

Received: 2013.03.19  
Accepted: 2013.10.30  
Published: 2014.02.04

## Mechanizmy powstawania osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

### Mechanisms of osteoporosis development in patients with rheumatoid arthritis

Agnieszka Matuszewska <sup>1</sup>, Jacek Szechiński <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

#### Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o przebiegu postępującym. Dotyczy ok. 0,5-1% populacji. Charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem głównie małych i średnich stawów z przerostem ich błony maziowej, występowaniem zmian pozastawowych oraz powikłań układowych. W zależności od nasilenia aktywności RZS oraz czasu trwania choroby w badaniach obrazowych stwierdza się zwężenie szpar stawowych, obecność geod, nadżerek, podwichnięć i/lub zrostów kostnych. Występuje również zjawisko postępującego ubytku masy kostnej w okolicy zajętych procesem chorobowym stawów oraz całego szkieletu. Osteoporoza okołostawowa (miejscowa) jest związana z obecnością licznych cytokin i czynników wzrostu, które regulują wzajemne interakcje pomiędzy osteoklastami, osteoblastami i komórkami układu immunologicznego. W zajętych zapaleniem stawie gromadzą się synowioocyty o fenotypie fibroblastów, synowioocyty o fenotypie makrofagów, komórki prezentujące antygen, limfocyty T, aktywowane limfocyty B, komórki plazmatyczne oraz neutrofile. Na patologiczny ubytek masy kostnej wpływa zwiększona ekspresja liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa B$  (RANKL), czynnika stymulującego kolonie makrofagalne (M-CSF), obecność TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-17. Reumatoidalne zapalenie stawów jest ważnym czynnikiem ryzyka osteoporozy uogólnionej i występowania złamań, uwzględnionym w algorytmie diagnostycznym FRAX (fracture risk assessment tool). Osteoporoza uogólniona u chorych na RZS ma etiologię wieloczynnikową. Na jej rozwój mają wpływ zarówno czynniki powiązane z chorobą (obecność cytokin prozapalnych, ograniczona sprawność chorych, stosowane leczenie) jak i klasyczne czynniki ryzyka osteoporozy (m.in. podeszły wiek, płeć, okres pomenopauzalny, predyspozycja genetyczna, niska szczytowa masa kostna, mała masa ciała, niedoborowa dieta, palenie papierosów).

#### Słowa kluczowe:

reumatoidalne zapalenie stawów • osteoporoza • osteoklasty • osteoblasty

#### Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is progressive, chronic, autoimmune, systemic connective tissue disease. It affects 0,5-1% population. RA manifests as inflammation of symmetrical mainly small and medium joints with synovial hypertrophy, extra-articular lesions and systemic complications. Depending on intensity and duration of RA in imaging studies the patients demonstrate narrowing of articular fissures, presence of geodes, erosions, subluxations and/or synostoses. Progressive bone mass loss in the joint involved by the morbid process and in the entire skeleton was also described. Local (periarticular) osteoporosis is linked to the presence of cytokines and growth factors, which regulate reciprocal interactions between osteoclasts, osteoblasts and immune system

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <p>cells. In the inflamed joint accumulate synoviocytes of fibroblast phenotype, synoviocytes of macrophage phenotype, antigen presenting cells, lymphocytes T, activated lymphocytes B, plasma cells and neutrophils. Increased expression of receptor activator of nuclear factor <math>\kappa</math>B (RANKL), macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), presence of TNF<math>\alpha</math>, IL-1, IL-6, IL-7, IL-17 influences pathological loss of bone mass.</p> <p>Rheumatoid arthritis is an important risk factor of generalised osteoporosis and fractures, involved in FRAX (fracture risk assessment) algorithm. Generalised osteoporosis in patients with RA has a multifactorial aetiology. Its development reflects effects of both: factors linked to the disease (presence of proinflammatory cytokines, disability of the patients, applied therapy) and classical risk factors of osteoporosis (e.g. advanced age, sex, post-menopausal period, genetic predisposition, low peak bone mass, low body weight, deficiency of calcium and vitamin D, tobacco smoking).</p> |
| <b>Key words:</b>     | <b>rheumatoid arthritis • osteoporosis • osteoclasts • osteoblasts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Full-text PDF:</b> | <a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1088339">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1088339</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Word count:</b>    | 2362                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Tables:</b>        | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Figures:</b>       | –                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>References:</b>    | 88                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Adres autorki:** dr n. med. Agnieszka Matuszewska, Katedra I Zakład Farmakologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, ul. J.Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław; e-mail: matuszewskaagnieszka@wp.pl

**Wykaz skrótów:** **BMD** – gęstość mineralna kości; **CTX** – C-końcowy usieczony telopeptyd łańcucha  $\alpha$  kolagenu typu I; **CyA** – cyklosporyna; **DXA** – absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego o dwóch energiach (densytometria dwuwieżkowa); **Dkk1** – białko Dickkopf 1; **DMARD** – leki modyfikujące przebieg choroby; **GKS** – glikokortykosteroidy; **IL** – interleukina; **M-CSF** – czynnik stymulujący kolonie makrofagów; **MTX** – metotreksat; **ODF** – czynnik różnicujący osteoklasty; **OPG** – osteoprotegeryna; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **RANK** – receptor aktywujący czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B; **RANKL** – ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B; **TNF** – czynnik martwicy nowotworów; **TNFR** – receptor dla TNF.

## WPROWADZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym [18]. Charakteryzuje się przewlekłym i postępującym przebiegiem. Dotyczy 0,5-1% osób dorosłych w zależności od regionu [67], ze znaczną przewagą wśród kobiet. Może się stać przyczyną pogorszenia jakości życia, niezdolności do pracy, a także inwalidztwa. Wykazano ponad dwukrotne zwiększenie wskaźnika śmiertelności wśród chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu ze zdrową populacją [24,86].

Reumatoidalne zapalenie stawów charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych oraz powikłań układowych. W zależności od czasu trwania i nasilenia aktywności RZS stwierdza się u chorych w badaniach obrazowych zwężenie szpar stawowych, obecność geod, nadżerek, podwichnięć i/lub zrostów kostnych. Opisywane jest także zjawisko postępującego ubytku masy kostnej zarówno w okolicy zajętych procesem chorobowym stawów jak i całego szkieletu [37,51].

Celem pracy jest przedstawienie mechanizmów wpływających na występowanie osteoporozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

## OSTEOPOROZA OKOŁOSTAWOWA

Osteoporoza okołostawowa obejmuje część przynasadową i nasadową kości w obrębie zajętego procesem zapalnym stawu. Nie ustalono jednoznacznej definicji, a najczęściej opisywana jest jako przejaśnienie struktury kostnej widoczne w badaniu radiologicznym. Osteoporoza okołostawowa należy do wczesnych objawów reumatoidalnego zapalenia stawów [69]. Stanowi kryterium oceny zaawansowania zmian w układzie kostnym według skali Larsena-Dale'a (okres I) [48]. Prace z ostatnich lat wskazują, że stopniowy ubytek masy kostnej może występować jeszcze przed ustaleniem rozpoznania RZS, a nawet przed wystąpieniem jego objawów [12]. Obserwowano korelację między utratą gęstości mineralnej kości (BMD) rąk stwierdzaną za pomocą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (DXA) a rozpoznaniem RZS po 12 miesiącach [27]. Nie poleca się jednak oceny okołostawowej gęstości mineralnej kości w diagno-

zowaniu reumatoidalnego zapalenia stawów [3]. Progresja radiologiczna zmian kostnych zależy od zmian aktywności choroby [84].

Rozwój osteoporozy okołostawowej jest ściśle związany z obecnością przewlekłego procesu zapalnego stawów [13]. Niezwykle istotną rolę odgrywają tu cytokiny i czynniki wzrostu, które regulują wzajemne interakcje między osteoklastami, osteoblastami i komórkami układu immunologicznego zaangażowanymi w RZS.

Podstawowe znaczenie w powstawaniu nadżerek oraz ubytku masy kostnej w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów ma nasilenie procesu resorpcji z udziałem osteoklastów. Osteoklasty są wielojądrzastymi komórkami, które powstają podobnie jak megakariocyty, granulocyty, monocyty i makrofagi z hematopoetycznych komórek macierzystych [46]. Ich powstawanie i różnicowanie jest zależne od hormonów, cytokin i czynników wzrostu.

Do przekształcenia komórek prekursorowych w osteoklasty niezbędna jest obecność dwóch cytokin: czynnika stymulującego kolonie makrofagalne (M-CSF - macrophage colony stimulating factor) oraz liganda receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANKL - receptor activator of nuclear factor NF- $\kappa$ B ligand). M-CSF zwiększa liczbę prekursorów osteoklastów i zapobiega ich apoptozie [46]. RANKL natomiast, po połączeniu z receptorem aktywującym czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANK), indukuje różnicowanie, fuzję oraz aktywację osteoklastów [40]. Białko osteoprotegeryna (OPG) blokuje oddziaływanie między ligandem RANKL a jego receptorem (RANK) [59].

Zaburzenia równowagi między RANKL i osteoprotegeryną prowadzą do patologii w tkance kostnej. Przewaga RANKL nad OPG nasila resorpcję kostną, natomiast przewaga OPG nad RANKL zmniejsza jej nasilenie [33]. Niedobór osteoprotegeryny powoduje występowanie osteoporozy spowodowanej nasiloną osteoklastogenezą [62]. Mutacje genów kodujących RANK i RANKL u ludzi dramatycznie zmniejszały liczbę osteoklastów, powodowały nieprawidłowe ich funkcjonowanie i osteopetrozę. Zmiany kostne współistniały z makrocefalią, postępującą ślepotą, głuchotą, porażeniem nerwu twarzonego, hepatosplenomegalią oraz ciężką niedokrwistością [22,70].

Dojrzałe osteoklasty migrują w obszar kości, gdzie ma się odbyć resorpcja i tam ulegają polaryzacji [46]. Szczelnie łączą się z macierzą kostną za pomocą podosomów zawierających filamenty aktynowe i integryny (głównie  $\alpha$ v $\beta$ 3) [46]. Z dolnego bieguna komórki kościogubnej (rąbek koronkowy) uwalniane są do jamy resorpcyjnej jony wodorowe i chlorowe, powstałe z katalizy kwasu węglowego przez anhidrazę węglanową. Następuje wypłukiwanie hydroksyapatytu. W dalszym etapie, wskutek uwalniania enzymów litycznych, tj. metaloproteinazy, lizosomalne proteinazy cysteinowe (katepsyna K, fosfataza zasadowa winianooporna) resorbowana jest organiczna macierz kostna [74].

Charakterystyczną cechą reumatoidalnego zapalenia stawów jest przetrwałe zapalenie błony maziowej i wzrost jej warstwy wyściółkowej, która tworzy inwazyjną łuszczykę stawową [43]. W zajęтым procesem zapalnym stawie gromadzą się synowioocyty o fenotypie fibroblastów, synowioocyty o fenotypie makrofagów, a także komórki prezentujące antygen, limfocyty T, aktywowane limfocyty B, komórki plazmatyczne oraz neutrofile. Wytwarzają one liczne cytokiny i czynniki wzrostu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów obserwuje się wzmożone powstawanie, różnicowanie i dojrzewanie osteoklastów, a także ich wzmożoną aktywność [5]. Na patologiczny ubytek masy kostnej wpływa zwiększona ekspresja RANKL oraz M-CSF indukowana obecnością TNF- $\alpha$ , IL-1, -6 i -7 [82]. W warunkach prawidłowych RANKL wytwarzany jest przez osteoblasty i komórki podścieliska. W objętym procesem zapalnym stawie, RANKL jest także wytwarzany przez limfocyty B i T [61], synowioocyty o typie fibroblastów, monocyty/makrofagi i komórki dendrytyczne [2]. Obserwowano wyższe stężenia RANKL w biopsjach błony maziowej w aktywnej fazie RZS niż w okresie remisji choroby [11]. U chorych otrzymujących monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko RANKL opisywano zmniejszenie progresji nadżerek kostnych oraz okołostawowej osteoporozy, ale przy braku wpływu na aktywność zapalenia [8,14].

TNF- $\alpha$  działa prozapalnie, kontroluje stężenie i aktywność innych cytokin, m.in. IL-1, -6, -8. Nasila rozrost błony maziowej stawów, zwiększa uwalnianie metaloproteaz macierzy oraz prostaglandyn o działaniu osteolitycznym. Może również bezpośrednio pobudzać powstawanie osteoklastów w sposób niezależny od RANKL [47]. Potwierdzają tę obserwację wyniki badania, w którym zaobserwowano zahamowanie osteoklastogenezy wskutek zablokowania receptorów dla TNF- $\alpha$  (TNFR1 i TNFR2), ale nie po podaniu przeciwciał skierowanych przeciwko RANK [41].

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, bez udziału RANKL, mogą stymulować powstawanie dojrzałych komórek kościogubnych także IL-6 i IL-11 z ich prekursorów [41]. Działanie nasilające osteoklastogenezę wykazują również IL-15, -18 [57]. Interleukina 1 pobudza uwalnianie IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  oraz M-CSF. Interleukina 17 zwiększa natomiast wydzielanie czynnika różnicującego osteoklasty (ODF - osteoclast differentiation factor) [87] i pobudza wytwarzanie IL-6 [47].

Dane z piśmiennictwa sugerują współistnienie, oprócz nasilonej resorpcji tkanki kostnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, także zaburzeń w jej odnowie. Badania na modelu zwierzęcym z autoimmunologicznym zapaleniem stawów wykazały nasilenie procesu tworzenia tkanki kostnej, nierównowagę jednak postępującego ubytku masy kostnej wskutek czynności komórek kościogubnych [39]. Wyniki badań u ludzi są niejednoznaczne, wśród chorych na reumatoidalne zapalenie stawów najczęściej opisuje się spowolnienie procesu kościotworzenia [68].

Osteoblasty wytwarzają organiczną część macierzy kostnej: kolagen typu I i proteoglikany. Mogą wydzielać m.in. M-CSF, RANKL, osteoprotegerynę, prostaglandynę E2. Powstają z linii komórek mezenchymalnych, a do ich różnicowania konieczna jest obecność czynnika transkrypcyjnego Runx2 oraz Osterix [53]. Wpływ regulacyjny na osteoblastogenezę ma również szlak Wnt/ $\beta$ -katenina [63]. Naturalne inhibitory tego szlaku (sklerostyna oraz białko Dickkopf-1 (Dkk-1)) powodują hamowanie procesu kościotworzenia [88].

Niewiele jest prac analizujących zjawisko kościotworzenia u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Dotąd wykazano, że czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  oraz IL-1 $\beta$  hamują różnicowanie osteoblastów z komórek macierzystych [17]. TNF- $\alpha$  powoduje zarówno zmniejszenie ekspresji Runx2 [23], jak i sprzyja jego degradacji [38]. Zwiększa także wytwarzanie przez fibroblasty białka Dkk-1. U chorych na RZS stwierdzano zwiększone stężenie Dkk-1 i sklerostyny w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną [75,80]. Zaobserwowano również, że TNF- $\alpha$  ogranicza ekspresję osteoprotegeryny nasilaną przez Wnt [59]. Interleukina 17 zmniejsza kościotworzenie poprzez hamowanie syntezy kolagenu typu I [49].

## OSTEOPOROZA UOGÓLNIIONA

Reumatoidalne zapalenie stawów jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy uogólnionej [5]. O jego istotnym znaczeniu może świadczyć uwzględnianie tego schorzenia w algorytmie diagnostycznym FRAX (fracture risk assessment tool), pomocnym m.in. w kwalifikacji do leczenia farmakologicznego osteoporozy (tabela 1).

**Tabela 1.** Czynniki uwzględnione w algorytmie FRAX oceniającym 10-letnie ryzyko złamań [64]

|                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wiek                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Płeć                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Masa ciała i wzrost - BMI                                                                                                                                                                                                                              |
| Przebyte złamanie osteoporotyczne kości                                                                                                                                                                                                                |
| Złamanie biodra u rodziców                                                                                                                                                                                                                             |
| Glikokortykosteroidy - stosowane obecnie lub w przeszłości co najmniej przez 3 miesiące w dawce odpowiadającej 5 mg prednizonu/dobę lub równoważnej                                                                                                    |
| Reumatoidalne zapalenie stawów                                                                                                                                                                                                                         |
| Osteoporoz wtórna - cukrzyca typu 1, osteogenesis imperfecta u dorosłych, długo nieleczona nadczynność tarczycy, hipogonadyzm lub przedwczesna menopauza (< 45 r.ż), przewlekłe niedożywienie lub zespół złego wchłaniania, przewlekłe choroby wątroby |
| Palenie tytoniu                                                                                                                                                                                                                                        |
| Alkohol                                                                                                                                                                                                                                                |
| Gęstość mineralna kości – densytometria szyjki kości udowej                                                                                                                                                                                            |

Wielu autorów potwierdza znamienne częstsze występowanie osteoporozy w grupie chorych na RZS niż w grupie porównawczej [35,52]. Stwierdzano zależność zmienną statystycznie między obniżeniem gęstości mineralnej kości w DXA, a okresem zaawansowania reumatoidalnego zapalenia stawów [50,76]. Współistnienie RZS zwiększa ryzyko wystąpienia złamań zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [53]. Zaobserwowano zwiększenie częstości złamań kręgosłupa i biodra [9,18,31,77]. Czynnikiem sprzyjającym jest zwiększone ryzyko upadków związane z ograniczeniem ruchomości stawów, małą stabilnością postawy i osłabieniem mięśni [66]. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym, 35% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 59  $\pm$  12 lat podało incydent upadku w okresie ostatniego roku [36].

Osteoporoza uogólniona w przebiegu RZS ma charakter złożony. Istotne znaczenie mają zarówno czynniki związane z procesem chorobowym, jak i niezwiązane z chorobą. Do czynników powiązanych z chorobą należą aktywność procesu zapalnego, ograniczona sprawność chorych oraz stosowana terapia. Istotny wpływ mają także powszechnie znane czynniki ryzyka osteoporozy m.in. podeszły wiek, płeć żeńska, okres pomenopauzalny, predyspozycja genetyczna, niska szczytowa masa kostna, mała masa ciała, niedobory dietetyczne czy palenie papierosów [5].

Nadmierne wytwarzanie cytokin prozapalnych, w tym TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 jest czynnikiem sprzyjającym ubytkowi masy kostnej nie tylko w okolicy zajętych stawów, ale także w obrębie całego szkieletu [42]. Osteoporoza uogólniona częściej występuje u pacjentów z ciężkim przebiegiem i dłuższym czasem trwania RZS [21,29].

W terapii reumatoidalnego zapalenia stawów stosuje się glikokortykosteroidy (GKS) oraz leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). Ich zadaniem jest hamowanie procesu zapalnego, zmniejszenie dolegliwości oraz poprawa jakości życia pacjentów. Obie grupy leków wpływają również na tkankę kostną.

Wpływ glikokortykosteroidów na tkankę kostną wyraża się zahamowaniem procesu tworzenia tkanki kostnej i nasileniem jej resorpcji. GKS zmniejszają zarówno proliferację, jak i różnicowanie komórek mezenchymalnych w kierunku osteoblastów oraz indukują ich apoptozę [83]. Jednocześnie zmniejsza się dojrzewanie osteoblastów wskutek nasilenia ekspresji antagonistów sygnału zależnego od białek Wnt-Dickkopf-1 i sklerostyny [88]. Zaburzeniu ulega mineralizacja tkanki kostnej, zmniejsza się synteza kolagenu typu I i osteokalcyny, natomiast zwiększa się wytwarzanie kolagenazy [6]. GKS wpływają na wytwarzanie cytokin. Dochodzi do zwiększenia w osteoblastach ekspresji genu dla M-CSF i RANKL, natomiast zmniejszenia ekspresji genu dla osteoprotegeryny, co nasila osteoklastogenezę [32]. Resorpcja może być również nasiloną przez niedobór estrogenów, testosteronu i androgenów nadnerczowych [78] oraz zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Dochodzi



do zmniejszenia wchłaniania wapnia w jelicie cienkim i wzrostu jego wydalania przez nerki [10].

Znanym zjawiskiem jest występowanie osteoporozy jako powikłania przewlekłej glikokortykosteroidoterapii. Utrata masy kostnej jest zależna od stosowanej dawki i czasu leczenia [58]. Rozpoczyna się gwałtownie już w pierwszych miesiącach od rozpoczęcia terapii GKS [1] i dotyczy przede wszystkim istoty gąbczastej kości [60,83]. Wiele badań potwierdza występowanie nasilonego ubytku masy kostnej oraz zwiększonego ryzyka złamań u chorych przewlekłe leczonych wysokimi dawkami glikokortykosteroidów, także wśród pacjentów z RZS [25,76]. Jednak w ostatnim czasie pojawiają się prace, które mogą sugerować korzyści z krótkotrwałego stosowania małych dawek GKS w okresie aktywnego, wczesnego, reumatoidalnego zapalenia stawów. Wydaje się bowiem, że glikokortykosteroidy przez zmniejszenie aktywności procesu zapalnego i poprawę sprawności chorych w tej grupie pacjentów mogą zmniejszać postęp utraty masy kostnej [28]. Korczowska i wsp. wykazali po 12 miesiącach statystycznie istotne obniżenie markerów tworzenia i resorpcji kości u chorych z aktywnym RZS, u których po raz pierwszy włączono GKS [45]. Opisywano redukcję destrukcji stawowej i zwiększenie częstości remisji po skojarzonym leczeniu DMARD i małą dawką glikokortykosteroidu u pacjentów z wczesnym, aktywnym RZS [72]. Nadal jednak wciąż obowiązuje zasada, że stosowanie glikokortykosteroidów powinno być ograniczone do niezbędnego minimum (w najmniejszych skutecznych dawkach, najkrócej jak to możliwe).

Metotreksat (MTX) jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wykazuje działanie immunosupresyjne, zmniejszając postęp destrukcji stawów. Badania nad wysokimi dawkami MTX na modelu zwierzęcym wykazały uszkodzenie komórek progenitorowych kości, hamowanie proliferacji osteoblastów oraz nasilenie resorpcji [19]. Stosowanie metotreksatu z powodu nowotworu również było związane z ubytkiem masy kostnej w badaniu densytometrycznym [71]. Wydaje się jednak, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów MTX nie nasila utraty masy kostnej. Wynika to najprawdopodobniej z wielokrotnie mniejszej dawki oraz hamowania aktywności zapalenia w przebiegu RZS. Badanie przeprowadzone przez Minaura i wsp. nie wykazało niekorzystnego wpływu metotreksatu na nasilenie procesów tworzenia i resorpcji mierzonych markerami obrotu kostnego [56]. Nie wykazano w tej pracy również wpływu MTX na badanie histomorfometryczne bioptatu kości. Tascioglu i wsp. u kobiet z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów w okresie przedmenopauzalnym po 18 miesiącach leczenia MTX nie stwierdzili istotnych statystycznie zmian BMD kręgosłupa, ani szyjki kości udowej [73]. Mazzantini i wsp. zaobserwowali natomiast obniżenie gęstości mineralnej kręgosłupa ocenianej za pomocą DXA zarówno w grupie leczonej małą dawką metotreksatu, jak i w grupie leczonej innymi DMARD [54]. Jednak utrata gęstości mineralnej kości była większa wśród osób z bardzo aktywną

chorobą w porównaniu do chorych z mniejszą aktywnością (odpowiednio  $-5.5 \pm 3.8\%$  vs  $-1.1 \pm 3.6\%$ ), niezależnie od przyjmowanego leku, co wskazuje na podstawowe znaczenie prawidłowej kontroli przewlekłego procesu zapalnego.

Cyklosporyna (CyA) hamuje komórkowe i humoralne reakcje immunologiczne oraz modyfikuje reakcje zapalne. Wpływa na proces aktywacji limfocytów Th, przez co pośrednio hamuje wytwarzanie przeciwciał i aktywację makrofagów. W niewielkim stopniu wpływa hamująco na limfocyty B. Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że cyklosporyna może podwyższać obrót kostny, nasilać resorpcję oraz sprzyjać ubytkowi masy kostnej [7,83]. Jednak stosowanie cyklosporyny u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w dawce mniejszej niż 5 mg/kg m.c./dobę, najczęściej nie jest związane z niekorzystnym wpływem na tkankę kostną [15,65]. Ferraccioli i wsp. zaobserwowali, że dołączenie do terapii CyA u pacjentów z aktywnym RZS podczas stosowania metotreksatu powodowało zmniejszenie aktywności procesu zapalnego oraz wzrost BMD [21]. Także w badaniu przeprowadzonym przez Mazzantiniego i wsp. [55] nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między średnimi wartościami wskaźnika T-score w badaniu densytometrycznym szyjki kości udowej i kręgosłupa, między osobami leczonymi cyklosporyną a nieleczonymi tym lekiem, nawet po uwzględnieniu wieku, statusu menopauzalnego i BMI. Nie różnił się również odsetek pacjentów z osteoporozą między tymi grupami [55]. Nie można jednak wykluczyć ubytku masy kostnej podczas długotrwałego stosowania cyklosporyny. Zaobserwowano bowiem mniejszą gęstość mineralną kości u chorych przyjmujących cyklosporynę dłużej niż 24 miesiące, w porównaniu z osobami leczonymi krócej [55].

Leki biologiczne są stosowane u pacjentów z ciężką, aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. Przeprowadzone w ostatnich latach badania sugerują, że stosowanie antagonistów TNF- $\alpha$  może zmniejszać, a nawet zapobiegać postępowi uogólnionego ubytku masy kostnej. Nie dysponujemy jednak jeszcze wynikami badań oceniających wpływ wszystkich leków biologicznych na gęstość mineralną kości. Wijbrandts i wsp. po roku leczenia adalimumabem nie zaobserwowali zmian średniego BMD kręgosłupa i szyjki kości udowej [85]. Haugeberg i wsp., wśród chorych z wczesnym aktywnym RZS, stwierdzili mniejszy ubytek gęstości mineralnej kości w szyjce kości udowej po roku leczenia infliksimabem w połączeniu z MTX, niż w grupie stosującej metotreksat i placebo [26]. Utrata BMD kręgosłupa w obu grupach nie różniła się istotnie statystycznie. Vis i wsp. zaobserwowali, że BMD kręgosłupa i biodra po roku leczenia infliksimabem pozostało stabilne, ale BMD w zakresie ręki uległo zmniejszeniu o 0,8% [79]. Hein i wsp. wykazali obniżenie markera resorpcji kości (dezoksypirydynoliny) podczas leczenia rituksimabem, przy braku istotnych statystycznie zmian stężeń markerów kościotworzenia (kostnej fosfatazy alkalicznej, C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I) [30].

## PODSUMOWANIE

Postępujący ubytek masy kostnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów stanowi istotny problem kliniczny. Występująca osteoporoza uogólniona jest związana ze zwiększonym ryzykiem złamań, pogarsza jakość życia, a tym samym pogarsza jakość życia

## PIŚMIENICTWO

- [1] Adachi J.D., Olszynski W.P., Hanley D.A., Hodsman A.B., Kendler D.L., Siminoski K.G., Brown J., Cowden E.A., Goltzman D., Ioannidis G., Josse R.G., Ste-Marie L.G., Tenenhouse A.M., Davison K.S., Blocka K.L., Pollock A.P., Sibley J.: Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2000; 29: 228-251
- [2] Adamopoulos I.E., Sabokbar A., Wordsworth B.P., Carr A., Ferguson D.J., Athanasou N.A.: Synovial fluid macrophages are capable of osteoclast formation and resorption. *J. Pathol.*, 2006; 208: 35-43
- [3] Alves C., Colin E.M., van Oort W.J., Sluimer J.P., Hazes J.M., Luime J.J.: Periarthritic osteoporosis: a useful feature in the diagnosis of early rheumatoid arthritis? Reliability and validity in a cross-sectional diagnostic study using dual-energy X-ray absorptiometry. *Rheumatology*, 2011; 50: 2257-2263
- [4] Baek S.H., Lee S.G., Park Y.E., Kim G.T., Kim C.D., Park S.Y.: Increased synovial expression of IL-27 by IL-17 in rheumatoid arthritis. *Inflamm. Res.*, 2012; 61: 1339-1345
- [5] Broy S.B., Tanner S.B., FRAX<sup>®</sup> Position Development Conference Members: Official positions for FRAX clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. *J. Clin. Densitom.*, 2011; 14: 184-189
- [6] Canalis E.: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 3441-3447
- [7] Chen Y., Zheng X., Zou R., Wang J.: Effects of cyclosporin-a on rat skeletal biomechanical properties. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2011; 12: 240
- [8] Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E., Ory P.A., Peterfy C.G., Sharp J.T., van der Heijde D., Zhou L., Tsuiji W., Newmark R.: Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group: Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve month, multicenter, randomised, double blind, placebo controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 1299-1309
- [9] Cooper C., Coupland C., Mitchell M.: Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995; 54: 49-52
- [10] Cosman F., Nieves J., Herbert J., Shen V., Lindsay R.: High-dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J. Bone Miner. Res.*, 1994; 9: 1097-1105
- [11] Crotti T.N., Smith M.D., Weedon H., Ahern M.J., Findlay D.M., Kraan M., Tak P.P., Haynes D.R.: Receptor activator NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: 1047-1054
- [12] de Rooy D.P., Kälvesten J., Huizinga T.W., van der Helm-van Mil A.H.: Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis. *Rheumatology*, 2012; 51: 1037-1041
- [13] Deal C.: Bone loss in rheumatoid arthritis: systemic, periarticular, and focal. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2012; 14: 231-237
- [14] Deodhar A., Dore R.K., Mandel D., Schechtman J., Shergy W., Trapp R., Ory P.A., Peterfy C.G., Fuerst T., Wang H., Zhou L., Tsuiji W.,

i rokowanie u pacjentów. Wciąż prowadzone badania, pozwalają na coraz lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do utraty masy kostnej. Dlatego też prawdopodobnie w najbliższej przyszłości możemy spodziewać się dalszego postępu w leczeniu zarówno reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i osteoporozy w tej grupie pacjentów.

- Newmark R.: Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.*, 2010; 62: 569-574
- [15] Di Munno O., Delle Sedie A., Rossini M., Adami S.: Disease modifying antirheumatic drugs and bone mass in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005; 23: 137-144
- [16] Diarra D., Stolina M., Polzer K., Zwerina J., Ominsky M.S., Dwyer D., Korb A., Smolen J., Hoffmann M., Scheinecker C., van der Heide D., Landewe R., Lacey D., Richards W.G., Schett G.: Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.*, 2007; 13: 156-163
- [17] Ding J., Ghali O., Lencel P., Broux O., Chauveau C., Devedjian J.C., Hardouin P., Magne D.: TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells. *Life Sci.*, 2009; 84: 499-504
- [18] El Maghraoui A., Rezgi A., Mounach A., Achemlal L., Bezza A., Ghoulani I.: Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology*, 2010; 49: 1303-1310
- [19] Fan C., Georgiou K.R., King T.J., Xian C.J.: Methotrexate toxicity in growing long bones of young rats: a model for studying cancer chemotherapy-induced bone growth defects in children. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011; 2011: 903097
- [20] Ferraccioli G., Casatta L., Bartoli E.: Increase of bone mineral density and anabolic variables in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate after cyclosporin A therapy. *J. Rheumatol.*, 1996; 23: 1539-1542
- [21] Forsblad D'Elia H., Larsen A., Waltbrand E., Kvist G., Mellström D., Saxne T., Ohlsson C., Nordborg E., Carlsten H.: Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 617-623
- [22] Frattini A., Vezzoni P., Villa A., Sobacchi C.: The dissection of human autosomal recessive osteopetrosis identifies an osteoclast-poor form due to RANKL deficiency. *Cell Cycle*, 2007; 6: 3027-3033
- [23] Gilbert L., He X., Farmer P., Rubin J., Drissi H., van Wijnen A.J., Lian J.B., Stein G.S., Nanes M.S.: Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Peap2a) is inhibited by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 2695-2701
- [24] Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., Davis J.M. 3<sup>rd</sup>, Thorneau T.M., Roger V.L., Gabriel S.E.: The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 3583-3587
- [25] Hall G.M., Spector T.D., Griffin A.J., Jawad A.S., Hall M.L., Doyle D.V.: The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum.*, 1993; 36: 1510-1516
- [26] Haugeberg G., Conaghan P.G., Quinn M., Emery P.: Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1898-1901

- [27] Haugeberg G., Green M.J., Quinn M.A., Marzo-Ortega H., Proudman S., Karim Z., Wakefield R.J., Conaghan P.G., Stewart S., Emery P.: Hand bone loss in early undifferentiated arthritis: evaluating bone mineral density loss before the development of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 736-740
- [28] Haugeberg G., Strand A., Kvien T.K., Kirwan J.R.: Reduced loss of hand bone density with prednisolone in early rheumatoid arthritis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 1293-1297
- [29] Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Kvien T.K.: 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
- [30] Hein G., Eidner T., Oelzner P., Rose M., Wilke A., Wolf G., Franke S.: Influence of rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol. Int.*, 2011; 31: 269-272
- [31] Hirayama T., Danks L., Sabokbar A., Athanasou N.A.: Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2002; 41: 1232-1239
- [32] Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., Khosla S.: Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 1999; 140: 4382-4389
- [33] Hofbauer L.C., Schoppert M.: Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*, 2004; 292: 490-495
- [34] Hoff M., Kvien T.K., Kälvesten J., Elden A., Kavanaugh A., Haugeberg G.: Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2011; 12: 54
- [35] Hooyman J.R., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>, Nelson A.M., O'Fallon W.M., Riggs B.L.: Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum.*, 1984; 27: 1353-1361
- [36] Jamison M., Neuberger G.B., Miller P.A.: Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 49: 673-680
- [37] Jimenez-Boj E., Redlich K., Türk B., Hanslik-Schnabel B., Wannenhaus A., Chott A., Smolen J.S., Schett G.: Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 2005; 175: 2579-2588
- [38] Kaneki H., Guo R., Chen D., Yao Z., Schwarz E.M., Zhang Y.E., Boyce B.F., Xing L.: Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 4326-4333
- [39] Keller K.K., Thomsen J.S., Stengaard-Pedersen K., Dagnæs-Hansen F., Nyengaard J.R., Hauge E.M.: Bone formation and resorption are both increased in experimental autoimmune arthritis. *PloS One*, 2012; 7: e53034
- [40] Kmiec Z., Sokolowska I.: Rola cytokin z rodziny czynnika martwicy nowotworów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów – nowe możliwości terapii. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2007; 22: 300-304
- [41] Kobayashi K., Takahashi N., Jimi E., Udagawa N., Takami M., Kottake S., Nakagawa N., Kinoshita M., Yamaguchi K., Shima N., Yasuda H., Morinaga T., Higashio K., Martin T.J., Suda T.: Tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J. Exp. Med.*, 2000; 191: 275-286
- [42] Kokebie R., Aggarwal R., Lidder S., Hakimiyani A.A., Rueger D.C., Block J.A., Chubinskaya S.: The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: R50
- [43] Kontny E.: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Part II – innate immunity, new therapeutic targets. *Reumatology*, 2011; 49: 115-121
- [44] Korczowska I., Łącki J.K., Hrycaj P.: Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med. J.*, 2013; 54: 183-188
- [45] Korczowska I., Olewicz-Gawlik A., Trefler J., Hrycaj P., Łącki J.K.: Does low-dose and short-term glucocorticoids treatment increase the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis female patients? *Clin. Rheumatol.*, 2008; 27: 565-572
- [46] Kryśkiewicz E., Lorenc R.S.: Regulacja metabolizmu kostnego. Terapie innowacyjne w osteoporozie. *Pol. Arch. Med. Wew.*, 2010; 120 (Suppl. 1): 31-39
- [47] Lam J., Takeshita S., Barker J.E., Kanagawa O., Ross F.P., Teitelbaum S.L.: TNF- $\alpha$  induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J. Clin. Invest.*, 2000; 106: 1481-1488
- [48] Larsen A., Dale K., Eek M.: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol. Diagn.*, 1977; 18: 481-491
- [49] Li X., Yuan F.L., Lu W.G., Zhao Y.Q., Li C.W., Li J.P., Xu R.S.: The role of interleukin-17 in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 397: 131-135
- [50] Lodder M.C., de Jong Z., Kostense P.J., Molenaar E.T., Staal K., Voskuyl A.E., Hazes J.M., Dijkman B.A., Lems W.F.: Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004; 63: 1576-1580
- [51] Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F., Uhlig T., Orstavik R.E., Kostense P.J., Dijkman B.A., Kvien T.K., Woolf A.D., Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study: Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum.*, 2003; 49: 209-215
- [52] Macovei L., Ancuta C., Belibou C., Chiriac R.: Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.*, 2011; 115: 723-730
- [53] Marie P.J.: Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2008; 473: 98-105
- [54] Mazzantini M., Di Munno O., Incerti-Vecchi L., Pasero G.: Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000; 18: 327-331
- [55] Mazzantini M., Di Munno O., Sinigaglia L., Bianchi G., Rossini M., Mela Q., Del Puente A., Frediani B., Cantatore F., Adami S.: Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007; 25: 709-715
- [56] Minaur N.J., Kounali D., Vedi S., Compston J.E., Beresford J.N., Bhalala A.K.: Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. *In vivo* effects on bone mineral density. *Rheumatology*, 2002; 41: 741-749
- [57] Miranda-Carús M.E., Benito-Miguel M., Balsa A., Cobo-Ibáñez T., Pérez de Ayala C., Pascual-Salcedo D., Martín-Mola E.: Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 1151-1164
- [58] Natsui K., Tanaka K., Suda M., Yasoda A., Sakuma Y., Ozasa A., Ozaki S., Nakao K.: High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos. Int.*, 2006; 17: 105-108
- [59] Nemeth K., Schoppert M., Al-Fakhri N., Helas S., Jessberger R., Hofbauer L.C., Goettsch C.: The role of osteoclast-associated receptor in osteoimmunology. *J. Immunol.*, 2011; 186: 13-18

- [60] O'Brien C.A., Jia D., Plotkin L.I., Bellido T., Powers C.C., Stewart S.A., Manolagas S.C., Weinstein R.S.: Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*, 2004; 145: 1835-1841
- [61] Okamoto K., Takayanagi H.: Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: 219
- [62] Orita Y., Yamamoto H., Kohno N., Sugihara M., Honda H., Kawamata S., Mito S., Soe N.N., Yoshizumi M.: Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27: 2058-2064
- [63] Pawlak-Buś K., Leszczyński P.: Inhibitory Wnt/ $\beta$ -kateniny w terapii obniżonej masy kostnej – nowe perspektywy w leczeniu osteoporozy? *Endokrynol. Otyłość*, 2011; 7: 11-15
- [64] Przedlacki J.: Zasady postępowania diagnostyczno-leczniczego w osteoporozie u osób dorosłych Zakład Wydawniczo-Poligraficzny Jerzy Krawczyk, Warszawa 2010
- [65] Rell-Bakalarska M.: Przyczyny osteoporozy wtórnej. Choroby układu ruchu. W: Osteoporoza wtórna osób dorosłych, red.: Przedlacki J., Rell-Bakalarska M., Warszawa, 2007: 47-60
- [66] Roux C.: Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos. Int.*, 2011; 22: 421-433
- [67] Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.: Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010; 376: 1094-1108
- [68] Seriole B., Ferretti V., Sulli A., Caratto E., Fasciolo D., Cutolo M.: Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002; 966: 502-507
- [69] Smith J.B., Haynes M.K.: Rheumatoid arthritis - a molecular understanding. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 136: 908-922
- [70] Sobacchi C., Frattini A., Guerrini M.M., Abinun M., Pangrazio A., Susani L., Bredius R., Mancini G., Cant A., Bishop N., Grabowski P., Del Fattore A., Messina C., Errigo G., Coxon F.P. i wsp.: Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 960-962
- [71] Stava C.J., Jimenez C., Hu M.I., Vassilopoulou-Sellin R.: Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J. Cancer Surviv.*, 2009; 3: 75-88
- [72] Svensson B., Boonen A., Atbertsson K., van der Heijde D., Keller C., Hafström I.: Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 3360-3370
- [73] Tascioglu F., Oner C., Armagan O.: The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 2003; 23: 231-235
- [74] Teitelbaum S.L.: Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am. J. Pathol.*, 2007; 170: 427-435
- [75] Terpos E., Fragiadaki K., Konsta M., Bratengeier C., Papatheodorou A., Sfrikakis P.P.: Early effects of IL-6 receptor inhibition on bone homeostasis: a pilot study in women with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2011; 29: 921-925
- [76] Tourinho T.F., Stein A., Castro J.A., Brenol J.C.: Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 1020-1025
- [77] van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W., Leufkens H.G., Cooper C.: Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54: 3104-3112
- [78] Veldhuis J.D.: Pathophysiology of suppressed reproductive axes in men and women receiving exogenous glucocorticoids and/or exhibiting endogenous hypercortisolism. *Osteoporos. Int.*, 1999; 9: S3
- [79] Vis M., Havaardsholm E.A., Haugeberg G., Uhlig T., Voskuyl A.E., van de Stadt R.J., Dijkman B.A., Woolf A.D., Kvien T.K., Lems W.F.: Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NF $\kappa$ B ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006; 65: 1495-1499
- [80] Voorzanger-Rousselot N., Ben-Tabassi N.C., Garnerio P.: Opposite relationship between circulating Dkk-1 and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 1513-1514
- [81] Wada C., Kataoka M., Seto H., Hayashi N., Kido J., Shinohara Y., Nagata T.: High-turnover osteoporosis is induced by cyclosporin A in rats. *J. Bone Miner. Metab.*, 2006; 24: 199-205
- [82] Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F.P., Teitelbaum S.L.: IL-1 mediates INF-induced osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 282-290
- [83] Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M., Manolagas S.C.: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J. Clin. Invest.*, 1998; 102: 274-282
- [84] Welsing P.M., Landewé R.B., van Riel P.L., Boers M., van Gestel A.M., van der Linden S., Swinkels H.L., van der Heijde D.M.: The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 2082-2093
- [85] Wijbrandts C.A., Klaasen R., Dijkgraaf M.G., Gerlag D.M., van Eck-Smit B.L., Tak P.P.: Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 373-376
- [86] Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T., Fries J.F., Bloch D.A., Williams C.A., Spitz P.W., Haga M., Kleinheksel S.M., Cathey M.A.: The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1994; 37: 481-494
- [87] Wróbel T., Mazur G., Lindner K., Ziółkowska J.: IL-17 as a mediator of inflammation and angiogenesis. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005; 14: 555-558
- [88] Zdzisińska B., Kandefer-Szerszeń M.: Rola RANK/RANKL i OPG w szpiczaku plazmocytowym. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 471-482

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.