedeno srovnání výsledků denzitometrických vyšetření našeho souboru se souborem žen s revmatoidní artritidou stejného věku, BMI (body mass indexu) a délky trvání onemocnění. Snížení hodnot BMD u bederní páteře, krčku stehenní kosti u našeho souboru žen se SLE bylo stejného stupně jako snížení BMD u nemocných s revmatoidní artritidou. Podobně koncipovaná práce norských autorů srovnávala denzitu kostního minerálu nemocných se SLE, revmatoidní artritidou a zdravých kontrol. V této práci nebyl prokázán statisticky významný rozdíl BMD mezi oběma skupinami nemocných, současně obě skupiny nemocných měly statisticky významně nižší BMD než skupina zdravých kontrol [43]. Tyto nálezy poukazují na společné patogenetické momenty při vzniku osteoporózy u systémových onemocnění pojiva při vědomí toho, že kostní změny (eroze, periartikulární osteoporóza) se u revmatoidní artritidy vyskytují častěji a na druhou stranu, že dávky kumulativní i jednorázové dávky glukokortikoidů jsou obvykle vyšší u nemocných se systémovým lupusem.

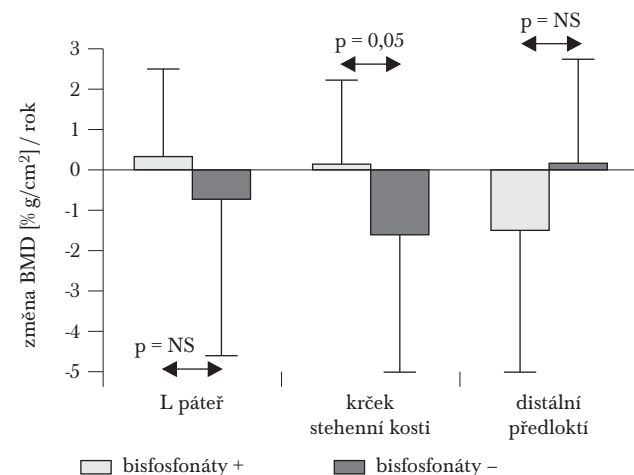
Sledováním změn denzity kostního minerálu při opakovaném denzitometrickém vyšetření u nemocných se SLE se zabývalo jen několik autorů. Formiga a spol. sledovali vliv podání vysokých dávek kortikosteroidů (prednison > 0,5 mg/kg/den) u SLE na hodnoty BMD. Po 6 měsících nebyla nalezena statisticky významná změna BMD při opakovaném denzitometrickém vyšetření [44]. V práci Pons a spol. bylo opakovaně denzitometricky vyšetřeno 21 žen s SLE a po 3 letech nebyly zjištěny statisticky významné změny BMD [45]. Podobně dánští autoři nenalezli významné změny BMD při sekvenčním denzitometrickém vyšetření v intervalu 2 let [46]. V souboru našich nemocných docházelo při opakovaném denzitometrickém vyšetření ve všech oblastech k poklesu BMD. Při rozdělení nemocných do podskupin podle léčby bisfosfonáty byl identifikován protektivní vliv antiresorpční léčby na změny BMD v oblasti krčku stehenní kosti, tyto podskupiny byly srovnatelné podle věku, trvání onemocnění, BMI i v parametrech léčby glukokortikoidy. Menopauza nebyla identifikována jako jednoznačný rizikový faktor pro pokles BMD v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti souboru nemocných s SLE při opakovaném denzitometrickém vyšetření, pouze v oblasti distálního předloktí klesala BMD méně u žen premenopauzálních než u žen postmenopauzálních a to i po vyloučení žen léčených bisfosfonáty z hodnoceného souboru.

Tento nálezy bylo možno vysvětlit několika důvody. Premenopauzální ženy měly statisticky významně nižší BMI a aktivita jejich onemocnění (hodnocena indexem SLEDAI) vyšší a logicky jim tedy byla podávána vyšší prů-

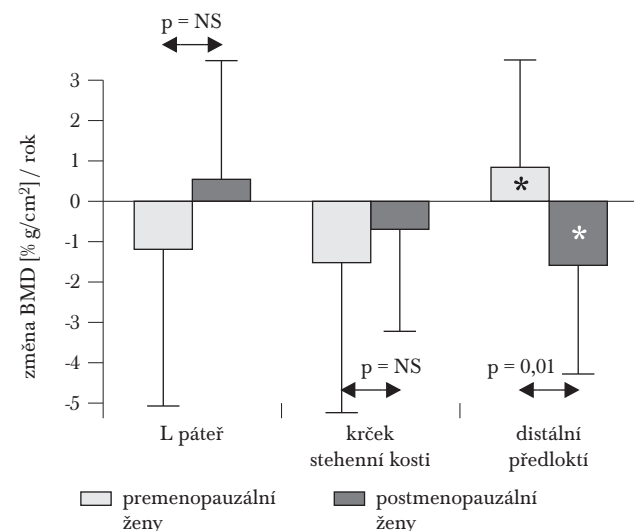
měrná i kumulativní dávka glukokortikoidů v období mezi denzitometrickými vyšetřeními. Většina premenopauzálních žen byla navíc glukokortikoidy léčena nově a je známo,



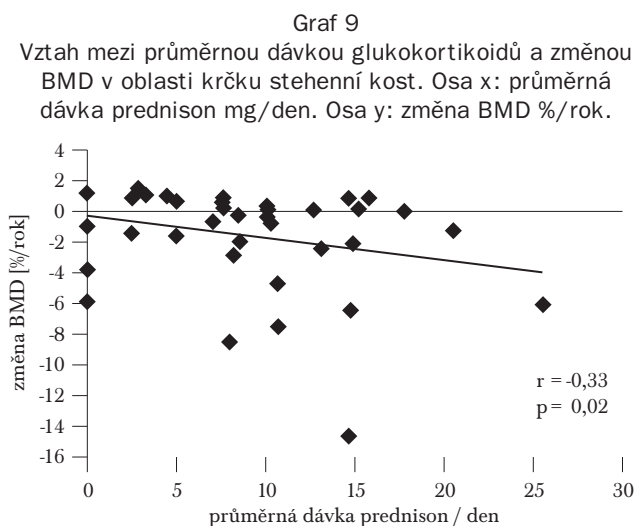
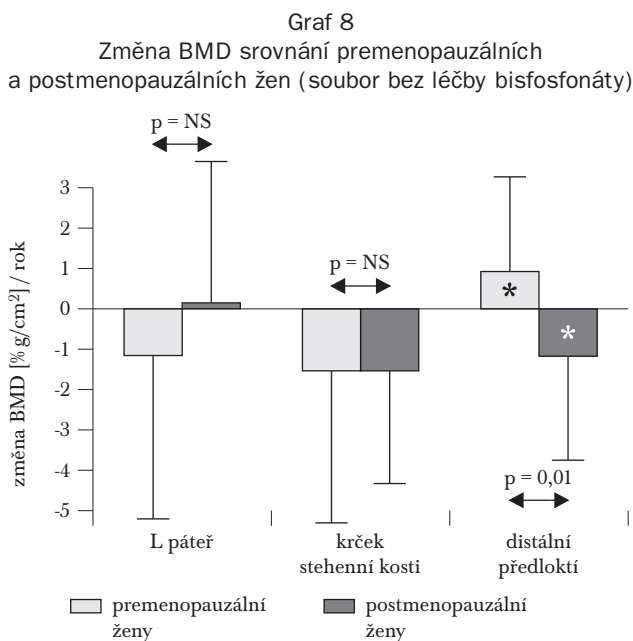
Graf 6
Změna BMD/rok – srovnání podskupin podle léčby bisfosfonáty



Graf 7
Změna BMD srovnání podskupin premenopauzálních a postmenopauzálních žen (celý soubor)



že úbytek BMD je při podávání glukokortikoidů největší v prvních 6 měsících léčby. Fakt, že nebyl shledán rozdíl v poklesu denzity kostního minerálu ve sledovaném období mezi premeno- a postmenopauzálními ženami, lze tedy vysvětlit především negativním vlivem vyšších denních dávek glukokortikoidů podávaných u premenopauzálních žen. Rozdíl nebyl nalezen ve změnách BMD/rok při srovnání podskupin nemocných podle aktivity onemocnění (index SLEDAI). Při studování vztahu kortikosteroidní léčby ke změně BMD/rok v souboru našich nemocných byla popsána negativní korelace mezi průměrnou denní dávkou glukokortikoidů a změnou BMD/rok v oblasti krčku stehenní kosti. Podobně v práci francouzských autorů byla průměrná denní dávka glukokortikoidů významným rizikovým faktorem poklesu BMD v oblasti bederní páteře premenopauzálních žen se SLE. V celé skupině došlo k poklesu BMD v oblasti L – páteře (1,22 %/rok), přičemž významnější pokles BMD (-2,1 %/rok) byl pozorován u nemocných užívajících dávky prednisonu > 7,5 mg/den [47].



Závěr

1. Výskyt osteoporózy, resp. osteopenie v celé skupině nemocných se systémovým lupus erythematoses byl u bederní páteře (L1–L4) 13,7 %, resp. 27,5 %, u proximálního konce stehenní kosti (femur total) 5,9 %, resp. 45,1 %, v oblasti distálního předloktí (radius 33 %) 4,4 %, resp. 33,3 %, při celotělovém skenu 2,9 %, resp. 26,5 %.
2. Při srovnání celého souboru se zdravými postmenopauzálními ženami se srovnatelným BMI byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) ve skupině SLE statisticky významně nižší v oblasti bederní páteře (L1–L4), v oblasti proximálního konce stehenní kosti (femur total) i v oblasti krčku (femur neck). Hodnoty BMD získané měřením ve výše uvedených oblastech podskupiny postmenopauzálních žen se SLE byly statisticky významně nižší při srovnání s kontrolní skupinou zdravých postmenopauzálních žen, které se nelišily věkem ani hodnotami BMI. Při srovnání celého souboru žen se SLE se hodnoty BMD v oblasti bederní páteře a kyčle nelišily od hodnot BMD nemocných s revmatoidní artritidou srovnatelného věku, BMI a doby trvání onemocnění.
3. Při opakovaném denzitometrickém vyšetření byl zjištěn pokles hodnot BMD u celého souboru nemocných ve všech sledovaných oblastech (bederní páteř, krček stehenní kosti, distální předloktí – radius 33 %). V oblasti krčku stehenní kosti jsme prokázali protektivní efekt podávání bisfosfonátů pro udržení hodnot BMD. Při sledování vlivu menopauzy měly postmenopauzální ženy statisticky významně větší pokles BMD pouze v oblasti distálního předloktí. Byla nalezena inverzní korelace mezi změnou BMD v oblasti stehenní kosti a průměrnou dávkou podávaných glukokortikoidů v období mezi denzitometrickými vyšetřeními. Hodnoty markerů kostní remodelace neprokázaly svou roli prediktora změny BMD při opakovaném denzitometrickém vyšetření.

Osteoporóza je významnou komplikací nemocných s systémovým lupus erythematoses. Její etiologie je multifaktoriální s významným podílem glukokortikoidy indukované osteoporózy a zaslouží si diagnostickou a léčebnou pozornost.

Seznam použitých zkratk

ACR	Americká revmatologická společnost (American College of Rheumatology)
BMD	denzita kostního minerálu (bone mineral density)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
DPD	deoxypyridinolin
DXA	dvouenergieová denzitometrie (dual energy X-ray absorptiometry)
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement (index aktivity onemocnění)
ICTP	C – terminální telopeptid kolagenu
IL-2	interleukin 2
IL-6	interleukin 6
OPG	osteoprotegerin
RA	revmatoidní artritida
RANKL	ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru B
SLE	systémový lupus erythematoses

SLEDAI	Systemic Lupus Erythematoses Activity Index (index aktivity onemocnění)
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alpha)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Literatura

- Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:525–532.
- Georges C, Chassany O, Mouthon L et al. Quality of life assessment with the MOS-SF36 in patients with systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2004;25:16–21.
- Harris-Love MO. Physical activity and disablement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:679–690.
- Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12–32.
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22:1259–1264.
- Siegel M, Holley HL, Lee SL. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus. Comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1956–1965. *Arthritis Rheum* 1970;13:802–811.
- Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Int Med* 1974;134:1027–1035.
- Michet CJ, McKenna CH, Elveback LR et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985;60:105–113.
- Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970–1977. *Arthritis Rheum* 1985;28:80–86.
- McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260–1270.
- Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:1–54.
- Acers TE, Acers-Warn A. Incidence patterns of immunogenetic diseases in the North American Indians. *J Okla State Med Assoc* 1994;87:309–314.
- Atkins C, Reuffel L, Roddy J et al. Rheumatic disease in the Nuu-Chah-Nulth native Indians of the Pacific Northwest. *J Rheumatol* 1988;15:684–690.
- Becker A, Fischer R, Schneider M. Bone density and 25-OH vitamin D serum level in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2001;60:352–358.
- Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:2535–2539.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
- Pasoto SG, Mendonca BB, Bonfa E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus* 2002;11:175–180.
- Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:11–14.
- Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991;147:117–123.
- Al-Janadi M, Al-Balla S, Al-Dalaan A et al. Cytokine role in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1993;13:58–67.
- Tahala Y, Watanabe K, Suzuki M et al. Spontaneous production of bone-resorbing lymphokines by B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1989;9:415–420.
- Star VL, Hochberg MC. Osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 1994;20:561–576.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630–640.
- Brunner HI, Silverman ED, Bombardier C et al. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to change in disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;49:335–341.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith Ch et al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38:363–369.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO; 1994.
- 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.
- Sinaglia 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.
- Mok CC, Mak A, Ma KM et al. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:106–112.
- Chen CJ, Yen JH, Tsai WC et al. Decreased bone mineral density in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Kaohsiung J Med Sci* 1996;12:567–572.
- Uaratanawong S, Deesomchoke U, Lertmaharit S et al. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2365–2368.
- Lee C, Almagor O, Dunlop DD. Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:53–60.
- Teichman J, Lange U, Federlin K et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 1999;18:137–140.
- Bhatta HP, Kiss E, Bettembuk P et al. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with SLE. *Rheumatol Int* 2001;21:97–102.
- Mokl CC, Ying SK, To CH et al. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Bone* 2008;43:327–331.
- Li EK, Tam LS, Young RP et al. Loss of bone mineral density in Chinese premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheumatol* 1998;37:405–410.
- Matsuyama T, Ishii S, Tokita A et al. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995;345:1238–1239.
- Young RP, Lau EMC, Birjandi Z, Critchley JAJH et al. Interethnic differences in hip fracture rate and the Vitamin D receptor polymorphism. *Lancet* 1996;348:688–689.
- Houssiau FA, Lefebvre C, Depresieux et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:244–247.
- Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35:309–322.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43:522–530.
- Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1576–1580.
- Gilboe IM, 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.
- Formiga F, Moga I, Navarro MA et al. Bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus treated with high glucocorticoid doses. *Rev Clin Esp* 1996;11:747–750.
- Pons F, Peris P, Guanabens N et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742–746.
- Hansen M, Halberg P, Kollerup G et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol* 1998;27:197–206.
- Jardinet D, Lefebvre C, Depresieux, 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 (Oxford)* 2000;39:389–392.