

# Romatoid artritte osteoporoz

Yasemin YUMUŞAKHUYLU, Afitap İÇAĞASIOĞLU, Raife ŞİRİN ALTIĞ, Hatice Şule BAKLACIOĞLU, Sema HALİLOĞLU, Başak BİLİR KAYA, Füsün MORAL OĞUZ (\*)

## ÖZET

**Amaç:** Romatoid Artritli (RA) hastalarda osteoporoz (OP) major komorbidite olarak tanınmaktadır. Bu çalışmanın amacı RA'lı hastalarda OP ve OP risk faktörlerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji polikliniğine başvuran, daha önce ACR kriterelerine göre RA tanısı almış olan 54 kadın hasta alındı. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, demografik özellikleri, aldıkları tedaviler, RA süreleri, menopoz durumları, kırık hikayeleri, hastalık aktiviteleri (disease activity score-DAS 28), Health Assessment Questionnaire (HAQ) skorları ve lomber AP ve femur boynu DXA ölçümleri yönünden incelendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 52.72 (39-67), RA süreleri ortalama 10.20 (1-30) yıl idi. DAS 28 skorları, ilaç kullanımları, RA süreleri, menopoz durumları ve HAQ skorları ile kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri karşılaştırıldı. RA süresi ile femur boynu KMY'ndeki düşüklük anlamlı olarak ilişkili bulundu ( $p<0.05$ ). İlaç kullanımları, menopoz durumları, DAS 28 ve HAQ skorları ile KMY arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

**Sonuc:** RA'li hastalardaki KMY'deki azalma hastalık süresi ile ilişkili olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, osteoporoz, DXA

## SUMMARY

### Osteoporosis in rheumatoid arthritis

**Objective:** Osteoporosis (OP) is known as a major comorbidity in rheumatoid arthritis (RA) patients. Aim of this study is to evaluate OP and risk factors of OP in RA patients.

**Materials and Methods:** 54 female patient, who were attended to rheumatology outpatient clinic in Göztepe Education and Research Hospital and diagnosed as RA according to ACR criteria, were included in the research. Study was designed as a retrospective research. Patients were evaluated according to demographic data, received therapy, duration of RA, menopause status, fracture history, disease activity score-DAS 28, health assessment questionnaire (HAQ) score, lumbar AP and femur neck DXA measurements.

**Results:** Mean age of patients was 52.72 (39-67) years, RA duration was 10.20 (1-30) years. DAS 28 scores, received therapy, RA duration, menopause status and HAQ scores were compared with bone mineral density (BMD). RA duration and decrease in femur neck BMD was found statistically meaningful ( $p<0.05$ ). Statistically meaningful correlation between BMD and received medication, menopause status, DAS 28 and HAQ scores was not established.

**Conclusion:** Decrease in BMD may be related with disease duration in RA patients.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, osteoporosis, DXA

Romatoid Artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle periferik sinovyal eklemleri tutan, sinovyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize ancak kimi zaman belirgin derecede ekstraartiküler tutulumun eşlik ettiği, simetrik eklem hastalığının odak oluşturduğu kronik, siste-

mik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (1).

Osteoporoz (OP), RA'nın iyi bilinen bir komplikasyonudur. Birçok çalışmada RA'lı hastaların kemik fraktürü açısından artmış riske sahip olduğu öne sürülmektedir (2-6).

3. Ulusal Osteoporoz Kongresi'nde (15-19 Ekim 2008, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

**Geliş tarihi:** 27.05.2009

**Kabul tarihi:** 12.08.2009

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği; Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği\*

RA'da OP, fokal kemik erozyonu, periartiküler osteoporoz ve generalize osteoporoz olmak üzere 3 tipte görülür (7,8). RA'da kemik kütlesi kaybının patogenezi tam olarak açıklanamamıştır ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (9). Kadın cinsiyet, vücut kitle indeksi, fonksiyonel disabilite, menopoza, hastalık süresi, erozyon varlığı, immobilitate, nutrisyonel durum ve kortikosteroid kullanımı RA'da osteoporozun önemli belirleyicileri olarak bildirilmektedir (10-15). Oral kortikosteroid kümülatif dozları; hastalık, yaş ve cinsiyetten bağımsız KMY ve kırığı etkiler (10-15). RA'da kırıkla ilişkili faktörler; önceki osteoporoz teşhisi, uzun yıllar kortikosteroid kullanımı, artmış disabilite, ileri yaş, fiziksel aktivitede kısıtlılık, vertebral deformite varlığıdır (4). Norveç'te yapılan kesitsel bir çalışmada, 394 RA'lı kadın hasta alınmış, bütün yaş gruplarında OP sıklığının iki kat arttığı saptanmıştır (10).

Bu çalışmada RA'lı kadın hastalarda DXA ile ölçülen AP lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluklarının, yaş, hastalık süreleri, aldıkları tedavi, menopoza durumları, vücut kitle indeksleri, kırık hikayeleri, hastalık aktiviteleri ve HAQ skorları ile karşılaştırarak OP açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ve OP görülme sıklığının araştırılması planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, etik kurul onayı alınarak, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Romatoloji polikliniğine başvuran, American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış olan 54 kadın hasta alındı. Araştırma retrospektif olarak planlandı. Sekonder osteoporoz nedeni olarak anti-epileptik, antikoagülan ve antiandrojenik ilaç kullanan hastalar, immobilize olanlar, tiroid /paratiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, böbrek, karaciğer hastalığı olanlar, gastrektomili veya malabsorbsiyonu olanlar, hipofiz bezi bozukluğu olanlar, malignite veya immün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya alınanların demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), RA sürele-

ri, menstrüel ve menopoza durumları, hastalık aktiviteleri, HAQ skorları, kullandıkları ilaçlar ve ilaç kullanım süreleri kaydedildi. Son bir yıl içinde bakılmış olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP), hemogram ölçümleri, şiş eklem ve hassas eklem sayıları, görsel analog skala (GAS) ile ölçülen ağrı düzeyleri hastalık aktivitesi (disease activity score-DAS 28) açısından değerlendirildi. Sonuçlar DAS28 hesaplayıcısıyla elde edildi. Hastaların fonksiyonel durumları HAQ skoru ile değerlendirildi. Hastaların KMY'leri, DXA ile lomber AP ve femur boyun bölgelerinden ölçüldü. DXA sonuçları ile, kaydedilen bilgiler karşılaştırılarak değişkenlerin sonucu nasıl etkilediği araştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 versiyon programı ile yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırmaya yaş ortalaması 52.72 (39-67) olan 54 kadın hasta alındı. Ortalama hastalık süresi 10.20 (1-30) yıl idi. Vücut kitle indeksleri 19.20-38.30 (30.27) idi. Hastalık aktivite skorları DAS28 için ortalama 2.3 (1.0-4.0), HAQ için ise 9.92 (0-30) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri, DAS 28 ve HAQ sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastalarımızın %77.8'i menopoza girmişti. RA'lı

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, DAS 28 ve HAQ sonuçları.**

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	SS
Yaş	54	39	67	52.72	7.43
RA süresi	54	1	30	10.20	7.24
VKİ	54	19.20	38.30	30.27	4.44
DAS28	54	1.0	4.0	2.3	0.93
HAQ	54	0	30	9.92	6.83

**Tablo 2. DEXA sonuçları.**

	Minimum	Maximum	Ortalama	SS
Lomber T-skor	-4.5	3.20	-1.19	1.25
Lomber Z-skor	-3.10	3.20	-0.68	1.18
Femur T-skor	-2.98	2.60	-1.14	1.13
Femur Z-skor	-2.06	2.20	-0.46	0.90

**Tablo 3. Klinik parametreler ile DEXA sonuçlarının karşılaştırma sonuçları, p-değerleri.**

	RA süresi	HAQ	DAS 28	KS kullanımı
Lomber T-skor	0.464	0.538	0.387	0.883
Lomber Z-skor	0.488	0.192	0.676	0.980
Femur T-skor	0.028	0.548	0.280	0.996
Femur Z-skor	0.164	0.595	0.959	0.851

hastalardaki OP sıklığı lomber omurgada % 14.8, femur boynunda ise % 16.7 idi. L1-L4 AP omurga ve femur boyun T ve Z skor ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların kortikosteroid kullanımı, HAQ skorları, hastalık aktiviteleri ve hastalık süreleri ile lomber AP ve femur boyun T ve Z skorlarının karşılaştırma sonuçları, p-değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. RA süresi ile femur boynu T-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki bulunmuştur.

## TARTIŞMA

OP birim hacme düşen kemik kitlesinde azalma, kemik dokusunun mikromimarisinin ve kemik kalitesinin bozulması sonucu kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır. Kemik kaybının erken teşhisi kırık riski tedavisi ve profilaksisinde son derece önemli bir yere sahiptir (16).

OP ve frajilite kırıkları, romatolojik hastalığı olan hastalarda sık görülen ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlardan biridir. Romatizmal hastalıklarda kemik, hastalığın kendisi, verilen tedavi, yetersiz beslenme, azalmış fonksiyonel aktivite gibi birçok faktörle negatif etkilenir (17).

RA popülasyonunda OP sıklığı normal sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (18). RA'da hastalık aktivitesi sebebiyle, inflamasyonun olduğu eklem bölgelerinin dışında da genel kemik yıkımında artış ve kemik kaybı meydana gelmektedir (19,20). RA'lı hastalarda KMY'deki genel azalmanın kalça ve vertebra kırık insidansında artmaya yol açtığı görülmüş olup, özellikle RA'lı kadın hasta-

larda OP sıklığının ve kalça kırığı insidansının 2 kat arttığı bildirilmiştir (10,21).

RA'da fokal kemik erozyonu, periartiküler OP, aksiyel ve appendiküler iskeleti tutan generalize OP şeklinde üç tip kemik kaybı oluşur. RA'da kemik kaybının tüm şekillerinde anahtar molekül olarak osteoklastlar gösterilmektedir (22). Fokal kemik erozyonu, RA'ya özgü pannus dokusunun kemiğe, kırıkdağa invazyonu ile gelişir (23). Generalize osteoporoz sıklıkla inflamasyon, immobilizasyon ve steroid tedavisi gibi etkenlere primer risk faktörlerinde eklenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Generalize osteoporozun en önemli belirleyicileri hastalık aktivitesi, hastalık süresi, fonksiyonel yetersizlik, immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, nutrisyonel problemler, düşük VKİ ve yaştr (10-15). RA'lı hastalar kalça, pelvis, vertebra, humerus ve tibia/fibula kırıkları açısından artmış riske sahiptirler ve bu risk uzun süreli hastalıkta, düşük VKİ'li hastalarda ve oral glukokortikoid alanlarda daha da artmıştır (3).

RA'da kemik kaybı hastalığın erken döneminde başlamaktadır (21,24,25). Bu erken dönemdeki kemik kaybı inflamasyona, uygulanan tedaviye ve fonksiyonel kısıtlanmaya bağlıdır (25,26).

Literatürde RA'da hastalık süresi ile OP arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda hastalık süresi ile KMY arasında negatif ilişki bildirilmiştir (9,24). Eğer RA'lı hastalarda, hastalıkla ilgili mekanizmalar kemik kaybından sorumlu ise, kemik kitlesinin hastalık süresiyle ters ilişkili olması beklenir. Ancak uzun süreli RA'lı hastalarda bu ilişki birçok çalışmada gösterilememiştir (7). Als ve ark. 105 RA'lı glukokortikoid tedavisi almayan hastayı hastalık süresine göre şu şekilde sınıflamıştır: 0-3, 4-8 ve >8 yıl. Bulguları RA'yla ilgili mekanizmaların kemik kaybında hastalığın ilk yıllarında daha önemli olduğunu göstermiştir (21). Aynı şekilde Laan R ve ark hastalık süresi 3 ay ile 5 yıl arasında değişen RA hastalarında, lomber omurga ve femur boyun kemik kitlesinin hastalık süresiyle ilgili olduğunu göstermiştir

(24). Eric-Jan J A Lroot ve ark da uzun süreli RA'da KMY düşüklüğünü beklemediklerinden az bulmuşlardır. Burada da yüksek inflamatuvar aktivite ve glukokortikoid kullanımını önemli patogenik faktör olarak öne sürmüşlerdir (25). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın kadın olması, büyük çoğunluğunun postmenopozal dönemde (% 77.8) olması, düşük KMY sonuçlarının bulunmasına sebep olmuş olabilir. Hastalık süresinin uzaması ile birlikte hastaların yaşlarının uzaması, dolayısı ile menopoz sürecinin eşlik etmesi femur boynunda bulduğumuz düşük KMY ile hastalık süresi arasındaki negatif ilişkiyi etkilemiş olabilir. Literatürdeki çalışmalarda RA'lı postmenopozal kadınlarda lomber omurga KMY değerleri daha düşük bulunmuştur (27).

RA'da KMY, fiziksel performansla uyumlu bulunmuştur (28,29). Eklem harabiyeti fiziksel inaktiviteye dolayısıyla kas gücünde düşüğe ve böylece kemiğe daha az yüklenmeye sebep olur bu da düşük KMY ile sonuçlanır. Ancak bu açıklamaya HAQ skoruyla ifade edilen fiziksel disabilite eklendiğinde HAQ'nın KMY üzerinde bağımsız etkinliği gösterilememiştir (20). Bu çalışmada da benzer şekilde HAQ skoruyla KMY arasında bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların büyük oranda menopoz girmiş olması, dolayısıyla yaş faktörü nedeniyle, lomber osteoartroz, aort kalsifikasyonu ve vertebral deformateler KMY'nu artırmış ve HAQ değişkeniyle KMY ilişkisini gizlemiş olabilir. Kontrolsüz hastalık aktivitesinin kemik dansitesi üzerine negatif etkisi bulunmaktadır. CRP ile gösterilen yüksek akut faz cevabı erken RA'lı hastaların KMY'nun en iyi belirleyicisi olduğu, hastalık aktivitesinin baskılanması ile kemik kaybının durdurulduğu gösterilmiştir (2,30).

Steroid kullanımının kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine negatif etkileri bilinmektedir. Steroidler direkt olarak kemik yapımını inhibe ederler. Osteoblastların çoğalması ve olgunlaşması gecikir, yaşam süreleri kısalmır (osteoblast apoptozisi). Osteoblastlardan osteokalsin ve kollojen sentezi gibi fonksiyonlar bloke olur. Osteoklastik kemik

yıkımı artar (2). Sonuç olarak steroid osteoporozunda kemik yapımı azalır, yıkımı ise artar. Steroidlerden aksiyel iskeletin trabeküler yapısı daha çok etkilenir. İlk altı ayda kayıp çok hızlıdır, daha sonra yavaşlar. Kortikal kemiklerde de kayıp vardır ancak daha yavaştır. Günlük ve kümülatif dozlarla birlikte tedavi süresi de steroid OP'unun gelişiminde önemlidir (2,3). Steroidler D-vitamini seviyelerinden bağımsız olarak bağırsakların mukozal hücre fonksiyonlarını direkt inhibe ederek kalsiyum absorpsiyonunu önlerler. Kalsiyumun böbrek tubuluslarından reabsorpsiyonunun azalması ve kalsiyum atılımının artmasına bağlı olarak serumda iyonize kalsiyum düşer ve parathormon seviyeleri artarak sekonder hiperparatiroidi gelişir ve kemik yıkımı artar (2). Bu çalışmada steroid kullanımını ile OP arasında bir ilişki bulunamamıştır. Hastaların kümülatif steroid dozlarının hesaplanamamış olması bunun nedeni olabilir.

Çalışmamız retrospektif olarak planlandığından, hastaların son bir yıl içinde farklı merkezlerde, farklı cihazlarla yaptıkları KMY sonuçları değerlendirilmiştir. Ancak cihaz standardizasyonu yapılamamıştır. Cihazlar arasında farklılık uzun dönemli klinik izlemde güçlük yaratır. Ancak sonuçların karşılaştırılmasında da aynı cihazın kullanılması önerilmektedir.

#### **Çalışmanın sınırlayıcı yanları:**

Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır, bütün hastalar kadındır ve kontrol grubu kullanılmamıştır. Hastaların steroid kullanım süreleri tam olarak bilinmemektedir ve kümülatif steroid dozlarının hesaplanamamıştır. Hastaların son bir yıl içinde farklı merkezlerde yaptıkları DXA sonuçları değerlendirilmiştir.

#### **SONUÇ**

Romatoid artritli hastalardaki kemik mineral yoğunluğundaki azalma hastalık süresi ile ilişkili olabilir. RA'da OP değerlendirilmesi için prospektif, iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Gümüşiş G, Doğanavşargil E.** Klinik Romatoloji, Romatoid Artrit 269-278.
2. **Sinigaglia L, Varena M, Girasole G, et al.** Epidemiology of Osteoporosis in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32:631-658.
3. **TP Van Staa, P Geusens, JWJ Bijlisma, et al.** Clinical assesment of the long term risk of fractures in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3104-12.
4. **Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, et al.** Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993;20(10):1666-9.
5. **Cooper C, Coupland C, Mitchell M.** Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54(1):49-52.
6. **Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S, et al.** Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(10):1267-71.
7. **R F Laan, P L van Riel, and L B van de Putte:** Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):826-832.
8. **Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman Y P M, et al.** Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1508-1512.
9. **Sarıkaya S, Özdolap Ş, Tekin İ Ö, ve ark.** Romatoid Artrit Romatoid Faktör, Fonksiyonel Durum ve Hastalık Aktivitesinin Kemik Kaybı Üzerine Etkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Dergisi* 51(4), 2005.
10. **Haugeberg G, Uhlig T, Falch J A, et al.** Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):522-30.
11. **Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al.** Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1720-8.
12. **Deodhar AA, Woolf AD.** Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):309-22.
13. **Martin JC, Munro R, campbell MK, et al.** Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997;36(1):43-9.
14. **Suzuki Y, Mizushima Y.** Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 1997;7(3):217-22.
15. **Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al.** A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(11):2582-9.
16. **Consensus Development Conference.** Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
17. **Goldring SR.** Osteoporosis, Second Edition, Volume 2. Osteoporosis Associated with Rheumatologic Disorders 351-62.
18. **Van Jaarsveld CH, Jacobs JWJ, Van Der Veen MJ et al.** Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:468-477.
19. **Verhoeven AC, Boers M, Koppele JM, et al.** Bone turnover, joint damage and bone mineral density in early rheumatoid arthritis treated with combination therapy including high-dose prednisolone. *Rheumatology* 2001;40:1231-1237.
20. **Lodder M, De Jong Z, Kostense P, et al.** Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1576-80.
21. **Als OS, Goffredsen A, Riis BJ, et al.** Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1985;44(6):406-11.
22. **Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K, et al.** Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28(1), 25-31.
23. **Butler DM, Malfait AM, Mason LJ, et al.** DBA/1 mice expressing the human TNF-alpha transgene develop a severe, erosive arthritis: characterization of the cytokine cascade and cellular composition. *J Immunol* 1997;159(6):2867-2876.
24. **Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, et al.** Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis* 1993;52(1):21-6.
25. **Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, De Waal Malefijt Mc, et al.** Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1254-60.
26. **Nurdan Paker, Derya Soy, Nur Kesiktaş, ve ark.** Uzun Süreli Romatoid Artriti Olan Hastalarda Osteoporoz. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2004;50:3.
27. **Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, et al.** Bone mineral density in nonsteroid treated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(10):681-4.
28. **Shave D, Hesp R, Gumpel JM, et al.** Physical activity as a determinant of bone conservation in the radial diaphysis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(8):579-81.
29. **Hakinken A, Sokka T, Kotaniemi A, et al.** 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.
30. **Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al.** Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344(8914):23-7.