

Proces zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów a markery obrotu kostnego

Inflammatory process in rheumatoid arthritis and bone turnover markers

TOMASZ BUDLEWSKI, EWA POMORSKA, JOANNA SAMANTA MAKOWSKA

Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła, postępująca autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej. Efektem procesu zapalnego leżącego u podłoża RZS jest proces destrukcji tkanki kostnej, w konsekwencji prowadzący do niepełnosprawności. W wyniku przebudowy tkanki kostnej dochodzi do wydzielania markerów obrotu kostnego, których stężenie może stać się czynnikiem prognostycznym szybkiej progresji choroby oraz służyć monitorowaniu efektów zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, markery obrotu kostnego, nadżerki kostne

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive autoimmune connective tissue disease. The inflammatory process causing the joint damage and resulting in impaired functional capacity of patients. Bone turnover markers (BTM) are secreted as a result of bone remodeling. BTM concentration may become a prognostic factor for rapid disease progression and monitoring of effects of treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, bone turnover markers, bone erosions

© Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (3): 154-165

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Joanna Makowska

Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. Pieniny 30, 90-003 Łódź

e-mail: joanna.makowska@umed.lodz.pl

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest najczęstszą chorobą autoimmunologiczną dotyczącą stawów, charakteryzującą się przewlekłym i często agresywnym przebiegiem. Może prowadzić do powstania nieodwracalnych zmian strukturalnych kości, zaburzeń funkcjonowania narządu ruchu oraz niepełnosprawności [1]. Przewlekły proces zapalny leżący u podłoża RZS rozpoczyna się w błonie maziowej stopniowo powodując zmiany również w tkance kostnej oraz chrząstce [2].

Charakterystyczne dla RZS są zmiany zachodzące w kościach prowadzące do a) okołostawowego rozrzedzenia struktury kostnej - opisywanego w zdjęciach radiologicznych jako osteoporoza okołostawowa, b) tworzenia nadżerek kostnych, c) uogólnionej osteoporozy kośćca [3].

Osteoporoza okołostawowa jest jednym z pierwszych objawów radiologicznych RZS. Zjawisko to wynika ze zwiększonej aktywacji komórek kościogubnych [2]. Przewaga aktywacji osteoklastów nad funkcją naprawczą osteoblastów prowadzi w konsekwencji do powstania typowych zmian dla RZS- nadżerek kostnych [2]. Nadżerki to pierwotne zmiany dotyczące tkanki kostnej, ich powstanie inicjuje kolejne etapy destrukcji stawów i zaburzeń czynnościowych [2].

Czas pojawiania się nadżerek kostnych w przebiegu RZS jest różny. Szacuje się, iż 60 % pacjentów dotkniętych pro-

cesem zapalnym stawów wytworzy nadżerki w pierwszym roku choroby, a aż 10 % z nich wytworzy je w przeciągu pierwszych 8 tygodni trwania choroby [3].

Mechanizm powstawania nadżerek kostnych – aktywacja osteoklastów, tworzenie środowiska kwaśnego, uwolnienie wapnia.

Proces aktywacji osteoklastów poprzez zwiększone wydzielanie enzymów proteolitycznych prowadzi do powstania torbieli zapalnych. W kolejnych etapach destrukcji kostnej dochodzi do przerwania ciągłości warstwy korowej kości oraz uszkodzenia chrząstki [4]. W wyniku powyższej kaskady zdarzeń dochodzi do wytworzenia nadżerek kostnych [4].

Aktywowane osteoklasty przylegają do tkanki kostnej. Procesy zachodzące w komórce kościogubnej doprowadzają do uwolnienia enzymów: katepsyny K, macierzowej metaloproteinazy 9 i winiano-opornej kwaśnej fosfatazy typu 5 (TRAP) [5]. W wyniku zwiększonego stężenia powyższych enzymów w okolicy tkanki kostnej dochodzi do rozpoczęcia procesu degradującego macierz kostną [6]. Następuje uwolnienie wapnia oraz markerów obrotu tkanki kostnej i chrząstki [6].

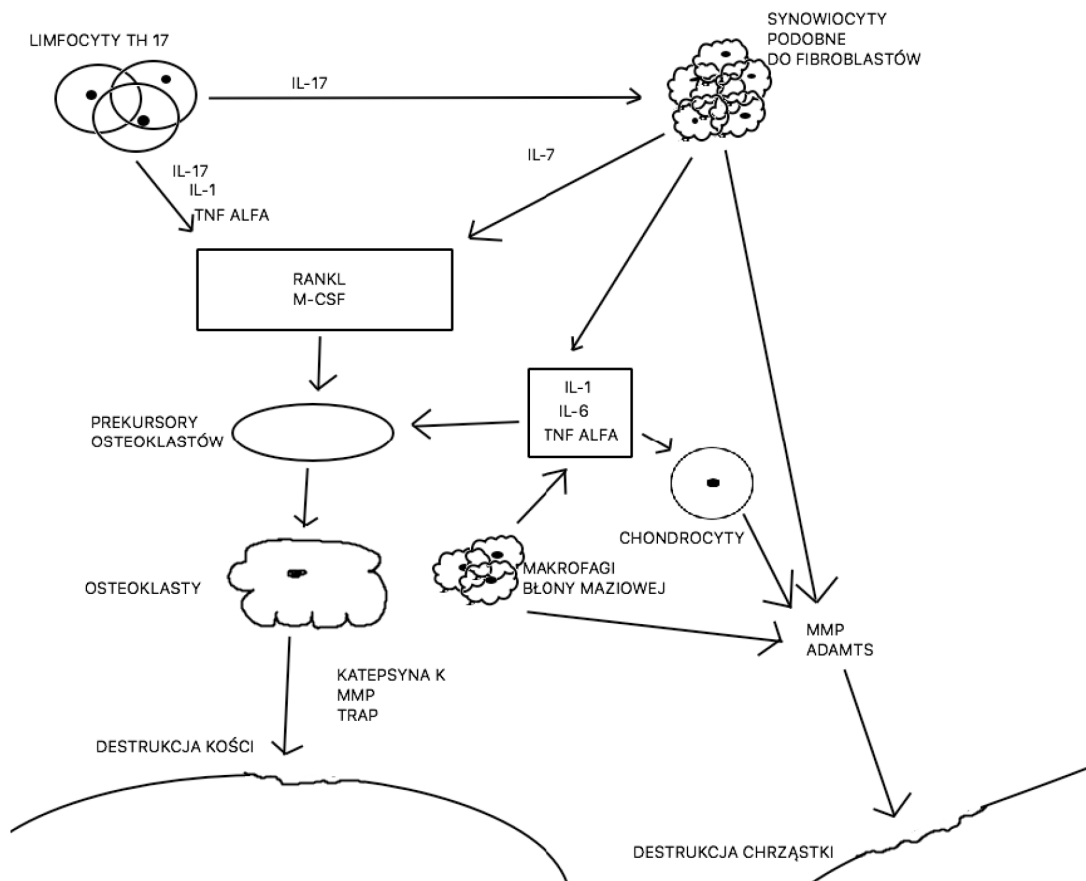
U podłoża reumatoidalnego zapalenia stawów leży przewlekły proces zapalny, zainicjowany w błonie maziowej stawów i rozprzestrzeniający się na okoliczne tkanki [7].

W błonie maziowej stwierdza się zwiększoną ekspresję białek adhezyjnych, które wraz z lokalną produkcją czynników chemotaktycznych prowadzą do napływu komórek układu immunologicznego do jamy stawu i maziówki [7]. Głównymi komórkami obecnymi w płynie stawowym są neutrofile, natomiast komórki jednojądrowe (monocyty i limfocyty) głównie naciekają błonę maziową [8,9]. Limfocyty T pośrednio przez wydzielane cytokiny (IL-15, IL-33, IL-34) pobudzają synowioocyty podobne do fibroblastów (FLS) oraz makrofagi do produkcji cytokin prozapalnych: TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-15, IL-23 [14]. W wyniku ich działania dochodzi do namnażania FLS i zwiększenia stężenia prozapalnych cytokin także w procesie autokrynnym [10]. Limfocyty Th 17 powstają w wyniku pobudzenia dziewiczych limfocytów T przez cytokiny prozapalne (IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23 i transformujący czynnik wzrostu (TGF) β [11]. Indukcja powstawania Th 17 odbywa się głównie dzięki współdziałaniu IL-6 i IL-23, bez IL-23 nie dochodzi do patogenicznej działalności limfocytów Th 17 [11]. W wyniku pobudzenia Th 17, dochodzi do wzmożonego wydzielania IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF-alfa, prostaglandyny E2 - PGE2 oraz macierzowej metaloproteinazy. PGE2 autokrynnie pobudza Th 17 do wzmożonego wydzielania IL-17, co powoduje nasilenie stanu zapalnego oraz jego przejście w proces przewlekły [12]. Wytwarzana przez limfocyty Th17 IL - 17 indukuje proces zapalny w RZS oraz powoduje aktywację prekursorów osteoklastów [15]. Dowiedziono, iż u pacjentów z RZS dochodzi do znacznej przewagi ilościowej limfocytów Th17 nad limfocytami regulatorowymi [12]. Potwierdzono także ważną rolę limfocytów Th 17 w nasileniu

stanu zapalnego w wyniku produkcji i wydzielania cytokin prozapalnych, głównie IL-17, IL21 i TNF alfa [13].

Dlaczego osteoklasty są aktywowane w RZS?

Mechanizm powstawania nadżerek kostnych opiera się w głównej mierze na osteoklastycznej aktywacji osteoklastów i napływie prekursorów osteoklastów do maziówki stawu zajętego procesem zapalnym [14]. Kluczową rolę stymulującą komórki prekursorowe osteoklastów do migracji do stawu zajętego stanem zapalnym w RZS pełni TNF-alfa [15]. W modelach zwierzęcych zapalenia stawów potwierdzono, iż drobne kanały kostne stanowiące połączenie między błoną maziową stawów a szpikiem kostnym stanowi miejsce przejścia komórek progenitorowych osteoklastów [16]. W obszarze błony maziowej objętej stanem zapalnym dochodzi do wydzielania czynnika stymulującego makrofagi (M-CSF) oraz RANKL [17,18]. M-CSF i RANKL to czynniki bez których nie dojdzie do przekształcenia komórek prekursorowych do osteoklastów [11]. M-CSF i RANKL są wydzielane przez synowioocyty podobne do fibroblastów (FLS) i limfocyty pomocnicze Th1 [11]. Aktywowane w czasie zapalenia limfocyty Th17 poprzez wydzielanie IL-17, IL-1 oraz TNF alfa wpływają na przekształcenie prekursorów osteoklastów w osteoklasty [14]. W procesie tym bierze także udział IL-7 wydzielana przez FLS. IL-1, IL-7, IL-17, TNF alfa aktywują prekursorów osteoklastów pośrednio poprzez zwiększone wydzielanie M-CSF i RANKL [11]. Ekspresja RANKL dodatkowo pobudzana jest także przez IL-1 i IL-6 ryc.1 [14]. Innym mechanizmem zwiększonego wydzielania RANKL jest pobudzenie Toll podobnych receptorów (TLR) na synowioocytach [19].



Ryc.1. Mechanizm destrukcji tkanki kostnej i chrzęstnej.

U pacjentów RZS, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko cyklicznym cytrulinowym peptydom (ACPA), aktywacja różnicowania osteoklastów wynika nie tylko z działania zwiększonego miejscowego stężenia cytokin prozapalnych, ale także z obecności autoprzeciwciał [20]. Powodują one aktywację prekursorów osteoklastów głównie w mechanizmie autokrynnego zwiększonego wydzielania TNF-alfa [21]. Przekształcenie prekursorów osteoklastów odbywa się także w procesie pobudzenia wydzielania IL-8 poprzez bezpośrednie łączenie przeciwciał przeciwko cyklicznym cytrulinowym peptydom z powierzchnią osteoklastów [22]. Udowodniono w modelu in-vitro oraz w modelu zwierzęcym, iż zastosowanie antagonistów IL-8 hamuje tworzenie nadżerek kości [23]. Przeciwciała przeciwko karbamylowanym peptydom prawdopodobnie działają w tym samym mechanizmie co ACPA [24].

W synowocytach pod wpływem TNF alfa dochodzi do zwiększonego wydzielania białka 1 związanego z Dickkopem (Dkk-1) [25]. Efektem zwiększonego stężenia Dkk-1 jest blokada tworzenia nowej kości w mechanizmie zakłócenia szlaku Wnt [25]. W podobnym mechanizmie działa także sklerostyna, której poziom również wzrasta pod wpływem aktywnego stanu zapalnego [25]. Zablockowanie szlaku Wnt powoduje także uszkodzenie chrząstki. Chondrocyty pod wpływem cytokin IL-1 β , IL-17, IL-18 i TNF przechodzą w szlak kataboliczny [11]. W efekcie dochodzi do wydzielania enzymów degradujących chrząstkę - MMP oraz ADAMTS [14]. Podobne enzymy wydzielają synowocyty podobne do fibroblastów, neutrofile, makrofagi oraz komórki tuczne obecne w maziówce objętej procesem zapalnym [11].

Rola osteoblastów, czy są wydolne, co je hamuje?

Zaburzenie równowagi między działaniem kościotwórczym i kościogubnym w RZS wynika również z zahamowania różnicowania osteoblastów.

W przebiegu RZS dochodzi do zaburzenia struktury kostnej [26]. TNF-alfa, IL-1, IL-6 hamują działanie oraz różnicowanie osteoblastów [27,28]. Dochodzi do zahamowania powstawania składników macierzy kostnej, zahamowanie napływu osteoblastów, a także wzmożonej apoptozy komórek kościotwórczych [29-31]. TNF-alfa powoduje zwiększenie stężenia Dkk-1 wydzielanego przez maziówkowe fibroblasty [32-34]. Dkk-1 powoduje zahamowanie funkcji i różnicowania osteoblastów poprzez blokowanie szlaku Wnt [32-36].

Dowiedziano, iż działanie leków powodujących ograniczenie stanu zapalnego powoduje zwiększenie napływu komórek kościotwórczych, w wyniku którego możliwa jest odbudowa nadżerek kostnych [37].

Wykrywanie nadżerek: RTG, USG i MR. Metody obrazowania nadżerek kostnych.

Badania obrazowe, umożliwiające wykrywanie nadżerek kostnych, to: klasyczna radiografia (CR), tomografia komputerowa (CT), ultrasonografia (US), rezonans magnetyczny (MRI) [38]. Nowoczesna metoda obrazowania: łączona pozytronową tomografia emisyjna i tomografia komputerowa (PET/CT) pozwala na pośrednią ocenę lokalizacji nadżerek kostnych poprzez ocenę zmian anatomopatologicznych [39]. Niewątpliwie badanie CT jest złotym

standardem w wykrywaniu zmian kostnych, w tym także zmian w postaci nadżerek kostnych, lecz nie ocenia aktywności stanu zapalnego stawów. Ponadto badanie CT wiąże się z ryzykiem promieniowania rentgenowskiego [56]. Ocena zmian nadżerkowych kości w CT jest bardziej czuła w porównaniu z MRI [40]. Badanie CT jest mniej wykorzystywane do oceny zmian stawów zajętych procesem zapalnym. CT może być wykorzystywana w ilościowej ocenie zmian tkanki kostnej głównie w kontekście zmian naprawczych nadżerek kostnych po zastosowaniu leczenia [40]. Ocena nadżerek kostnych w MRI obarczona jest większym ryzykiem błędu w porównaniu do CT [40]. W ocenie zmian destrukcyjnych tkanki kostnej w MRI konieczne jest stosowanie ścisłych kryteriów rozpoznania nadżerek, zmiany w dwóch płaszczyznach z przerwaniem ciągłości warstwy korowej kości przynajmniej w jednej z nich ocenianych w obrazach T1 zależnych [40]. Przy prawidłowej ocenie obrazów MRI ocenia się, iż ilość wykrywanych nadżerek kostnych w obu badaniach jest porównywalna [40]. MRI ma przewagę nad CT w ocenie zmian zapalnych, wykrywaniu uszkodzeń chrząstki, a także w ocenie obrzęku szpiku [40]. Każda z tych metod ma swoje dobre i złe strony i żadna z nich nie jest idealną metodą do wykrywania wczesnych zmian występujących w RZS [38]. Klasyczna radiografia nie wykrywa nadżerek kostnych w ich początkowym okresie tworzenia [38]. Ocena nadżerek kostnych jest obarczona wieloma zmiennymi, należy pamiętać, iż nie są to zmiany specyficzne dla RZS [40]. MRI i US nie są badaniami idealnymi i wciąż występują duża rozpiętość ich swoistości i czułości [38]. Nie należy zapominać o walorach tych badań w wykrywaniu aktywnego stanu zapalnego, a tym samym potwierdzenia występowania nadżerek kostnych na tle zmian zapalnych [38]. Badacze uznali, iż najlepszym stawem do oceny nadżerek w US we wczesnym RZS to staw śródrečno-paliczkowy II [38].

Nadżerki kości w przebiegu RZS najwcześniej widoczne są w badaniu ultrasonograficznym (USG) oraz w rezonansie magnetycznym (RM). W późniejszym czasie trwania choroby zmiany te można także zobrazować metodą klasycznej radiografii (RTG) [2,38].

Obecne techniki obrazowania nadżerek kostnych (USG, MR, RTG) umożliwiają obserwacje zmian zachodzących w tkance kostnej oraz monitorowania skuteczności zastosowanych leków w procesie zahamowania tworzenia nadżerek kostnych, a także ocenę ich naprawy [41-43]. Ocenę naprawy nadżerek kostnych można także zobrazować w PET/CT znakowanym fluorem i fluorodeoksyglukozą [39]. W modelu mysim zaobserwowano naprawę tkanki kostnej w czasie stosowania leków anty-TNF alfa [39].

Markery kostne

Markery obrotu kostnego

Markery obrotu kostnego dzielimy na markery tworzenia (Tab.I.) i resorpcji (Tab.II.) kości [44-46]. Należy pamiętać, iż niektóre z nich mogą odzwierciedlać obie aktywności. Markery tworzenia kości są wytwarzane przez komórki osteoblastyczne lub pochodzą z metabolizmu prokolagenu [44-46]. Natomiast markery resorpcji są produktami osteoklastów lub wynikają z degradacji tkanki kostnej [44-46]. W trakcie aktywacji komórek kościogubnych oraz kościotwórczych wydzielane są odpowiednie enzymy, białka lub ich pochodne [47]. Zmiany metaboliczne kości są bezobjawowe i występują dużo wcześniej niż zmiany kostne w badaniach radiologicznych [47].

Tabela I. Markery kościotworzenia.

Markery tworzenia kości	Miejsce powstawania	Charakterystyka	Miejsce oznaczania
C- końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PICP)		Powstają w procesie przekształcenia pozakomórkowego prokolagenu typu I na drodze enzymatycznej w wyniku którego dochodzi do powstania kolagenu typu I [58]. Zmniejszenie stężenia w trakcie terapii antyresorpcyjnej - bisfosfoniary i estrogen [58]. Zwiększenie w czasie stosowania teryparatydu - ludzki rekombinowany hormon przytarczyc [58].	Surowica
N- końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP)	Głównie w kościach, w mniejszych ilościach skóra, chrząstka, ścięgna		
Alkaliczna fosfataza (ALP)	Wątroba, kości	Enzym występujący w dwóch głównych izoformach: wątrobowa i kostna (B-ALP) [59]. Wytwarzany przez odpowiednie komórki: wątrobowe i kostne. Wzrost poziomu frakcji kostnej jest skorelowany z szybkością tworzenia kości [59]. Trudności w oznaczeniu i odpowiedniej interpretacji stężeń poszczególnych izoform wynikają z trudności w ich odróżnienia, często obserwowana jest między nimi reakcja krzyżowa .	Surowica

Markery tworzenia kości	Miejsce powstawania	Charakterystyka	Miejsce oznaczenia
Osteokalcyna (OC)	Kości	Niekolagenowe białko wchodzące w skład macierzy pozakomórkowej kości, wytwarzane przez osteoblasty [59]. Swoiste białko dla tkanki kostnej. Trudności w oznaczeniu wynikają ze zmienności testów, niestabilności próbki i wysoką zmiennością biologiczną [59]. Należy pamiętać iż stężenie wzrasta w niewydolności nerek [59]. U pacjentów z RZS w trakcie terapii tocilizumabem stwierdzono zwiększone stężenie OC prawdopodobnie w związku z ograniczeniem stanu zapalnego stawów. Stężenie OC jest zwiększone u pacjentów z nadczynnością tarczycy oraz przy złamaniach [59].	Surowica

Tabela II. Markery resorpcji kostnej.

Markery resorpcji kości	Miejsce powstawania	Charakterystyka	Miejsce oznaczenia
Kwaśna fosfataza oporna na winian (TRAP)	Kości, inne tkanki	Enzym występujący w dwóch głównych izoformach: TRAP5a i TRACP5b. TRAP5b pochodzi z osteoklastów, TRAP5a znajduje się w aktywowanych makrofagach [57]. TRAP5b jest uznawana za wskaźnik aktywności i liczby osteoklastów. Inne formy enzymów TRAP pochodząca z erytrocytów i płytek krwi [58]	Surowica

Pirydynolia (PYD)	Chrzątka, kości, wiązadła, naczynia krwionośne.	Aminokwasy stabilizujące cząsteczki kolagenu poprzez sieciowanie między poszczególnymi peptydami kolagenu. DPD jest bardziej specyficzny niż PYD. Ekspozycja próbek moczu na światło UV obniża stężenie DPD i PYD [57].	Mocz
Deoksypirydynolina (DYD)	Kości, zębina		Surowica
C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu (CTX)	Kości	Telopeptydy: N-końcowy telopeptyd kolagenu (NTX) i C-końcowy telopeptyd kolagenu (CTX) są uwalniane podczas degradacji kolagenu, głównie w wyniku działania katepsyny K [58]. Natomiast karboksyterminalny telopeptyd kolagenu (ICTX) powstaje w wyniku działania metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej [58]. Zwiększenie poszczególnych izomerów wiąże się ze zwiększoną szybkością obrotu kostnego występujących np: w chorobie Pageta, przy występowaniu zmian przerzutowych do kości, u kobiet w okresie pomenopauzalnym z szybką utratą masy kostnej. Mają znaczną zmienność okołodobową, która jest bardziej wyraźna w przypadku CTX [59].	Mocz
N-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu (NTX)			Surowica
C-końcowy (karboksyterminalny) usieciowany telopeptyd kolagenu (ICTX)			
Hydroksyprolina (HYP)	Kości, chrzątka, skóra, pochodzenie zewnętrzne -pożywienie,	Aminokwas powstający z degradacji kolagenu, niespecyficzny dla procesu resorpcji kości, powstaje także w czasietworzenia kości z peptydów prokolagenu [57].	Mocz
Galaktozylohydroksylizyna (GHL)	Kości	Aminokwasy - wchodzące w skład kolagenu typu I, wydzielane głównie w czasie resorpcji kości i w całości usuwane z organizmu wraz z moczem [58].	Mocz
Glukozylo-galaktozylohydroksylizyna (GGHL)	Kości, skóra, dopełniacz		

Sialoproteina kostna (BSP)	Kości, zębina, chrząstka przerosłowa	Glikoproteina prawdopodobnie stymuluje resorpcję kości za pośrednictwem osteoklastów [57].	Surowica
Katepsyna K (KatK)	Kości	Proteaza aktywująca osteoklasty autokrynnie. Inhibitory katepsyny K są obecnie oceniane jako potencjalna opcja leczenia osteoporozy. Surowica. Określana jako specyficzny marker aktywności osteoklastów [57].	Surowica
Aktywator receptora dla ligandu czynnika jądrowego kappa-B (RANKL)	Kości	Oba markery RANKL i OPG należy oznaczać i interpretować łącznie. OPG - cytokina hamująca tworzenie i aktywację osteoklastów poprzez wychwytywanie RANKL [59]. Natomiast RANKL jest czynnikiem spustowym aktywacji osteoklastów [59]. RANKL występują w kilku izoenzymów. Ciężkość w ocenie ze względu na brak powtarzalności w oznaczeniu, niskie stężenie, brak odzwierciedlenia miejscowego ich stężenia. Brak zmian w ekspresji OPG ani RANK-L w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej kobiet w okresie pomenopauzalnym w trakcie terapii ibandronianem lub ranelinianem strontu [59]. Nie stwierdzono przydatności oznaczania stężenia RANKL w określaniu ryzyka złamania kości ani odnośnie oceny skuteczności leczenia [59].	Surowica
Osteoprotegeryna (OPG)	Kości, naczynia	Białko, którego stężenie będzie markerem odwzorowującym aktywność metaboliczną okostnej [59]. Wzrost stężenia może wynikać z obecności zmian przerzutowych do kości w raku płuca, postępującym raku piersi, chorob płuc, zwłóknieniu nerek [59].	Surowica
Periostyna (PRS)	Kości szczególnie okostna, więzadła, przyzębie, aorta, zastawki serca	Białko, którego stężenie będzie markerem odwzorowującym aktywność metaboliczną okostnej [59]. Wzrost stężenia może wynikać z obecności zmian przerzutowych do kości w raku płuca, postępującym raku piersi, chorob płuc, zwłóknieniu nerek [59].	Surowica

Białko DKK-1 (Dkk-1)	Kości i inne narządy	<p>Zwiększone stężenie Dkk-1 blokuje mechanizm odbudowy tkanki kostnej [59]. Wzrost stężenia występuje w szpiczaku mnogim, przerzutach do kości raka piersi, raka płuc, oraz w zapaleniach stawów. Spadek stężenia Dkk-1 zaobserwowano w trakcie stosowania anty-TNF alfa w MIZS, skorelowany jest także ze spadkiem stężenia CRP [59]. U chorych z RZS leczonych tocilizumabem i MTX zmniejszało się także stężenie Dkk-1. Obniżony poziom Dkk-1 występował u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego w postaci podchrzęstnej sklerotyzacji, co wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zniszczenia stawów [59]. Prawdopodobnie bierze udział w patogenezie osteodystrofii oraz zwapnieniu naczyń [59].</p>	Surowica
Sklerostyna (SKR)	Kości i inne narządy	<p>Sklerostyna zmniejsza tworzenie kości [59]. Leki blokujące sklerostynę zmniejszają resorpcję kości, ale w mniejszym stopniu niż bisfosfoniany i denosumab [59]. Jej stężenie jest istotnie wyższe u kobiet po menopauzie niż u kobiet przed menopauzą. Podwyższone także u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz związane z obecnością tłuszczu brzuszego oraz ze stężeniem cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości [59]. Wzrost stężenia występuje u pacjentów ze zwapnieniami naczyń [59]. Zmniejszenie stężenia sklerostyny występuje w trakcie terapii lekami anty- TNF alfa [59].</p>	Surowica
Sfingozyno-1 fosforan (S1P)	Kości	<p>Białko wpływające na różnicowanie osteoklastów poprzez zwiększenie RANK-L w osteoblastach. Potwierdzono iż zwiększone stężenie S1P wiąże się z zwiększoną częstością złamań kręgow u kobiet po menopauzie [59].</p>	Surowica

Helikalny peptyd kolagenu typu I 620-633 (HELP)	Kości	Peptyd którego stężenie skorelowane jest z innymi markerami resorpcji kości.	Mocz
		Trudności w oznaczeniu wynikają z dobowej zmienności jego stężenia w moczu oraz konieczności wykonywania dobowej zbiórki moczu [59].	

Markery resorpcji kości

Markery obrotu kostnego możemy oznaczać w surowicy krwi oraz w moczu [48]. Tkanka kostna jest czynna metabolicznie i uczestniczy w wielu procesach fizjologicznych, głównie w wyniku działania komórek kościotwórczych oraz kościogubnych [49]. Degradacja kolagenu odbywa się na drodze enzymatycznej, wydzielana przez osteoklasty katepsyna K odgrywa kluczową rolę w powstawaniu fragmentów kolagenu C - końcowy usieciowany telopeptyd I (CTX I), N- końcowy usieciowany telopeptyd I -NTX I, karboksyterminalny telopeptyd (ICTP) [49]. Proces ten zostaje zaburzony w RZS, gdzie dochodzi do zaburzeń struktury tkanki kostnej [50]. Zmiany struktury kostnej, zachodzące w stawie objętym procesem zapalnym, wynikają ze zwiększonego miejscowego wydzielania metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) przez synowioocyty [51]. W wyniku działania MMP dochodzi do powstawania tylko fragmentów ICTP. Stężenie CTX-I i NTX-I nie zmienia się pod wpływem MMP [50]. Zwiększony poziom ICTP zaobserwowano zarówno w surowicy jak i w płynie stawowym, czego nie może stwierdzić w poziomie CTX-I i NTX-I [52]. Wzrost poziomu CTX-I i NTX-I wynika ze wzmożonej aktywności osteoklastów i ogólnoustrojowej resorpcji kości [53].

Wczesne rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów umożliwia prawidłową interpretację poziomu CTX-I jako czynnika predysponującego do szybkiej destrukcji kostnej [54]. Tylko u pacjentów bez zmian struktury kostnej oznaczenie poziomu CTX-I umożliwiało przewidzenie postępu choroby [54]. U pacjentów z RZS, u których wyjściowo stwierdzono wyższy poziom CTX-I zaobserwowano szybszą progresję destrukcji kostnej [55,56]. Jednocześnie u tych pacjentów potwierdzono zwiększony poziom RANKL i obniżony poziom osteoprotegeryny (OPG), co również wiązało się z wyższym ryzykiem progresji choroby [57]. W korelacji współczynnika OPG/RANKL a poziomem odczynu Biernackiego (OB) i uszkodzeniami w stawie stwierdzono, iż niższy współczynnik OPG/RANKL i wysokie OB było obserwowane u pacjentów z większym uszkodzeniem tkanki kostnej [54].

Innymi markerami resorpcji kostnej związanymi z procesem zapalnym w RZS są: CTX I - oznaczany w moczu (U-CTX), deoksypirydynolina (DPD), pirydynolina (PYD). Zwiększony poziom U-CTX I predysponował do szybkiej progresji destrukcji kostnej, bez względu na stężenie białka ostrej fazy (CRP), szybkości OB., czy też poziomu czynnika reumatoidalnego (RF) [55,56]. Ocena poziomu DPD, PYD we wczesnym okresie RZS również może być używana jako marker predyspozycji do szybkiego postępu zmian kostnych w RZS [58,59]. Wydalana z moczem glikozylowana pochodna PYD jest swoista dla błony maziowej stawów, nie występuje w kości, a stężenie w chrząstce jest niewielkie. Potwierdzono korelację stopnia uszkodzenia stawu ze

zwiększonym wydalaniem glikozylowanej pochodnej PYD [48]. DPD jest bardziej swoistym markerem, znajduje się głównie w tkance kostnej, natomiast PYD ulega ekspresji także w innych tkankach. Potwierdzono, iż zarówno wzrost poziomu CTX i PYD są związane z szybkością powstawania nadżerek kostnych w korelacji z aktywnością choroby [52,60]. Wael i wsp. Stwierdzili, że u osób z wysoką aktywnością choroby obserwuje się wzrost poziomu CTX-I oraz obniżenia OC i PINP. Wykazano także dodatnią korelację między poziomem stężenia CTX-I a powstawaniem nadżerek [61]. Badania te sugerują iż CTX-I jest najlepszym predyktorem aktywności choroby [61,63]. W innym badaniu potwierdzono dwukrotny wzrost poziomu NTX-I i DPD u pacjentów z aktywnym RZS, dodatkowo u tych pacjentów stwierdzono obniżony poziom osteokalcyny [64].

Kolejny marker resorpcji kości to TRAP-5b [52]. Białko to jest jednym z dwóch izoenzymów białka TRAP5 [52]. U pacjentów z RZS występuję podwyższone stężenie TRAP5, co prawdopodobnie wynika z zwiększonego poziomu izoenzymu TRAP-5a, który jest wydzielany przez komórki dendrytyczne oraz makrofagi pojawiające się w patogenezie RZS [52]. Dotychczas nie udowodniono wpływu izoenzymu TRAP-5a na degradację tkanki kostnej [52]. U pacjentów z RZS nie stwierdzono podwyższonego poziomu TRAP-5b [52]. Oznaczany TRAP-5b prawdopodobnie bardziej związany jest z obwodową utratą kości niż z jej miejscową resorpcją związaną bezpośrednio ze stanem zapalnym [65].

Inne badanie pokazało iż u pacjentów z RZS dochodzi do wzrostu poziomu zarówno CTX-I i PINP [66]. Stwierdzono dodatnią korelację między nimi, a występowaniem nadżerek kostnych [66].

Markery tworzenia kości

Osteokalcyna (OC), C- końcowy propeptyd prokolagenu I (PINP) oraz alkaliczna fosfataza specyficzna dla kości (B-ALP), to najbardziej swoiste markery tworzenia kości [67]. Większość badaczy podkreśla znaczenie oznaczania markerów obrotu kostnego specyficznych dla degradacji tkanki kostnej u chorych na RZS [67]. Nake i wsp. stwierdzili zwiększone wydzielanie fosfatazy alkalicznej specyficznej dla kości w tkance maziowej stawów zajętych procesem zapalnym, co nie potwierdziło się u pacjentów z rozpoznaną chorobą zwyrodnieniową stawów [67]. Obserwowana reakcja krzyżowa z fosfatazą alkaliczną wydzielaną przez wątrobę ogranicza wartość diagnostyczną tego parametru u pacjentów z chorobami wątroby [52, 60].

Markery obrotu tkanki chrzęstnej

Ocena postępu degradacji tkanek stawowych może być także dokonywana w ocenie poziomu markerów chrząstki C-końcowy telopeptyd kolagenu typu II (CTX-II) oraz ak-

tywności błony maziowej (glikozylowana pochodna PYD w moczu) [54]. Dowiedziono, iż oba powyższe markery wiążą się ze zwiększonym ryzykiem progresji zmian strukturalnych kości [54].

Wysoki poziom CTX-II predysponuje do większego uszkodzenia tkanek stawu, niezależnie od poziomu uszkodzenia tkanek oraz stopnia aktywności choroby [68-70]. Natomiast Andersson i wsp. stwierdzili, iż podwyższone stężenie oligometrycznego białka macierzy chrząstki (COMP) u pacjentów z wczesnym RZS predysponuje do pojawienia się zmian radiologicznych w krótszym czasie [71]. Badacze takie wnioski wysunęli na podstawie oznaczenia COMP wyjściowo oraz w czasie 3 miesięcy [71]. Pacjenci, u których doszło do wzrostu poziomu COMP w tym czasie, charakteryzowali się szybszą progresją zmian struktury kostnej [71]. Należy także mieć na uwadze leczenie jakie zostało zastosowane u pacjentów, np. glikokortykosteroidy zmniejszają poziom COMP, mechanizm tego zjawiska nie został dokładnie scharakteryzowany [71].

Czynniki mogące zakłócić prawidłową interpretację stężenia markerów obrotu kostnego w przebiegu RZS

Każdy z markerów obrotu kostnego w mniejszym lub większym stopniu może stać się specyficznym czynnikiem prognozującym bardziej agresywny przebieg RZS [60]. Należy jednak pamiętać iż zmiana poziomu każdego z nich może być zakłócona innymi procesami chorobowymi [53]. Wzrost stężenia ICTP może być związany z występującą osteolizą kości w procesie zmian przerzutowych do kości [61].

Czy leki stosowane w RZS wpływają na tkankę kostną? Które wpływają? Nowe podejście terapeutyczne

Przez wiele lat uważano, że powstanie nadżerki warstwy korowej jest zjawiskiem nieodwracalnym. Obecnie, z roku na rok zwiększa się pula skutecznych leków w RZS, które prowadzą do zahamowania progresji zmian stawowych, poprawy jakości życia i zmniejszenia częstości powikłań układowych. Dzięki nowoczesnym terapiom, strategii wczesnej diagnostyki i włączania leczenia oraz strategii treat to target, u coraz większego odsetka pacjentów udaje się uzyskać remisję choroby. Powstają pytania czy możemy również obserwować przynajmniej częściową odbudowę nadżerek.

Metotreksat oraz leflunomid oszczędzają kość w wyniku działania ograniczającego stan zapalny stawów, ale zwykle nie doprowadzają do odbudowy nadżerek kostnych [73]. Hamowanie cytokin prozapalnych przez infliksymab, etanercept, adalimumab, certolizumabpegol i golimumab (blokery TNF) oraz tocilizumab (bloker receptora IL-6 [IL-6R]) spowalniają lub przyczyniają się do zatrzymania resorpcji kości, a także utracie tkanki kostnej ogólnoustro-

jowo [72]. Zahamowanie osteoklastogenezy oprócz ich naturalnego mechanizmu działania, wynikającego z blokowania odpowiednich cytokin, wynika także z ograniczenia stanu zapalnego [73].

Tocilizumab zmniejsza resorpcję kości (zmniejszenie poziomu CTX i Katepsyny K) [74]. Niektóre badania pokazują, iż pod wpływem tocilizumabu może dochodzić do naprawy nadżerek kostnych [41]. Tocilizumab działa w mechanizmie blokowania IL-6 w wyniku czego dochodzi do zahamowania procesu zapalnego w RZS [41]. Działanie to także pośrednio powoduje inaktywację osteoklastów, co przyczynia się do odblokowania procesów naprawczych [41]. Fiznel i wsp potwierdzili przewagę monoterapii tocilizumabem nad połączeniem adalimumabu z MTX w procesie odbudowy nadżerek kostnych [41].

Kolejnymi częściami, mogącymi przyczynić się do zahamowania resorpcji kości, są inhibitor kinazy Janusowej [JAK] - tofacetynyb, inhibitor śledzionowej kinazy tyrozynowej [SYK] - fostamatynyb [75,76]. Blokowanie kinazy SYK97 oraz kinazy tyrozynowej Brutona - BTK może bezpośrednio wpływać na zahamowanie funkcjonowania osteoklastów [75-77]. Blokowanie IL-1 poprzez działanie anakinry, canakinumabu również przyczynia się do zmniejszenia resorpcji kości [42].

Abatacept hamuje zarówno proces resorpcji kości, jak i stan zapalny w mechanizmie zablokowania CD 80 i CD 86, które w efekcie blokuje proces osteoklastogenezy [78]. Ten mechanizm pierwotnie obserwowano w reakcji antygeny CTLA-4 limfocytów T [78].

Denosumab u pacjentów z aktywnym RZS spowodował zmniejszenie utraty kości w ocenie grubości kości korowej kości śródreżca na podstawie MRI [79]. W innym badaniu potwierdzono występowanie częściowej naprawy dotychczas występujących nadżerek kostnych [43]. Obrazowanie CT umożliwiło dokładną ocenę wielkości nadżerek w 3 wymiarach [43]. W terapii RZS- u połączenie denosumabu wraz z lekami modyfikującymi przebieg choroby może korzystnie wpływać na odbudowę wytworzonych nadżerek kostnych [43].

Podsumowanie

Stopień zaawansowania, aktualna aktywność RZS, wyjściowy poziom RF i/lub anty-CCP są niewystarczające aby zidentyfikować pacjentów zagrożonych szybką progresją zmian struktury kostnej [59]. Stężenie jednego lub kilku markerów obrotu kostnego może stać się parametrem najlepiej prognozującym szybką degradację tkanek stawowych [52].

Badacze wskazują, iż największą wartość prognostyczną mają pomiary parametrów markerów obrotu kostnego przed rozpoczęciem oraz w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia [52]. Wzrost poziomu markerów obrotu kostnego następuje przed pojawieniem się zmian kostnych ocenianych w badaniach obrazowych [52].

Piśmiennictwo

1. Sharif, K., Sharif, A., Jumah, F. i wsp., (2018), Rheumatoid arthritis in review: Clinical, anatomical, cellular and molecular points of view. *Clin. Anat.*, 31: 216-223. doi:10.1002/ca.22980
2. Heinlen, L., Humphrey, M.B. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 28, 2801–2812 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>
3. Panagopoulos PK, Lambrou GI. Bone erosions in rheumatoid arthritis: recent developments in pathogenesis and therapeutic implications. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2018;18(3):304–319.
4. Ostrowska M, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M i wsp., Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2018;56(2):111-120. doi:10.5114/reum.2018.75523.

5. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat. Rev. Genet.* 2003; 4:638–649. [PubMed: 12897775]
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423:337–342. [PubMed: 12748652]
7. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Sudoł-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W i wsp., The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane. *J Ultrason.* 2012;12(49):202–213. doi:10.15557/JoU.2012.0007
9. Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis and citrullination. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):72–78. doi:10.1097/BOR.0000000000000452
10. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity.* 2017;46(2):183–196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Daisuke Tateiwa, Hideki Yoshikawa, and Takashi Kaito, Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: Pathogenesis and Treatment Strategy: A Literature Review. *Cells.* 2019 Aug 2;8(8). pii: E818. doi: 10.3390/cells8080818.
12. Jan Piet van Hamburg, Sander W. Tas, Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis, *Journal of Autoimmunity*, Volume 87, 2018, Pages 69–81, ISSN 0896-8411, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.12.006.2>
13. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M i wsp., The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediat Inflamm.* 2017;2017:3908061. doi: 10.1155/2017/3908061.
14. McInnes I, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Immunol.* 2007; 7:429–442.
15. Li P, et al. RANK signaling is not required for TNF α -mediated increase in CD11hi osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF α -mediated inflammatory arthritis. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19:207–213. [PubMed: 14969390]
16. Marinova-Mutafchieva L, Williams RO, Funa K i wsp., Inflammation is preceded by tumor necrosis factor-dependent infiltration of mesenchymal cells in experimental arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:507–513. [PubMed: 11840454]
17. Yasuda H i wsp., Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998; 95:3597–3602. [PubMed: 9520411]
18. Firestein GS i wsp., Cytokines in chronic inflammatory arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (interleukin 2 and interleukin 3) and presence of macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and a novel mast cell growth factor in rheumatoid synovitis. *J. Exp. Med.* 1988; 168:1573–1586. [PubMed: 3263464]
19. Ji D, i wsp., Inhibition of RANK expression and osteoclastogenesis by TLRs and IFN- γ in human osteoclast precursors. *J. Immunol.* 2009; 183:7223–7233. [PubMed: 19890054]
20. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment Georg Schett and Ellen Gravallese
21. Harre U i wsp., Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J. Clin. Invest.* 2012; 122:1791–1802. [PubMed: 22505457]
22. Derksen V. F. A. M., Huizinga T. W. J., van der Woude D.. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017 Jun;39(4):437–446. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z. *Epub* 2017 Apr 27.
23. Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A i wsp., Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):721–729. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Regueiro C, Ortiz AM, Boveda MD i wsp., Association of high titers of anti-carbamylated protein antibodies with decreased bone mineral density in early arthritis patients. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202583. Published 2018 Aug 17. doi:10.1371/journal.pone.0202583
25. Diarra D, Stolina M, Polzer K i wsp., Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* 2007; 13:156–163. [PubMed: 17237793]
26. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, i wsp., Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009;24(9):1572–85.
27. Gilbert L, He X, Farmer P i wsp., Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology* 2000;141(11):3956–64.
28. Huang H, Zhao N, Xu X i wsp., Dose-specific effects of tumor necrosis factor alpha on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell proliferation* 2011;44(5):420–7.
29. Nanes MS. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene* 2003; 321:1–15.
30. Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney ML i wsp., Interleukin-1 beta is a potent inhibitor of bone formation in vitro. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1987;2(6):559–65.
31. Hengartner NE, Fiedler J, Ignatius A, Brenner RE. IL-1beta inhibits human osteoblast migration. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 2013;19:36–42.
32. Diarra D, Stolina M, Polzer K i wsp., Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature medicine* 2007;13(2):156–63.
33. Ray S, Khassawna TE, Sommer U i wsp., Differences in expression of Wnt antagonist Dkk1 in healthy versus pathological bone samples. *Journal of microscopy* 2017; 265(1):111–20.
34. Rossini M, Viapiana O, Adami S i wsp., In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. *Clinical and experimental rheumatology* 2015; 33(1):77–83.
35. Wang SY, Liu YY, Ye H i wsp., Circulating Dickkopf-1 is correlated with bone erosion and inflammation in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38(5):821–7.
36. Seror R, Boudaoud S, Pavy S i wsp., Increased Dickkopf-1 in Recent-onset Rheumatoid Arthritis is a New Biomarker of Structural Severity. *Data from the ESPOIR Cohort. Scientific reports* 2016;6:18421.
37. Matzelle MM, Gallant MA, Condon KW i wsp., Resolution of inflammation induces osteoblast function and regulates the Wnt signaling pathway. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64(5):1540–50.
38. Haozheng T., Xinhua Q., Bing Y., Diagnostic test accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasound for detecting bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Nov 12. doi: 10.1007/s10067-019-04825-6.
39. Hayer, S., Zeilinger, M., Weiss, V., Dumanic, M., Seibt, M., Niederreiter, B., Shvets, T., Pichler, F., Wadsak, W., Podesser, B.K., Helbich, T.H., Hacker, M., Smolen, J.S., Redlich, K. and Mitterhauser, M. (2019), Multimodal [18F]FDG PET/CT Is a Direct Readout for Inflammatory Bone Repair: A Longitudinal Study in TNF α Transgenic Mice. *J Bone Miner Res*, 34: 1632–1645. doi:10.1002/jbmr.3748
40. Østergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med.* 2019 Nov;124(11):1128–1141. doi: 10.1007/s11547-019-01014-y.
41. S, Kraus S, Figueiredo CP i wsp., Comparison of the effects of tocilizumab monotherapy and adalimumab in combination with methotrexate on bone erosion repair in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1186–1191. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214894
42. Jiang Y i wsp., A multicenter, double-blind, doseranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1001–1009. [PubMed: 10817552]

43. Yue J i wsp., Repair of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis by Denosumab: A High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Aug;69(8):1156-1163. doi: 10.1002/acr.23133
44. Ryder, KM, Tanner, SB, Carbone, L. Teriparatide is safe and effectively increases bone biomarkers in institutionalized individuals with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 233–239.
45. Vescovi, JD, VanHeest, JL, De Souza, MJ. Short-term response of bone turnover to low-dose oral contraceptives in exercising women with hypothalamic amenorrhea. *Contraception* 2008; 77: 97–104.
46. Christenson, RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 1997; 30: 573–593.
47. Roland D, Chapurlat, Cyrille D, Confavreux. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology. *Rheumatology*, Volume 55, Issue 10, October 2016, Pages 1714–1725, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev410>
48. Gineyts E, Garnero P, Delmas PD: Urinary excretion of glucosyl-galactosyl pyridinoline: a specific biochemical marker of synovium degradation. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40:315–323.
49. Sassi ML, Eriksen H, Risteli L i wsp.: Immunochemical characterization of aspartic acid for carboxyterminal telopeptide of human type I collagen: loss of antigenicity by treatment with cathepsin K. *Bone* 2000, 26:367–373.
50. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A i wsp.: Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002, 41:1232–1239.
51. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA i wsp.: The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 2003, 18:859–867.
52. Garnero P, Pierre D, Delmas. Noninvasive techniques for assessing skeletal changes in inflammatory arthritis: bone biomarkers. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jul;16(4):428-34.
53. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A i wsp.: Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002, 41:1232–1239.
54. Garnero P, Geusens P, Landewe R: Biochemical markers of joint tissue turnover in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21:S54–S58.
55. Charni N, Burge D, Garnero P: Uncoupling of bone formation and bone resorption as assessed by serum osteocalcin and C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen predicts radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62(suppl 1)
56. Garnero P, Landewe R: Maarten B i wsp.: Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation are associated with long term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the Cobra study. *Arthritis Rheum* 2002, 46:2847–2856.
57. Geusens P, Boers M, Heijde Van Der D i wsp.: Serum levels of receptor activator of nuclear factor kappa-beta (RANK)-ligand (L) and osteoprotegerin (OPG) independently predict long-term radiographic progression
58. Serio B, Ferretti V, Sulli A, i wsp. (2002) Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *Ann NY Acad Sci* 966:502–507
59. Annemarie K, Rachel K., Huizinga T.W.J. i wsp., Serum Pyridinoline Levels and Prediction of Severity of Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* August 2013, 40 (8) 1303-1306; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121392>
60. Matthew B. Greenblatt, Joy N. Tsai, Marc N. Wein. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017 Feb;63(2):464-474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085. Epub 2016 Dec 9.
61. Straburzyńska-Lupa A, Nowak A, Romanowski W i wsp., A study of the link between bone turnover markers and bone mineral density with inflammation and body mass in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis
62. Bazzichi L, Ghiadoni L, Rossi A i wsp., Osteopontin is associated with increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Mol Med*, 2009, 15:402–406
63. Achour W. B., Bouaziz M., Mechri M i wsp., A cross sectional study of bone and cartilage biomarkers: correlation with structural damage in rheumatoid arthritis, *Libyan Journal of Medicine*, 2018, 13:1, 1512330, DOI: 10.1080/19932820.2018.1512330
64. Serio B, Ferretti V, Sulli A i wsp., Serum osteocalcin levels in premenopausal rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 966:502–507.
65. Aschenberg S, Finzel S, Schmidt S i wsp., Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R62.
66. Gao Hy, Li XF, Zhang BN i wsp., The correlations of single photon emission computed tomography joints scan and bone metabolic markers in active rheumatoid arthritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016 Nov 1;55(11):845-848. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.11.006.
67. Nake Y, Kotake S, Akama H i wsp., Alkaline phosphate in rheumatoid arthritis patients: possible contribution of bone-type ALP to the raised activities of ALP in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2002, 21:198–202.
68. Zhu L, Ouyang X, Zheng D i wsp., Correlation between synovial TRAF6 expression and serum bone metabolism markers in rheumatoid arthritis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(21):1643–1646.
69. Garnero P, Landewe R, Boers M i wsp., Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2847–2856.
70. Garnero P, Gineyts E, Christgau S i wsp., Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):21–30.
71. Andersson MLE, Svensson B, Petersson IF i wsp., Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:229.
72. Rich E, Moreland LW, Alarcón GS. Paucity of radiographic progression in rheumatoid arthritis treated with methotrexate as the first disease modifying antirheumatic drug. *J. Rheumatol*. 1999; 26:259–261. [PubMed: 9972955]
73. Schett G, Stach C, Zwerina J i wsp., How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:2936–2948. [PubMed: 18821703]
74. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010;62:33–4
75. Van Vollenhoven RF, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367:508–519. [PubMed: 22873531]
76. Fleischmann R, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 367:495–507. [PubMed: 22873530]
77. Weinblatt ME, et al. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363:1303–1312. [PubMed: 20879879]
78. Zaiss MM, et al. TREG cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:4104–4112. [PubMed: 18050211]
79. John T. Sharp, Wayne Tsuji, Peter Ory, Cristina Harper-Barek, Huei Wang, Richard Newmark, Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr;62(4):537-44. doi: 10.1002/acr.20172.