

Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом

Таскина Е.А., Алексеева Л.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute
of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Contact: Elena Taskina; braell@mail.ru

Поступила 28.04.14

Данный обзор посвящен рассмотрению факторов риска (ФР) развития остеопороза (ОП) у больных ревматоидным артритом (РА) — как связанных с основным заболеванием, так и не связанных. Предполагается, что наиболее значимыми предикторами снижения минеральной плотности кости являются тяжелое течение РА, выраженная функциональная недостаточность по HAQ, терапия глюкокортикоидами, пожилой возраст, недостаточная масса тела или низкий индекс массы тела, наличие менопаузы. Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований, результаты по ФР ОП остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; остеопороз; факторы риска.

Для ссылки: Таскина ЕА, Алексеева ЛИ. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):562–571.

RISK FACTORS FOR OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Taskina E.A., Alekseeva L.I.

The present review is devoted to the risk factors of osteoporosis progression in patients with rheumatoid arthritis (RA), both relevant and irrelevant to the main disease. It is assumed that the most important predictors of the bone mineral density decrease is severe course of RA, significant functional disability (according to HAQ), glucocorticoid therapy, elderly age, low body mass index and menopause. However, despite the vast amount of studies, results on the risk factors of osteoporosis remain ambiguous and require further investigation.

Key words: rheumatoid arthritis; osteoporosis; risk factors.

Reference: Taskina EA, Alekseeva LI. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):562–571.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-562-571>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим артритом и частым поражением внутренних органов [1]. РА является одним из наиболее распространенных среди воспалительных ревматических заболеваний, и его частота в общей популяции составляет 1% [2–5], а у людей старше 65 лет достигает 3% [6].

Несмотря на значительный прогресс в лечении РА, продолжительность жизни больных существенно ниже, чем в популяции. Это объясняется не только течением самого заболевания, но и его сочетанием с сердечно-сосудистой патологией, развитием серьезных инфекций, амилоидоза и вторичного остеопороза (ОП) [7–11].

Следует подчеркнуть, что локальный ОП представляет собой хорошо известное раннее проявление РА [12–16]. Околосуставной ОП развивается до образования костных эрозий и является одним из диагностических признаков РА. Кроме околосуставного ОП, уже в первые годы от начала РА происходит генерализованная потеря костной массы [12, 16–19]. Доказано, что ежегодная потеря минеральной плотности кости (МПК) у больных РА более выражена по сравнению с популяционными данными. Например, в Роттердамском исследовании [20], включавшем 4333 человека (без РА) в возрасте старше 55 лет, было выявлено снижение МПК через 2 года с момента на-

чала исследования на 0,4% у мужчин и на 0,6% у женщин. У больных с ранней стадией РА в той же возрастной группе, согласно исследованию BeSt, МПК в шейке бедра уменьшалась на 1,4 и 1,5% соответственно уже через год после начала исследования, несмотря на то что все пациенты получали базисную терапию. В предыдущих исследованиях ежегодное снижение МПК колебалось от 0,3 до 2,4% в поясничном отделе позвоночника и от 0,1 до 4,3% в шейке бедренной кости [12, 22–26].

При РА во всех возрастных группах больных наблюдается увеличение частоты ОП. По данным разных исследований, она варьирует от 4 до 56% [7, 27–48]. Расхождение данных по частоте ОП отчасти объясняется различной методологией исследований, количеством больных, включенных в исследование, этнической принадлежностью пациентов и гетерогенностью РА.

Факторы риска (ФР) развития ОП при РА изучены недостаточно. Условно их можно разделить на две большие группы: не зависящие от основного заболевания и связанные с ним. К ФР, связанным с РА, относятся: хроническое воспаление (приводящее к активации клеточного иммунитета и повышенной продукции провоспалительных цитокинов); снижение функциональной активности больных; активность и длительность РА; деструктивные изменения в суставах; негативное влияние на обмен костной

ткани ряда лекарственных препаратов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК). К ФР развития ОП, не зависящим от РА, относятся: женский пол, возраст старше 65 лет, низкая МПК, индекс массы тела (ИМТ) $<20 \text{ кг/м}^2$ и/или масса тела $<57 \text{ кг}$, предшествующие переломы, склонность к падениям, семейный анамнез ОП, курение, гипогонадизм, злоупотребление алкоголем, недостаточное потребление кальция с пищей, дефицит витамина D, низкий уровень физической активности. Абсолютный и относительный вклад каждого из этих факторов в развитие ОП при РА точно не установлен. Предполагается, что наиболее важными из них являются [31] тяжелое течение РА, терапия ГК, иммобилизация, пожилой возраст, пониженная масса тела или низкий ИМТ. Сочетание у одного пациента нескольких ФР развития ОП имеет кумулятивный эффект, при увеличении их числа риск развития ОП возрастает.

Факторы риска развития остеопороза, связанные с ревматоидным артритом

Большинство авторов выделяют в качестве значимого предиктора развития ОП или снижения МПК у больных РА функциональную недостаточность (ФН), оцениваемую по HAQ [27, 29, 37, 41, 43, 49, 50]. Так, в масштабном исследовании CORONA [50], включавшем 8419 женщин с РА, была выявлена значимая обратная взаимосвязь между значениями модифицированного HAQ (MHAQ) [51] и Т-критерием в поясничном отделе позвоночника и бедре в целом. Авторами был сделан вывод о том, что на снижение МПК у женщин с РА наибольшее влияние оказывают высокие значения MHAQ и менопаузальный статус. L. Sinigaglia и соавт. [29], наблюдавшие 925 больных РА, чаще выявляли ОП у пациентов, имеющих более выраженную ФН по HAQ. Логистический анализ подтвердил, что HAQ является независимым предиктором развития ОП. Т.К. Kvein и соавт. [27] тоже отметили, что высокие значения MHAQ ($\geq 1,5$) независимо ассоциируются с низкими значениями МПК (Т-критерий меньше -1) в шейке бедренной кости и бедре в целом. G. Naugeberg и соавт. [7] сообщают, что высокий MHAQ является предиктором снижения МПК в проксимальном отделе бедра ($p=0,002$) и шейке бедра ($p=0,008$), но не в позвоночнике ($p=0,24$). Схожие результаты были получены в более поздней работе S. Sugiguchi и соавт. [52], наблюдавших 105 женщин с низкой активностью РА.

Вместе с тем имеются и противоположные данные. Так, при двухгодичном проспективном наблюдении 366 больных со средней длительностью РА $13,1 \pm 9,6$ года норвежские авторы [24] не обнаружили связи между MHAQ и снижением МПК в позвоночнике, бедре в целом и в шейке бедра. Аналогичные результаты представлены и в ряде других работ [34, 36, 38, 39, 45, 48, 53, 54]. При исследовании больных с ранним РА М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] тоже не подтвердили связи HAQ со снижением МПК как в бедре целом, так и в позвоночнике. Противоречивые результаты о взаимосвязи ФН и снижения МПК диктуют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса.

Одним из неоднозначных факторов, влияющих на МПК, является **длительность РА**. Например, в исследовании L. Sinigaglia и соавт. [29] были выявлены различия между женщинами с ОП и без ОП по длительности РА ($p<0,02$). Однако по данным логистического анализа на

развитие ОП влияли только возраст, менопауза, ФН по HAQ и прием ГК. D. Solomon и соавт. [45] обнаружили корреляцию между МПК в проксимальном отделе бедра и длительностью РА при обследовании 163 женщин в возрасте постменопаузы. Как и в предыдущей работе, многофакторный анализ показал, что на МПК бедра в целом оказывали влияние только возраст и ИМТ. Схожие результаты были выявлены в ранее опубликованной работе Н. Kröger и соавт. [55]. Эти данные подтверждаются результатами целого ряда работ, где тоже не было получено доказательств влияния длительности РА на риск развития ОП и/или снижения МПК [7, 34, 36, 38, 48, 49, 54, 56, 57]. Напротив, у больных с ранней стадией РА в исследовании М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] по мере увеличения длительности болезни возрастал риск развития ОП и снижения МПК в проксимальном отделе бедра. Достоверные различия между группами с ОП и без него по длительности РА показали К.С. Sarkis и соавт. [53]. Так, длительность РА у больных с ОП составила $10,2 \pm 5,5$ года, а без ОП — $5,1 \pm 4,5$ года ($p=0,03$). Аналогичные данные приводятся и в других работах [32, 44, 53, 58]. Возможно, противоречия представленных данных объясняются тем, что увеличение длительности РА ассоциируется с уменьшением МПК и развитием ОП опосредованно, и главную роль здесь могут играть возраст, ФН и длительный прием ГК, что тоже требует дальнейших исследований.

Немаловажным фактором, ассоциирующимся со снижением МПК, являются **деструктивные изменения в кистях и стопах**. Известно, что через 3–5 лет от начала РА эрозии выявляются у 30–50% больных [3, 59]. Предполагают, что развитие эрозий и ОП при РА — проявления одного патогенетического механизма [60], где ключевую роль играет дисбаланс между процессами костной резорбции и костеобразования. Подтверждением этого служат работы, выявляющие связь между рентгенологическими изменениями (в том числе по индексу Ларсена) в кистях, дистальных отделах стоп и снижением МПК/развитием ОП [32–34, 36, 49, 52, 61, 62]. Лишь в единичных исследованиях [39, 63] не доказана ассоциация между счетом Ларсена и МПК.

Имеется незначительное количество работ, изучавших взаимосвязь МПК с **индексом Шарпа**. В проспективном исследовании VeSt [21], включавшем 342 больных РА с ранней стадией, было выявлено, что суммарный счет Шарпа независимо связан с потерей МПК как в проксимальном отделе бедра, так и в позвоночнике. В более поздней работе, выполненной этим же коллективом авторов [64], была подтверждена связь между увеличением количества эрозий (по методу Шарпа) в течение года и снижением МПК в бедре в целом, но не в позвоночнике. В недавно опубликованном двухгодичном исследовании М.С. van der Goes и соавт. [65], включавшем 236 больных с ранней стадией РА, напротив, была продемонстрирована негативная ассоциация суммарного счета Шарпа с МПК позвоночника ($p=0,03$).

Существует ряд работ, подвергающих сомнению взаимосвязь счета рентгенологических изменений по Шарпу с риском развития ОП. Так, D.H. Solomon и соавт. [45] обнаружили корреляцию между числом эрозий по Шарпу и МПК в проксимальном отделе бедра. Однако при поправке на другие факторы (возраст больного, ИМТ) эта связь утратила свою силу. М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42]

тоже не выявили влияния суммарного счета Шарпа на снижение МПК в позвоночнике и бедре в целом. Возможно, такие результаты связаны с незначительной длительностью РА (в среднем 6 мес) у больных, включенных в исследование. У пациентов с большей длительностью РА была продемонстрирована достоверная взаимосвязь между МПК и индексом Шарпа [21].

Имеются данные о том, что наличие у больных **ревматоидного фактора (РФ)** ассоциируется с уменьшением МПК. Так, D.H. Solomon и соавт. [45] у 97 РФ-позитивных женщин выявили более низкие значения МПК в проксимальном отделе бедра, чем у 57 серонегативных больных.

В исследовании по изучению ФР, способствующих уменьшению МПК при РА, включавшем 394 пациента, G. Naugeberg и соавт. [7] в многофакторном регрессионном анализе подтвердили взаимосвязь между позитивностью по РФ и снижением МПК в шейке бедра ($p=0,026$). A. Savickiene и A. Baranauskaite [32], E.A. Aguilar-Chavez и соавт. [56] тоже отметили корреляцию между МПК бедра в целом и РФ. Напротив, в работах M.C. van der Goes и соавт. [65], M. Güler-Yüksel и соавт. [42] была продемонстрирована негативная связь РФ с МПК позвоночника, но не с МПК проксимального отдела бедра.

Существуют также работы, в которых не было выявлено взаимосвязи между РФ и МПК [21, 34, 36, 44, 49, 64]. Противоречивые результаты могут объясняться различной давностью заболевания и различными схемами проводимой терапии. В большей части работ, где не было выявлено ассоциации между РФ и МПК, принимали участие больные с ранней стадией РА.

Некоторые авторы среди ФР развития ОП при РА отмечают и активность по **DAS28**. В частности, С. Book и соавт. [43] в двухлетнем проспективном исследовании показали, что высокая активность по DAS28 является независимым предиктором снижения МПК в поясничном отделе позвоночника у больных с ранним РА. В исследовании принимали участие 97 женщин, средний возраст которых составил 58 лет. Схожие данные были получены в работе M.C. van der Goes и соавт. [65]. В двухгодичном рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 236 больных с ранней стадией РА, они продемонстрировали, что высокие значения DAS28 являются независимой переменной, негативно влияющей на МПК как в бедре, так и в позвоночнике. С.А. Wijbrandts и соавт. [44] установили отрицательную корреляцию (средней силы) между DAS28 и МПК в шейке бедренной кости и позвоночнике у больных, длительно страдающих РА. В рандомизированном исследовании В. Tengstrand и соавт. [66] выявлена ассоциация между снижением МПК в области больших вертелов и высокими значениями DAS28.

Однако многие авторы не подтверждают взаимосвязи между DAS28 и развитием вторичного ОП [27, 34–36, 42, 45, 48, 49, 57, 61]. Неоднозначные результаты, полученные в исследованиях, могут быть связаны с разными методологическими подходами и принципами формирования групп больных.

Таким образом, вопрос о взаимосвязи активности РА и ОП требует дальнейшего изучения в крупных контролируемых проспективных рандомизированных исследованиях. Кроме того, во многих работах для оценки ак-

тивности использовался не сам индекс DAS, а его составляющие, такие как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ), число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС).

По данным, полученным в исследованиях Н. Kaz Kaz и соавт. [38], Т.К. Kvein и соавт. [27], больные РА с ОП имели более высокие значения СОЭ, чем без ОП. В работе мексиканских ученых [56] с участием 130 женщин в постменопаузе, 40–75 лет (средний возраст 52 года), с длительностью РА 1–40 лет (средняя длительность 8 лет) была выявлена корреляция между СОЭ и МПК позвоночника и проксимального отдела бедра. Многофакторный регрессионный анализ подтвердил влияние СОЭ на МПК позвоночника. G.S. Nabib и S. Naj [67] тоже установили взаимосвязь между МПК в шейке бедренной кости и СОЭ у больных с недавно возникшим РА. Литовские ученые [32] выявили ассоциацию между МПК проксимального отдела бедра и СОЭ. В работе Т.Ф. Tourinho и соавт. [62] принимали участие 78 женщин с сохраненным менструальным циклом (средний возраст $35,5 \pm 6,7$ года, средняя длительность РА $48,0 \pm 51,0$ мес). У них отмечалась обратная корреляция МПК в области шейки бедра и больших трохантеров с СОЭ. Однако в целом ряде исследований [24, 34–36, 39, 49, 68] было зафиксировано отсутствие ассоциации СОЭ с МПК.

При изучении взаимосвязи между МПК и уровнем СРБ, ЧБС, ЧПС были получены противоречивые результаты. В ряде работ [32, 44, 49, 67, 69] была обнаружена связь этих факторов и МПК. Например, Т.К. Kvein и соавт. [27], которые обследовали 394 больных РА, выявили статистически значимые различия уровней СРБ при наличии и отсутствии ОП в шейке бедра и в проксимальном отделе бедра. Однако в работах других авторов [34, 38, 45, 54] эти данные не нашли подтверждения.

Роль ГК в развитии ОП подтверждена в большинстве крупных исследований [7, 24, 27, 29, 34, 37, 70]. Работа Т.К. Kvein и соавт. [27] показала, что риск развития ОП при РА повышается у больных, принимающих ГК, в 2,91 раза для позвоночника, в 2,71 раза для проксимального отдела бедра и в 3,05 раза для шейки бедренной кости. В данном исследовании участвовали 394 женщины, средний возраст которых составил $54,8 \pm 11,6$ года. G. Naugeberg и соавт. [24] сообщили, что текущий прием ГК увеличивает риск возникновения ОП в позвоночнике и бедре в целом, но не в шейке бедра. P. Oelzner и соавт. [70] установили, что суммарная доза ГК является независимым ФР развития ОП у мужчин и женщин постменопаузального возраста, но не у женщин с сохраненным менструальным циклом. Однако в целом ряде исследований не обнаружено влияния ГК на МПК [35, 36, 39, 40, 45, 48, 63, 71], в том числе у больных с ранним РА [21, 43, 53, 67]. А в недавно опубликованной работе С.А. Wijbrandts и соавт. [44] выявлено даже увеличение МПК при использовании низких доз ГК.

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения о влиянии ГК на МПК у больных РА. Существует предположение, что негативное влияние ГК на МПК связано с их суточной дозой и длительностью приема. Адекватная терапия низкими дозами ГК ассоциируется с менее выраженным снижением МПК, чем лечение высокими дозами, а у некоторых больных может обладать антиостеопоретическим действием [44], так как замедляет

развитие эрозивного процесса, снижает активность заболевания и улучшает функциональный статус. Несмотря на это большинство авторов считают, что не существует «безопасной» дозы ГК, поскольку увеличение риска переломов происходит даже при их назначении в минимальных дозах [11, 72, 73]. Это связано с тем, что ГК подавляют процессы костеобразования и увеличивают костную резорбцию.

Некоторые исследователи выделяют в качестве потенциального ФР, приводящего к снижению МПК или к ОП, **лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)**. Так, в последние десятилетия XX в. обсуждался вопрос о негативном влиянии метотрексата (МТ) на МПК, после того как в детской онкологии были описаны случаи стресс-переломов нижних конечностей, возникших на фоне приема МТ. Однако при изучении влияния МТ на костную ткань у больных РА не отмечалось отрицательного воздействия препарата на МПК [37, 74–78]. Длительность приема МТ в этих работах составляла от 1 года до 6 лет, средняя дозировка – 10 мг (от 7,5 до 20 мг).

Что касается влияния лефлуномида на МПК, то в исследованиях *in vitro* был выявлен его ингибирующий эффект на остеокластогенез [79, 80]. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса в крупных проспективных работах.

В 2007 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования М. Mazzantini и соавт. [41], в котором было показано, что у женщин с РА прием циклоспорина негативно влияет на МПК в шейке бедра ($p=0,04$). Кроме того, у больных, принимающих циклоспорин свыше 2 лет ($n=40$), ОП диагностировался достоверно чаще, чем при меньшей длительности лечения ($n=51$; 46,4 и 19,4%; $p=0,03$). При многофакторном анализе было подтверждено, что прием циклоспорина является независимым предиктором развития ОП в шейке бедренной кости, наряду с возрастом, ИМТ и высоким счетом HAQ. До сих пор не ясны патогенетические механизмы влияния циклоспорина на МПК как при ревматических заболеваниях, так и после трансплантации органов [81–83]. Существует мнение, что циклоспорин может увеличивать резорбцию кости посредством активации лиганда рецептора–активатора ядерного фактора κB (RANKL) и ингибирования синтеза остеопротегерина (ОПГ) [84].

В. Tengstrand и соавт. [85], которые обследовали 104 мужчин, страдающих РА, выявили прямую взаимосвязь между МПК и приемом сульфасалазина. В многофакторном анализе было подтверждено положительное влияние сульфасалазина на МПК в области трохантеров.

Как видно из представленного материала, данный вопрос недостаточно изучен в литературе, что требует дальнейших исследований.

Таким образом, среди факторов, оказывающих влияние на возникновение ОП при РА, следует отметить: выраженные функциональные нарушения (высокие значения HAQ), длительность и тяжесть РА (высокую активность и выраженные рентгенологические изменения суставов кистей и стоп), позитивность по РФ, длительный прием ГК в больших дозах. Однако до сих пор не установлено, какие из этих факторов являются наиболее значимыми при развитии ОП.

Роль традиционных факторов риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом

Возраст является одним из основных предикторов развития ОП. С возрастом, особенно после 65 лет, постепенно уменьшается МПК и увеличивается риск развития ОП. Показано, что снижение массы трабекулярной кости начинается уже с 20, а уменьшение массы кортикальной кости – после 30 лет. После наступления менопаузы резорбция костей начинает усиливаться, в результате чего губчатые кости могут терять более 5% своей массы, а вся костная масса может уменьшаться на 1–1,5% ежегодно, и данный процесс может длиться до 15–20 лет после наступления менопаузы. В 2000 г. G. Haugeberg и соавт. [7] подтвердили влияние возраста на частоту развития ОП у больных РА. Так, у женщин 20–39 лет ($n=56$) ОП в L_{I–IV} выявлялся только в 1,8% случаев, а в шейке бедренной кости не обнаружен; в возрасте же 60–70 лет ($n=162$) ОП в L_{I–IV} выявлен у 31,5% женщин и в шейке бедра – у 28,6% женщин.

Значение возраста как ФР развития ОП и/или снижения МПК у пациентов с РА подтверждено большинством ученых [7, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 40, 53, 54, 56, 65, 70]. Т.К. Kvein и соавт. [27] выявили, что возраст старше 60 лет имел наибольшее значение в возникновении ОП. Работа М. Mobini и соавт. [48] показала, что возраст старше 50 лет более чем в 4 раза увеличивает риск развития ОП и является одним из основных предикторов развития ОП при РА.

Некоторые авторы [33, 44] выявили ассоциацию возраста со снижением МПК в шейке бедренной кости, но не в поясничном отделе позвоночника. Другие [55], наоборот, установили взаимосвязь между возрастом и уменьшением МПК позвоночника. Существуют единичные работы, не подтвердившие взаимосвязь между снижением МПК и возрастом [24].

Неоднозначные данные получены по влиянию пола на МПК при РА. Учитывая, что развитие первичного ОП у мужчин происходит намного реже, чем у женщин, следовало бы ожидать подобной картины и у больных РА. Однако в ряде исследований показано, что женский пол не является ФР развития ОП при РА и частота ОП одинаково высока у мужчин и у женщин [86, 87]. Р. Oelzner и соавт. [70] изучали влияние пола и менопаузы на развитие ОП у больных РА. В исследовании приняли участие 108 мужчин (средний возраст 57,4±11,8 года) и 443 женщины, 100 из них – с сохраненным менструальным циклом (средний возраст 40,0±9,9 года) и 343 – в постменопаузе (средний возраст 64,0±8,4 года). ОП достоверно чаще выявлялся в группе постменопаузальных женщин (55,7%) и в группе мужчин (50,5%), у пациенток с сохраненным менструальным циклом ОП был диагностирован только в 18% случаев ($p<0,001$). В работе G. Haugeberg и соавт. [89] у 94 мужчин с РА уменьшение МПК на одно стандартное отклонение (SD) по Z-критерию в поясничном отделе позвоночника, в шейке бедра и бедре в целом наблюдалось достоверно чаще, чем в популяции мужчин идентичного возраста без РА. J.M. Nolla и соавт. [90], которые обследовали 187 испанских мужчин (из них 156 – старше 50 лет) с РА, выявили у них более низкую частоту ОП, чем у женщин соответствующего возраста.

М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] обследовали 381 больного с ранней стадией РА (из них 109 мужчин). ОП в по-

ясничном отделе позвоночника был диагностирован у 9,3% мужчин и 8,9% женщин, в проксимальном отделе бедра — у 3,3 и 4,3% соответственно. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что мужской пол способствует снижению МПК в поясничном отделе позвоночника. У женщин определяющим фактором, влияющим на развитие ОП, был не пол, а постменопаузальный статус.

G. Naugeberg и соавт. [24] в двухлетнем проспективном исследовании не выявили влияния пола на МПК.

Еще одним из значимых ФР развития ОП при РА является **наличие менопаузы**, которая ассоциируется со снижением уровня эстрогенов. При дефиците эстрогенов происходит увеличение резорбции костной ткани за счет снижения ее чувствительности к витамину D₃; повышения чувствительности к резорбтивному влиянию паратгормона; уменьшения синтеза кальцитонина; ингибирования всасывания кальция в кишечнике и повышения его экскреции; увеличения выработки провоспалительных цитокинов и факторов роста (фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1 и 6, простагландина E₂, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, RANKL), которые способствуют увеличению активности остеокластов. Кроме того, подавляется синтез ОПГ и трансформирующего фактора роста β, в результате чего усиливаются остеокластогенез и апоптоз остеобластов. Соответственно вследствие гипоэстрогемии повышенная костная резорбция, не компенсируемая адекватным костеобразованием, становится причиной необратимой потери кости. Имеются работы, в которых показано, что женщины с РА в постменопаузе, получавшие заместительную гормональную терапию препаратами эстрогенов, были подвержены меньшему риску развития ОП и остеопоретических переломов [91].

Роль менопаузы в развитии ОП и/или снижении МПК у больных РА подтверждена в большинстве исследований [32, 37, 50, 54, 68]. По данным L. Sinigaglia и соавт. [29], менопауза является одним из наиболее важных ФР развития ОП у женщин с РА. Как упоминалось выше, в исследовании M.C. Güler-Yüksel и соавт. [42] вероятность развития ОП в поясничном отделе позвоночника была выше у женщин в менопаузе. Однако не было выявлено связи менопаузы с развитием ОП и снижением МПК в проксимальном отделе бедренной кости.

M.C. Lodder и соавт. [36] выявили корреляцию между длительностью менопаузы и снижением МПК в бедре и позвоночнике. По данным H. Kröger и соавт. [55], длительность менопаузы негативно влияла только на МПК позвоночника, но не на шейку бедра.

M. Mobini и соавт. [48] не нашли ассоциации МПК с возрастом наступления менархе, менопаузы у больных РА. Оказалось, что женщины с ОП (n=39) и без ОП (n=82) не различались по возрасту наступления менархе и менопаузы. В то же время авторы продемонстрировали, что хирургическая менопауза влияла на развитие ОП в проксимальном отделе бедренной кости (p=0,04), но не в поясничном отделе позвоночника.

Большинство авторов считают низкие ИМТ [27–29, 33, 34, 36, 37, 41, 42, 45, 53–56, 70] и массу тела [7, 33, 53, 55, 62, 65] предикторами развития ОП или снижения МПК у больных РА. Точные механизмы, лежащие в основе благоприятного воздействия жировой ткани на МПК, досто-

верно неизвестны. Одни авторы утверждают, что жировая ткань — депо стероидных гормонов и способна самостоятельно синтезировать эстрогены за счет превращения андростендиола в эстрон (путем ароматизации) [92–95], уменьшая, таким образом, выработку провоспалительных цитокинов и факторов роста. Другие считают, что более высокая масса тела оказывает механическую нагрузку на кость, тем самым способствуя остеобластогенезу [93, 96]. Протективный эффект жировой массы на МПК связывают также с продукцией адипокинов [97–100], в первую очередь лептина. Исследования *in vitro* показали, что лептин блокирует остеокластогенез [101] и усиливает остеобластогенез [102, 103].

Поскольку ИМТ тесно коррелирует с МПК, люди с низкой массой тела наиболее подвержены риску развития ОП. Подтверждением этому служит работа T.K. Kvein и соавт. [27], в которой продемонстрированы достоверные различия ИМТ у больных РА с ОП и без ОП. При проведении логистического регрессионного анализа было выявлено, что у женщин с низким ИМТ увеличен шанс развития ОП в проксимальном отделе и в шейке бедренной кости, а также в поясничном отделе позвоночника. D. Solomon и соавт. [45] обнаружили взаимосвязь между низким ИМТ и МПК в бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника. При этом ИМТ был единственным фактором, ассоциирующимся с МПК в поясничном отделе позвоночника. Роль ИМТ в снижении МПК подтверждена авторами и при проведении многофакторного анализа. В данной работе приняли участие 163 женщины, имеющие менопаузу, в возрасте 62,4±9,0 года, страдающие РА в среднем 13,7±10,9 года.

В недавно опубликованной работе M. Mobini и соавт. [48], включавшей 121 женщину в возрасте 45–75 лет, тоже были выявлены достоверные различия по ИМТ между группами с ОП и без него. Для больных РА с ОП ИМТ составил 28,0±7,2 и 30,9±4,3 кг/м² для пациенток без ОП (p=0,01), причем у пациенток, имеющих ИМТ ниже 25 кг/м², риск развития ОП был почти в 4 раза выше, чем при более высоких значениях этого показателя.

Существуют также работы, не подтверждающие связи ИМТ со снижением МПК или развитием ОП [24, 32]. Так, G. Naugeberg и соавт. [24] обследовали 366 больных (298 женщин и 68 мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 55,9±11,1 года) с длительным анамнезом РА (средняя длительность РА 13,1±9,6 года). Среднее значение ИМТ составило 24,2±4,0 кг/м². При проведении регрессионного анализа было выявлено, что ИМТ не влиял на МПК в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и в шейке бедра.

Известно, что МПК у курильщиков в 1,5–2 раза ниже, чем у некурящих людей [104]. **Курение** отнесено к ФР развития и прогрессирования как ОП, так и РА [105–110]. До сих пор не ясно, как именно курение влияет на МПК: либо оно оказывает непосредственное прямое токсическое действие [111, 112], либо опосредованное через гормональную систему регулирования [113], либо воздействие оказывает совокупность этих факторов. На сегодняшний день доказано, что табачный дым обладает антиэстрогеновым эффектом [114] и способствует уменьшению всасывания кальция в кишечнике [115–118]. Кроме того, недавно выяснилось, что сам по себе никотин, входящий в состав табачного дыма [119],

способствует снижению пролиферации остеобластов, тем самым вызывая снижение МПК.

В литературе представлены противоречивые данные о взаимосвязи между курением и МПК у больных РА. М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42] выявили ассоциации между курением и уменьшением МПК, а также развитием ОП как в периферическом, так и в осевом скелете. Противоположные результаты были получены в исследовании OSTRAL [34], в котором принимали участие 150 женщин, преимущественно постменопаузального возраста. При многофакторном анализе у них не выявлено взаимосвязи между курением и снижением МПК. Подобные результаты получены и в работах других ученых [32, 36, 49, 54]. Таким образом, вопрос о влиянии курения на развитие ОП у больных РА остается спорным и требует дальнейшего изучения.

Еще одним из обсуждаемых ФР развития ОП у больных РА является **наследственность**. Значимую роль семейного анамнеза ОП в снижении МПК у больных РА показало исследование М.С. Güler-Yüksel и соавт. [42], которое продемонстрировало увеличение риска снижения МПК у пациентов с РА, имеющих хотя бы одного родителя с диагностированным ОП. Однако на риск развития ОП, по результатам тех же исследователей, отягощенная наследственность не оказывала влияния. Аналогичный результат получили и другие авторы [32, 45].

ОП и РА являются классическими многофакторными заболеваниями, **генетические** составляющие которых формируются за счет взаимодействия многих генов. Одним из генов, детерминирующих развитие ОП у пациентов с РА, является ген аполипопротеина Е (АроЕ), а именно аллель Е4 (АроЕ4), который влияет на транспорт витамина К. У людей с аллелем АроЕ4 происходит более быстрое разрушение витамина К в печени. Витамин К необходим для карбоксилирования остеокальцина. Недокарбоксилированный остеокальцин утрачивает способность связывать кальций, что приводит к снижению МПК. В недавно проведенной работе S.I. Lee и соавт. [120], включавшей 110 женщин в постменопаузе, было показано статистически значимое снижение МПК в поясничном отделе позвоночника и в области больших вертелов у женщин с РА, имеющих аллель АроЕ4.

Протективный эффект **физической нагрузки** на МПК давно известен и в настоящее время объясняется подавлением системы RANKL/ОПГ и снижением активности остеокластов. Подтверждением этого служат результаты исследований [35, 53, 62, 68], изучавших влияние физической активности на МПК у больных РА и выявивших прямую взаимосвязь между данными показателями. Так, в двухлетнем многоцентровом рандомизированном проспективном контролируемом исследовании 281 больного обоего пола в возрасте 45–62 лет, S. de Jong и соавт. [35] продемонстрировали позитивное влияние физической нагрузки на МПК. Авторами был апробирован комплекс физических упражнений и игр, нацеленных на увеличение мышечной массы, силы и улучшение функционального статуса пациентов, страдающих РА. Увеличение мышечной силы ассоциировалось с увеличением МПК в проксимальном отделе бедра.

Ряд авторов считают **предшествующие переломы** в анамнезе ФР развития ОП у больных РА. Так, Т.К. Kvein и соавт. [27] у женщин с РА и ОП чаще выявляли периферические переломы в анамнезе, чем в группе пациенток

без ОП ($p < 0,007$). При логистическом регрессионном анализе отношение шансов возникновения ОП в шейке бедренной кости увеличивалось почти в 4 раза у пациенток, имеющих внепозвоночные переломы в анамнезе. Не было подтверждено влияние данного показателя на развитие ОП других локализаций. В исследовании A. Savickiene и A. Baranaukaite [32], в котором принимали участие 188 больных обоего пола, имеющиеся случаи переломов не оказывали влияния на риск развития ОП. D. Solomon и соавт. [45] не выявили различий МПК у больных РА с переломами в анамнезе и без них.

В исследованиях, анализирующих связь между таким традиционным фактором риска развития ОП, как **дефицит витамина D**, и МПК у больных РА, тоже получены противоречивые данные. В работе китайских ученых [121] выявлена положительная корреляция между уровнем витамина D и МПК у 110 больных РА. D. Solomon и соавт. [45] тоже показали слабую корреляцию между уровнем витамина D в крови и МПК проксимального отдела бедренной кости. При проведении более детального анализа данная связь утратила свою силу. Исследователи не нашли никаких существенных различий МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости у больных с уровнем витамина D > 20 нг/дл и < 20 нг/дл. Данные выводы согласуются с результатами ряда работ, где тоже не было выявлено влияния дефицита витамина D и недостаточного употребления кальция на МПК у больных РА [35, 53].

В исследовании CORRONA [50], в котором участвовало 8419 женщин с РА, авторы среди прочих возможных ФР развития ОП изучали влияние семейного статуса и образования на МПК. Было показано, что у женщин, находящихся в браке и имеющих образование, значения МПК были достоверно выше, чем у одиноких и без образования.

Упомянутые выше исследования показали, что ОП при РА возникает вследствие взаимодействия совокупности факторов. Вероятно, пожилой возраст, низкий ИМТ и менопауза являются весомыми ФР, хотя роль других традиционных факторов тоже нельзя отрицать. Полученные противоречивые результаты исследований требуют дальнейшего, более детального, углубленного, комплексного изучения.

Заключение. Анализ данных литературы показывает большие колебания частоты ОП при РА. Кроме того, получены неоднозначные данные, касающиеся ФР при РА, как традиционных, так и связанных с самим заболеванием. До сих пор точно неизвестно, какие из этих факторов являются основными предикторами развития ОП при РА. В представленных работах не проведена комплексная оценка всех возможных ФР. В связи с этим представляется необходимым изучение частоты ОП у женщин с РА и определение вклада перечисленных ФР в развитие ОП в многоцентровом исследовании.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова ВА, Сигидин ЯА. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. Москва: Медицина; 1985;47–58, 146–58. [Nasonova VA, Sigidin YaA. *Patogeneticheskaya terapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Pathogenetic therapy of rheumatic diseases]. Moscow: *Meditsina*; 1985;47–58, 146–58.]
2. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л Насонова, В.А Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
3. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Amer*.2001;27:269–81.
4. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1079–84. DOI: 10.1136/ard.2003.019877.
5. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(3):265–72. DOI: 10.1186/ar578.
6. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):917–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10897>.
7. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):522–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C522::AID-ANR7%3E3.0.CO;2-Y).
8. Гукасян ДА, Насонов ЕЛ, Балабанова РМ, Смирнов АВ. Минеральная плотность костной ткани у больных ревматоидным артритом. *Клиническая медицина*. 2001;(12):68–70. [Gukasyan DA, Nasonov EL, Balabanova RM, Smirnov AV. The mineral density of a bone tissue at patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya meditsina*. 2001;(12):68–70. (In Russ.)]
9. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА, Насонова ВА. Проблема остеопороза в ревматологии. Москва: Стин; 1997. 429 с. [Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA. *Problema osteoporozu v revmatologii* [Osteoporosis problem in rheumatology]. Moscow: Stin; 1997. 429 p.]
10. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):177–82. DOI: 10.1136/ard.2003.005850.
11. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):420–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.4.420>.
12. Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:23–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91049-9.
13. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*.1977;36(1):71–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.36.1.71>.
14. Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K, et al. Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1985;28:25–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780280105>.
15. Kroger H, Arnala I, Rehnberg V, et al. Histomorphometry of periarticular bone in rheumatoid arthritis. *Ann Chir Gynaecol*. 1994;83:56–62.
16. Sambrook PN, Ansell BM, Foster S, et al. Bone turnover in early rheumatoid arthritis. 2. Longitudinal bone density studies. *Ann Rheum Dis*. 1985;44(9):580–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.44.9.580>.
17. Deodar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.309>.
18. Westhovens R, Dequeker J. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Z Rheumatol*. 2000;59(1):33–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s003930070036>.
19. Green MJ, Deodhar AA. Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15:105–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/berh.2000.0129>.
20. Burger H, de Laet CE, van Daele PL, et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:871–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009541>.
21. Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:823–8. DOI: 10.1136/ard.2007.073817.
22. Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683–90.
23. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, et al. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994;33:541–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.6.541>.
24. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1720–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10408>.
25. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, Waal Malefijt MC, et al. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1254–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G).
26. Aman S, Hakala M, Silvennoinen J, et al. Low incidence of osteoporosis in a Two Year Follow-up of Early Community Based Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1998;27:188–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/030097498440796>.
27. Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:805–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.59.10.805>.
28. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:110–5. DOI: 10.1136/ard.59.2.110.
29. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(11):2582–9.
30. Nolla JM, Fiter J, Gomez-Vaquero C, et al. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:799–801. DOI: 10.1136/ard.60.8.799.
31. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1085–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.12.1085>.
32. Savickiene A, Baranaukaite A. Changes in bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(2):190–6.

33. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:617–23. DOI: 10.1136/ard.62.7.617.
34. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF, et al. 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(2):209–15. DOI: 10.1002/art.10996.
35. De Jong Z, Munneke M, Lems WF, et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1066–76. DOI: 10.1002/art.20117.
36. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1576–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.016253>.
37. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2004;31(7):1305–9.
38. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(10):1267–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh304>.
39. Hä mä lä inen H, Kautiainen H, Kaarela K, Kotaniemi A. The development of bone mineral density and the occurrence of osteoporosis from 15 to 20 years of disease onset in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(2):193–8.
40. Silva RG, Pippa MG, Zerbini CA. Evaluation of body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(2):135–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302007000200018>.
41. Mazzantini M, Di Munno O, Sinigaglia L, et al. Effect of cyclosporine A on bone density in female rheumatoid arthritis patients: results from a multicenter, cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5):709–15.
42. Gü ler-Yü ksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1508–12. DOI: 10.1136/ard.2007.070839.
43. Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(4):248–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740801998747>.
44. Wijnbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):373–6. DOI: 10.1136/ard.2008.091611.
45. Solomon DH, Finkelstein JS, Shadick N, et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1624–31. DOI: 10.1002/art.24551.
46. Heberlein I, Demary W, Bloching H, et al. Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study). *Z Rheumatol.* 2011;70(9):793–8, 800–2. DOI: 10.1007/s00393-011-0872-9.
47. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):581–7. DOI:10.1007/s00198-011-1584-3.
48. Mobini M, Kashi Z, Ghabadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med.* 2012;3(3):447–50.
49. Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, et al. Mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:87–94. DOI: 10.4137/CMAMD.S7773.
50. Coulson KA, Reed G, Gilliam BE, et al. Factors influencing fracture risk, T score, and management of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) registry. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(4):155–60. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181a5679d.
51. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum.* 1983;26:1346–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780261107>.
52. Sugiguchi S, Goto H, Inaba M, Nishizawa Y. Preferential reduction of bone mineral density at the femur reflects impairment of physical activity in patients with low-activity rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2010;20(1):69–73. DOI: 10.1007/s10165-009-0242-5.
53. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, et al. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):216–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000400007>.
54. Curtis JR, Arora T, Donaldson M, et al. Skeletal health among african americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1379–86. DOI: 10.1002/art.24841.
55. Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis—a population based study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(1):18–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.1.18>.
56. Aguilar-Chavez EA, Gamez-Nava JI, Lopez-Olivo MA, et al. Circulating leptin and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(3):512–6. DOI: 10.3899/jrheum.080196.
57. Keller C, Hafström I, Svensson B; BARFOT study group. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):213–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/030097401316909558>.
58. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002;21(2):150–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-002-8274-7>.
59. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903–11. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06075-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06075-5).
60. Sambrook PN. The skeleton in rheumatoid arthritis: common mechanisms for bone erosion and osteoporosis? *J Rheumatol.* 2000;27:2541–2.
61. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafström I; BARFOT Study Group. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2590–6.
62. Tourinho TF, Stein A, Castro JA, Brenol JC. Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women. *J Rheumatol.* 2005;32:1020–5.
63. Hä mä lä inen H, Kaarela K, Kröger H, et al. Changes in bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis during a two-year follow-up. *Joint Bone Spine.* 2007;74:482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.01.021>.
64. Gü ler-Yü ksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:330–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.086348>.
65. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is

- applied? *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1429–36. DOI: 10.1007/s00198-012-2073-z.
66. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafström I. Randomized withdrawal of long-term prednisolone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(5):351–8. DOI: 10.1080/03009740701394021.
 67. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2005;24:129–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-004-0989-1>.
 68. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, et al. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1254–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6%3C1254::AID-ART216%3E3.0.CO;2-G).
 69. Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(6):683–90.
 70. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(11):1143–50. DOI: 10.1007/s00296-008-0576-x.
 71. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):1–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00006>.
 72. Michel BA, Bloch DA, Fries JF. Predictors of fracture in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:804–8.
 73. Nampai A, Hashimoto J. Clinical features of fracture with glucocorticoid induced osteoporosis and rheumatoid arthritis. *Clin Calcium.* 2006;16(11):1866–70.
 74. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:741–9. DOI: 10.1093/rheumatology/41.7.741.
 75. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(8):1489–94.
 76. Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, et al. Effects of long-term administration of methotrexate on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue.* 1999;64(2):100–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002239900585>.
 77. Mazzantini M, Di Munno O, Inceri-Vecchi L, Pasero G. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(3):327–31.
 78. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001;28(11):2395–9.
 79. Urushibara M, Takayana H, Koga T, et al. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):794–804. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20206>.
 80. Kobayashi Y, Ueyama S, Arai Y, et al. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(4):318–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-003-0489-4>.
 81. 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(2):137–44.
 82. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2456–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1978>.
 83. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation.* 2005;79(6):629–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000149698.79739.EF>.
 84. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, et al. Effects of immunosuppressants on the receptor activator of NF-kappaB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280(1):334–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.4130>.
 85. Tengstrand B, Hafström I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2299–305.
 86. Garton MJ, Reid DM. Bone mineral density of the hip and of the anteroposterior and lateral dimensions of the spine in men with rheumatoid arthritis: effects of low-dose corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 1993;36:222–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780360213>.
 87. Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, et al. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22(8):1455–60.
 88. Stafford L, Bleasel J, Giles A, Handelsman D. Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(12):2786–90.
 89. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2776–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200012\)43:12%3C2776::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-N](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200012)43:12%3C2776::AID-ANR18%3E3.0.CO;2-N).
 90. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1472–5.
 91. Hooyman J, Melton L, Nelson A, et al. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum.* 1984;27:1353–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780271205>.
 92. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone.* 2002;31:547–55. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00864-5](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00864-5).
 93. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:683–6.
 94. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, et al. Difference in the effect of adiposity on bone density between pre- and postmenopausal women. *Maturitas.* 2000;34:261–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122\(99\)00114-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122(99)00114-0).
 95. Filip R, Raszewski G. Bone mineral density and bone turnover in relation to serum leptin, alpha-ketoglutarate and sex steroids in overweight and obese postmenopausal women. *Clinical Endocrinol (Oxford).* 2009;70:214–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03313.x>.
 96. Kim KC, Shin DH, Lee SY, et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med J.* 2010;51(6):857–63. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.6.857.
 97. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002;175(2):405–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1750405>.
 98. Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1648–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.060707>.

99. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, et al. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005;309(1):99–109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.05.021>.
100. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept*. 2000;92:73–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00152-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00152-X).
101. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res*. 2002;17(2):200–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.200>.
102. Iwamoto I, Fujino T, Douchi T. The leptin receptor in human osteoblasts and the direct effect of leptin on bone metabolism. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19:97–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590412331284389>.
103. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem*. 2002;85(4):825–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.10156>.
104. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) №71. Management of osteoporosis: a national clinical guideline. June 2003. Available from: www.sign.ac.uk
105. Krishnan E. Smoking, gender and rheumatoid arthritis-epidemiological clues to etiology. Results from the behavioral risk factor surveillance system. *Joint Bone Spine*. 2003;70(6):496–502. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X\(03\)00141-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1297-319X(03)00141-6).
106. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(3):265–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar578>.
107. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.9.835>.
108. Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(6):731–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh161>.
109. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum*. 1997;40(11):1955–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780401106>.
110. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):70–81. DOI: [10.1136/ard.2008.096487](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.096487).
111. Eadington DW, Patrick AW, Frier BM. Association between connective tissue changes and smoking habit in type 2 diabetes and in non-diabetic humans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;11(2):121–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227\(91\)90101-I](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8227(91)90101-I).
112. Matthey DL, Hutchinson D, Dawes PT, et al. Smoking and disease severity in rheumatoid arthritis: association with polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):640–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10174>.
113. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):502–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90420-C](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)90420-C).
114. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, et al. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med*. 1986;315(21):1305–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198611203152101>.
115. Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*. 2001;68(5):259–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02390832>.
116. Kirschbaum C, Wust S, Strasburger CJ. «Normal» cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci*. 1992;50(6):435–42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90378-3](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(92)90378-3).
117. Need AG, Kemp A, Giles N, et al. Relationships between intestinal calcium absorption, serum vitamin D metabolites and smoking in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13(1):83–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s198-002-8342-9>.
118. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th ed, July 2006.
119. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus*. 2006;15(11):737–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306069344>.
120. Lee S, Lee SY, Yoo WH. Association of apolipoprotein E polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(8):1067–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh675>.
121. Chen J, Liu W, Lin Q, et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jan;17(1):66–70. DOI: [10.1111/1756-185X.12160](http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12160).