

Osteoporosis y artritis. Las amistades peligrosas

Joan M. Nolla

Servicio de Reumatología. IDIBELL-Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Introducción

En los últimos años ha aumentado considerablemente el interés por los procesos comórbidos que presentan los pacientes afectados de una artropatía inflamatoria, una vez se ha constatado el notable impacto de las neoplasias, las infecciones, la enfermedad ulcerosa péptica, la arteriosclerosis y la osteoporosis en la salud de estos pacientes^{1,2}.

En las artropatías inflamatorias concurren diversas circunstancias que favorecen la aparición de osteoporosis (tabla 1). Sin duda, el abordaje de la etiopatogenia de la pérdida ósea que presentan los pacientes con una artritis crónica debe realizarse desde una óptica multifactorial. Además de considerar el papel de los factores intrínsecos al individuo (edad, sexo y base genética, entre otros), se debe tener en cuenta que habitualmente en un mismo enfermo concurren varios factores extrínsecos que causan pérdida ósea. En este sentido conviene enfatizar que los términos osteoporosis en las artropatías inflamatorias y osteoporosis inducida por glucocorticoides no son términos sinónimos.

Se está avanzando a un ritmo vertiginoso en el conocimiento de la relación entre inflamación y pérdida ósea³ y en el análisis de la magnitud del problema de la osteoporosis en los reumatismos inflamatorios más habituales en práctica clínica⁴.

Artritis reumatoide

Es la enfermedad de la que se dispone de más información. Está perfectamente establecido que los pacientes con artritis reumatoide (AR) presentan menor densidad mineral ósea (DMO) que la población general^{5,6} y mayor riesgo de fractura⁷. Los factores^{7,8} que parecen tener un mayor peso en el determinismo de la DMO y de las

fracturas son la edad, el índice de masa corporal, la actividad y la duración de la enfermedad, el estado funcional y el tratamiento con glucocorticoides.

Parece confirmarse la hipótesis⁹ de que los osteoclastos son las células que causan los tres tipos de lesiones óseas que acontecen en la AR: las erosiones, la pérdida yuxtarticular y la pérdida generalizada (osteoporosis). Esta circunstancia abre interesantísimas vías de investigación tanto en el ámbito de la etiopatogenia como de la terapéutica de la enfermedad reumatoide¹⁰.

Se sabe que la remodelación ósea está sometida a complejos factores reguladores¹¹, tanto locales (citocinas, factores de crecimiento y óxido nítrico, entre otros) como sistémicos (hormonas sexuales, vitamina D y paratirina, entre otros), que mantienen un equilibrio entre la destrucción y la formación de tejido. El efector final de la gran mayoría de los mecanismos reguladores es el sistema constituido por la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL)^{12,13}. La OPG es una glucoproteína producida por los osteoblastos y las células estromales cuya función principal es estimular la apoptosis de los osteoclastos y bloquear su formación y activación. El RANKL, producido también por los osteoblastos, tiene funciones antagónicas a las de la OPG, es decir, inhibe la apoptosis de los osteoclastos y estimula su formación y activación, al unirse a los preosteoclastos mediante un receptor denominado RANK.

El sistema RANK/RANKL/OPG constituye el componente fundamental para la regulación de la biología ósea tanto en las situaciones normales como en las enfermedades. La cantidad de RANKL respecto de la de OPG constituye el principal determinante de la actividad de los osteoclastos^{14,15}.

Al analizarse la interfaz entre el pannus y el hueso, en las zonas de erosión se observa la presencia de células multinucleadas que corresponden a osteoclastos⁴, en conjunción con fibroblastos y macrófagos, y se constata expresión de RANKL¹⁶. En modelos animales de AR se ha demostrado que los fibroblastos sinoviales expresan RANKL, que induciría la diferenciación de osteoclastos a partir de macrófagos¹⁷; en el tejido sinovial normal, por el contrario, no se ha evidenciado la expresión de RANKL^{3,18}. Por otro lado, cabe considerar que los linfocitos T activados tienen capacidad de expresar

Correspondencia: Dr. J.M. Nolla.
Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jm.nolla@csb.scs.es

TABLA 1. Principales circunstancias favorecedoras de la aparición de osteoporosis en las enfermedades reumáticas de naturaleza inflamatoria

Predominio femenino
Situación de inflamación mantenida
Alteraciones hormonales
Limitación funcional (inmovilización)
Hipovitaminosis D
Tratamiento con glucocorticoides

RANKL y, con ello, contribuir a la destrucción ósea^{19,20}.

Especialmente interesante resulta la observación²¹ de que, en pacientes con AR de inicio, el valor circulante basal de OPG:RANKL y el valor medio de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el primer año actúan como determinantes independientes de la aparición futura (5 años) de erosiones óseas; la progresión de la destrucción radiológica es mayor en los pacientes con valores altos de VSG y bajos de OPG:RANKL.

Así pues, la especial propensión de la sinovial inflamada en la AR a inducir resorción ósea probablemente esté relacionada con su capacidad de producir diversos factores que pueden inducir, de forma directa o indirecta, la activación y la diferenciación de los osteoclastos, como la interleucina (IL) 6, la IL-11, la IL-17 y, especialmente, la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el RANKL; la sinergia entre estos tres últimos factores resulta especialmente relevante^{22,23}.

Con los estudios longitudinales se ha puesto de manifiesto que la pérdida ósea sistémica acontece fundamentalmente en las fases iniciales de la enfermedad y que se relaciona estrechamente con los valores de los reactantes de fase aguda^{24,25}.

En la AR, además del fenómeno inflamatorio, se observan alteraciones hormonales^{26,27}, inmovilidad²⁸ y déficit de vitamina D²⁹; estos factores contribuyen, en mayor o menor medida, a la pérdida ósea.

El efecto nocivo de los glucocorticoides es incuestionable, especialmente si se administran en dosis medias o altas; no obstante, cabe contemplar también un potencial efecto beneficioso en tanto que su uso contribuye a disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad de base²⁴. En cuanto al metotrexato, parece que puede afirmarse que en dosis bajas no induce pérdida ósea adicional^{8,30,31}.

La prevalencia de la osteoporosis, definida a partir de criterios densitométricos, depende de las características de la población estudiada. En un estudio noruego de base poblacional⁶ en el que se evaluó a mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, la prevalencia de osteoporosis, definida por un *T-score* < -2,5 desviaciones es-

tándar (DE), fue del 16,8% en columna lumbar y del 14,7% en cuello femoral; en un estudio de nuestro grupo³² en el que se estudió a mujeres posmenopáusicas tratadas con dosis bajas de glucocorticoides, la prevalencia de osteoporosis fue del 38% en columna lumbar y del 34% en cuello femoral. En varones, la frecuencia de osteoporosis es mucho menor⁵; en un trabajo reciente de nuestro grupo se situó alrededor del 15%³³.

La prevalencia de las deformidades vertebrales en pacientes tratadas con glucocorticoides a dosis bajas³⁴ se acerca al 25% y la de las fracturas vertebrales clínicas, al 10%. En ocasiones, la fragilidad ósea se traduce en forma de fracturas de ramas isquiopúbicas y de tibia o peroné^{35,36}; en estos casos, el diagnóstico diferencial con un brote algíco de la enfermedad de base puede resultar difícil.

Cabe considerar que los pacientes con una AR avanzada³⁷ presentan alteraciones sinoviales y musculoligamentosas de las extremidades que determinan un aumento del riesgo de caída y una disfunción de los mecanismos protectores contra el impacto.

Los conocimientos actuales avalan que la abolición de la actividad inflamatoria resulta capital a la hora de abordar el problema de la osteoporosis en los pacientes afectados de AR. En este sentido, en estudios preliminares se ha puesto de manifiesto el efecto beneficioso en el hueso que se deriva de la utilización de las terapias biológicas³⁸⁻⁴⁰. Por otro lado parece interesante investigar el potencial de los bisfosfonatos de nueva generación y del denosumab como fármacos inhibidores de la aparición de erosiones^{3,41-43}.

Espondilitis anquilosante

Es un modelo clínico especialmente interesante a la hora de evaluar la relación entre inflamación y pérdida ósea, dado que habitualmente no se utilizan los glucocorticoides en el tratamiento del paciente.

Clásicamente se aceptaba que la aparición de una fractura constituía un evento excepcional; se asumía que los sindesmofitos actuaban como un factor protector. Actualmente está perfectamente establecido que los enfermos con espondilitis anquilosante presentan un riesgo de fractura vertebral aumentado, como consecuencia, especialmente, de la pérdida ósea en la columna lumbar⁴⁴. La prevalencia en estudios recientes se cifra en un 15%⁴⁵.

Las fracturas aparecen fundamentalmente en pacientes con una enfermedad de larga evolución, que suelen presentar sindesmofitos vertebrales. De hecho, la pérdida ósea es más intensa en los enfermos con sindesmofitos⁴⁶.

La osteopenia se relaciona con la actividad de la enfermedad^{47,48} y se observa ya en las fases iniciales del proceso⁴⁹. Se afectan ambos sexos y se ha evidenciado una

correlación entre la DMO y los valores de las hormonas sexuales^{50,51} y de la OPG⁵⁰.

Respecto a la artritis psoriásica apenas hay información en la literatura. La intensidad de la pérdida ósea parece ser menor que en la espondilitis anquilosante^{52,53}.

Lupus eritematoso sistémico

Las mujeres con lupus eritematoso sistémico presentan una DMO menor que la población general⁵⁴⁻⁵⁶ y un riesgo de fractura aumentado⁵⁷. En varones, estas circunstancias no están aclaradas⁵⁸.

La prevalencia de las fracturas vertebrales oscila entre un 10⁵⁹ y un 20%^{56,60}. Los factores que se ha invocado⁶¹ en la etiopatogenia de la pérdida ósea que se observa en el lupus eritematoso sistémico son el tratamiento glucocorticoideo, el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal, la actividad y la duración de la enfermedad y la hipovitaminosis D.

Especialmente relevante resulta que se haya demostrado⁶² que en mujeres jóvenes hay relación entre una DMO disminuida y un aumento del índice de placa arteriosclerótica en la arteria carótida; además, una DMO baja parece tener relación con la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias. Ello hace posible una línea de investigación especialmente interesante; dos de los más importantes procesos comórbidos que afectan a las pacientes con lupus eritematoso sistémico, la arteriosclerosis y la osteoporosis, podrían tener una etiopatogenia común, la inflamación mantenida.

Bibliografía

- Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum.* 2006;55:873-7.
- Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Romera M, Roig-Vilaseca D, Rozadilla A, Mateo L, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol.* 2001;28:2289-93.
- Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:1065-79.
- Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravalles EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev.* 2005;208:228-51.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequency and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:2776-84.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. 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;43:522-30.
- Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3104-12.
- Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al. Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:118-24.
- Hofbauer LC, Heufelder AE, Erben RG. Osteoprotegerin, RANK, and RANK ligand: the good, the bad, and the ugly in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:685-7.
- Neumann E, Gay S, Muller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2960-7.
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodelling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332:305-6.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan C, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2-12.
- Aubin JE, Bonny E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int.* 2000;11:905-13.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-42.
- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004; 292:490-5.
- Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1068-76.
- Wu Y, Liu J, Feng X, Yang P, Xu X, Hsu HC, et al. Synovial fibroblasts promote osteoclast formation by RANKL in a novel model of spontaneous erosive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3257-68.
- Gravalles EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum.* 2000;43:250-8.
- Miranda-Carus ME, Benito-Miguel M, Balsa A, Cobo-Ibanez T, Perez de Ayala C, Pascual-Salcedo D, et al. 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;54:1151-64.
- Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-27.
- Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:1772-7.
- Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest.* 2000; 106:1481-8.
- Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:282-90.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344:23-7.
- Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, De Waal Malefijt MC, Van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1254-60.
- Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. High serum prolactin levels in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:2077-82.
- Mateo L, Nolla JM, Bonnin MR, Navarro MA, Roig-Escofet D. Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:1455-60.
- Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. 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.
- Perez-Edo L, Diez-Perez A, Marinosa L, Valles A, Serrano S, Carbonell J. Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:285-90.
- Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:741-9.
- Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, 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;31:1305-9.
- Nolla JM, Fiter J, Gómez Vaquero C, Mateo L, Valverde J, Roig Escofet D. Estudio de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas con artritis reumatoide tratadas con dosis bajas de glucocorticoides. *Med Clin (Barc).* 2000;114:452-3.
- Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gómez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodríguez-Moreno J, et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol.* 2006; 33:1472-5.

34. De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1375-83.
35. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Blanco R, Rodriguez-Valverde V. Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28:413-20.
36. Peris P. Stress fractures in rheumatological practice: clinical significance and localizations. *Rheumatol Int*. 2002;22:77-9.
37. Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:515-22.
38. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1546-8.
39. Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:420-7.
40. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, Van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NF-kappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1495-9.
41. Herrak P, Gortz B, Hayer S, Redlich K, Reiter E, Gasser J, et al. Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2327-37.
42. Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlicht S, Martin TJ, Gillespie MT, et al. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2338-46.
43. Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:1041-50.
44. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:117-21.
45. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2006;33:1637-41.
46. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol*. 2005;32:1290-8.
47. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2319-24.
48. Borman P, Bodur H, Bingol N, Bingol S, Bostan EE. Bone mineral density and bone turnover markers in a group of male ankylosing spondylitis patients: Relationship to disease activity. *J Clin Rheumatol*. 2001;7:315-21.
49. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Campoy E, Roig-Escofet D. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2000;27:1028-31.
50. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004;31:2236-41.
51. Aydin T, Karacan I, Demir SE, Sahin Z. Bone loss in males with ankylosing spondylitis: its relation to sex hormone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:467-9.
52. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:138-43.
53. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1218-22.
54. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:274-6.
55. Pons F, Peris P, Guanabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol*. 1995;34:742-6.
56. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2044-50.
57. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*. 1999;42:882-90.
58. Formiga F, Nolla JM, Mitjavila F, Bonnin R, Navarro MA, Moga I. Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5:623-6.
59. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:111-3.
60. Borba VZ, Matos PG, Da Silva Viana PR, Fernandes A, Sato EI, Lazaretti-Castro M. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2005;14:529-33.
61. Lee C, Ramsey-Goldman R. Bone health and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7:482-9.
62. Ramsey-Goldman R, Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2338-41.