

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСТЕОПОРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. Б. ЕРШОВА^{1*}, К. Ю. БЕЛОВА², И. В. НОВИКОВА³, А. А. БАРАНОВ⁴, А. В. НАЗАРОВА⁵, М. А. РОМАНОВА⁶

¹ д.м.н., профессор кафедры терапии ИПДО ЯГМА,

зам. главного врача по лечебной работе МУЗ КБ СМП им. Н.В. Соловьёва;

² к.м.н., ассистент кафедры терапии ИПДО ЯГМА, зав. городским центром остеопороза МУЗ КБ СМП им. Н.В. Соловьёва;

³ аспирант кафедры терапии ИПДО ЯГМА, врач кардиологического отделения ОКБ;

⁴ д.м.н., профессор, проректор по научной работе ЯГМА;

⁵ аспирант кафедры терапии ИПДО ЯГМА, врач городского центра остеопороза МУЗ КБ СМП им. Н.В. Соловьёва;

⁶ аспирант кафедры терапии ИПДО ЯГМА

В последние годы активно изучается роль интерлейкинов в развитии ряда широко распространённых заболеваний, таких как патология сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.) и остеопороз. В обзоре приводятся данные проведённых исследований, посвящённых изучению значения цитокинов при возникновении данных заболеваний.

Ключевые слова: интерлейкины, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.



Атеросклероз и остеопороз относятся к хроническим неинфекционным заболеваниям, характеризующимся высокой распространённостью в возрастных группах старше 50 лет, бессимптомным течением на ранних стадиях и развитием в дальнейшем осложнений с высокой степенью риска преждевременной смерти. Осложнениями атеросклероза являются ИБС и тромбоз, а последствиями остеопороза — низкоэнергетические переломы костей.

В мире риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне атеросклероза у женщин старше 50 лет составляет 31%, а от переломов шейки бедра у женщин того же возраста — 2,8%, что при этом в четыре раза выше, чем от рака эндометрия [1].

В последние годы появились данные, свидетельствующие о наличии патогенетической взаимосвязи между остеопорозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющие пока гипотетический характер. Так, помимо дефицита эстрогенов, существует ряд модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сходных с таковыми при остеопорозе: особенности питания, масса тела, малоподвижный образ жизни, курение, злоупотребление алкоголем, эндокринные заболевания — сахарный диабет, гипотиреоз. Найдена зависимость между снижением МПК позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в коронарных артериях по данным электронно-лучевой компьютерной томографии [2, 3]. В одномоментном популяционном обследовании 2543 мужчин и 2726 женщин выявлена значимая связь между снижением МПК и наличием кальцинированных бляшек в сонных артериях. Kammerer SM. и соавт. [4] отметили корреляцию МПК с изменениями сосудистой стенки сонных артерий только у женщин старшей возрастной группы, в то время как у лиц молодого возраста были получены противоположные данные.

В настоящее время одним из важнейших механизмов развития атеросклероза признаётся воспалительный процесс. Определение роли медиаторов воспаления — цитокинов — в развитии сердечно-сосудистой патологии и остеопороза позволит, возможно, обосновать некую общность патогенетических процессов, лежащих в основе этих двух тяжёлых хронических заболеваний.

Цитокины и патология сердечно-сосудистой системы

По современным данным, воспалительный процесс присутствует на всех стадиях атеросклеротического процесса [5–7]. В его развитии принимая активное участие цитокины, обладающие иммунорегуляторными и медиаторными свойствами. Они активируют макрофаги, лимфоциты, стимулируют митоз, усиливают пролиферацию и рост Т- и В-лимфоцитов, повышают синтез гамма-интерферона и се-

крецию лимфокинов. Наибольшее число исследований посвящено изучению интерлейкинов (ИЛ), в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [5–9].

При изучении роли ИЛ-6 были получены данные, что он принимает участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки [10–12]. Так, Jenny N.S. с соавторами в исследовании случай-контроль оценили уровень ИЛ-6 среди пожилых пациентов (средний возраст 73 года) в рамках исследования «CardiovascularHealthStudy». Оказалось, что уровень ИЛ-6 был наиболее высоким у пожилых пациентов с субклинически протекающими сердечно-сосудистыми заболеваниями [13]. В другом исследовании [14] оценивалась ассоциация уровня ИЛ-6 с общей смертностью у 620 пожилых женщин, наблюдение за которыми продолжалось в течение 3-х лет. После введения поправки на влияние вмешивающихся факторов риск смерти у пожилых женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенными уровнями ИЛ-6 оказался в 4 раза выше (RR=4,6; 95% CI 2,0; 10,5) по сравнению с теми, у кого уровень ИЛ-6 был в нижнем тертиле. Другие авторы [15] публикуют данные двух проспективных исследований и систематического обзора, посвящённых роли длительного повышения уровня ИЛ-6 и последующего риска ишемической болезни сердца (ИБС). Риск (OR) развития ИБС, скорректированный с учётом ряда установленных факторов риска, составил 1,46 (95% CI 1,29; 1,65) на каждые 2 SD повышения уровня ИЛ-6 по сравнению с исходным уровнем. После коррекции внутренней индивидуальной вариабельности уровня ИЛ-6 риск ИБС стал ещё выше (OR=2,14; 95% CI 1,45; 3,15). В систематический обзор [15] были включены результаты 17 популяционных проспективных исследований (включая 2 вышеуказанных), изучавших взаимосвязь ИЛ-6 и исходов ИБС (острый инфаркт миокарда или коронарная смерть). Риск этих исходов составил OR=1,61; 95% CI 1,42; 1,83 на каждые 2 SD повышения уровня ИЛ-6, при длительном его повышении — OR=3,34; 95% CI 2,46; 4,56.

Ряд исследований посвящён изучению роли ИЛ-8 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В работе Inoue T. с соавторами [16] увеличение концентрации ИЛ-8 было расценено в качестве предиктора кардиоваскулярных событий, независимо от уровня других изучавшихся цитокинов и С-реактивного белка. В другом исследовании [17] было показано, что ИЛ-8 выше у пациентов с фибрилляцией предсердий, осложнявшей течение инфаркта миокарда. При изучении уровня ИЛ-8 у пациентов с терминальной стадией ХПН оказалось, что его повышение является предиктором кардиоваскулярной и общей смертности в изучавшейся группе [18]. В целом ряде исследований [19–23] проводилась оценка уровня ИЛ-8 как предиктора нестабильного течения стенокардии и раннего маркера

* yarosteoporosis@list.ru

острого инфаркта миокарда. Получены данные о том, что ИЛ-8 может использоваться как маркер развития атеросклероза и диабета у лиц, ещё не имеющих данных заболеваний [24].

Напротив, в крупном исследовании Zhou RH. с соавт. [25] на китайской популяции не подтвердили роль ИЛ-8 как независимого фактора риска атеросклероза коронарных артерий.

ИЛ-10 является мощным ингибитором иммунных и воспалительных реакций, подавляет синтез нескольких воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-2 и ИФН- γ (интерферона-гамма). Отмечена прямая зависимость уровня ИЛ-10 с более благоприятным прогнозом у пациентов с острым ишемическим синдромом [26, 27]. VanExel E. с соавторами [28] оценили ассоциацию ИЛ-10 с cerebro-vasкулярными событиями, при этом риск их составил $RR=2,94$; 95% CI 1,01; 8,53, при сравнении участников с низкими или промежуточными уровнями ИЛ-10 с теми, у кого уровень ИЛ-10 был повышенным.

Другой интерлейкин — ИЛ-17 — продуцируется активированными Т-лимфоцитами. Получены данные, что ИЛ-17 играет роль как при хроническом сосудистом воспалении, таком как атеросклероз, так и при сосудистых изменениях на фоне гипертензии [24].

Известно, что ИЛ-18 принадлежит к суперсемейству цитокина ИЛ-1 и играет важную роль в иммунных, инфекционных и воспалительных заболеваниях из-за индукции выработки ИФН- γ , а также через другие механизмы. При повреждении миокарда происходит активация ИЛ-18-индуцированного воспаления, увеличение апоптоза, активация протеинкиназы и изменения концентрации внутриклеточного кальция [29].

Экспериментальные данные указывают, что экспрессия ИЛ-18 и/или его рецептора может быть вызвана катехоламинами или ангиотензином. Повышение уровня ИЛ-18 ассоциировано и с изменениями в каротидной артерии, включая увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии. ИЛ-18, непосредственно или через механизм оксидантного стресса и матричные металлопротеины, влияет на эндотелиальную дисфункцию или вызывает миграцию гладкомышечных клеток и/или их пролиферации [30]. Клинические и популяционные исследования последовательно находили увеличение циркулирующего ИЛ-18 у больных с артериальной гипертензией, высказано предположение о его воздействии как независимого фактора риска формирования повышенного артериального давления.

По мнению ряда авторов [31, 32], из-за сложности структуры воспалительного процесса, взаимосвязей цитокинов и ответов белков острой фазы, для комплексной оценки необходимо одномоментное использование ряда цитокинов.

Cesari M. с соавторами оценили уровни СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α у 2225 пожилых людей (70-79 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, которые были отобраны из исследования «TheHealth, Aging, andBodyCompositionstudy» (когортное 7-летнее наблюдение). После поправки на вмешивающиеся факторы оказалось, что уровень ИЛ-6 был связан со всеми изучавшимися неблагоприятными исходами (новые эпизоды заболеваний сердца, cerebro-vasкулярных событий и застойной сердечной недостаточности), ФНО- α — с ИБС и остановкой сердца, а СРБ — только с остановкой сердца. Комбинация этих 3-х маркеров имела самое сильное предсказание риска для развития ИБС ($RR=2,13$; 95% CI 1,27; 3,55) по сравнению с повышением уровня только одного маркера ($RR=1,17$; 95% CI 0,79; 1,73) [33].

Цитокины и остеопороз

Изучение взаимосвязи уровня интерлейкинов проводилось и при отклонениях в минеральной плотности костной ткани и остеопорозе. В настоящее время существует раздел науки, изучающий взаимодействие между костью и иммунной системой, который называется остеоиммунологией [34]. Известно, что иммунные и костные клетки развиваются из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Иммунные клетки могут нарушать баланс между остеокластами и остеобластами путем выработки иммунорегуляторных цитокинов, которые влияют на дифференцировку клеток-предшественников [35].

Доказано, что цитокины оказывают разнонаправленное действие на кость: часть из них, такие как ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6, активируют процессы костной резорбции на системном уровне путем повышения активности RANK [36–39]. На модели экспериментального артрита было показано, что для развития ФНО- α -индуцированной потери костной ткани необходимо наличие ИЛ-1. Несмотря на развитие воспалительного артрита, вызванного синтезом ФНО- α , при отсутствии ИЛ-1 системная потеря костной ткани не возникает [40].

У некоторых интерлейкинов воздействие на кость двойственно. Так, ИЛ-17А обладает защитным действием в отношении потери костной ткани, снижая адипогенез и последующую экспрессию лептина [41]. В то же время ИЛ-23 и ИЛ-17А вносят существенный вклад в формирование поражения костной ткани при развитии локального и системного остеопороза, что связано с активацией ими RANKL [42]. Блокада ИЛ-17А или ИЛ-23 при коллаген-индуцированных артритах (CIA) уменьшает частоту развития болезни, и ИЛ-17А-дефицитные мыши резистентны к CIA и спонтанным артритам. Кроме того, Th17-клетки экспрессируют высокий уровень RANKL, обеспечивая прямой механизм разрушения кости [43].

Деструкция околоуставной кости у пациентов с РА является классическим примером воздействия цитокинов на костную ткань [44]. Есть исследования при воспалительных заболеваниях кишечника [45], при которых развитие потери костной ткани происходит вследствие избыточной выработки ФНО- α , который через воздействие на систему RANK- RANKL- остеопро- тегерин активирует процессы костной резорбции.

Известно, что в основе развития потери костной ткани при постменопаузальном остеопорозе лежит дефицит эстрогенов. Эти гормоны играют важную роль в регуловке выработки и активности ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [46]. Приводятся данные [47], что уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у постменопаузальных женщин выше, чем до менопаузы.

Для оценки влияния интерлейкинов на развитие потери костной ткани у постменопаузальных женщин было проведено исследование [48], результаты которого свидетельствуют, что при повышении уровня ИЛ-6, ФНО- α , количества лейкоцитов потеря МПК через 1 год в позвоночнике, бедренной кости и всём теле была достоверно больше, чем при нормальных значениях этих показателей.

В ряде работ [49] было изучено влияние провоспалительных цитокинов на исходы после перенесённого перелома проксимального отдела бедренной кости. Оказалось, что повышение ФНО- α через 1 и 3 дня после операции и ИЛ-6 через 1 день явилось независимым предиктором смертности через 6 месяцев, а ИЛ-10 и ИЛ-6 — предиктором смертности через 1 год.

Таким образом, данные проведённых исследований показывают, что нарушение цитокиновой активности играет существенную роль в метаболизме сосудистой системы и развитии хронического воспаления, обусловленного атеросклеротическим процессом. Кроме того, они оказывают сложное воздействие на процессы ремоделирования костной ткани. Результаты современных научных работ демонстрируют достоверные взаимосвязи между уровнем различных интерлейкинов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и патологии минеральной плотности костной ткани, а также осложнениями этих состояний. В аспекте изучения взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза проведённый анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что именно дисбаланс цитокинов может быть одним из связующих звеньев в патогенезе данных заболеваний.

SUMMARY

At the present time there is a great interest in medical research devoted to investigation the role of cytokines (interleukins) in the pathogenesis of cardiovascular diseases (atherosclerosis, arterial hypertension, ischemic heart disease, etc.), and osteoporosis. The review provides data on the conducted research on the importance of cytokines in the event of these diseases.

Keywords: cytokines, interleukins, atherosclerosis, cardiovascular diseases, osteoporosis, bone mineral density.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cummings S.R., Nevitt M.C. Epidemiology of hip fractures and foils. In Kleerekoper M., Krane S.M. (eds). - Clinical disorders of bone and mineral Metabolism. Mary Ann Liebert Inc., Publishers, New York. - 1989. - p. 231-36.
2. Barengolts E.U., Berman M., Kukreja S.C., et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. — *Calcif Tissue Int.* - 1998. - № 62. - p. 209-13.
3. Jorgensen L., Joakimsen O., Berntsen R., et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. *Am J Epidemiol.* - 2004. - V. 160. - № 6. - p. 549-53.
4. Kammerer C.M., Dualan A.A., Samollow P.B., et al. Bone mineral density, carotid artery intimal medial thickness, and the vitamin D receptor BsmI polymorphism in Mexican American women. - *Calcif Tissue Int.* - 2004. - V. 75. - № 4. - p. 292-8.
5. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-43.
6. Ridker P.M. C-reactive protein, inflammation and cardiovascular disease — Clinical Update. *Tex Heart Inst J.* 2005; 32: 384-6. 9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420 (6917): 868-74.
7. Ramos AM, Pellanda LC, Gus I, Portal VL. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Mar; 92(3):221-8, 227-34.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002; 420 (6917): 868-74.
9. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin.Chem.* 1997; 43 (1): 52-8.
10. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc.* 1993; 41 (2): 176-81.
11. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol.* 1990; 8: 253-78.
12. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke.* 2004; 35 (3): 677-81.
13. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the — 174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2002; 22: 2066-71.
14. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the Women's Health and Aging Study. *Circulation.* 2001; 103: 947-53.
15. Schomig K, Busch G, Steppich B, Sepp D, Kaufmann J, Stein A et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133. progenitor cells in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1032–1037.
16. Inoue T, Komoda H, Nonaka M, Kameda M, Uchida T, Node K. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2008;124:319–325.
17. Panichi V, Taccola D, Rizza GM, Consani C, Ghiadoni L, Filippi C et al. Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardiovascular mortality in dialytic patients. *Nephron Clin Pract* 2006;102:51–58.
18. Kanda T, Hirao Y, Oshima S, Yuasa K, Taniguchi K, Nagai R et al. Interleukin-8 as a sensitive marker of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;77:304–307.
19. Romuk E, Skrzep-Poloczec B, Wojciechowska C, Tomasik A, Birkner E, Wodnicki J et al. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. *Eur J Clin Invest* 2002;32:657–661.
20. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17:699–706.
21. Abe Y, Kawakami M, Kuroki M, Yamamoto T, Fujii M, Kobayashi H et al. Transient rise in serum interleukin-8 concentration during acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993;70:132–134.
22. Scho.mig K, Busch G, Steppich B, Sepp D, Kaufmann J, Stein A et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133. progenitor cells in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1032–1037.
23. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1347–1355.
24. von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010 Dec;21(6):463-9. Epub 2010 Nov 12.
25. Zhou RH, Shi Q, Gao HQ, Shen BJ. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population. *J AtherosclerThromb* 2001;8:30–32.
26. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 929-79.
27. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons-Sel A, et al. Serum level of antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patient with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003; 107: 2109-14.
28. Van Excel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Bootsma-van der Wiel A, Frolich M, Westendorp RGJ. Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study. *Stroke.* 2002; 33: 1135-8.
29. Wang M, Markel TA, Meldrum DR. Interleukin 18 in the heart. *Shock.* 2008 Jul;30(1):3-10.
30. Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009 Mar;6(3):192-9.
31. Van H, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J ThrombHaemost.* 2003; 1 (12): 2677-8.
32. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res.* 2005; 66: 265-75.
33. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation.* 2003; 108: 2317-22.
34. Arron J, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000;408:535–536.
35. Walsh MC, Kim N, Kadono Y, Rho J, et al. Osteoimmunology: Interplay Between the Immune system and Bone Metabolism. *Annu. Rev. Immunol* 2006;24:33–63.
36. Jorgensen NR. Cytokines and osteoporosis. *Ugeskr Laeger* 1997 Dec 29;160(1):24-8.
37. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010 Aug;21(8):1287-93.
38. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2009 Dec;7(4):134-9.
39. Lee YM, Fujikado N, Manaka H, Yasuda H, Iwakura Y. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol.* 2010 Oct;22(10):805-16.
40. Polzer K, Joosten L, Gasser J, Distler JH, Ruiz G, Baum W, Redlich K, Bobacz K, Smolen JS, van den Berg W, Schett G, Zwerina J. Interleukin-1 is essential for systemic inflammatory bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):284-90.
41. Goswami J, Hernández-Santos N, Zuniga LA, Gaffen SL. A bone-protective role for IL-17 receptor signaling in ovariectomy-induced bone loss. *Eur J Immunol.* 2009 Oct;39(10):2831-9.
42. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, Joosten LA, van den Berg WB. 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;170:2655–2662.
43. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;203:2673–2682.
44. Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, et al. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett* 2006;106(1):8–13.
45. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut.* 2008 May;57(5):684-94.
46. Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000;106:1203–1204.
47. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, et al. Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocrine Reviews* 2002;23:90–119.
48. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS, Hanson KB, Alekel DL, Stewart JW, Perry CD, Bhupathiraju SN, Kohut ML, Van Loan MD. J Clin Invest. Contribution of serum inflammatory markers to changes in bone mineral content and density in postmenopausal women: a 1-year investigation. 2010 Jul-Sep;13(3):277-82.
49. Sun T, Wang X, Liu Z, Chen X, Zhang J. Epub 2011 Feb 23. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury.* 2011 Jul;42(7):707-13.