



# Romatizmal Hastalıklarda Osteoporozun Etiyopatogenezi

## Etiopathogenesis of Osteoporosis in Rheumatic Diseases

Dilşad SINDEL, Sina ESMAEİLZADEH, Ekin İlke ŞEN

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

Romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus gibi enflamatuvar hastalıkların başta osteoporoz olmak üzere kas iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonları mevcuttur. Bu hastalıklar enflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak görülen azalmış fiziksel aktivite, beslenme bozukluğu, D vitamini eksikliği, kalsiyum alımında yetersizlik, glukokortikoid tedavisi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak osteoporoz ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. Bu hastalıklarda görülen osteoporozun patogenezinde birçok faktör etkilidir. İmmün sistem ve kemik arasındaki ilişkilerin giderek anlaşılır hale gelmesi ile osteoimmünoloji kavramı önem kazanmıştır. Osteoklast, makrofaj koloni stimule edici faktör ve proenflamatuvar sitokinler enflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Bu derlemede amacımız romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus gibi enflamatuvar hastalıklarda enflamatuvar kemik kaybının etiopatogenezi güncel literatürler eşliğinde tartışmaktır. *Türk Fizik Tıp Rehab Derg 2012;58:319-25.*

**Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz; enflamasyon; romatoid artrit; ankilozan spondilit; sistemik lupus eritematozus

### Summary

Various inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus are associated with musculoskeletal complications including osteoporosis. They are related to osteoporosis and increased risk of fractures independent of other risk factors like low physical activity, nutritional deficiency, hypovitaminosis D and inadequate calcium intake, as well as glucocorticoid treatment. The pathogenesis of osteoporosis in inflammatory diseases is multifactorial. The concept of osteoimmunology is based on growing insights into the relationship between the immune system and bone. The association between inflammation and osteoporosis can be explained by the link between osteoclast, macrophage colony stimulating factor and proinflammatory cytokines. Here we discuss the etiopathogenesis underlying the inflammatory loss of bone in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus. *Turk J Phys Med Rehab 2012;58:319-25.*

**Key Words:** Osteoporosis; inflammation; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; systemic lupus erythematosus

### Giriş

Eklem enflamasyonu ile seyreden romatizmal hastalıklar, başta osteoporoz olmak üzere kas iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonlara neden olmaktadır. Kemik dokusu sürekli yapım ve yıkıma uğrayan dinamik bir dokudur, kronik enflamasyon bu süreci etkileyerek kemik kaybına yol açabilir. Romatizmal hastalıklarda enflamasyonun kontrolü, yapısal kemik hasarını ve

kemik kaybını azaltmaktadır. Romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi enflamatuvar romatizmal hastalıklarda; osteoklast, makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) uyarıcı faktör ve özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proenflamatuvar sitokinlerin arasındaki bağlantı enflamasyon ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bu hastalıklarda; fiziksel aktivitede azalma, yetersiz beslenme durumu, D vitamini düşüklüğü, kalsiyum alımında azalma ve glukokortikoid tedavisi de osteoporoz gelişiminde rol oynayan diğer faktörlerdir.

### Romatoid Artrit Osteoporoz Etiyopatogenezini

RA'lı hastalarda osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırık riskinde görülen artış erken yaşta osteoporotik kırıklara neden olmakta ve bu durum hastalığın morbidite ve mortalitesini anlamlı olarak arttırmaktadır. RA'da sistemik kemik kaybı ile beraber, periartiküler osteopeni ve fokal kemik erozyonları ile karakterize lokal kemik kaybı da görülmektedir (1). RA'lı hastalarda görülen osteoporoz ile ilişkili en önemli risk faktörleri enflamasyon, immobilite, hastalık süresi ve glukokortikoid kullanımı olarak belirtilmiştir; bununla beraber postmenopozal durum, düşük vücut kitle indeksi, geçirilmiş kırık varlığı gibi osteoporoz için geleneksel risk faktörleri de RA'da görülen kırık riskine katkıda bulunmaktadır (2). RA'nın klinik kırık riskini sağlıklı bireylere göre 1,5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu artış en belirgin olarak kalça ve vertebrada izlenmiştir (3,4). Erken dönem RA'da, özellikle hastalığın ilk yılında vertebral kırıkların görülme oranının daha fazla olduğu belirtilmiştir (5). Kim ve ark. (3)'ün yaptığı çalışmada, RA'lı hastaların %1,9'unda kırık saptanırken tüm yaş gruplarında, kadınlarda erkeklere göre kırık riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Klinik risk faktörü olarak RA'nın majör osteoporotik kırık riskinde yaklaşık %30, kalça kırık riskinde ise %40 artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (1). RA ile ilişkili rölatif kırık riski 1,73 olarak belirlenmiş ve kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nden bağımsız bir şekilde 10 yıllık majör osteoporotik ve kalça kırığı risklerini veren FRAX® algoritmine dahil edilmiştir (6).

RA'da kemik yıkımının kemik yapımından daha fazla olmasına bağlı olarak sistemik kemik kaybı görülmektedir (1). Kemik rezorpsiyonunun üriner belirteçlerinin yüksek saptanması RA ile ilişkili osteoporozda osteoklastik aktivitenin rolünü ortaya koymaktadır (2). Periartiküler trabeküler kemik kaybı Wnt sinyalizasyonunun inhibisyonu sonucu kemik oluşumunda azalma ile karakterizedir. Fokal kemik erozyonunda ise osteoklastogenezin uyarılması sonucu kemik yıkımında artış görülmektedir (1). Nükleer faktör-kappa B reseptör aktivatör ligandı (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) yoluyla RA'da görülen lokal ve sistemik kemik kaybında etkilidir (7). RA'da sinovitelere eşlik eden kemik erozyonları aynı zamanda RANKL fazla ekspresyonunun da görüldüğü osteoklastik kemik rezorpsiyonunun sonucudur. RANKL blokajı ile sinoviyal enflamasyon etkilenmeksizin erozyonların ve periartiküler kemik kaybının iyileştiği gösterilmiştir (8). Xu ve ark. (9) RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre osteoporoz prevalansında artış, RANKL seviyesinde yükselme, OPG seviyesinde ise azalma olduğunu göstermiştir. Kemik kaybında görülen artışın yanı sıra kemik yapımında görülen azalmanın da enflamatuvar romatizmal hastalıklarda görülen osteoporozun patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir. Wnt sinyal yolunun iki inhibitörü dikkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin RA'da önemli rol oynamaktadır. Erken dönem RA'lı hastalarda RANKL/OPG oranının düşük, Dkk-1 ve sklerostin seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (10).

RA'lı hastalarda enflamasyonun osteoporozdaki anahtar rolü klinik gözlemlerle desteklenmektedir. Erken dönem RA'da görülen sinovit ve periartiküler kemik kaybı kemik hasarının oluşumu ve progresyonu için belirleyicidir (8). Yapılan çalışmalarda, erken dönem RA'da, elde görülen kemik kaybı ile radyolojik ilerleme ilişkili bulunmuştur (11,12). Erken dönem

RA'lı hastalarda saptanan el KMY kaybı, bir yıldan daha fazla zamandır remisyonda olan hastalarda %0,03 iken, düşük hastalık aktivitesi olanlarda %2,03, yüksek hastalık aktivitesi olanlarda ise %3,13 olarak saptanmıştır (13). Güler-Yüksel ve ark. (14)'ün çalışmasında, erken dönem RA'lı hastalarda, el KMY kaybı kalça ve vertebrada ölçülen sistemik kemik kaybından daha fazla bulunmuş, sistemik ve elde saptanan KMY kaybının erozyonlarda ilerleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eklem hasarının ilerlemesi ile el, vertebra ve kalça KMY kaybı arasındaki ilişki, bu bulgular arasında ortak yolların olduğunu göstermektedir (2). Enflamasyon ve hastalık aktivitesini azaltmak için kullanılan glukokortikoid ve biyolojik ajanları içeren tedavilerin kemik kaybı ve kemik döngüsü üzerinde kompleks etkileri mevcuttur (1). Glukokortikoid kullanan hastalarda genellikle kemik yapımının etkilendiği düşünülmektedir, bununla beraber glukokortikoid kullanmayan erken dönem RA'lı hastalarda, osteoklast ile ilişkili artmış kemik rezorpsiyonunun ön planda olduğu belirtilmiştir (15). Glukokortikoidlerin kemik kaybı ve kırık riski ile ilişkili olduğu bilinmekle beraber, bazı çalışmalarda glukokortikoid kullanımının erken RA'lı hastalarda kemik döngüsünü azalttığı, kalça ve el KMY kaybını önlediği gösterilmiştir (16,17). Düşük doz glukokortikoid kullanımının gerekli olduğu durumlarda enflamasyonun optimal kontrolü ile kemik kaybının durdurulabildiği belirtilmiştir (17). RA, kalça ve vertebral kırık riskini glukokortikoid kullanımından bağımsız olarak iki kat arttırmaktadır (4).

RA'da görülen osteoporozda önemli rol oynayan proenflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri, hastalık progresyonu ve aktivitesi ile korelidir. RA'da görülen osteoklastogenezin belirgin etkisi, RANKL'in sinoviyal fibroblastlarda ve lenfositlerde fazla ekspresyonu ve aynı zamanda TNF ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerine bağlıdır (18). Sitokinler direkt ve indirekt etkileri ile enflamasyonu olan eklemde ve sistemik kemik dokusunda osteoklastogenezini artırır, osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu için önemli mediatörler olan RANKL ve OPG üzerinde anahtar düzenleyici rol oynar (19). TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi enflamatuvar sitokinler RANKL üzerinde etkili olarak osteoklastogenezini aktive eder. RANKL ile osteoklastların aktivasyonu, farklılaşması ve yaşam süreleri kontrol edilir. Osteoblastlar tarafından eksprese olan RANKL aynı zamanda T ve B hücreleri tarafından da aktive edilir (10). Fibroblast ve makrofajlar tarafından üretilen TNF, osteoklastların farklılaşmasını ve yaşam sürelerini düzenler. IL-1 ise osteoklastların farklılaşması, aktivasyonu ve yaşam süreleri üzerinde etkilidir. IL-6 ve IL-17 osteoklastogenezini indirekt olarak artırır (19). IL-6'nın fazla ekspresyonu kortikal ve trabeküler kemikte ciddi değişikliklerle seyreder, buna ek olarak azalmış osteoblast sayısı, artmış osteoklast sayısı ve aktivitesi ile kemik rezorpsiyonunda artış görülür (15). IL-17 osteoblastlarda ve fibroblastlarda RANKL ekspresyonunu uyarır ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokin sekresyonunu artırır. M-CSF ve IL-34 osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu, IL-33 ise osteoklast farklılaşmasını destekler (19).

Normal popülasyonda yapılan çalışmalarda, IL-6 başta olmak üzere enflamatuvar belirteçlerin düşük seviyelerinin kemik kaybı ve rezorpsiyonunu önlediği saptanmıştır (20); IL-6, TNF-alfa, CRP ile IL-2, IL-6 ve TNF'nin çözünebilir reseptörleri gibi enflamatuvar

belirteçlerin seviyesindeki artışın osteoporotik kırıklar için prognostik olduğu gösterilmiştir (21). TNF-alfa veya IL-1'in blokajı ile sağlıklı postmenopozal kadınlarda kemik yıkımında azalma tespit edilmiştir (22). Ding ve ark. (20)'nin yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde KMY ile CRP, IL-6 ve TNF-alfa'nın ilişkili olduğu belirtilmiş, IL-6'nin KMY kaybını gösteren en güçlü belirleyici olduğu gösterilmiştir.

RA patogenezinde önemli yeri olan TNF'nin fazla ekspresyonu sistemik kemik kaybını tetikleyebilir. Aynı zamanda Polzer ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada, IL-1'in TNF aracılı kemik kaybı için gerekli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar, eklem destrüksiyonunun ve kemik tutulumunun ciddiyetinin klinik gözlemlerde farklı olmasını açıklayabilir. Bununla beraber Vis ve ark. (24) tarafından yapılan çalışmada, infliksimab tedavisi alan hastalarda hastalık aktivitesinde azalma, KMY artışına paralel olarak serum tip 1 kollajen çapraz bağlı C telopeptid (CTX) ve RANKL düzeylerinde dramatik olarak azalma saptanmıştır. Anti-RANKL antikoru denosumab kullanılarak RA'lı hastalarda yapılan küçük bir çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir; denosumab ile tedavi edilen RA'lı hastalar plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında radyolojik ilerleme olmadığı saptanmıştır (25). TNF blokajının antienflamatuvar etkisinden bağımsız olarak yapısal kemik hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir (26). RA'da görülen osteoporozun patofizyolojisi üzerinde artan bilgiler elde edildikçe antieroziv tedavileri de kapsayan yeni terapötik konseptlerin ortaya çıkması beklenmektedir.

RA'da, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-15, IL-17 ve IL-18 gibi proenflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, otoantikolar, prostoglandinler, nitrik oksit ve kompleman gibi patojenik mediyatörler ortama salınır. Enflamasyon artışı ve sinovyal proliferasyon sonucunda proteazlar yapılır. Sonuçta proteazlar ve osteoklastlar kemik yıkımını hızlandırır (2). Kemik yeniden yapılanması, osteoblast ve osteoklastlar arasındaki etkileşimlerin yanı sıra lokal olarak immün hücreler tarafından da etkilenmektedir. RA patogenezinde, T hücre aktivasyonu ve Th1 hücrelerinin osteoklastlar üzerindeki etkisi kemik destrüksiyonunu hızlandıran faktörlerdir. T lenfosit yüzey proteini sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen (CTLA)-4, lenfositlerin kostimulasyon ve aktivasyonunu baskılar, RANKL ve TNF aracılı osteoklastogenezi inhibe eder (27). Sinovyal fibroblastlar, Th1 ve Th17, RANKL ekspresyonunu uyurarak osteoklast gelişiminde rol oynamaktadır (28). Ayrıca D vitamininin immünomodülatör etkilerine bağlı olarak, vitamin D reseptör genindeki Bsm1 polimorfizminin de osteoporozda rolü olabileceği tartışılmaktadır (2). Günümüzde RA'lı hastalarının %80'inde hastalık seyri boyunca yapısal kemik hasarı görülmektedir (29), bu nedenle kemik kaybının patofizyolojisini tam olarak açıklamak için gerekli çalışmaların yapılması önem taşımaktadır (19).

#### **Ankilozan Spondilitte Osteoporoz Etiyopatogenezi**

AS'de trabeküler kemik kaybının eşlik ettiği sistemik osteoporoz, aynı zamanda vertebra ve sakroiliak eklemlerin ilerleyici ankilozuna yol açan yeni kortikal kemik yapımı eş zamanlı olarak görülür. Birbirine yakın yerleşimli bölgelerde kemik oluşumu ve kaybı paradoks olarak izlenmektedir (30). Yeni kemik oluşumu, kemik morfojenik proteinin (BMP) aşırı

aktivasyonu ve Wnt sinyalizasyonu ile ilişkilidir (30). Bununla beraber AS'de görülen kemik kaybı birbiri ile bağlantılı çoklu yolları kapsamaktadır (31). Artmış kemik döngüsü, enflamasyon ve düşük D vitamini düzeylerinin AS ile ilişkili osteoporozun patofizyolojisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (32). AS'de görülen osteoporozun oluşumunda tutukluk, ankiloz ve ağrıya bağlı azalmış fiziksel aktivite, azalmış spinal mobilite ve/veya kronik enflamatuvar intestinal lezyonlara bağlı subklinik barsak tutulumunun da etkili olduğu belirtilmiştir. Enflamatuvar aktivite ile ilişkili D vitamini reseptör geni polimorfizminin AS'li hastalarda KMY değişikliklerine katkıda bulunması genetik faktörlerin de AS ile ilişkili osteoporozun patofizyolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir (2).

AS'li hastalarda hastalığın erken dönemlerinde kemik kaybında ve vertebral kırık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (31). AS'li hastalarda osteoporoz, vertebral kırık prevalansı ve risk faktörlerini değerlendirmek için Ghazlani ve ark. (33)'nin yaptığı çalışmada osteoporoz prevalansı %25 olarak saptanmış, %18,8 hastada ise vertebral kırık olduğu belirtilmiştir. Düşük vücut ağırlığı, düşük vücut kitle indeksi, hastalık süresinin uzun olması, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) seviyeleri osteoporoz ile ilişkili faktörler olarak bulunmuş, vertebral kırıkların ise ileri yaş, hastalık süresinin uzun olması, yüksek BASFI, Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi (BASRI) seviyeleri ve osteoporoz varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. AS'li hastalarda görülen osteoporoz ve osteoporozla bağlı kırıkların; hastalık süresi, aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, AS'li hastalarda, kemik döngü belirteçleri, proenflamatuvar sitokin düzeyleri, CRP ve ESR gibi akut faz reaktanları arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiş, sistemik enflamatuvar mediyatörlerin osteoporoz patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (33,34). CRP değerleri sürekli yüksek olan AS'li hastalarda KMY'de düşüş olduğu gözlenmiş, sürekli enflamasyon varlığının AS'de görülen kemik kaybında etkili olduğu belirtilmiştir (2). Osteoklast aktivörleri olan IL-6 ve TNF-alfa'nın AS'de görülen enflamasyonda önemli rol oynadığı bilinmektedir (35).

Korcowska ve ark. (36)'nin AS'li erkek hastalarda kemik metabolizmasını araştırmak için yaptıkları çalışmada, kontrollere göre KMY'nin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş, uzun hastalık süresi ve ileri yaş osteoporoz için risk faktörleri olarak belirtilmiştir. AS'li hastalarda kemik yıkım belirteci olan deoksiptridinolin ile IL-6, TNF-alfa ve CRP serum konsantrasyonları ilişkili bulunmuş, önkol KMY değerleri ile deoksiptridinolin arasında ters ilişki olduğu gösterilmiş, bununla beraber osteopeni veya osteoporozu olan AS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunan IL-6 dışında düşük KMY değerleri ile enflamasyon veya enflamatuvar sitokinler arasında direkt ilişki ortaya konulamamıştır. Pridinolin, deoksiptridinolin gibi kemik rezorpsiyon belirteçlerinin üriner atılımında artış, IL-6 düzeyleri ve diğer enflamasyon ile ilişkili parametreler ve kemik kaybı arasında ilişki saptanmıştır (2). Bununla beraber sistemik kemik kaybı ve lokal kemik oluşumunun beraber görüldüğü bu

hastalıkta, kemik yapım belirteçlerinin serum düzeyleri artmış, azalmış veya değişmemiş olarak bulunabilir.

Anti-TNF kullanan AS'li hastalarda semptomlarda dramatik iyileşme, enflamasyonda azalma ve KMY'de artış olduğu gösterilmiştir (37). Briot ve ark. (38)'nin yapmış olduğu, spondiloartropatili hastalarda anti-TNF tedavisinin vücut kompozisyonu ve KMY üzerindeki etkilerini araştıran iki yıl süreli prospektif araştırmada, lomber vertebra ve kalça KMY değerlerinde sırasıyla %5,8 ve %2,3 oranında artış olduğu, serum CTX düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Spondiloartropatilerde osteoklastların kemik erozyonunda rolü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. RANKL ve OPG seviyeleri arasındaki dengenin osteoklastik aktiviteyi düzenlediği ve enflamatuvar artritlerde kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir (39). Stupphann ve ark. (40) tarafından yapılan çalışmada, AS'li hastalarda OPG seviyeleri ile KMY'deki azalmanın ters ilişkili olduğu, RANKL'in serum konsantrasyonu ve CD4+ ve CD8+T hücrelerde intraselüler RANKL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. AS'li hastalarda, KMY ve radyolojik değişikliklerle ilişkili olarak serum RANKL seviyeleri ve RANKL/OPG oranlarının upregüle edildiği, AS'li hastaların %74'ünde KMY'de saptanan azalmanın hastalık aktivitesini yansıttığı belirtilmiştir (41).

Rauner ve ark. (42) tarafından yapılan çalışmada, HLA-B27 transgenik farelerde kemik hacmi, trabekül sayısı ve trabekül kalınlığında anlamlı azalmayla ilişkili olarak kemik gücünde azalma saptanmıştır. Birkaç aydır hasta olan farelerde serum CTX, RANKL ve OPG seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır; bununla beraber bu parametrelerin hastalığın erken döneminde yükselip yükselmediği bilinmemektedir. Ayrıca bu farelerde RANKL/OPG mRNA oranında artış olması bu yolağın sistemik kemik kaybında rolü olduğunu desteklemektedir. Prokollajen tip I N-terminal propeptid (P1NP) ve osteokalsinin serum düzeyinde değişme olmazken osteokalsin mRNA düzeyinde artış olduğu saptanmıştır.

Franck ve ark. (43)'nin yaptığı çalışmada, AS'li hastalarda osteoklast fonksiyonunda önemli rolü olan OPG seviyeleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır; yaş ile ilişkili olmayan bu bulgu ile kemik rezorpsiyon antagonistlerinin rölatif olarak eksikliği gösterilmiştir. IL-17'nin osteoklastogenez ve kemik rezorpsiyonunu destekleyen enflamatuvar mediatörlerin salınımını tetiklediği (34) ve aynı zamanda IL-17 overekspresyonunun RANKL/OPG oranında değişimlere yol açarak in vivo kemik erozyonunda etkili olduğu saptanmıştır (44).

AS'de D vitamini eksikliğinin enflamatuvar aktivitede artışa yol açarak indirekt olarak osteoporozu açtığı gösterilmiştir. Mermerci ve ark. (45)'nin yapmış olduğu çalışmada, AS'li hastalarda lateral lomber ve femur bölgelerindeki KMY değerleri ve serum D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Osteoporoz açısından riskli olan AS'li hastaların belirlenmesi için KMY ölçümleri ile D vitamini seviyelerinin birlikte istenmesi önerilmiştir. Genetik faktörlerin AS'de görülen osteoporozu katkıda bulunduğu gösterilmiştir. D vitamini reseptörünün (VDR) gen polimorfizmi osteoporoz patogenezi ile ilişkili bulunmuştur. AS'de Obermayer-Pietsch ve ark. (46)'nin yaptığı çalışmada, VDR geninin KMY değişimleri, kemik

metabolizması ve enflamatuvar süreç ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. AS'li erkek hastalarda VDR geninin FokI genotipi vertebra KMY değerleri ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur, aynı zamanda FokI genotipi ve enflamasyon parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bağımsız bir belirleyici olan FokI genotipi dışında aynı zamanda vücut kitle indeksi, enflamasyon ve ağrı ile düşük KMY değerleri ilişkili bulunmuştur.

#### Sistemik Lupus Eritematozusta Osteoporoz Etiyopatogenezi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SLE'li hastaların osteoporoz açısından normal popülasyona göre daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (47). Benzer olarak yaş ile değişen kırık riski genel popülasyona göre daha yüksektir. SLE'li hastalarda osteoporoz prevalansının %20'den daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (48,49). Schmajuk ve ark. (50) tarafından yapılan toplum temelli çalışmada, SLE'li hastaların %69-74'ünün osteoporoz açısından tarandığı, KMY kaybı açısından risk faktörü olan %56-58 hastanın kalsiyum ve D vitamini aldığı, osteoporozu olan hastaların ise %47'sinin medikal tedavi kullandığı gösterilmiştir. SLE'li hastaların %20-26'sında geçirilmiş vertebra kırıkları saptanırken bu hastaların üçte birinde lomber vertebra ve kalça bölgesindeki KMY değerleri normal bulunmuştur. Semptomatik kırıkların SLE'li kadınlarda beş kat arttığı belirtilmiştir (51). Furukawa ve ark. (52)'nin çalışmasında, SLE'li bayan hastaların %50'sinde en az bir vertebral kırık saptanmış, hastaların KMY değerleri ve kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak vertebral kırık açısından değerlendirilmesi önerilmiştir.

SLE'de kemik kaybının etiyolojisi multifaktöriyeldir; geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra enflamasyon, metabolik faktörler, serolojik faktörler, hormonal faktörler ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak osteoporoz görülebilir. Genel popülasyona benzer olarak SLE'li hastalarda yaş, postmenopozal durum, düşük vücut ağırlığı veya düşük vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı osteoporoz için bağımsız risk faktörleridir. Çoğu SLE'li hastada osteoporozu yönelik, hastalıkla ilişkili ve geleneksel risk faktörleri birlikte görüldüğünden kemik kaybı erken başlangıçlı ve ilerleyici olarak görülür (51). Yapılan çoğu çalışma bayanlar üzerindedir, bu nedenle cinsiyetin KMY'ye olan etkisi netlik kazanmamıştır. Mok ve ark. (53)'nin yaptığı çalışmada SLE'li erkek hastalarda sağlıklı kontrollere göre KMY değerleri düşük bulunmuştur. Lee ve ark. (54)'nin SLE'li bayan hastalarda Afrika Amerika etnik köken ile KMY arasındaki ilişkinin belirlenmesi için yaptıkları çalışmada, Afrika Amerika kökenli kadınların beyaz kadınlara göre lomber KMY değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımı SLE'li hastalarda kemik kaybı için risk faktörü olarak bildirmemesine rağmen Hopkins Lupus Kohort çalışmasında osteoporotik kırıklarla ilişkili bulunmuştur (55). Mok ve ark. (56)'nin yaptığı çalışmada, SLE'li hastaların %94'ünün kadın, %11'inin çocukluk çağı başlangıçlı olduğu gösterilmiş, %20 hastada lomber vertebrada, %10 hastada kalça bölgesinde osteoporoz saptanmıştır. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında KMY daha düşük, hastalık süresi daha uzun, yüksek doz glukokortikoid kullanımı daha fazla bulunmuştur. Çocukluk çağı başlangıçlı erişkin SLE'li hastaların daha genç yaşta olmalarına rağmen kalça ve lomber vertebra KMY değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

SLE'li hastalarda görülen kronik sistemik enflamasyon ile düşük KMY arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (57). Sistemik enflamasyon, osteoklastik aktiviteyi artırarak ve osteoblastik aktiviteyi azaltarak kemik kaybına katkıda bulunmaktadır. SLE'li hastalarda kemik yeniden yapılanmasında önemli olan RANKL/OPG oranında artış saptanmış, artmış osteoklastik uyarının kemik kaybında etkili olduğu ifade edilmiştir (58). Aktif hastalıkta, TNF seviyeleri ve oksidize LDL seviyelerinde artış olduğu belirtilmiştir (10). Serum TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 seviyelerinin SLE'li hastalarda arttığı gösterilmiştir (59). Oksidize lipidlerin, RANKL ve TNF üretimini arttırarak osteoklast aktivasyonu ve maturasyonunu artıran T hücrelerini aktive edebileceği, aynı zamanda kemik yapımını osteoblast maturasyonunu azaltarak negatif etkileyebileceği saptanmıştır (60). Uzamış hastalık aktivitesi olan hastalarda oluşan organ hasarı ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmıştır. Lupus nefritine bağlı ciddi böbrek yetmezliğinde; osteoklastik kemik yıkımı artışı, 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini düşüklüğü ve sekonder hiperparatiroidi gelişimi ile kemik kaybı artmaktadır (51).

D vitamini eksikliği ve hiperhomosisteinemi, SLE ile ilişkili kemik kaybını etkileyen metabolik durumlardır. Yapılan çalışmalarda, SLE'li hastalarda 25(OH)D vitamini seviyeleri düşük saptanmıştır (61) Toloza ve ark. (62)'nin SLE'li bayan hastalarda D vitamini düzeyini araştırmak için yaptığı kohort çalışmasında, hastaların %66,7'sinde 25(OH)D vitamini düzeylerinin suboptimal olduğu, hastaların %18'inde ise 25(OH)D vitamini eksikliği olduğu bulunmuştur. SLE'li hastalarda Bonakdar ve ark. (63), 25(OH)D vitamini seviyesini %12,5 hastada <12,5 nmol/l, %62,5 hastada 12,5-24,9 nmol/l, %17,5 hastada 25-39,9 nmol/l olarak bulmuştur. Ruiz-Iratorza ve ark. (64)'nin yaptığı çalışmada ise SLE'li hastaların %75'inde D vitamini yetersizliği, %15'inde D vitamini eksikliği saptanmış, fotosensitivite nedeniyle güneşe koruyucu kullanımı ve güneşe çıkamamanın D vitamini eksikliği ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. SLE'li hastalarda böbrek yetmezliğine bağlı renal hidrokstilaz enzim eksikliği, düşük 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini seviyeleri ile sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda glukokortikoid tedavisinin barsaklardan kalsiyum emilimini baskılayarak D vitamini seviyelerini azaltabileceği bilinmektedir (61). D vitamini düzeyleri ile KMY düzeyleri arasında ilişki gösterilemezken kümülatif glukokortikoid dozu ve serum kreatinini ile 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D seviyelerinde düşüklük arasında ilişki olduğu saptanmıştır (62). Yapılan bazı çalışmalarda hastalık aktivitesi ile düşük D vitamini seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur (61,63). Mok ve ark. (65)'nin SLE'li hastalarda yaptığı çalışmada, %94'ü kadın, yaş ortalaması 38,9 yıl ve hastalık süresi 7,7 yıl olan hastaların %78'inde klinik veya serolojik olarak aktivite gösterilmiştir. Bu hastaların %96'sında D vitamini eksikliği (<30 ng/ml), %72'sinde ise D vitamini yetmezliği (<15 ng/ml) saptanmıştır. SLE'li hastaların %4'ünde saptanan anti D vitamini antikorlarının ise rolü net değildir (66). Hiperhomosisteinemi, kemik kalitesini kemik rezorpsiyonunu stimule ederek ve kollajen çapraz bağları bozarak olumsuz etkilemektedir. Rhew ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada, SLE hastalarında hiperhomosisteinemi prevalansında artış olduğu gösterilmiş, homosistein düzeyleri ile KMY değişimi arasında ilişki saptanamamıştır.

SLE, yüksek östrojen ve düşük androjen seviyeleri ile karakterizedir. SLE'li hastalarda östradiolün hidroksilasyonunda, testesteronun oksidasyonunda artış ve dehidroepiandrosteron (DEHA) düzeyinde azalma olduğu gösterilmiştir (68). SLE'li hastalarda düşük DEHA sülfat düzeyleri ile düşük KMY değerleri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (10). Mok ve ark. (69)'nın postmenopozal SLE'li hastalarda serolojik profil ve KMY arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, anti-Sm varlığı ve anti-Ro'nun yokluğu, lomber vertebra KMY değerlerinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Anti-Ro'nun yokluğunun daha yüksek KMY ile ilişkili bulunmasının, anti-Ro pozitifliği olan hastalara güneş ışığından kaçınmalarının önerilmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

SLE ataklarında ve SLE'de görülen komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılan glukokortikoidler, trabeküler kemik ve vertebra korpuslarındaki kortikal alanları etkilemektedir. Uzun süreli glukokortikoid kullanımının kemik üzerinde olumsuz etkileri olmasına rağmen, hastalık aktivitesini azaltarak kemikteki sistemik enflamasyonu da baskılamaktadır. SLE'li hastalarda glukokortikoid kullanımı ile KMY arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Yapılan çoğu çalışmada glukokortikoid kullanımına bağlı artmış kemik kaybı saptanmış, özellikle günlük ortalama prednizolon dozu 7,5 mg/gün olan hastalarda kemik kaybı olduğu belirtilmiştir (51,70). Mok ve ark. (53)'nin yaptığı çalışmada hidrokliklorokin kullanan SLE'li erkek hastalarda, kullanmayanlara göre lomber vertebra ve kalça bölgesinde KMY değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bununla beraber SLE'li hastalarda hidrokliklorokin kullanımının KMY üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Jacobs ve ark. (71) tarafından yapılan SLE'li hastaların günde ortalama 5,0±5,0 mg glukokortikoid kullandığı çalışmada, altı yıl takip sonrası glukokortikoid kullanımı ile vertebra kemik kaybı arasında doza bağımlı ilişki saptanmıştır. Antimalaryal ilaç kullanımı ve düşük 25(OH)D vitamini düzeyleri de KMY kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular özellikle glukokortikoid ve antimalaryal ilaç kullanan hastalarda, D vitamini eksikliği ve osteoporozun önlenmesi ve tedavisinin önemini vurgulamaktadır.

## Sonuç

Enflamatuvar romatizmal hastalıklara osteoporoz ve artmış kırık riski eşlik etmektedir. RA'lı hastalarda periartiküler kemik kaybı, kemiklerdeki erozyonlarla birlikte sistemik osteoporoz görülme sıklığı ve osteoporotik kırık riski artmıştır. RA'lı hastalarda görülen osteoporoz ile ilişkili en önemli risk faktörleri enflamasyon, immobilitate, hastalık süresi ve glukokortikoid kullanımı olarak belirtilmiştir; bununla beraber postmenopozal durum, düşük vücut kitle indeksi, geçirilmiş kırık varlığı gibi osteoporoz için geleneksel risk faktörleri de RA'da görülen kırık riskine katkıda bulunmaktadır. AS'nin erken evrelerinde bile kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicileri, proenflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarının yüksek seviyeleri ile ilişkili olarak, osteoporoz sık görülen bir komplikasyondur. AS'de görülen osteoporozun oluşumunda artmış kemik döngüsü, enflamasyon ve düşük D vitamini düzeyleri ile birlikte tutukluk,

ankiloz ve ağrıya bağlı azalmış fiziksel aktivite, azalmış spinal mobilite ve/veya kronik enflamatuvar intestinal lezyonlara bağlı subklinik barsak tutulumunun da etkili olduğu belirtilmiştir. SLE hastalarında düşük KMY, periferik ve vertebral kırıklarda artış olduğu gösterilmiştir. SLE'de kırıkların ortaya çıkmasında ve kemik kaybının etiyojisinde kronik sistemik enflamasyon, D vitamini eksikliği, hiperhomosisteinemi, hormonal değişiklikler ve glukokortikoid kullanımının etkili olduğu belirtilmiştir.

Enflamatuvar hastalıklarda kemik kaybının patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılması, klinikte osteoporoz için risk taşıyan hastaların belirlenmesi, osteoporozun önlenmesi ve tedavisine yaklaşımda önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, romatizmal hastalıklarda görülen kemik kaybında; tedavide kullanılan ilaçların, yetersiz beslenmenin ve fiziksel aktivitede azalmanın etkili olduğu gösterilmekle birlikte enflamasyonun osteoporoz etiyojisinde anahtar rol oynadığı saptanmıştır. Enflamatuvar mediatörlerin primer etkili olduğu bölgelerin yanı sıra sistemik olarak da kemiğin yeniden yapılanmasını etkileyerek osteoklastları aktive ettiği ve sonuçta osteoporoz oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Osteoporoz risk faktörlerinin ve osteoporozu yol açan mekanizmaların ortaya konulması ile kemik kaybı ve kırık oluşumuna bağlı engellilik, mortalite ve maliyetin azaltılarak yaşam kalitesinin iyileştirilmesi hedeflenmelidir.

### Çıkar Çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Deal C. Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:231-7.
- Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011;22:421-33.
- Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R154.
- van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3104-12.
- Ursum J, Britsemmer K, van Schaardenburg D, Lips PT, Dijkmans BA, Lems W. High prevalence of vertebral deformities in elderly patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1512-3.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21(Suppl 2):407-13.
- Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:667-76.
- Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:225-33.
- Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2012;32:3397-403.
- Bultink IE, Vis M, van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:224-30.
- Bejarano V, Hensor E, Green M, Haugeberg G, Brown AK, Buch MH, et al. Relationship between early bone mineral density changes and long-term function and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:66-70.
- de Rooy DP, Kälvesten J, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1037-41.
- Dirven L, Güler-Yüksel M, de Beus WM, Ronday HK, Speyer I, Huizinga TW, et al. Changes in hand bone mineral density and the association with the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: bone mineral density measurements in a multicenter randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1691-9.
- Güler-Yüksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Groenendael JH, Mallée C, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:330-6.
- Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21:1287-93.
- Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B, Brismar K, Hafström I; Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy Study Group. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R128.
- Haugeberg G, Strand A, Kvien TK, Kirwan JR. Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1293-7.
- Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:234-50.
- Braun T, Zwerina J. Positive regulators of osteoclastogenesis and bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:235.
- Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1952-8.
- Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, Forrest KY, Zmuda JM, Pahor M, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1088-95.
- Charactharoenwithaya N, Khosla S, Atkinson EJ, McCready LK, Riggs BL. Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007;22:724-9.
- Polzer K, Joosten L, Gasser J, Distler JH, Ruiz G, Baum W, et al. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis* 2010;69:284-90.
- Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1495-9.
- Deodhar A, Dore RK, Mandel D, Schechtman J, Shergy W, Trapp R, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:569-74.
- Güler-Yüksel M, Allaart CF, Watt I, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Schaardenburg D, et al. Treatment with TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1256-62.
- Axmann R, Herman S, Zaiss M, Franz S, Polzer K, Zwerina J, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1603-9.
- Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11:210.
- Kitamura T, Murase T, Hashimoto J, Tomita T, Arimitsu S, Yoshikawa H, et al. Radiographic study on the pattern of wrist joint destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:353-9.
- Carter S, Lories RJ. Osteoporosis a paradox in ankylosing spondylitis. *Curr Osteoporos Rep* 2011;9:112-5.
- Magrey M, Khan MA. Osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:332-6.
- Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, Houtman PM, Leijnsma MK, Kallenberg CG, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *Osteoporos Int* 2011;22:1431-9.
- Ghozani I, Ghazi M, Noujaj A, Mounach A, Rezqi A, Achemlal L, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772-6.

34. Wendling D. Bone loss in ankylosing spondylitis: can we put the puzzle together? *J Rheumatol* 2005;32:1184-5.
35. Walsh NC, Gravalles EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:419-27.
36. Korczowska I, Przepiera-Bedzak H, Brzosko M, Lacki JK, Trefler J, Hrycaj P. Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis. *Adv Med Sci* 2011;56:264-9.
37. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:175-82.
38. Briot K, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *J Rheumatol* 2008;35:855-61.
39. Anandarajah AP, Schwarz EM. Bone loss in the spondyloarthropathies: Role of osteoclast, RANKL, RANK and OPG in the spondyloarthropathies. In: López-Larrea C, Díaz-Peña R, editors. *Molecular mechanisms of spondyloarthropathies*. Volume 649, Springer; 2009. p. 85-99.
40. Stupphann D, Rauner M, Krenbek D, Patsch J, Pirker T, Muschitz C, et al. Intracellular and surface RANKL are differentially regulated in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2008;28:987-93.
41. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- $\kappa$ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1197-200.
42. Rauner M, Stupphann D, Haas M, Fert I, Glatigny S, Sipos W, et al. The HLA-B27 transgenic rat, a model of spondyloarthritis, has decreased bone mineral density and increased RANKL to osteoprotegerin mRNA ratio. *J Rheumatol* 2009;36:120-6.
43. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004;31:2236-41.
44. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170:2655-62.
45. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:375-81.
46. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2003;14:995-1000.
47. Kamen DL, Alele JD. Skeletal manifestations of systemic autoimmune diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:540-5.
48. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1185-90.
49. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Muñoz-Guameros M, Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, et al. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009;28:579-85.
50. Schmajak G, Yelin E, Chakravarty E, Nelson LM, Panopolis P, Yazdany J. Osteoporosis screening, prevention, and treatment in systemic lupus erythematosus: application of the systemic lupus erythematosus quality indicators. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:993-1001.
51. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:2-8.
52. Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, et al. Prevalence and risk factors of vertebral fracture in female Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2012. Epub ahead of print Aug 19.
53. Mok CC, Ying SK, To CH, Ma KM. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Bone* 2008;43:327-31.
54. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Chadha AB, Manzi S, Spies S, et al. Association between African American race/ethnicity and low bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:585-92.
55. Fangtham M, Petri M. Predictors of osteoporotic fracture in SLE [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl):S110.
56. Mok CC, Wong SN, Ma KM. Childhood-onset disease carries a higher risk of low bone mineral density in an adult population of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:468-75.
57. Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:137-9.
58. Carmona-Fernandes D, Santos MJ, Perpétuo IP, Fonseca JE, Canhão H. Soluble receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin ratio is increased in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R175.
59. Paulo Gustavo Sampaio L, Maria Lucia Fleiuss de F. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54:2.
60. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czemik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR- $\gamma$  transcription factor and TGF- $\beta$ /BMP signaling pathways. *Aging Cell* 2004;3:379-89.
61. Breslin LC, Magee PJ, Wallace JM, McSorley EM. An evaluation of vitamin D status in individuals with systemic lupus erythematosus. *Proc Nutr Soc* 2011;70:399-407.
62. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010;19:13-9.
63. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:1155-60.
64. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:920-3.
65. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:644-52.
66. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:550-7.
67. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, Dyer AR, Tily H, Spies S, et al. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:230-6.
68. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, Etchegaray Morales I, Munguía Realpozo P, et al. Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J* 2009;11:486-91.
69. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:106-12.
70. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P. Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2003;22:318-23.
71. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 2012. Epub ahead of print Oct 3.