

Kostní hmota u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou

K. BRÁBNÍKOVÁ MAREŠOVÁ

Revmatologický ústav a Revmatologická klinika, 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Brábníková Marešová K.: **Kostní hmota u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou**

Postižení kostí u pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA), podobně jako dospělých s revmatoidní artritidou, se projevuje úbytkem kosti jednak lokálně v místě zánětem postiženého kloubu (kloubní eroze a juxtaartikulární osteopenie) a jednak celkovým úbytkem kostní hmoty (generalizovanou osteopenií či osteoporózou, resp. sníženou denzitou kostní hmoty). Narozdíl od dospělých pacientů se u dětí s JIA navíc může onemocnění komplikovat i postižením růstových chrupavek a celkovou či lokální růstovou retardací. Patofyziologie úbytku kostní hmoty je multifaktoriální, podobně jako u revmatoidní artritidy a zahrnuje zejména účinky prozánětlivých cytokinů a vliv glukokortikoidní terapie. Výsledky studií u pacientů s JIA svědčí pro nadměrnou aktivaci osteoklastogeneze a pro útlum novotvorby kosti. Na úbytku kostní hmoty se rovněž podílí snížená fyzická aktivita, svalová atrofie při vysoké aktivitě onemocnění a nuceném omezení pohybové aktivity, snížená sekrece sexagenů a nevhodná strava.

Klíčová slova: juvenilní idiopatická artritida, osteopenie/osteoporóza, zlomeniny, růstová retardace, remodelace kostí, glukokortikoidy

SUMMARY

Brábníková Marešová K.: **Bone mass in patients with juvenile idiopathic arthritis**

Bone disease in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), analogous to adults with rheumatoid arthritis, is associated with focal (joint erosion and juxta-articular osteopenia) and systemic bone loss (generalized osteopenia or reduction of bone mass density). Contrary to adult patients, in children with JIA, the disease can be complicated by growth cartilage involvement and systemic or local growth retardation. The pathophysiology of bone loss is multifactorial, similar to that in rheumatoid arthritis, and involves particularly the effects pro-inflammatory cytokines and glucocorticoid therapy. Research findings in patients with JIA indicate excessive activation of osteoclastogenesis and reduction of bone formation. Reduction of physical activity, muscle atrophy in the course of high disease activity and compulsory restriction in movements, decreased levels of sex hormones and dietary problems are also associated with bone loss.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis; osteopenia/osteoporosis; fractures; growth retardation; bone remodeling; glucocorticoids

Osteologický bulletin 2010; 15(1):18–25

Adresa: MUDr. Kristýna Brábníková Marešová, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: maresova.kristyna@seznam.cz

Došlo do redakce: 28. 12. 2009

Přijato k tisku: 10. 3. 2010

Úvod

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je autoimunitní chronické zánětlivé onemocnění kloubů začínající do 16 let věku. JIA je nejčastějším revmatickým systémovým onemocněním u dětí. V České republice je roční incidence JIA 13/100 000 a prevalence JIA 140/100 000 dětí do 16ti let věku [1]. Odpovídá to epidemiologickým datům v jiných průmyslově vyspělých zemích, kde je incidence JIA 5–18 a prevalence onemocnění 30–150/100 000 dětí do 16ti let věku.

Podle kritérií ILAR (International League of Associations for Rheumatology) je JIA dělena do 7 kategorií: systémové, polyartikulární séropozitivní, polyartikulární séronegativní, oligoartikulární, která má 2 subkategorie, oligoartritidu perzistující a rozšířenou, další formou je artritida spojená s entezopatií, psoriatická artritida a nediferencovaná artritida [2]. Do posléze uvedené kategorie se řadí pacienti, kteří nesplňují kritéria žádné kategorie či splňují kritéria 2 a více kategorií.

Růstová retardace

Významným rozdílem juvenilní idiopatické artritidy oproti revmatoidní artritidě je celková růstová retardace ne-

mocných dětí, zpomalení růstové rychlosti a nízká tělesná výška v dospělosti, rovněž také lokální retardace růstu v místech artritidou postižených kloubů [3,4].

Signifikantně malé postavy, za kterou je považována finální výška menší než –2 směrodatné odchylky, dosahuje asi 11 % všech pacientů s JIA, ovšem až 41 % dětí se systémovou formou nemoci [5]. Aktivní onemocnění je zodpovědné za přerušení lineárního růstu, ale během remise se růst může upravit. Záleží také na věku v době propuknutí choroby; čím dříve nastup onemocnění, tím je pravděpodobnost menšího vzrůstu vyšší. Příčiny retardace růstu u pacientů s JIA jsou multifaktoriální; za nejvýznamnější se považují chronický zánět a dlouhodobá léčba glukokortikoidy [3].

Za nejvýznamnější regulátory postnatálního růstu jsou považovány růstový hormon (GH) a insulin-like růstový faktor I (IGF-I). GH působí přímo na germinální zónu prekurzorů růstové chrupavky a stimuluje diferenciaci chondrocytů a amplifikuje lokální syntézu IGF-I, který poté indukuje klonální expanzi sloupců chondrocytů. U dětí s JIA a těžkou růstovou retardací byla popsána normální pulzatilní sekrece GH, ale nízké hladiny IGF-I, což by mohlo být

vysvětleno rezistencí na GH [5]. Růstová retardace způsobena chronickým zánětem a léčbou glukokortikoidy může být ovlivněna podáváním růstového hormonu. Benefit léčby těžké růstové retardace lidským rekombinantním růstovým hormonem u pacientů s JIA potvrdili Saha et al. [6] v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované průřezové studii u 25 prepubertálních dětí (18 dívek, 7 chlapců, průměrný věk 9,0 let) s těžkou růstovou retardací způsobenou základní chorobou. Pacienti léčení růstovým hormonem vykazovali již po šesti měsících léčby zrychlení růstu a výraznější nárůst tělesné výšky oproti placebové skupině.

Prozánětlivé cytokiny ovlivňují růst dítěte jednak svými systémovými účinky, jednak lokálními účinky na růstovou chrupavku dlouhých kostí [5]. Vysoké koncentrace IL-6, které jsou zodpovědné za celkovou růstovou retardaci, by mohly tuto retardaci způsobovat přímým působením (nikoli zprostředkovaně přes GH). Svědčí pro to experimentální nálezy, kdy na myších modelech byly v souvislosti s vysokými hladinami interleukinu 6 (IL-6) pozorovány nízké hladiny cirkulujícího IGF-I. Účinek IL-6 se proto vysvětluje zvýšenou degradací vazebného proteinu pro IGF-I (insulin-like růstový faktor I vázající protein 3, IGFBP-3) a tedy zvýšením clearance IGF-I a snížením jeho koncentrace v krvi. Interleukin 1 beta (IL-1 β) je také spojen se sníženou hladinou IGF-I. V růstových abnormalitách se také může uplatňovat apoptóza chondrocytů, indukovaná tumor necrosis faktorem alfa (TNF- α) prostřednictvím FADD (Fas asociovaná death doména) [5].

Důležitou roli v kontrole longitudinálního růstu konečně hrají pohlavní steroidy, které regulují procesy v růstové chrupavce. Estradiol zajišťuje kontrolu rychlého růstu růstové chrupavky a její fúzi jak u žen, tak u mužů. Estrogen je též obecně považován za specifický inhibitor zánětlivých procesů, není ovšem mnoho známo o tom, zda moduluje i přímé účinky prozánětlivých cytokinů na chondrocyty růstové chrupavky [5].

Snížené množství kostní hmoty a zvýšené riziko zlomenin

Během dětství a dospívání, kdy u zdravých osob je dosaženo maxima kostní hmoty, je při JIA nárůst kostní hmoty tlumen jednak samotným onemocněním a jednak léčbou glukokortikoidy [3,4] (tabulka 1). Nížší hodnoty dosaženého maxima kostní hmoty zvyšují riziko osteoporózy a zlomenin v pozdějším životě [7–9]. Osteopenie či osteoporóza se vyskytují u všech forem JIA, ale jsou typické zejména pro systémovou a polyartikulární formu onemocnění. Snížení kostní hmoty je pozitivně asociováno s vysokou aktivitou onemocnění a s počtem postižených kloubů u JIA pacientů [10–15], ale také se snížením novotvorby kosti [10,12]. Snížené hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) jsou u JIA pozorovány ve všech místech skeletu při JIA nejenom u dětí a dospívajících, ale také v dospělosti.

Pepmueller et al [10] vyšetřili 41 dětí s JIA a 62 zdravých kontrol a zjistili, že BMD korigované na věk, výšku, váhu a plochu kosti je sníženo v úsecích skeletu s převahou kortikální kosti (distální třetina radia, horní a dolní končetiny a celé tělo) [16,17]. Klinické známky aktivity onemocnění negativně korelovaly s množstvím kostní hmoty. Laboratorní markery aktivity onemocnění významně korelovaly se

snížením markerů kostní novotvorby (osteokalcinem OC, kostní alkalickou fosfatázou BAP), ale nikoli s markery kostní resorpce, i když byly rovněž sníženy [10]. Pro děti s oligoartikulární i polyartikulární formou byly laboratorní nálezy obdobné, avšak u dětí s polyartikulární formou bylo množství kostní hmoty nižší, než při jiných formách onemocnění [10,18], zejména u postpubertálních dívek [11,15]. Ke snížení kostního obrátu, k redukci akumulace kostní hmoty a celkové svalové hmoty dochází již časně na počátku onemocnění [15,18]. Lien et al. ve 2leté prospektivní kontrolované studii rovněž zjistili u 100 dětí s časnou JIA nižší nárůst BMC (bone mineral content, obsah kostního minerálu) celého těla, BMC distálního radia a svalové hmoty celého těla a vyšší nárůst tělesného tuku oproti zdravým dětem; na počátku měření mezi zdravými dětmi a pacienty s JIA nebyly v množství kostní hmoty rozdíly. U pacientů s JIA byly pozorovány nízké hodnoty celotělového BMC Z skóre u 24 % pacientů (u 16 % oligoartikulární a u 36 % polyartikulární formy) [18]. Nezávislémi prediktory změn celotělového BMC byla u pacientů s JIA kostní alkalická fosfatáza, C-terminální telopeptid kolagenu typu I (CTx) a nízká zátěžová fyzická aktivita.

U dospívajících s JIA, kteří onemocněli v batolecím věku (průměr počátku onemocnění 2,8 roku života, délka trvání onemocnění 14,2 roku), byly nízké (tzn. Z skóre nižší než –1 SD) hodnoty kostního minerálu: 41 % těchto pacientů mělo nízké celotělové BMC a 34 % mělo nízké celotělové BMD. Nález nízké BMD byl častější u adolescentů s časným nástupem JIA než u těch, kteří onemocněli později (pacienti s průměrem počátku onemocnění 10,3 roku života) [15]. Tato zjištění jsou v souladu s vysokou incidencí zlomenin u žen se systémovou formou JIA (Stillova nemoc) a počátkem onemocnění do 5ti let [8,15] (obr. 1). Nízké celotělové BMC bylo asociováno s aktivitou onemocnění, s délkou trvání aktivní choroby, váhou, výškou, věkem a markerem resorpce kosti (U-deoxypyridolinem). French et al. zjistili obdobnou prevalenci nízké BMD celého těla a distálního předloktí, avšak častěji zjišťovali nízké kostní hmoty v bederní páteři (28 %) a krčku femuru (32 %) [19].

Tabulka 1

Přehled rizikových faktorů nízké denzity kostní hmoty u JIA (Podle Cassidy, Petty: Textbook of pediatric rheumatology, 2005)

Rizikové faktory osteoporózy u pacientů s JIA

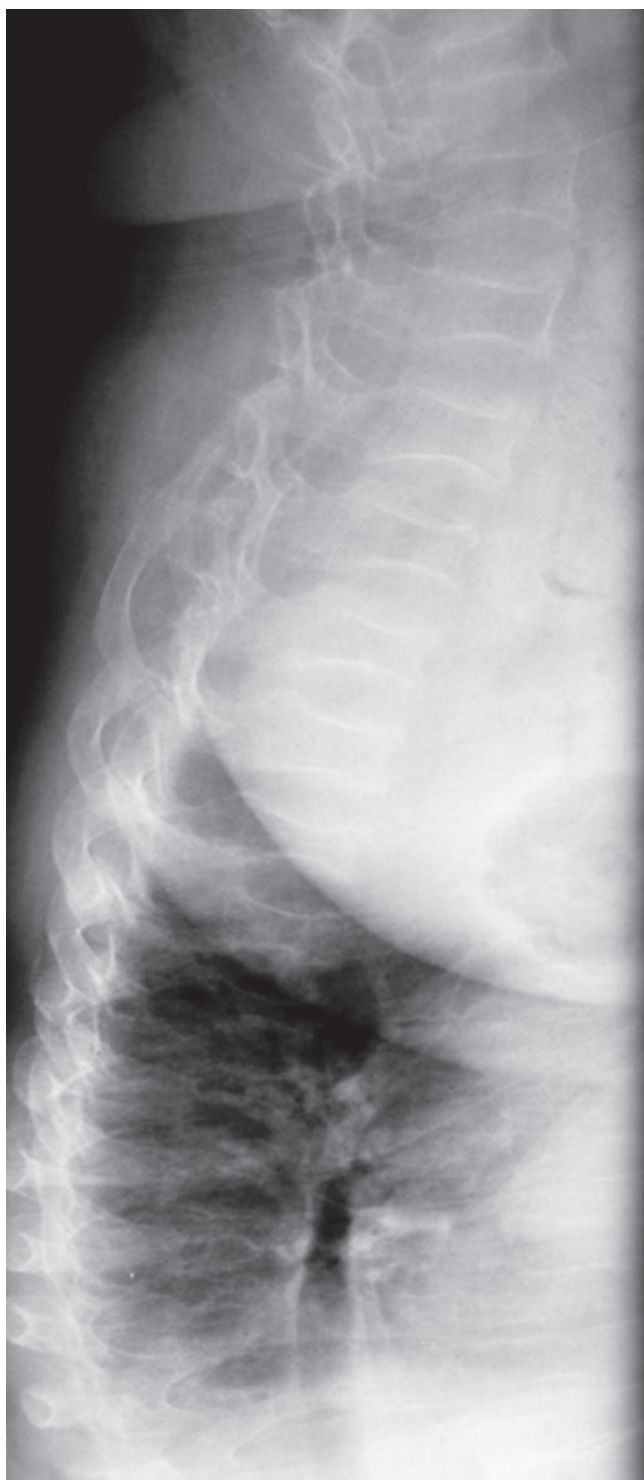
- Aktivní zánět
- Léčba glukokortikoidy
- Snížená mobilita
- Proteinová/kalorická malnutrice
- Nedostatečný přísun kalcia/vitamínu D
- Nedostatečná expozice slunečnímu záření
- Nízká výška a váha
- Opožděný nástup puberty

V jiné studii měli prepubertální chlapci i děvčata s JIA normální hodnoty BMD, avšak BMC bylo nižší o 6–10 % oproti zdravým dětem [17]. Vysoká aktivita onemocnění byla spojena s výrazně nízkými hodnotami BMD a osteokalcinu.

Snížení klinické aktivity základního onemocnění vedlo k nárůstu a i k normalizaci BMD doprovázené zvýšením osteokalcinu [12]. U postpubertálních dívek s JIA, které nikdy nebyly léčeny glukokortikoidy a které měly nižší aktivitu

Obr. 1

Rtg Th a LS páteře 22leté pacientky se systémovou formou JIA nemocné od 3let. Gracilní „rybí“ obratle, mnohočetné kompresivní fraktury. Na kaudálních žebrech jsou po obou stranách hrudníku svalky, st. p. starších traumatech při gracilním skeletu. Osteodenzitometrie DXA, GE Prodigy: BMD prox. femuru 0,453 g/cm², T skóre –4,5; BMD krčku femuru 0,536 g/cm², T skóre –4,2.



onemocnění, byly nízké hodnoty celotělového BMC zjištěny ve 30,6 %. V porovnání se zdravými kontrolami u nich byla celotělová BMC nižší v 4,5 % a BMD v bederní páteři v 6 %. Nezávislým prediktorem pro celotělové BMC zde byla svalová hmota [11]. Sníženou BMD celého těla a bederní páteře u postpubertálních dívek s JIA, u nichž na rozdíl od zdravých kontrol nedochází k pubertální akumulaci kostní hmoty, popsali také Hopp et al. [17]. Různé výsledky v uvedených studiích mohou být způsobeny odlišnými populacemi pacientů, odlišnými aktivitami onemocnění a délkou trvání onemocnění [15].

U dospělých pacientů s JIA byla v průřezové studii zjištěna nízká BMD v páteři a kyčli v 40–52 % [20]. Mladí dospělí v remisi mohou dosáhnout normálního maxima kostní hmoty. Mladí muži s anamnézou JIA v remisi dosahují stejných hodnot BMD na všech místech skeletu jako zdravá populace [16]. Ženy s JIA v remisi dosahovaly hodnot srovnatelných se zdravými pouze v bederní páteři a na předloktí. Pacienti (muži i ženy), kteří remise nedosáhli, měli v porovnání se zdravými nižší hodnoty BMD ve všech místech skeletu [16].

Zlomeniny a nízké množství svalové hmoty

Vysoké riziko zlomenin se prokazuje zejména u nemocných s erozivní artritidou, retardací růstu a vysokou kumulativní dávkou glukokortikoidů [3,4]. V sestavě 103 nemocných JIA utrpělo 23 % nejméně jednu zlomeninu a více než polovina těchto zlomenin byly zlomeniny obratle [20,21].

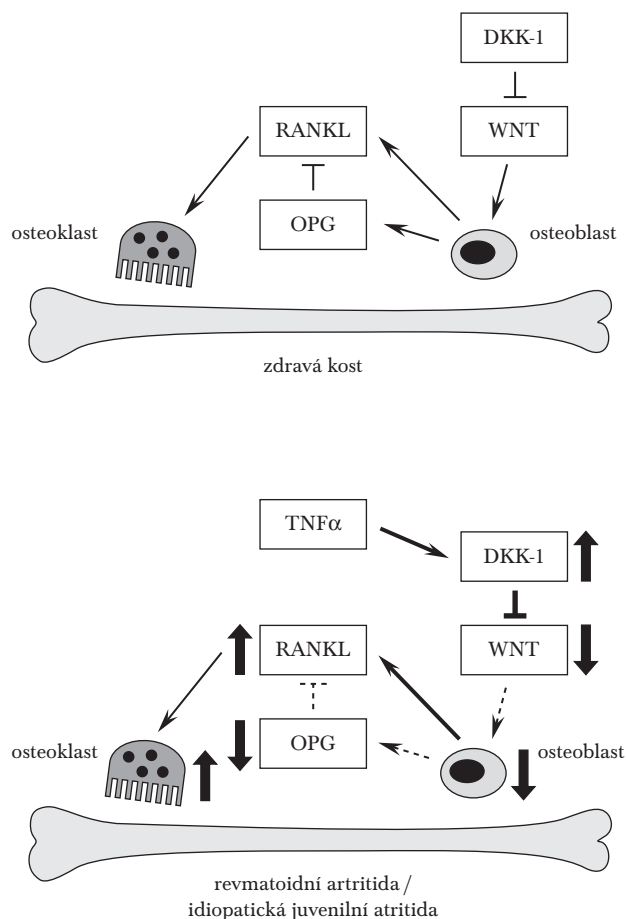
U pacientů s JIA je jednou z příčin nízkého množství svalové hmoty myopatie, způsobená autoimunitním zánětem. Prozánětlivé cytokiny, především $\text{TNF-}\alpha$ mohou stimulovat degradaci proteinů, inhibovat diferenciaci myocytů a působit na myocyt proapoptoticky [22,23]. Teorie zánětlivé myopatie u pacientů je potvrzena biptickým nálezem buněk zánětu ve svalch a expresí MHC II. třídy na svalových vláknech. V této práci nebyly nálezy svědčící pro hypotrofii či neuropatii, které jsou nalézány u pacientů s revmatoidní artritidou [24]. Další příčinou snížené svalové hmoty u pacientů s JIA je myopatie navozená glukokortikoidy [25]. Pacienti s JIA také bývají méně fyzicky aktivní než zdravá populace a jejich fyzická kondice je horší. To vše může být asociováno se zvýšeným rizikem zlomeniny. Naopak lehká fyzická aktivita má vliv protektivní na riziko zlomeniny předloktí či zápěstí [26].

U pacientů s JIA je důležitý vztah mezi rizikem zlomenin, densitou kostní hmoty a množstvím svalové hmoty. Svalová hmota silně koreluje s BMD v různých částech skeletu, a že stav skeletu dětí s JIA (stejně jako zdravých osob) významně závisí na svalové síle, která na skelet působí [10,22]. K redukci svalové hmoty celého těla a vyššímu nárůstu tělesného tuku dochází již časně na počátku onemocnění [18]. U pacientek s JIA, které nikdy nedostávaly glukokortikoidy, byly hodnoty celotělového BMC nižší o 4,5 % v porovnání se zdravými kontrolami a nezávislým prediktorem pro celotělové BMC byla svalová hmota [11]. V jiné studii u prepubertálních dětí s JIA, které nebyly nikdy léčeny glukokortikoidy, mělo téměř 30 % pacientů nízké celotělové BMD. Byli to pacienti s nižší svalovou hmotou celého těla, vyšším funkčním omezením, méně se účastnící organizovaných sportovních aktivit, s aktivním onemocněním a s polyarti-

kulárním postižením [14]. Zvýšení rizika zlomeniny distálního předloktí bylo ale také zjištěno u jinak zdravých dětí a dospívajících, kteří měli celotělově nízkou svalovou hmotu a zvýšené procento tukové hmoty [27]. Roth et al měřili pomocí periferní QCT (kvantitativní výpočetní tomografie) u 57 dětí s JIA BMD kortikální a trabekulární kosti předloktí a geometrii kosti a svalů [22]. Děti s JIA měly signifikantně sníženou plochu svalu na příčném průřezu (cross-sectional area, CSA). Toto snížení významně korelovalo se svalovou silou a abnormalitami v geometrii kosti a se signifikantním snížením tloušťky kortikální kosti. To může být

Obr. 2

Mechanismus destrukce kosti u revmatoidní artritidy prostřednictvím DKK-1. V normálním kloubu je vyvážený poměr kostní resorpce zajišťované osteoklasty a kostní novotvorby zajišťované osteoblasty. DKK-1 není produkován nadměrně a nezpůsobuje nadměrnou inhibici Wingless proteinů. Tvorba a funkce osteoklastů je kontrolována vyváženým množstvím RANKL a OPG. U revmatoidní artritidy $\text{TNF-}\alpha$ vyvolává zvýšenou expresi DKK-1 a následně pak snížení počtu a funkce osteoblastů a rovněž snížení exprese OPG, což vede k zesílení osteoklastogeneze a zvýšené resorpci kosti. (Podle Dkk-1: Upsetting the Balance in Rheumatoid Arthritis in R & D Systems Cytokine Bulletin Newsletter, Summer 2007)



spojeno se zvýšeným rizikem zlomeniny. Denzita trabekulární kosti byla snížena pouze u pacientů s polyartikulární formou nemoci a denzita kortikální kosti byla normální. Rovněž na tibii bylo měřením pQCT u pacientů s JIA zjištěno snížení svalové hmoty, BMD trabekulární kosti a tloušťky kortexu [28].

Markery kostní remodelace, osteoklastogeneze a osteoblastogeneze

Studie markerů kostní novotvorby a resorpce u JIA nejsou jednoznačné; některé studie zdůrazňují zvýšenou remodelaci (zvýšené hodnoty markerů resorpce i novotvorby) [11], jiné naopak snížení kostní novotvorby [10,12,29]. Snížení novotvorby kostní hmoty během pubertálního růstového spurtu brání dosažení maxima kostní hmoty a predisponuje tak ke zvýšenému riziku fraktur v dospělosti [7,8,10]. Snížení aktivity onemocnění je spojeno se zvýšením markerů kostní novotvorby [12].

U dětí s aktivní JIA, ale ještě před pubertou, byly zjištěny snížené koncentrace kostního isoenzymu sérové alkalické fosfatázy a osteokalcinu (markerů novotvorby kosti), osteoklastické tartarát rezistentní kyselý fosfatázy (TRAP) a snížení kalcie [10,29]. Tyto nálezy svědčí pro sníženou remodelaci kosti. S laboratorními parametry aktivity onemocnění koreloval pokles markerů novotvorby, ne však markerů resorpce [12]. Výraznější to bylo u dětí s polyartikulární formou JIA [10,29]. Pokud se aktivita onemocnění snížila, pak se zvyšovaly koncentrace S-osteokalcinu a také BMD [12]. Asociaci vysoké aktivity onemocnění JIA a snížení metabolismu kosti potvrzuje i další studie, kdy u pacientů s polyartikulární formou choroby, s vysokým stupněm kloubní destrukce a delším trváním choroby byly zjištěny snížené koncentrace markerů kostního obratu a snížená hodnota BMD [30].

U postpubertálních děvčat s JIA, nikdy neléčených glukokortikoidy, byl zjištěn nízký celotělový BMC, markery resorpce kosti (C terminální telopeptid kolagenu typu I S-ICTP a močový deoxypyridinolin U-DPyr) byly zvýšené, ale zvýšená byla také sérová koncentrace osteokalcinu – markeru remodelace kosti [11]. Nízký celotělový BMC a mírně zvýšené hodnoty markerů kostní remodelace (U-DPyr, S-BAP, S-OC a S-ICTP) u nemocných JIA po pubertě potvrdila i jiná studie [15]. Podobně jako u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou jsou tedy i po pubertě u pacientů s JIA prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1) produkován synoviální tkáň zodpovědný za zvýšení resorpce kosti [31]. Ve studii Pereira et al. [32] byly měřeny koncentrace S-osteokalcinu a kostní ALP, a vylučování hydroxyprolinu a DPyr v moči u pacientů s JIA a u zdravých kontrol ve věkově mladší skupině (dívky do 12ti let, chlapci do 14ti let) a u starších dospívajících dívek a chlapců. U mladších pacientů s JIA (dívek i chlapců) a zdravých v mladší skupině, byly hodnoty S-osteokalcinu a S-kostní ALP nižší u pacientů než v kontrolní skupině. Zdraví chlapci i děvčata ve starší skupině měli nižší hodnoty všech sledovaných biochemických markerů oproti mladším vrstevníkům. U dívek po růstovém spurtu byly zvýšené hodnoty močového hydroxyprolinu a DPyr [32]. Podle těchto výsledků je u pacientů s JIA novotvorba kosti utlumena od časného dětství

až do střední puberty a poté u dospívajících s JIA následuje zvýšená resorpce kosti.

Matrixové metaloproteinázy a jejich inhibitory u pacientů s JIA

U juvenilní idiopatické artritidy je autoimunitní zánět reprezentovaný buňkami zánětlivé synovie s produkcí prozánětlivých cytokinů, chemokinů a proteolytických enzymů zodpovědný za destrukci chrupavky a periartikulární erozi kosti [33]. Podílejí se na tom velkou měrou matrixové metaloproteinázy (MMPs) [34,35]. Schopnost MMP-2 štěpit kolagenní fibrily byla prokázána s použitím rekombinantního proteinu a po purifikaci enzymu v prostředí bez inhibitorů matrixových metaloproteináz (TIMPs) [36]. Ve skeletálním vývoji a remodelaci se pravděpodobně uplatňují také MMP-1, MMP-8, MMP-13 (kolagenázy-1, -2 a -3), MMP-9 a MMP-14 [35]. Tyto enzymy patří do rodiny zinkových peptidáz. Jak aktivita MMP-2, tak MMP-9 u pacientů s JIA roste během aktivity onemocnění a se zánětlivou aktivitou je asociována bez ohledu na věk a dobu trvání onemocnění, což podporuje možnou roli MMPs v erozi kloubních komponent již u časného onemocnění [37]. U pacientů s JIA byly prokázány také vysoké koncentrace MMP-3 v séru i synoviální tekutině [25,38,39] a vysoké koncentrace MMP-1 [38,39]. Poměr MMP1/TIMP1 a MMP3/TIMP1 je signifikantně vyšší u pacientů všech forem JIA v porovnání se zdravými kontrolami a dobře koreluje s aktivitou onemocnění a mohl by tak být užitečným biomarkerem pro sledování vývoje onemocnění v čase [38].

Systém RANKL/RANK/OPG jako ukazatel osteoklastogeneze u pacientů s JIA

RANK (receptor aktivující jaderný faktor NF- κ B) a jeho ligand (RANKL) mají zásadní význam pro osteoklastogenezi a pro funkci osteoklastů. RANKL patří do velké rodiny cytokinů TNFalfa. RANKL je produkován osteoblasty, T-lymfocyty a synoviálními fibroblasty mj. jako odpověď na působení prozánětlivých cytokinů [40–43]. RANKL existuje ve 2 formách – solubilní a membránově vázané a po vazbě na svůj receptor RANK je prostřednictvím signálních drah NF- κ B (nuclear factor kappa B) a JNK (Jun-kinases) [44] a spolu s M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) zodpovědný za diferenciaci osteoklastů [41,42,45,46] a inhibici apoptózy osteoklastů [45]. Osteoprotegerin (OPG) je solubilní falešný receptor pro RANKL, produkován osteoblasty a schopný se vázat na RANKL a zabránit jeho vazbě na RANK a následné aktivaci osteoklastogeneze [42,47]. Pokud je vysoký poměr RANKL/OPG, převažuje kostní resorpce nad novotvorbou [48].

U dospělých pacientů s revmatoidní artritidou jsou zvýšené hladiny RANKL prokazovány nejenom v synoviální tekutině, ale také v séru [49]. Výsledky měření RANKL a OPG v séru u pacientů s JIA však zatím nejsou jednoznačné. Masi et al. byl první, který se zabýval stanovením RANKL a OPG u dětí s JIA [50]. V jedné ze studií byly u 84 dětí s JIA koncentrace volného S-RANKL oproti zdravým dětem sníženy, naopak koncentrace OPG byla zvýšená. Tento výsledek byl výraznější u pacientů s polyartikulární formou než při oligoartikulární formě. Podobně tomu bylo

u dětí s radiografickými erozemi v porovnání s pacienty bez erozí. Poměr OPG/RANKL tedy byl u nemocných vyšší než u zdravých kontrol. Bylo to vysvětlováno jako možná kompenzatorní odpověď OPG na zvýšenou resorpci kosti a chrupavky během zánětu. Naopak zvýšení poměru RANKL/OPG získali ve studii s neléčenými dětmi s juvenilní dermatomyositidou Rouster-Stevens et al. a u nemocných s juvenilní idiopatickou artritidou Sarma et al. [38,51]. V posléze uvedené studii byla koncentrace S-OPG u pacientů s JIA vyšší než u zdravých osob, avšak tato kompenzatorní reakce OPG na zvýšenou koncentraci RANKL nebyla dostatečná (poměr RANKL/OPG byl zvýšen). Sérové koncentrace RANKL byly zvýšené u všech forem JIA, včetně entezopatické [38]. Podobné výsledky byly publikovány i u podskupiny 30 dívek s polyartikulární JIA, kde pacientky s aktivní chorobou a erozemi dosahovaly vyšších sérových koncentrací RANKL a nižšího poměru OPG/RANKL než u zdravé kontrolní skupiny [52]. Zvýšení poměru sRANKL/OPG je nacházeno i v synovii u pacientů s polyartikulární a entezopatickou formou JIA [34].

Signální dráha Wingless proteinů (Wnt)

Zdá se, že zánětlivý revmatický proces má na kostní systém různý vliv v závislosti na věku nemocných a na zralosti kostí [53]. U dospělých pacientů s revmatoidní artritidou je za snížení kostní hmoty zodpovědná prozánětlivými cytokiny zvýšená resorpce kosti, která je výsledkem jednak zvýšeného množství osteoklastů a jednak také sníženého množství kost tvořících osteoblastů. U dětí s JIA je kromě nálezů snížené i zvýšené resorpce kosti, mnoha autory uváděno snížení novotvorby kosti a utlumení kostní remodelace [18,32,53,54].

Pravděpodobným vysvětlením utlumené novotvorby kosti je inhibice tvorby a funkce osteoblastů. Za útlum osteoblastů jsou zodpovědné prozánětlivé cytokiny, především TNF α , které prostřednictvím indukce tvorby inhibitorů, zejména sclerostinu a Dickkopfu-1 (DKK-1), tlumí metabolickou dráhu Wnt proteinů, které jsou zodpovědné za diferenciaci osteoblastů [55–58] (obr. 2). Wnt proteiny jsou rozsáhlá rodina růstových faktorů, které se vyskytují od bezobratlých až po člověka; během vývoje organismu mají nejružnější role v řízení života buňky, od proliferace, migrace, řízení polarit až po buněčnou smrt; u dospělých mají Wnt proteiny funkci v homeostáze a bylo prokázáno, že nepříměná aktivace Wnt dráhy může vést ke kancerogenezi [59]. Wnt proteiny se váží k receptorům dvou odlišných receptorových skupin – skupiny Frizzled receptorů a skupiny LRP (LDL-receptor-related protein) – a Wnt signál může být intracelulárně převeden nejméně 3 různými signálními drahami, přičemž pro diferenciaci osteoblastů má největší význam Wnt β -cateninová dráha [59]. Diarra D. et al. [56] uvádějí, že inhibicí DKK-1 lze obrátit osteoreorpční vzorec myšího modelu revmatoidní artritidy do vzorce osteoartrózy se zvýšenou tvorbou kosti a osteofyty. Nedávno bylo zjištěno, že vyblokování DKK-1 stimuluje produkci OPG osteoblasty a nepřímo tak působí antireorpčně [56,59].

Důležitost Wnt proteinů potvrzuje i práce o polymorfismu pro Wnt-1 inducible signaling pathway protein 3 (WISP3) u pacientů s JIA, která zjistila v souvislosti s polymorfis-

mem 1. intronu WISP3 genu vyšší vnímavost k onemocnění (u homozygotů mutantní alely 2x zvýšené riziko náchylnosti k onemocnění JIA) [60].

Buněčné a molekulární mechanismy remodelace kosti u nemocných s JIA

Možné příčiny sníženého množství kostní hmoty u zánětlivých revmatických onemocnění stále nejsou zcela jasné. Remodelace kosti je zajišťována vyváženou spoluprací mezi proresorpčními osteoklasty, jejichž původ je odvozen od monocytové linie, a kost tvořícími osteoblasty, které jsou mezenchymálního původu [61,62]. Abnormality kostní remodelace jsou způsobeny nerovnováhou mezi působením osteoklastů a osteoblastů.

Vliv prozánětlivých cytokinů na kostní remodelaci

Prozánětlivé cytokiny, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) a interleukin-17 (IL-17) přítomné v artritickém kloubu mohou způsobovat nadměrnou osteoklastogenezi [40,53,63,64]. TNF je produkován různými zánětlivými buňkami, zejména T-lymfocyty a makrofágy [62], a výrazně zvyšuje kostní resorpci [65] a suprimuje osteoblastogenezi a osteoformační funkci osteoblastů [66–69]. IL-1 má rovněž účinky proresorpční: urychluje maturaci osteoklastů [70]. U pacientů s revmatoidní artritidou, léčba TNF- α blokátory prokazatelně redukuje kloubní eroze [40]. Klíčovou roli v patogenezi artritidy hraje i IL-17, který je produkován T-lymfocyty [53,71,72] a indukuje diferenciaci osteoklastů zvyšováním exprese RANKL a jeho receptoru, naopak tlumí expresi OPG v osteoblastech, což má za následek excesivní resorpci kosti [53,73–75].

Vliv léčby glukokortikoidy, DMARDs (chorobu modifikující antirevmatické léky) a biologické léčby (preparáty anti TNF α) na kostní hmotu

Základním patofyziologickým mechanismem působení glukokortikoidů na kostní remodelaci je útlum novotvorby, který je způsoben posunem diferenciace mezenchymálních buněk směrem od osteoblastů k adipocytům, zvýšením apoptózy osteoblastů a snížením jejich schopnosti syntetizovat kolagen typu I. Okamžitě po podání glukokortikoidů dochází k rychlé resorpci kosti vlivem zvýšené osteoklastogeneze a ke ztrátě kostní hmoty [76,77]. U dětí byla nalezena negativní korelace mezi kostní hmotou a kumulativní dávkou glukokortikoidů [76,77]. Během dětství a adolescence glukokortikoidy mohou poškozovat fyziologický proces akumulace kostní hmoty s deteriorací maxima kostní hmoty a následným zvýšeným rizikem zlomenin v pozdějším životě [76].

Metotrexát, nejčastěji užívaný DMARDs u dětí, může způsobovat osteopenii u dětských pacientů s malignitami, ovšem v nízkých dávkách užívaných v revmatologii nebyl jeho negativní účinek na kostní tkáň potvrzen [78,79].

Biologická léčba infliximabem a etanerceptem je u dětí s JIA spojena se snížením aktivity onemocnění [80–82]. U pacientů s JIA byl zjištěn i pozitivní vliv anti TNF- α preparátů na skelet. Simonini et al. jako první u dětí s JIA během 1leté léčby etanerceptem prokázali zvýšení množství kostní hmoty měřené ultrazvukem a stanovením tzv. BUA

(širokopásmový útlum ultrazvuku); snížení ztráty kostní hmoty bylo závislé na dobré odpovědi na léčbu snížením aktivity onemocnění [81] Etanercept také zlepšuje růst dětí s JIA, nezávisle na pubertálním růstovém spurtu [82].

Závěr

Včasná a účinná léčba JIA u dětí a dospívajících může zlepšit stav skeletu nebo zcela upravit množství kostní hmoty do referenčních hodnot. Někteří pacienti s JIA však přecházejí do období dospělosti s nepřiměřeně nízkou kostní hmotou. Pokud nedostanou biologickou terapii, musí být přetrvávající aktivita onemocnění tlumena glukokortikoidy a DMARDs. Protože tito pacienti už mají ukončený růst, je u nich vhodné nejenom utlumit osteoresorpci, ale také navodit novotvorbu kostní hmoty. Potřebné léčebné postupy se ověřují.

Práce byla podpořena grantem Grantové agentury Univerzity Karlovy v Praze GAUK č. 84208.

Práce byla rovněž podpořena Výzkumným záměrem MZd ČR 000 237280.

Dále děkuji paní MUDr. K. Jarošové, prof. MUDr. K. Pavelkovi, DrSc. a prof. MUDr. J. Štěpánovi, DrSc. za připomínky při přípravě článku.

Literatura

- Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002–2003. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):499–507.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390–392.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002;29(6):1296–1300.
- Wang SJ, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002;21(5):363–368.
- MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):11–19.
- Saha MT, Haapasari J, Hannula S, Sarna S, Lenko HL. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 2004;31(7):1413–1417.
- Varonos S, Ansell BM, Reeve J. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 1987;41(2):75–78.
- Badley BW, Ansell BM. Fractures in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1960;19:135–142.
- Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006;65(8):1074–1079.
- Peppmüller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):746–757.
- Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):531–540.
- Reed AM, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt 1):693–696.
- Reeve J, Loftus J, Hesp R, Ansell BM, Wright DJ, Woo PM. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *J Rheumatol* 1993;20(7):1189–1195.
- Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, Sierra RI, Wilmott RW, Campaigne BN et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(11):1967–1975.
- Lien G, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2214–2223.
- Haugen M, Lien G, Flato B, Kvammen J, Vinje O, Sorskaar D et al. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arthritis Rheum* 2000;43(7):1504–1510.
- Hopp R, Degan J, Gallagher JC, Cassidy JT. Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(8):1235–1239.
- Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):833–840.
- French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, O'Fallon WM, Khosla S et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002;29(5):1065–1070.
- Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):790–798.
- Murray K, Boyle RJ, Woo LP et al. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl):S119.
- Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1277–1285.
- Burnham JM, Shults J, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6(4):351–352.
- Lindehammar H, Lindvall B. Muscle involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(12):1546–1554.
- Gattorno M, Vignola S, Falcini F, Sabatini F, Buoncompagni A, Simonini G et al. Serum and synovial fluid concentrations of matrix metalloproteinases 3 and its tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J Rheumatol* 2002;29(4):826–831.
- Ma D, Jones G. Television, computer, and video viewing; physical activity; and upper limb fracture risk in children: a population-based case control study. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):1970–1977.
- Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001;139(4):509–515.
- Felin EM, Prahallad S, Askew EW, Moyer-Mileur LJ. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):984–994.
- Hillman L, Cassidy JT, Johnson L, Lee D, Allen SH. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1994;124(6):910–916.
- Gorska A, Urban M, Bartnicka M, Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis-preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil* 2008;10(1):54–62.
- Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 Suppl 2:ii11–6.
- Pereira RM, Falco V, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(2):251–255.
- Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(2):335–357.
- Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Synovial fluid RANKL and matrix metalloproteinase levels in enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29(8):907–911.
- Krane SM, Inada M. Matrix metalloproteinases and bone. *Bone* 2008;43(1):7–18.
- Aimes RT, Quigley JP. Matrix metalloproteinase-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4- and 1/4-length fragments. *J Biol Chem* 1995;270(11):5872–5876.
- Peake NJ, Foster HE, Khawaja K, Cawston TE, Rowan AD. Assessment of the clinical significance of gelatinase activity in patients with juvenile idiopathic arthritis using quantitative protein substrate zymography. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):501–507.
- Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Elevated serum receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase (MMP)-3, and ProMMP-1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(3):289–294.
- Peake NJ, Khawaja K, Myers A, Jones D, Cawston TE, Rowan AD et al. Levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1 in paired sera and synovial fluids of juvenile idiopathic arthritis patients: relationship to inflammatory activity, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(11):1383–1389.
- Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43 Suppl 3:iii10–iii16.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165–176.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(7):3597–3602.

43. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997;272(40):25190–25194.
44. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(7):3540–3545.
45. Quinn JM, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient for both human and mouse osteoclast formation in vitro. *Endocrinology* 1998;139(10):4424–4427.
46. Matsuzaki K, Udagawa N, Takahashi N, Yamaguchi K, Yasuda H, Shima N et al. Osteoclast differentiation factor (ODF) induces osteoclast-like cell formation in human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;246(1):199–204.
47. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309–319.
48. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, 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(1):2–12.
49. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, Luszczkiewicz G, Wiland P, Dziewczopolski W et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1744–1753.
50. Masi L, Simonini G, Piscitelli E, Del Monte F, Giani T, Cimaz R et al. Osteoprotegerin (OPG)/RANK-L system in juvenile idiopathic arthritis: is there a potential modulating role for OPG/RANK-L in bone injury? *J Rheumatol* 2004;31(5):986–991.
51. Rouster-Stevens KA, Langman CB, Price HE, Seshadri R, Shore RM, Abbott K et al. RANKL:osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;56(3):977–983.
52. Spelling P, Bonfa E, Caparbo VF, Pereira RM. Osteoprotegerin/RANKL system imbalance in active polyarticular-onset juvenile idiopathic arthritis: a bone damage biomarker? *Scand J Rheumatol* 2008;37(6):439–444.
53. Viswanathan A, Sylvester FA. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2):107–122.
54. Falcini F, Ermini M, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 1998;21(1):31–36.
55. Li Y, Li A, Strait K, Zhang H, Nanes MS, Weitzmann MN. Endogenous TNFalpha lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic Smad activation through NF-kappaB. *J Bone Miner Res* 2007;22(5):646–655.
56. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007;13(2):156–163.
57. Bodine PV, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(1–2):33–39.
58. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006;116(5):1202–1209.
59. Glass DA, 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Developmental cell* 2005;8(5):751–64.
60. Lamb R, Thomson W, Ogilvie E, Donn R. Wnt-1-inducible signaling pathway protein 3 and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3548–3553.
61. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):305–311.
62. Rouster-Stevens KA, Klein-Gitelman MS. Bone health in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Pediatr* 2005;17(6):703–708.
63. Redlich K, Hayer A, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):785–792.
64. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005;115(2):282–290.
65. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol* 1987;138(3):775–779.
66. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv Exp Med Biol* 2003;544:181–196.
67. Nanes MS. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene* 2003;321:1–15.
68. Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone* 2006;38(3):378–386.
69. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(1):49–60.
70. Jimi E, Nakamura I, Duong LT, Ikebe T, Takahashi N, Rodan GA et al. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Exp Cell Res* 1999;247(1):84–93.
71. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429–442.
72. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007;25:821–852.
73. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2005;7(1):29–37.
74. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103(9):1345–1352.
75. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170(5):2655–2662.
76. Bianchi ML. Glucocorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcif Tissue Int* 2002;70(5):384–390.
77. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3(3):98–102.
78. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1215–1221.
79. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, Ooi DS, Kanigsberg ND, Kraag GR et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001;28(11):2395–2399.
80. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(3):245–247.
81. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):777–780.
82. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, Savendahl L, Hagelberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(12):2481–2485.