

ROMATOİD ARTRİTE EL KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU VE KEMİK DÖNGÜSÜNÜN BİYOKİMYASAL GÖSTERGELERİ

Sabire Akın¹, Oya Güleç², Mehmet Beyazova², Feza Korkusuz¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı romatoid artritli kadın hastalarda ve sağlıklı kontrollerde el kemik mineral yoğunluk (KMY) ölçümü; osteokalsin ve N-telopeptid (NTX) gibi biyokimyasal göstergelerin değerlendirilmesidir.

Materyal ve metod: Çalışmamıza 41 RA'li kadın hasta [pre-menopozal (pre-RA) n=20; post-menopozal (post-RA) n=21] ve 50 sağlıklı kontrol [pre-menopozal (pre-KON) n=26; post-menopozal (post-KON) n=24] katılmıştır. El KMY ölçümleri dual enerji x-ray absorpsiyometre (DEXA) yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: El KMY ölçüm sonuçları pre-RA grubunda pre-KON grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p=0.002$); postmenopozal dönemdeki kadınlarda RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Post-KON grubunda pre-KON grubuna göre el KMY değerleri istatistiksel düzeyde anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Romatoid artritli hastalarda ise premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Tüm gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında osteokalsin ve NTX ölçümleri arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Romatoid artritte el kemik kütleindeki azalma hastalığın erken döneminde belirginken, daha sonraki yıllarda yaş ve cinsiyet benzer kontrollerle aradaki farklılık ortadan kalkmaktadır. Çalışmamız el KMY ölçümünde kullanılan DEXA cihazının elde periartriküler kemik kaybını yansıtmada yararlı olduğunu göstermektedir. Hastalığın erken döneminde kullanılmaya başlanan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların kemik kütleindeki azalmayı önleyebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, kemik mineral yoğunluğu, biyokimyasal belirleyiciler

SUMMARY

HAND BONE DENSITOMETRY AND BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Objective: The aim of this study was to assess hand bone mineral status with bone mineral densitometry (BMD) and biochemical markers such as osteocalcin (OC) and N-telopeptides (NTX) in women with rheumatoid arthritis (RA) and healthy controls.

Materials and methods: Forty-one female patients with RA [pre-menopausal (pre-RA) n=20; post-menopausal (post-RA) n=21] and 50 healthy controls [pre-menopausal (pre-CON) n=26; post-menopausal (post-CON) n=24] were studied. Hand BMD was measured with dual energy x-ray absorptiometry (DEXA).

Results: Hand BMD values were significantly lower in the pre-RA patients than the pre-CON ($p=0.002$) but there was no difference between post-RA and post-CON subjects ($p>0.05$). Hand BMD values were significantly reduced in the post-CON subjects when compared with the pre-CON subjects ($p=0.001$). In RA patients the difference between pre-RA and post-RA was not significant ($p>0.05$). Serum OC and NTX values did not show any significant difference among groups ($p>0.05$).

Conclusion: Results indicated that significant decrease in hand BMD in the patients with RA is present during the earlier years of the disease but later the situation becomes similar to age and sex matched controls. Hand BMD measurement by DEXA proves to be a useful indicator of periartricular bone loss. The earlier use of DMARDs may be beneficial in preventing bone loss and bone destruction by retarding disease progression.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, bone mineral density, biochemical markers

¹ Orta Doğu Teknik Üniversitesi Sağlık Merkezi FTR Ünitesi

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD

GİRİŞ

Romatoïd artrit (RA) ve osteoporoz (OP) ilişkisi iyi bilinmektedir. Romatoïd artritde osteoporoz inflame eklem etrafına lokalize kemik kütle kaybı ve jeneralize kemik kütle kaybı şeklinde iki tipte görülmektedir. Periartriküler osteoporoz erken radyolojik bulgulardandır ve hastalığın tanınan kriterlerindendir. İnflame sinoviyumdan salınan kemik rezorbe edici sitokinlerin buna yol açtığı düşünülmektedir. RA hastalığında birçok faktör kemik kütle kaybı hızını etkiler; yaş, cinsiyet, menopozal durum, hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve şiddeti, immobilité, malnütrisyon, malabsorbsiyon, aktif hastalığın sistemik etkisi veya kortikosteroid gibi ilaç etkisi. Fakat bu faktörlerin riski değerlendirmede rölatif rolleri tam olarak çözümlenememiştir. RA'de OP'un hastalığın kendine ait ekstraartiküler bir bulgusu olduğunu iddia eden araştırmacılar da vardır.

RA'de el genelde ilk etkilenen bölgedir ve el radyografik değişiklikleri hastalığın ciddiyeti ve progresyonu hakkında bilgi verir. Dual enerji x-ray absorpsiyometre (DEXA) yönteminin romatoïd artritli hastalarda el kemik mineral yoğunluk ölçümü için güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (1,2). El KMY ile lomber ve femoral bölge KMY arasında korelasyon vardır (3). El dansitometresi ile KMY ölçümü hakkında az rapor vardır. Hastalığın erken evresinde kemik kaybının değerlendirilmesi hastalık progresyonunun takibinde yararlı olabilir (4-6). Kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergeleri romatoïd artritte kemik döngüsünün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İdrar hidroksiprolin, pridinin, deoksidridinin, n-telopeptid ve plazma tartrat rezistan asit fosfataz kemik rezorpsiyon göstergeleridir. Kemiğe spesifik alkale fosfataz ve osteokalsin kemik formasyonunun

bilinen göstergeleridir. Günümüzde halen kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri ile ilgili olarak altın standart değerinde bir yöntem oluşmamıştır. Kullanılan yöntemler ve laboratuvarların farklı olması çalışmalarda değişik sonuçlar çıkmasına neden olmaktadır. Son 10 senedir bu tekniklerin RA'li hastaların kemiklerinde olan değişikliklerin takibinde yararlı yöntemler olup olmadığı araştırılmaktadır (7).

Bu çalışmanın amacı; romatoïd artrit hastalarında ve sağlıklı kontrollerde el kemik mineral yoğunluğu ve kemiğin biyokimyasal belirleyicilerinden osteokalsin ve N-telopeptid düzeylerinin araştırılmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Orta Doğu Teknik Üniversitesi Sağlık Merkezi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 41 romatoïd artritli hasta katılmıştır. Yirmi hasta pre-menopozal (pre-RA) dönemde, 21 hasta post-menopozal (post-RA) dönemdeydi. Tüm hastalar 1987 Amerikan Romatizma Birliği (ARA) tanı kriterlerine uymaktaydı (8). Pre-menopozal hastalardan 14 tanesi, post-menopozal hastalardan ise 10 tanesi osteoporoz tedavisi altındaydı (hormon replasman tedavisi, alendronat, kalsitonin veya kalsiyum). Hastaların pekçoğu non-steroid antiinflamatuvar ve/veya hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisi altındaydı. Sadece 3 hasta düşük doz kortikosteroid almaktaydı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyeti benzer, 50 gönüllü denekten oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 26'sı pre-menopozal (pre-KON), 24'si post-menopozal (post-KON) dönemdeydi.

Kontrol grubunun romatizmal veya sistemik herhangi bir hastalığı yoktu. Kontrol grubundaki deneklerin hiçbiri OP'a yönelik ilaç kullanmıyordu. Romatoid artritli hastaların ön-arka el radyografileri mammografik teknikle

alındı. Aynı kişi tarafından Larsen Skoru ile oluşmuş deformiteleri hesaplandı (9). Romatoid artritli hastalar ve kontrol grubunun özellikleri Tablo I' de gösterilmektedir.

Tablo I. Romatoid artritli (RA) hastaların ve kontrol grubunun fiziksel ve klinik özellikleri

	RA Ortalama $\pm$ SS		Kontrol Ortalama $\pm$ SS	
	Pre-RA (n=20)	Post-RA (n=21)	Pre-KON (n=26)	Post-KON (n=24)
Yaş (yıl)	40.7 $\pm$ 6.4	58.4 $\pm$ 8.8	42.1 $\pm$ 5	58.5 $\pm$ 8.2
Vücut ağırlığı (kg)	68.9 $\pm$ 12.6	71.4 $\pm$ 8.4	64.1 $\pm$ 9.6	69.3 $\pm$ 14.5
Boy (cm)	158.3 $\pm$ 5	158.7 $\pm$ 6.2	159.2 $\pm$ 4	160.1 $\pm$ 6.1
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.4 $\pm$ 4.5	28.5 $\pm$ 4	25.2 $\pm$ 3.9	26.8 $\pm$ 5.5
ESH (mm/saat)	24.8 $\pm$ 18.3	27.3 $\pm$ 17.3	23.7 $\pm$ 12.2	30.7 $\pm$ 17
Hastalık süresi (ay)	88.3 $\pm$ 78.9	163.8 $\pm$ 112.7	-	-
Menapoz süresi (ay)	-	130.5 $\pm$ 86.1	-	128.9 $\pm$ 114.1
Larsen skoru	74.2 $\pm$ 28.6	85.3 $\pm$ 35.3	-	-

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Pre-RA: Pre-menopozal RA, Post-RA: Post-menopozal RA, Pre-KON: Pre-menopozal kontrol, Post-KON: Post-menopozal kontrol)

El kemik mineral yoğunlukları DEXA yöntemi ile Lunar absorpsiyometre cihazı (Lunar DPX-IQ, Lunar Corp., Madison, WI) ile ölçülmüştür. Ölçümler g/cm² birimi ile ifade edilmiştir. Tüm deneklerde sağ el ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm gruplardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi laboratuvar tetkikleri istendi. Kemik yapım göstergesi olarak serum osteokalsin (NovoCalcin, Metra Biosystems Inc., Mountain view, CA), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Değerler nanogram/-mililitre (ng/ml) olarak gösterilmiştir. Kemik yıkım göstergesi olarak da N-telopeptid (NTX) (Osteomark kit, Ostex International, Seattle, WA) ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm değerlerinin idrar kreatinine oranı kullanılmıştır. Sonuçlar nanomol/milimol kreatinin (nmol/mmol Kre) olarak verilmiştir.

Tüm hastalar ve kontrol grubunda NTX sabah 1. idrar atıldıktan sonra 2. idrar örneğinde çalışılmıştır. Tüm kan ve idrar örnekleri analizlere kadar -70°C' de saklanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 8.0 (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası farkın önemi için "bağımsız gruplar için t-testi" (pre-RA/post-RA, pre-KON/post-KON, pre-RA/pre-KON, post-RA/post-KON) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar premenopozal ve postmenopozal RA'li, premenopozal ve postmenopozal normal kontroller olmak üzere 4 grup olarak incelendi. Premenopozal RA ile premenopozal kontrollerin yaşları arasında ve postmenopozal RA ile postmenopozal kontrollerin yaşları arasında istatistiksel olarak

anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tüm grupların boy, vücut ağırlıkları, menarş yaşları, postmenopozal kadınlarda ise menopoz süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). RA'li hastaların hastalık süreleri arasında ise anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). RA grubunda pre-RA ve post-RA hastaları arasında CRP ve RF yönünden farklılık gözlenmezken ($p>0.05$); her iki RA grubunda kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek değerler saptandı ($p<0.001$). ESH değerinde ve Larsen skorunda ise istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

El kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçları postmenopozal kontrollerde premenopozal kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.001$).

Romatoid artritli hastalarda ise premenopozal ve postmenopozal gruplar arasında farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Yine premenopozal romatoid artritli hastalarda premenopozal kontrollere göre el KMY değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p=0.002$); postmenopozal dönemdeki kadınlarda romatoid artritli hastalar ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tüm gruplar arası karşılaştırmalara bakıldığında serum osteokalsin ve idrar NTX ölçümleri arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Romatoid artrit ve kontrol grubunda el KMY ve biyokimyasal göstergelerin karşılaştırılması Tablo II.'de, menapoz durumuna göre grupların karşılaştırması ise Tablo III.'de verilmiştir.

Tablo II. Romatoid artrit ve kontrol grubunda el KMY ölçümleri ve biyokimyasal göstergeler

	ROMATOİD ATRİT			KONTROL		
	Ortalama $\pm$ SS			Ortalama $\pm$ SS		
	Pre-RA	Post-RA	P	Pre-KON	Post-KON	P
El KMY (g/cm ²)	0.402 $\pm$ 0.043 (n=20)	0.380 $\pm$ 0.049 (n=21)	0.132	0.444 $\pm$ 0.043 (n=26)	0.390 $\pm$ 0.041 (n=24)	0.001*
OK (ng/ml)	5 $\pm$ 3 (n=20)	5.4 $\pm$ 3.4 (n=20)	0.756	5.4 $\pm$ 3.6 (n=23)	5 $\pm$ 2.6 (n=21)	0.678
NTX (nmol/mmol Kre)	55.2 $\pm$ 55.4 (n=20)	39.4 $\pm$ 48.4 (n=19)	0.349	69.2 $\pm$ 65.6 (n=19)	63 $\pm$ 65 (n=20)	0.770

* $p<0.05$, KMY:Kemik mineral yoğunluğu; OK:Osteokalsin; NTX:n-telopeptid

Tablo III. Menapoz durumuna göre RA'li hastalarda ve kontrollerde el KMY (kemik mineral yoğunluğu, OK (osteokalsin) ve NTX (n-telopeptid) düzeylerinin karşılaştırılması.

	PRE-MENOPOZAL			POST-MENOPOZAL		
	Ortalama $\pm$ SS			Ortalama $\pm$ SS		
	RA	Kontrol	P	RA	Kontrol	P
El KMY (g/cm ²)	0.402 $\pm$ 0.043 (n=20)	0.444 $\pm$ 0.043 (n=26)	0.002*	0.380 $\pm$ 0.049 (n=21)	0.390 $\pm$ 0.041 (n=24)	0.488
OK (ng/ml)	5 $\pm$ 3 (n=20)	5.4 $\pm$ 3.6 (n=23)	0.706	5.4 $\pm$ 3.4 (n=20)	5 $\pm$ 2.6 (n=21)	0.733
NTX (nmol/mmol Kre)	55.2 $\pm$ 55.4 (n=20)	69.2 $\pm$ 65.6 (n=19)	0.478	39.4 $\pm$ 48.4 (n=19)	63 $\pm$ 65 (n=20)	0.260

* $p<0.05$, KMY:Kemik mineral yoğunluğu; OK:Osteokalsin; NTX:n-telopeptid

TARTIŞMA

Romatoid artritte elde kemik kütle kaybı özellikle hastalığın erken döneminde gelişmekte, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermekte ve hastalık prognozunun kötü olduğunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir. Deodhar ve ark. romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmalarında el KMY değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu, 1 yıl sonraki ölçümlerde romatoid artritli hastalarda elde kemik kütle kaybı artarken, kontrollerde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (4). Yine aynı araştırmacının bir başka çalışmasında 50 romatoid artrit hastasının 5 yıllık takibinde ilk 3 yıl içinde elde DEXA ile yapılan ölçümlerde kemik kütlesindeki azalmanın sırasıyla %5.5, %7.5, %9.8 oranlarında gerçekleştiği sonraki 2 yılda ise stabilize olduğu gösterilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da el KMY ölçümleri premenopozal RA'lı hastalarda premenopozal kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Aradaki bu farklılık postmenopozal dönemde ortadan kalkmaktadır. Romatoid artritte elde kemik kütlesindeki kayıp ve radyolojik progresyon hastalığın erken döneminde başlanan tedavi etkisiyle özellikle tedaviye iyi yanıt verenlerde geciktirilebilir (10). Yine hastalık aktivitesinin erken dönemde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ile kontrol altına alınmasının sistemik kemik kaybını önleyebileceği Dolan ve ark. çalışmalarında tedavi ile kemik rezorbsiyon göstergelerinde azalma ve lomber omurga ve kalça KMY ölçümlerinde değişiklik olmaması ile gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda kemiğin biyokimyasal göstergelerinden serum osteokalsin ve idrar

n-elopeptid ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Literatürde osteokalsin ve romatoid artrit arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda serum osteokalsin düzeylerinin romatoid artritte azalmış (12,13), artmış (14) veya normal (15,16) düzeylerde olabileceği şeklindedir.

Premenopozal aktif romatoid artritli hastalarda aktif olmayan RA'lı hastalara ve kontrollere göre serum osteokalsin düzeyinin azalmış, idrarla NTX atılımının artmış olduğu gösterilmiştir (12,13). Bir başka çalışmada ise premenopozal RA'lı hastalar ile kontroller arasında osteokalsin düzeylerinde farklılık gözlenmezken, postmenopozal RA'lı hastalarda kontrol grubundan düşük düzeylerde bulunmuş (17). Weisman ve ark. Çalışmalarında oral kortikosteroid kullanan romatoid artritli hastalarda serum osteokalsin düzeylerini azalmış bulurken kortikosteroid kullanmayanlarda normal düzeylerde bulmuşlardır (18).

N-telopeptid sonuçlarında gruplar arası farklılık olmaması, gruplardaki değerlerin ortalamaları arasında çok büyük değişkenlik olmasından da kaynaklanmış olabilir. Bu sonuçları idrar toplamada hata veya ölçüm tekniği etkilemiş olabilir. Iwamoto ve ark. çalışmalarında idrarla n-telopeptid atılımının hem premenopozal hem de postmenopozal romatoid artritli kadınlarda kontrollerden yüksek olduğunu belirtirken erkek hastalarda kontrollere göre herhangi bir farklılık bulamamışlardır. (19). N-telopeptid romatoid artritte özellikle aktif dönemde olan hastalarda aktif RA'lı hastalara ve kontrollere göre idrarla atılımı artmış (12) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmadaki bulgularımız romatoid artrit hastalığında kemik kaybının hastalığın erken döneminde oluştuğunu ve el kemik mineral yoğunluk ölçümünde kullanılan DEXA cihazının elde periartiküler kemik kaybını yansıtmada

yararlı olduğunu göstermektedir. Romatoid artritte el kemik kütlesindeki azalma hastalığın erken döneminde belirginken, ileri dönemde yaş ve cinsiyet benzer kontrollerle aradaki farklılık ortadan kalkmaktadır. Hastalığın erken

döneminde kullanılmaya başlanan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar kemik kütlesindeki azalmayı ve kemik destrüksiyonu geciktirebilir veya önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW et al. Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:685-690.
2. Peel NFA, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:983-991.
3. Devlin J, Lilley J, Gough A et al. Clinical associations of dual-energy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1256-1262.
4. Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW et al. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1204-1210.
5. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 767-770.
6. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J et al. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Rheum* 2002; 61:1007-1011.
7. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35:309-322.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-325.
9. Dale K. Radiographic damage assesment: the method and technique. *Rheumatology in Europe* 1994; 23:136-141.
10. Berglin E, Lorentzon R, Nordmark L et al. Predictors of radiological progression and changes in hand bone density in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:268-275.
11. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active reatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1047-1051.
12. Al-Awadhi A, OLUSI S, Al-Zaid N, Prabha K. Serum concentrations of interleukin 6, osteocalcin, intact parathyroid hormone, and markers of bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1250-1256.
13. Seriole B, Ferretti V, Sulli A et al. Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 502-507.
14. Gevers G, Devos P, De Ro M, Dequeker J. Increased levels of osteocalcin (serum bone GLA protein) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986; 25:260-262.
15. Pietschmann P, Machold P, Woloszczuk W, Smolen JS. Serum osteocalcin concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:654-657.
16. Fairney A, Patel KV, Hollings NP, Seifert MH. Abnormal osteocalcin binding in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:229-230.
17. Suzuki M, Takahashi M, Miyamoto S et al. The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:653-658.
18. Weisman MH, Orth RW, Catherwood BD et al. Measures of bone loss in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1986; 146:701-704.
19. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Urinary cross-linked N-telopeptides of type I collagen levels in patients with rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 491-497.