

*Klinikai tanulmány***Osteoporosis kevert kötőszöveti betegségben**Bodolay Edit dr.<sup>1</sup>, Bettembuk Péter dr.<sup>1</sup>, Balogh Ádám dr.<sup>2</sup>

1. Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika

2. Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

**A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 58 kevert kötőszöveti betegségben szenvedő betegben vizsgálták az osteoporosis mértékét.**

Kettős energiájú röntgen sugár abszorpciometriával az átlagos csontsűrűség mértéke a betegek 25,8%-ában csökkent. A csökkenés mértéke szorosan összefüggött a betegség tartamával valamint az alkalmazott kortikosteroid kezelés időtartamával. A csontvesztés jobban érintette a trabecularis csontot, mint a corticalist. A betegek szérum osteocalcin szintje alacsonyabb volt, mint a kontroll populációban. A betegekben pre- és postmenopausában alacsony ösztrogén szintet mértek, ami további súlyosbító tényező az osteoporosis kialakulásában. Miacalcic és Ca adása hatásos kezelésnek bizonyult a csonttrikulás mértékének csökkentésére vagy a folyamat progressziójának megállítására.

**KULCSSZAVAK:** kevert kötőszöveti betegség (MCTD), osteoporosis, calcitonin kezelés

Az osteoporosis (OP) elsősorban az idősebb életkorban jelentkezik, sokszor lappangó kezdetet mutat, de előfordulási gyakorisága és a halálos szövődmények sajnos különös jelentőséget kölcsönöznek neki [1, 2, 3]. Európában, Japánban és az USA-ban az OP-s betegek száma mintegy 75 millió. Egy nagy-britanniai felmérés szerint az OP-ból származtatható csípőtáji törések halálózása nagyobb mint a méhtest, méhnyak, valamint az emlőrák halálózás együttvéve. Számos betegség, továbbá exogén tényezők (dohányzás, mozgásszegény életmód, kortikosteroid kezelés) és egyéb genetikai faktorok az OP kialakulását elősegítik, és már fiatalabb életkorban előidézik [4].

Poliszisztémás autoimmun kórképekben, szisztémás lupus erythematosusban, rheumatoid arthritisben több tényező együttesen felelős lehet a korai OP kialakulásáért [5].

Poliszisztémás autoimmun kórképekben az aktivált T sejtekből, macrophagokból és thrombocitákból felszabaduló citokinek (IL-1, PDGF, TGF béta, TNF alfa, IL-6) külön-külön, de főleg együttesen OP-t okozhatnak.

A betegek többsége nő, a betegség krónikus, és a csökkent ösztrogén termelés járulékos kockázati tényezőnek tekinthető az OP kialakulásában [6, 7].

**OSTEOPOROSIS IN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE**

Osteoporosis of 58 patients with mixed connective tissue disease was investigated at the 3rd Clinic for internal Diseases of the Debrecen University Medical School. The average bone density decreased in 25,8% of the patients, as measured by dual energy X-ray absorptiometry. The bone loss was in connection with both the duration of the disease and that of the corticosteroid therapy. Trabecular bone was more affected than cortical bone. The patients' osteocalcin levels were lower than that of the control group. Low pre- and postmenopausal oestrogen levels were detected in the patients, which was a further factor in the development of their osteoporosis. Calcitonin and calcium therapy seemed to be effective in decreasing the amount of bone loss or in stopping the progression of the disease.

**KEY-WORDS:** Mixed connective tissue disease (MCTD), Osteoporosis, Calcitonin therapy

Az osteoporosis kialakulásában nem elhanyagolható tényező, hogy a poliszisztémás autoimmun betegségben szenvedő betegek tartósan, vagy rövid ideig tartó megszakítással kortikosteroid készítményt szednek, ami tovább növeli az OP veszélyét [8]. Poliszisztémás autoimmun betegségek közül szisztémás lupus erythematosusban (SLE) az OP kialakulásában szerepet játszó faktorokról vannak bővebb, de korántsem teljes ismereteink. Az irodalmi adatokból egyértelműen kitűnik, hogy SLE-ben az OP multifaktoriális folyamat, melyben egyéb tényezők mellett szerepe van az immobilizációnak, a kortikosteroid kezelésnek is [9, 10, 11, 12, 13, 14].

A kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease-MCTD) több szervet egyidejűleg károsító poliszisztémás autoimmun kórkép [15, 16]. A betegekben a leggyakoribb tünettársulás a Raynaud jelenség, a gyakran synovitissal járó polyarthritis, légzőszervi eltérések a tüdő kisartériáinak obliteratív elváltozásával és következményes pulmonális hipertenzióval. A fenti tünetek mellett gyakoriak a vasculitisek, serositisek, az artériás vagy vénás thrombosisok [17, 18]. A betegségre jellemző, hogy a betegek szérumában a sejttag U1 ribonukleoprotein (RNP) komponense ellen termelődött autoantitest mutatható ki [19].

A betegek 80%-a nő, többségük induláskor a reproduktív korban van. A betegekben gyakoriak a vérzészavarok és a korai amenorrhoea. A betegek egy része betegségük viszonylagos nyugalmi fázisában is kortikosteroid kezelésre szorul. Mindezek alapján érthető, hogy az MCTD-s betegeket osteoporosissal kapcsolatos vizsgálatoknak vetettük alá, annál is inkább tettük ezt, miután ezzel kapcsolatos irodalmi közlést nem találtunk. Munkánk célja ezért az volt, hogy:

1. Az OP gyakoriságát és mértékét meghatározzuk csontdenzitometriával egy nagyobb MCTD-s betegcsoportban.
2. Egy biokémiai markerrel, az osteocalcin meghatározásával mérjük a csontújraépítés folyamatát
3. További célunk volt annak vizsgálata, hogy terápiásan befolyásolható-e az OP mértéke. A betegek calcitonin és Ca kezelése hatásosnak bizonyul-e az OP mértékének csökkentésére, és képes-e megállítani vagy lassítani a progresszív folyamatot.

### Betegek és módszerek

DOE III. sz. Belgyógyászati Klinika autoimmun szakrendelésén kezelt és gondozott 58 kevert kötőszöveti betegségben szenvedő nőbetegben végeztük a vizsgálatokat. Az MCTD diagnosztizálására a DOE III. sz. Belgyógyászati Klinikán alkalmazott kritériumrendszert használtuk.

#### Az MCTD diagnosztikus kritériumai:

- Raynaud jelenség
- Kézhátduzzanat az ujjak orsószervi megvastagodásával
- Polyarthritiss
- Légzőszervi eltérések restriktív ventilációs zavar, pulmonális fibrosis, obliteratív vasculopathia
- Myositis (EMG-vel vagy izombiopsziával igazolt)
- A betegek szérumban az U1 RNP ellen termelődött autoantitestek kimutatása

Az öt klinikai tünet közül 4 jelenléte, és a betegek szérumban az U1 RNP elleni autoantitestek kimutatása tette egyértelművé az MCTD diagnózisának felállítását.

1994-ben 58 MCTD-s betegben kezdtük el a Miacalcic és Ca adását. A gyógyszert a betegek 18 hónapon át szedték az alapbetegségük miatt adott terápia mellett. A Miacalcic és Ca kezelés indikációja a betegek tartós vagy rövid ideig tartó megszakítással történő kortikosteroid kezelése volt. A vizsgálat kezdetekor az 58 beteg közül 34 tartósan szedett kortikosteroid készítményt. 24 betegben a vizsgálatot megelőző 6 hónapban a viszonylagos nyugalmi szakban a kortikosteroidot átmenetileg el lehetett hagyni. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik antikonvulzív szert, thiazid típusú diuretikumokat vagy anticoagulans terápia kaptak. A Miacalcic és Ca kezelés előtt minden betegben történt csontdenzitometriás vizsgálat.

A vizsgálat kezdetekor az 58 beteg szérumban meghatároztuk a szérum alkalikus foszfatáz, Ca, P, parathormon szintet. A dehidroepiandoszteron szulfát-, tesztoszteron-, ösztadiol meghatározás 24 beteg szérumból radioimmunoassay módszerrel történt.

A szérum osteocalcin szintet 30 beteg szérumban határoztuk meg.

A BMD (bone mineral density) méréshez 18, a szérum osteocalcin szint meghatározáshoz 11 egészséges, korban és nemben azonos, gyógyszert nem szedő nőbeteg értékeit használtuk.

Az adatok normális eloszlásának vizsgálatát a Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük. Ha a normalitás feltétele nem teljesült, a Mann-Whitney-U tesztet használtuk. A korreláció vizsgálat a Spearman féle korrelációs koefficiens meghatározásával történt.

#### Osteocalcin szint meghatározás

Osteocalcin meghatározáshoz a levett vérmintát alvadás és centrifugálás után azonnal lefagyasztottuk, és  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk a felhasználásig. Az osteocalcin napi ritmusa miatt a mintavétel időpontja 8–11 óra között volt, amikor legalacsonyabb az érték. A meghatározást az *OSCAtestR osteocalcin (BGP)* „coated tube” kompetitív radioimmunoassay módszerével végeztük. A funkcionális assay szenzitivitása 1,8 ng/ml (0,3 nmol/l).

#### Csontdenzitometria

A csontdenzitometriás vizsgálat a DOE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Osteoporosis Centrumában levő ket-tős energiájú röntgen sugár abszorpciometriával történt. OP-t igazoltunk akkor, amikor az átlagos csontsűrűség (bone mineral density-BMD) érték az L gerincen 2 SD értékkel kevesebb volt, mint a denzitometriás adatbázis fiatal referencia populációjának értéke. Ez az érték *LUNAR (Madison, Wi, U.S.A.) DPX-L* készüléken a lumbális gerincen (L1-IV) gerincen  $\leq 0,960 \text{ g/cm}^2$ , a femurnyakon  $\leq 0,873 \text{ g/cm}^2$ .

#### OP kezelés

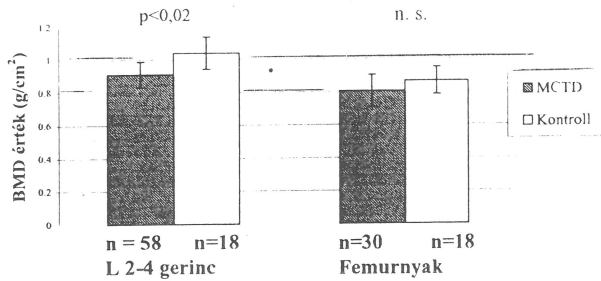
Az 58 betegben a Miacalcic és Ca kezelés tartama 18 hónap volt. A calcitonin az egyik választandó szer a trabecularis csontállomány csökkenésekor [20, 21]. A calcitonint a betegek Miacalcic orrspray formájában kapták, másodnaponta 100 NE-et tartalmazó puff formájában, napi 1000 mg Ca Pharmavit pezsgőtablettával kiegészítve. Az orrspray formájában is alkalmazható készítmény különösen előnyös volt a kezelésben, mivel a MCTD-s betegek arthritise, myositise nehezítette mozgásukat, és nem kellett injekciós kezelésre járniuk. A Miacalcic és Ca kezelés előtt minden betegben történt csontdenzitometriás vizsgálat. A Miacalcic szedés 18. hónapjában 30 betegben ismételtük a csontdenzitometriát.

### Eredmények

Az 58 nőbeteg átlagos életkora az MCTD diagnózisának felállításakor  $37,8 \pm 9,7$  év (16–52 év) (I. táblázat). 8 betegben postmenopausában, a 48. életév után diagnosztizáltuk a betegséget. Az 58 nőbetegben a betegség fennállása a felméréskor  $9,1 \pm 4,3$  év (1–16 év). A betegség kezdetekor, aktív arthritiss, myositiss, carditiss jelentkezésekor valamennyi beteg szedett kortikosteroid készítményt. A kortikosteroid kezelés tartama átlagosan  $5,3 \pm 4,5$  év (1–13 év). A vizsgálatkor az 58 nőbetegből 34 tartósan szedett napi 10–20 mg Prednisonolt, átlagosan  $10,3 \pm 5,0$  mg-os adagban. 24 beteg a

MCTD-s betegek száma:	n = 58
Pre-postmenopausában levő nők száma a vizsgálatkor:	50/8
Életkor a diagnózis felállításakor (év):	$37,8 \pm 9,7$ (16–52)
Betegség fennállásának ideje a vizsgálatkor (év):	$9,1 \pm 4,3$ (1–16 év)
Kortikosteroid szedés átlagos tartama (év):	$5,3 \pm 4,5$ (1–13 év)

I. táblázat. MCTD-s betegek életkora, kortikosteroid kezelés tartama és a betegség fennállása.



1. ábra. BMD érték MCTD-s betegekben és a kontroll csoportban.

vizsgálatot megelőző 6 hónapban kortikosteroid készítményt nem kapott.

Az 58 MCTD-s betegben a lumbális gerincen a BMD érték szignifikánsan csökkent a korban, nemben azonos egyének értékeihez viszonyítva (1. ábra): LII–IV gerinc  $0,908 \pm 0,078 \text{ g/cm}^2$  (kontroll:  $1,038 \pm 0,098$ ,  $p < 0,02$ ). Az LII–IV gerincen a BMD érték csökkenés 15 betegben (25,8%) alatta maradt a kontroll csoport 2 SD értékének. A 34 betegben, akik a vizsgálat idején kortikosteroid készítményt kaptak az LII–IV gerincen mért BMD érték alacsonyabb volt, mint azokban a betegekben, akikben a kortikosteroid szedését rövid ideig fel lehetett függeszteni: (kortikosteroidot tartósan szedő MCTD-s betegek,  $n=34$  BMD:  $0,942 \pm 0,148 \text{ g/cm}^2$ , a vizsgálatot megelőző periódusban kortikosteroidot nem szedő MCTD-s betegek,  $n=24$  BMD:  $1,103 \pm 0,144 \text{ g/cm}^2$   $p < 0,02$ ). A femurnyakon mért BMD értékben nem volt szignifikáns eltérés a betegek és az egészséges kontroll csoport értékei között (MCTD: BMD a femurnyakon  $0,802 \pm 0,099 \text{ g/cm}^2$ , kontroll:  $0,864 \pm 0,083 \text{ g/cm}^2$ ).

Az osteoporosis mértéke szorosan összefüggött a betegség tartamával, a betegek életkorával a vizsgálatkor, valamint a kortikosteroid kezelés idejével (II. táblázat). A femurnyakon mért BMD értéke nem korrelált a fenti paraméterekkel.

A 18 hónapon át tartó Miacalcic és Ca kezelést követően 30 betegből 19-ben (63,3%) emelkedett a

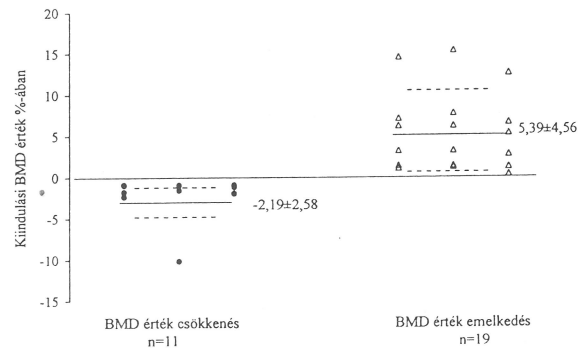
BMD érték ( $\text{g/cm}^2$ )	Életkor	Betegség tartama	Kortikosteroid kezelés tartama
BMD LII–IV gerinc	$-0,52^*$	$-0,47^*$	$-0,48^*$
BMD femur	$-0,02$	$-0,11$	$-0,17$

\*  $p < 0,001$

II. táblázat. Az átlagos csont sűrűség mértéke, valamint a betegség tartama, a kortikosteroid kezelés tartama és a betegek életkora közötti összefüggés.

Betegek száma	Miacalcic és Ca szedést követően BMD érték	
	csökkent	emelkedett
$n=30$	$n=11$	$n=19$
Betegek életkora a vizsgálatkor (évek)	$48,7 \pm 9,6$	$46,5 \pm 7,9$
Steroid átlagos napi adagja (mg/nap)	$13,2 \pm 9,2$ (10–50mg)	$10,4 \pm 6,3$ (10–30 mg)
Aktivítások száma a két felmérés között (18 hónap)	18	13

III. táblázat. BMD érték változása Miacalcic és Ca kezelést követően

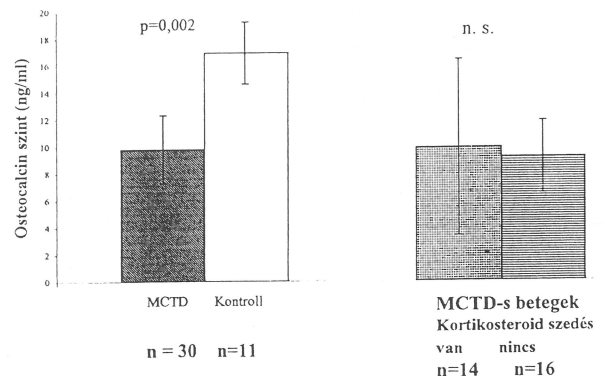


2. ábra. Miacalcic és Ca kezelés hatása az OP mértékére MCTD-s betegekben.

BMD érték a kiindulási értékhez viszonyítva, 11 betegben (36,6%) nem változott lényegesen vagy csökkent (emelkedés a kiindulási BMD érték %-ában:  $n=19$   $+5,39 \pm 4,56$ , csökkenés  $n=11$   $-2,19 \pm 2,58$   $r: 0,68$   $p < 0,001$ ) (2. ábra).

A betegek életkorában nem volt eltérés a két csoport között (III. táblázat). A kortikosteroid átlagos napi adagja a felméréskor magasabb volt abban a csoportban, melyben a BMD érték csökkenését találtuk. Ebben a csoportban a 18 hónapos vizsgálati periódus alatt gyakoribb volt a betegség aktiválódása (myositis, arthritis, serositisek). A heveny szakban a kortikosteroid adagját napi 30–50 mg-ra kellett emelni. A körle-folyás súlyossága és az átmenetileg magasabb napi kortikosteroid adag mellett a BMD érték csökkenés okát a 11 betegben tovább elemeztük. A 11 betegből 9-ben a vérzés 39. és 45. életév között, két betegben a 46. évben maradt el. 3 betegnek volt nőgyógyászati műtete: egy nőbetegnek 45 éves korában myoma miatt uterus eltávolítás történt, egy betegben 46 éves korban endometriosis miatt hysterectomiát végeztek, egy betegnek cervix carcinoma miatt történt hysterectomiája. A 3 műtéti esettől eltekintve 8 betegben a korai menopausa összefüggött a betegséggel és/vagy a kortikosteroid kezeléssel (3 betegben a diagnózis felállítását megelőző időszakban, 5 betegben a már diagnosztizált betegség és kortikosteroid kezelést követően maradt el a vérzés).

A betegek osteoblast aktivitását jelző osteocalcin szint a vizsgált 30 MCTD-s betegben szignifikánsan alacso-



3. ábra. Osteocalcin szint MCTD-s betegek szérumban és a kontroll csoportban.

MCTD-s betegek	Kortikosteroid kezelés a vizsgálat idején	
	van	nincs
n=30	n=14	n=16
Osteocalcin szint (ng/ml)	9,88±6,52	9,16±2,69
Betegek kora a vizsgálatkor	48,9±10,1 (32–52)	51,0±8,9 (39–52)
Betegség fennállásának ideje (évek)	9,64±4,2 (1–16 év)	8,37±4,1 (1–15 év)
Kortikosteroid kezelés időtartama (évek)	6,8±3,6 (1–13 év)	4,6±3,2 (1–10év)

IV. táblázat. Osteocalcin szint mérése MCTD-s betegek szérumában.

nyabb, mint az egészséges kontroll csoportban (osteocalcin szint MCTD: 9,78±2,52 ng/ml, egészséges kontrollokban 16,92±2,3 ng/ml  $p < 0,001$ ) (3. ábra). Az osteocalcin koncentráció alacsony volt azon betegek szérumában is, akik a méréskor, ill. a mérést megelőző 3 hónapban kortikosteroid készítményt nem kaptak. A kortikosteroidot szedő és nem szedő betegek életkora, a kortikosteroid kezelés tartama közel azonos volt mindkét csoportban (IV. táblázat). Ez azt jelenti, hogy a szérum osteocalcin szintet nem a kortikosteroid kezelés befolyásolta.

A betegek 52%-a (26 beteg) amenorrhéás. A hormonszint meghatározás a vizsgálatkor történt, ezért az ösztadiol szérumszint mérése nem a hormonális ciklus különböző fázisaiban történt.

MCTD-s betegekben premenopausában a dehidroepiandrosteron szulfát, valamint az ösztadiol szintet alacsonyabbnak találtuk mint a korban és nemben azonos nők szérumában (V. táblázat). A menopausa után levő betegekben mind az androgén, mind a kéreghormonok szintje egyaránt alacsonyabb volt, ami egyik oka lehet a korai menopausának.

### Megbeszélés

Poliszisztémás autoimmun betegségekben az eddig megjelent viszonylag kevés irodalmi adat szerint az osteoporosis generalizált formában jelentkezik.

Formiga és mtsai SLE-s premenopausális nőbetegekben 12,1%-ban észleltek OP-t csontdenzitometriás vizsgálattal [10]. 74 SLE-s beteg vizsgálatakor a lumbalis csigolyán és a femurnyakon hasonló volt a BMD érték csökkenése. Eredményeik szerint nem volt összefüggés a glikokortikoid napi adagja, a kezelés során alkalmazott összes kortikosteroid mennyisége és a BMD érték között. Nem találtak összefüggést a BMD érték, a betegség tartama és a betegség aktivitása között sem. Mások, így Dykman és mtsai glikokortikoid kezeléssel egyértelműen összefüggő csontvesztést észleltek SLE-s betegekben [22].

Kalla és mtsai 46 SLE-s betegből 25%-ban észleltek BMD érték csökkenést mind a corticalis (intertrochanter), mind a trabecularis csontokban [5].

MCTD-ben nincs irodalmi adat, mellyel összevethető lennének eredményeink.

MCTD-s betegekben 1–16 éven át tartó követési idő alatt a betegek 25,8%-ában mutattunk ki OP-t csont-

Steroidok	DHEAS*(nmol/l)	Tesztoszteron (nmol/l)	Ösztadiol (pg/ml)
<i>Menopausa előtt</i>			
MCTD-s betegek	2,8±2,3	1,3±0,38	46–100
n=9	$p < 0,05$	n.s	
Kontroll			
n=11	5,35±4,4	1,6±0,99	80–220
<i>Menopausa után</i>			
MCTD-s betegek	1,62±1,35	0,6±0,42	4,8±3,2
n=15:	$p < 0,05$	$p < 0,02$	$p < 0,02$
Kontroll n=11:	2,9±1,5	1,53±0,78	8,4±4,9

\*DHEAS = dehidroepiandrosteron szulfát

V. táblázat. MCTD-s betegek és azonos korú egészséges egyének hormonszintjei közötti összefüggés.

denzitometriával. Az OP mértékét súlyosabbnak találtuk a lumbalis gerincen, mint a femurnyakon, ami arra utal, hogy MCTD-ben a csontvesztés elsősorban a trabecularis csontot érintette. MCTD-ben az OP mértéke összefüggött a betegség fennállásával és a kortikosteroid kezelés tartamával.

A glikokortikoidok OP-t okozó hatását azonban nehéz megítélni a betegségben. Nem ismert még az a napi és összes glikokortikoid adag, ami egyértelműen gátolja a csontképzést.

Az OP kialakulásában szerepet játszó biokémiai markerek közül az MCTD-s betegek szérum osteocalcin szintjét alacsonynak találtuk. Az osteocalcin szint egyaránt alacsony volt a kortikosteroidot szedő és nem szedő csoportban. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy csökkent a csont újraképződés folyamata, így a lebontás és az újraépítés folyamatának felborulása egyik alapvető tényezője lehet az OP kialakulásának MCTD-ben.

Betegekben pre- és postmenopausában alacsony ösztadiol szintet, postmenopausában alacsonyabb androgén szintet találtunk, mint az egészséges egyékekben. Hasonló eredményekről számoltak be Masi és mtsai rheumatoid arthritisben [23]. Az MCTD-s betegekben észlelt alacsony adrenalis funkció (androgének és kortikoidok), valamint az alacsony ösztadiol szint minden valószínűség szerint szerepet játszik az OP-ban.

Az irodalomban eddig ismert és a betegség kialakulásában, fenntartásában szerepet játszó keringő vagy lokális citokinekről mint az IL-1-, TNF alfa-, IL-6-ról ismert, hogy OP fokozó hatásúak. MCTD-ben ezen citokinek szintje az irodalmi adatok szerint a betegség aktív szakában emelkedett. Betegeinkben a gyulladássos folyamatban szerepet játszó citokinek szintjét nem mértük, de nem kizárt, hogy alapvetően befolyásolhatják a kórlefolyást valamint az OP-t.

A kórlefolyást tekintve az OP súlyosítja a betegek állapotát, mozgáskorlátozottságukat tovább rontja, ezért a korai prevenció alapvető. Eredményeink szerint MCTD-ben a calcitonin és Ca kezelés hatásosnak bizonyult az OP mértékének csökkentésére. A csökkent csont turn over azonban azt is jelzi, hogy az OP kivédésében több támadáspontú gyógyszerre, az osteoblast aktivációt elősegítő gyógyszerek alkalmazására is szükség lesz a továbbiakban.

Eredményeinket összegezve: MCTD-ben a betegség okozta immobilizáció, az arthritisek, synovitisek gyakorisága és súlyossága, a glikokortikoid terápia, a nemi hormonok alacsony szintje, az alacsony csont turnover, és maga a betegség az, ami legvalószínűbben összefügg az OP kialakulásával. Megfelelően megválasztott kezeléssel az OP folyamata megállítható, vagy legalábbis csökkenthető. Ebben a folyamatban a későbbiekben a profilaxistól várhatunk még jobb és kedvezőbb hatást.

### Irodalomjegyzék

- [1] Schacht, E.: Die Differentialtherapie von Osteoporosen – ein Überblick auf der Basis neuerer Erkenntnisse zur Pathogenese. *Z Rheumatol* 1994, 55, 274-298.
- [2] Mazess, R. B.: On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982, 165, 239-552.
- [3] Nordin, B. E. C., Peacock, M., Aaron, J., et al.: Osteoporosis and osteomalacia. *Clin Endocrinol Metab* 1980, 9, 177-203.
- [4] Holló, I.: Az osteoporosisra vonatkozó legfontosabb ismeretek vázlata. *Orv Hetil* 1995, 136, 459-462.
- [5] Kalla, A. A., Fataar, A. B., Jessop, S. J., Bewerunge, L.: Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1993, 36, 1726-1734.
- [6] Fehér, K. G., Bencze, G., Ujfalussy, J., Fehér, T.: Serum steroid hormone level in systemic lupus erythematosus (SLE). *Acta Medica Hungarica* 1987, 44, 321-327.
- [7] Lahita, R. G., Bradlow, L., Fishman, J., Kunke, H. G.: Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Patients and family members. *Arth Rheum* 1993, 25, 843-846.
- [8] Dhillon, V. B., Davies, M. C., Hall, M. L., et al.: Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x-ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis* 1990, 49, 624-626.
- [9] Kang, A. H., Krane, S. M., LeRoy, E. C., et al.: Scientific workshop on the biology and pathology of acquired connective tissue diseases. *Arth Rheum* 1992, 35, 1289-1295.
- [10] Formiga, F., Moga, I., Nolla, J. M., et al.: Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995, 54, 274-276.
- [11] Smith, R.: Corticoids and osteoporosis. *Thorax* 1990, 45, 573-578.
- [12] Tanaka, Y., Watanabe, K., Suzuki, M.: Spontaneous production of bone-resorbing lymphokines by B cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1989, 9, 415-420.
- [13] Canalis, E., McCarthy, T. L., Centrella, M.: Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Ann Rev Med* 1991, 42, 17-28.
- [14] Watts, N. B.: Osteoporosis. *Orvostovábbképző Szemle* 1994, 4, 35-47.
- [15] Hameenkorpi, R., Ruuska, P., Forsberg, S., et al.: More evidence of distinctive features of mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1993, 22, 63-68.
- [16] Filep, G., Bodolay, E., Sipka, et al.: Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Circulation* 1995, 92, 2969-2974.
- [17] Bodolay, E.: Kevert kötőszöveti betegség klinikai és immunológiai jellemzői, helye az autoimmun betegségek között. 1989, Kandidátusi értekezés
- [18] Bodolay, E., Szegedi, Gy.: Klinikai megfigyelések kevert kötőszöveti betegségben. *Orv Hetil* 1989, 130, 557-561.
- [19] Lundber, I., Nyman, U., Pettersson, I., Hedfors, E.: Clinical manifestations and anti(U1)snRNP antibodies: a prospective study of 29 anti-RNP antibody positive patients. *Br J Rheumatol* 1992, 31, 811-817.
- [20] Rico, H., Hernander, E. R., Revilla, M., Gómez-Casresana, F.: Salmon calcitonin reduced vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone and Mineral* 1992, 16, 131-138.
- [21] Lyritis, G. P., Tsakalacos, N., Magiasis, B., et al.: Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo controlled clinical study. *Cakif Tissue Int* 1991, 49, 369-372.
- [22] Dykman, T. R., Crlick, O. S., Muthy, W. A., Hahn, T. J., Hahn, B. H.: Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia on patients with rheumatic diseases. *Arth Rheum* 1985, 28, 361-368.
- [23] Masi, A. I., Josipovic, D. B., Jefferson, W. E.: Low adrenal androgenic-anabolic steroids in woman with rheumatoid arthritis (RA): Gas-liquid chromatographic studies of RA patients and matched normal woman indicating decreased 11-deoxy-17-ketosteroid excretion. *Seminars in Arthritis Rheum* 1984, 14, 1-23.

Levelezés: Bodolay Edit dr. Debreceni Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika 4004 Debrecen, Móricz Zs. körút 22.

**„A boldogságot gyakorolni kell, mint a hegedűjátékot.”**

**John Lubbock**