Exames complementares das entesopatias

Parte 1 – Biomarcadores

Sônia Maria A. Anti Loduca Lima¹, Michel Alexandre Yazbek²

DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.60-64>

Resumo Biomarcadores são indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a determinada exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas. Na reumatologia, e em especial nas espondiloartrites, numerosas pesquisas e publicações avaliam a contribuição dos biomarcadores na identificação de quadros precoces ou como marcadores de prognóstico e de progressão radiográfica e/ou mesmo na avaliação mais objetiva da resposta clínica a fármacos. Apesar disso, os resultados de muitos estudos ainda são conflitantes, são realizados em pequeno número de pacientes, e não apontam, até o momento, para a aplicabilidade da maioria destes biomarcadores em nossa prática clínica. Talvez isso não somente indique os múltiplos mecanismos etiopatogênicos implicados no desencadeamento deste grupo de doenças, mas também a diversidade de apresentações clínicas e de possíveis desfechos ao tratamento.

Unitermos Biomarcadores. Biomarcadores séricos. Espondiloartrites. Espondilite anquilosante. Artrite psoriásica.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o conhecimento médico tem sido confrontado com um número gigantesco de publicações decorrentes das rápidas e crescentes descobertas científicas. Diante desse cenário, em 2015 as agências federais americanas Food and Drug Administration (FDA) e National Institutes of Health (NIH) propuseram uma definição para biomarcadores, importantes ferramentas utilizadas na avaliação clínica de pacientes, nos desfechos de ensaios clínicos e desenvolvimento de novos medicamentos.

Assim, o biomarcador foi definido como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a determinada exposição ou intervenção, incluindo

de intervenções terapêuticas¹, e podem, de maneira didática, ser divididos em categorias: biomarcadores de risco, de diagnóstico, de monitoramento, de prognóstico, farmacodinâmicos/de resposta, preditivo e de segurança¹.

Podemos citar como exemplos simples de biomarcadores utilizados rotineiramente na prática médica, a avaliação da glicemia (biomarcador de características moleculares) e a aferição da pressão arterial (biomarcador fisiológico)¹.

IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES NAS ESPONDILOARTRITES

Existe grande interesse no estudo de biomarcadores nas espondiloartrites (EpA), pois sua utilização poderia reduzir o tempo

1. Médica assistente da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André-SP. Preceptora chefe do Ambulatório de Espondiloartrites do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE), SP.
2. Médico assistente. Doutor da Disciplina de Reumatologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), SP. Doutorado pela Unicamp.

Correspondência: Dra. Sônia Maria A. Anti Loduca Lima, e-mail: sonia@loduca.com.br.

Como citar este artigo: Lima SMAAL, Yazbek MA. Exames complementares das entesopatias. Parte 1 – Biomarcadores. Rev Paul Reumatol. 2020 out-dez;19(4):60-4. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.4.60-64>.

Os autores não contaram com apoio financeiro.

Os autores declaram não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse nos produtos e empresas descritos neste artigo.

de atraso no diagnóstico de pacientes com formas iniciais de espondiloartrites axiais (EpA ax), além de serem úteis como instrumentos objetivos na avaliação da atividade de doença, no prognóstico e monitorização da resposta terapêutica a diferentes fármacos.

Sem qualquer pretensão de esgotar um assunto tão extenso e ainda novo nas EpA, neste artigo serão abordados alguns dos biomarcadores séricos de atividade de doença e de resposta terapêutica nas EpA axiais (EpA ax) e artrite psoriásica (APs). Exames de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética também são considerados biomarcadores, e serão abordados nos artigos “Exames complementares das entesopatias” (Partes 3 e 4) desta revista.

ESPONDILIOARTRITES AXIAIS

Apesar de fazerem parte de importantes índices compostos de atividade de doença como o ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR), que são amplamente utilizadas para a avaliação de processos inflamatórios sistêmicos, nas EpA apresentam baixa especificidade e sensibilidade².

A PCR tem seus valores dentro da faixa de normalidade em parte dos pacientes com EpA ax; mesmo assim, é considerada um marcador confiável para EpA ax ativa, apresentando valores mais elevados nos pacientes com a EpA ax radiográfica quando comparado àqueles com EpA ax não radiográfica³. Existe moderada correlação entre valores de PCR e achados inflamatórios na ressonância magnética (RM)³⁻⁶.

Vários estudos têm demonstrado que a PCR pode ser utilizada como um bom biomarcador na avaliação da resposta à terapêutica e progressão radiográfica^{3,7}, sendo considerada forte preditor positivo de progressão radiográfica de sacroilíacas⁴ e fator independente associado à progressão radiográfica da doença vertebral⁷.

Alguns estudos demonstram que a elevação da VHS associada à elevação da PCR é associada à progressão de dano estrutural em pacientes com EpA axial nr⁸.

Outro biomarcador de interesse nas EpA ax é a calprotectina, que tem demonstrado sensibilidade e especificidade na avaliação do processo inflamatório local no intestino e sinóvia, sendo expressa por macrófagos e neutrófilos no tecido sinovial, no cólon de pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e na pele lesada de pacientes com psoríase⁹.

Alguns estudos encontraram correlação entre valores elevados da calprotectina sérica e VHS, PCR e índices de atividade de doença como o ASDAS e BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) e índice clínico de entesite como SPARCC (*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)^{10,11}.

Os níveis séricos basais de calprotectina são aumentados de uma forma significativa em pacientes com escores mais elevados de mSASSS (*Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Scores*)¹², tendo, assim, potencial papel como biomarcador prognóstico.

Outro achado relatado por alguns pesquisadores foi que a calprotectina sérica diminui após o tratamento com agentes anti-TNFα^{13,14} e após fisioterapia intensa¹⁵, e que suas subunida-

des S100A8 e S100A9 têm seus valores reduzidos após seis semanas de tratamento com inibidor de interleucina 17 (IL-17)¹⁶, sendo, portanto, virtualmente útil na monitorização da resposta terapêutica a este fármaco.

A calprotectina fecal é associada à atividade de doença na espondilite anquilosante (EA) e atividade inflamatória intestinal¹⁷⁻¹⁹.

A proteína amiloide A sérica (SAA) é um potencial biomarcador nas EpA. Quando são comparados pacientes com EpA (?) e controles saudáveis, não encontramos valores mais elevados de SAA nos pacientes com EpA^{20,21}, e assim como a PCR, níveis elevados de SAA são associados a melhor resposta ao tratamento com anti-TNFα²¹.

Como as citocinas sabidamente são implicadas na etiopatogênese de diferentes doenças reumáticas, sua avaliação como biomarcador merece atenção e melhor investigação.

Elevados níveis séricos da IL-6 são encontrados em pacientes com EpA quando comparados a controles^{22,23}, mas a associação a índices de atividade de doença ou outros marcadores inflamatórios ainda é motivo de controvérsia^{5,22,24}. Valor basal baixo da IL-6 tem sido associado a menores escores inflamatórios na RM (?) de pacientes tratados com anti-TNFα^{5,25}.

Também desperta interesse a avaliação de citocinas relacionadas com o eixo IL-23 – IL-17. Diversos estudos demonstram elevação dos níveis séricos de IL-17 e IL-23 em pacientes com AS (?), mas a associação com variáveis clínicas não tem se mostrado consistente²⁶⁻³⁰. O mesmo acontece com o TNFα⁹.

Em uma coorte com 443 pacientes com EpA de início recente e 79 controles saudáveis, onde foram avaliadas: IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, interferon γ, ligante solúvel do CD40 (sCD40L) e TNFα, somente a IL-31 e sCD40L tiveram valores mais altos quando comparado com os controles, sendo que a IL-31 estava aumentada em 61% dos pacientes *versus* 18% dos controles e foi associada de uma forma significativa a menor dano estrutural³¹.

Citocinas que participam da reabsorção e da neoformação óssea também são alvo de estudo, já que estes são processos que acontecem de forma exagerada nas EpA. A avaliação do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa beta (RANKL) apresenta discordância nos resultados dos estudos nas EpA axiais, alguns demonstram níveis aumentados e outros, níveis reduzidos quando comparados com a população saudável³²⁻³⁵.

Resultados discordantes também são encontrados quando é feita a análise dos estudos com a esclerostina, antagonista da via *wingless* (Wnt)/β-catetina, responsável pela osteoblastogênese. A maioria dos estudos encontrou valores menores de esclerostina em pacientes com EA em comparação com os controles³⁶⁻³⁸.

A maior parte dos ensaios que mensuraram as proteínas Dickkopf (Dkk-1), que também participam da inibição da via Wnt, na EpA, encontraram concentração maior em pacientes com EpA em comparação com placebo³⁹⁻⁴⁰. Uma possível explicação para este achado seria que os níveis séricos poderiam ser mais altos devido à molécula de Dkk-1 patologicamente disfuncional, que não seria capaz de inibir a osteoproliferação⁴¹.

A osteoprotegerina, que apresenta efeito antirreabsortivo, encontra-se mais elevada em pacientes com EpA do que em

controles^{34,42,43}, mas este resultado não foi observado em outros estudos, onde foram encontrados resultados opostos^{33,37}.

Metaloproteínas de matriz (MMPs) são enzimas que participam da degradação das proteínas da matriz extracelular e também da proliferação celular, migração, diferenciação, angiogênese, apoptose e defesa. A MMP-3 encontra-se elevada em pacientes com EA em comparação com controles saudáveis^{44,45} e, em alguns estudos, correlaciona-se com valores de BASDAI, VHS e PCR⁴⁶. É descrita redução do MMP-3 após 36 a 52 semanas de tratamento com diferentes agentes anti-TNF, correlacionando-se com os valores de PCR⁴⁷, mas sem demonstrar correlação com progressão radiográfica²⁵.

ARTRITE PSORIÁSICA

Biomarcadores tradicionais como VHS e PCR encontram-se elevados em cerca de 50% dos pacientes com APs^{48,49}, sendo que níveis basais elevados de PCR tendem a ser associados a boa resposta terapêutica a anti-TNF⁵⁰.

Em estudo com 274 pacientes com APs e 30 voluntários saudáveis, foi observado que pacientes com atividade moderada a alta de doença apresentavam valores significativamente altos de PCR, IL-6, IL16, calprotectina sérica e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) quando comparado com pacientes em remissão ou baixa atividade de doença. Quando estes pacientes foram estratificados de acordo com a presença de doença axial associada ou não a doença articular periférica, níveis mais elevados de IL-6 e IL-16 e proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1/β) foram encontrados nos pacientes com doença axial versus doença periférica. A comparação entre pacientes com doença axial isolada e pacientes com doença periférica isolada ou doença com envolvimento combinado axial e periférico, não mostrou diferença significativa⁵¹.

A calprotectina sérica e a PCR ultrassensível (PCRhs) foram avaliadas em grupo de 65 pacientes com APs, 32 deles com doença mono/oligoarticular e 33 com doença poliarticular e controles. Os níveis séricos da calprotectina e da PCRhs foram maiores em pacientes com APs e a calprotectina mostrou valores mais elevados no grupo com doença poliarticular⁵².

A MMP-3 e a proteína da matriz extracelular oligomérica da cartilagem (COMP) foram avaliadas no início do tratamento

com diferentes agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe) e após, em média, 11 meses de tratamento, em um grupo de 40 pacientes com APs ativa. Foi observado que a redução nos níveis séricos de MMP-3 com a terapia aumenta a chance de resposta clínica. A elevação da COMP também apresentou o mesmo efeito⁵³.

Adipocitocinas foram investigadas em grupo de pacientes com APs e controles saudáveis. Embora os níveis séricos de adiponectina, resistina e visfatina estivessem elevados nos pacientes com APs, não houve correlação com atividade de doença avaliada pelo DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*)⁵⁴. Um subestudo do ensaio clínico GO-REVEAL demonstrou que a adiponectina pode ser considerada um marcador de boa resposta para atingir ACR20 e DAS28 em pacientes com APs e uso de golimumabe⁵⁵.

Em estudo transversal realizado com 50 pacientes com APs e 30 controles, foi demonstrado aumento de níveis séricos de IL-31, IL-17A, IL-17F, IL-17E, e IL-21 nos pacientes com APs quando comparados aos controles, mas este aumento não foi observado com a IL-23. No entanto, ao estratificar níveis séricos de IL-23 em pacientes com APs de acordo com o DAS28, foi observada tendência à redução da IL-23 nos pacientes em remissão ou baixa atividade da doença, sem haver, no entanto, diferença significativa. Houve correlação positiva entre IL-31 e citocinas relacionadas ao Th17⁵⁶.

CONCLUSÃO

Os biomarcadores podem ser importantes instrumentos de avaliação clínica, auxiliando o diagnóstico precoce, monitorização terapêutica, avaliação de atividade de doença e prognóstico, porém ainda são necessários estudos prospectivos, que envolvam grande número de pacientes com características fenotípicas semelhantes, para melhores conclusões do real significado de cada “novo” biomarcador estudado.

Apesar de pouco sensível e específica, a PCR continua a ser o principal biomarcador utilizado de rotina, tanto para avaliação de atividade de doença, quanto resposta terapêutica. Neste momento, um dos biomarcadores mais promissores estudado é a calprotectina sérica, mostrando importante correlação com atividade de doença e resposta ao tratamento na EpA ax e na APs.

REFERÊNCIAS

1. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>.
2. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999;26:966-70.
3. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, Oliviero F, Punzi L, Ramonda R. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:166. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0620-4>.
4. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, D Baker, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:511-7. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.071605>.
5. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNFα inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1375-81. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138883>.
6. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Lambert RGW, Hermann KG, Garnero P, Johansen JS, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3789-800. <https://doi.org/10.1002/art.30627>.
7. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1388-98. <https://doi.org/10.1002/art.33465>.

8. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Sieper J. Comparison of a high sensitivity and standard C-reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1338-41. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120139>.
9. Lorenzein M, Ometto F, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Doria A, et al. An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2020;12:1-19. <https://doi.org/10.1177/1759720X20934277>.
10. Huang J, Yin Z, Song G, Cui S, Jiang J, Zhang L. Discriminating value of calprotectin in disease activity and progression of nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Dis Markers.* 2017;2017:7574147. <https://doi.org/10.1155/2017/7574147>.
11. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, Caglayan M, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Investig Med.* 2014;62:880-4. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000095>.
12. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, Conrad K, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1746-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205506>.
13. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:413. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0413-4>.
14. Turina MC, Yeremenko N, van Gaalen F, van Oosterhout M, Berg IJ, Ramonda R, et al. Serum inflammatory biomarkers fail to identify early axial spondyloarthritis: results from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. *RMD Open.* 2017;3:e000319. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000319>.
15. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):275. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1180-1>.
16. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61134-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61134-4).
17. Duran A, Kobak S, Sen N, Aktakka S, Atabay T, Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016;16:71-4. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2016.752>.
18. van Rhee PF, van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>.
19. Klingberg E, Carlsten H, Hilde E, Hedberg M, Forsblad-d'Elia H. Calprotectin in ankylosing spondylitis-frequently elevated in feces, but normal in serum. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:435-44. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.648953>.
20. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör HU, Neeck G. Serum amyloid A-an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2000;19:119-22. <https://doi.org/10.1007/s002960050114>.
21. de Vries MK, van Eijk IC, van der HorstBruinsma IE, Peters MJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1484-90. <https://doi.org/10.1002/art.24838>.
22. Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancio R. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNFalpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:211-5. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0283-5>.
23. Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Xue B, Wang Y, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:17362-76.
24. Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, Semb AG, Olsen IC, Ueland T, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:118-24. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.956142>.
25. Inman RD, Baraliakos X, Hermann KGA, Braun J, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Serum biomarkers and changes in clinical/ MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:304. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1200-1>.
26. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1522-9. <https://doi.org/10.1002/art.37937>.
27. Chen WS, Chang YS, Lin KC, Lai CC, Wang SH, Hsiao KH, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75:303-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.05.006>.
28. Wang X, Lin Z, Wei Q, Jiang Y, Gu J. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2009;29:1343-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-0883-x>.
29. Jansen DTS, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TW. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:728-35. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu382>.
30. Poddubnyy D, Hermann KGA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:817-23. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204248>.
31. Rosine N, Etcheto A, Hendel-Chavez H, Seror R, Briot K, Molto A, et al. Increase in IL-31 serum levels is associated with reduced structural damage in early axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2018;8:7731. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25722-z>.
32. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1197-200. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keo72>.
33. Taylan A, Sari I, Akinci B, Bilge S, Kozaci D, Akar S, et al. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:191. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-191>.
34. Chen CH, Chen HA, Liao HT, Liu CH, Tsai CY, Chou CT. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation. *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1155-61. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1543-y>.
35. Perpétuo IP, Caetano-Lopes J, Vieira-Sousa E, Campanilho-Marques R, Ponte C, Canhão H, et al. Ankylosing spondylitis patients have impaired osteoclast gene expression in circulating osteoclast precursors. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00005>.
36. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3257-62. <https://doi.org/10.1002/art.24888>.
37. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31:2236-41.
38. de Andrade KR, de Castro GRW, Vicente G, da Rosa JS, Nader M, Pereira IA, et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol.* 2014;21:481-6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.05.031>.
39. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, Park SG, Hong YS, Yoon BY, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int.* 2012;32:2523-7. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1981-0>.
40. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63. <https://doi.org/10.1038/nm1538>.
41. Daoussis D, Liossis SNC, Solomou EE, Tsanaktis A, Bounia K, Karampetsou M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:150-8. <https://doi.org/10.1002/art.27231>.

42. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Palmou-Fontana N, et al. Osteoprotegerin correlates with disease activity and endothelial activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:640-6. <https://doi.org/10.1155/2014/798060>.
43. Klingberg E, Nurkka M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol*. 2014;41:1349-56. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131199>.
44. Chen CH, Lin KC, Yu DTY, Yang C, Huang F, Chen HA, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:414-20. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei208>.
45. Yang C, Gu J, Rihl M, Baeten D, Huang F, Zhao M, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease activity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:691-9. <https://doi.org/10.1002/art.20696>.
46. Lorenzin M, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Vio S, Zaninotto M, et al. Serological biomarkers in early axial spondyloarthritis during 24-months follow up (Italian arm of space study). *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:177. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00177>.
47. Appel H, Janssen L, Listing J, Heydrich R, Rudwaleit M, Sieper J. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor- α blocker treatment. *Arthritis Res. Ther*. 2008;10:R125. <https://doi.org/10.1186/ar2537>.
48. Coates LC, Helliwell OS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-1-65>.
49. Mease PJ. Inflammatory musculoskeletal disease: Identification and assessment. *J Rheumatol*. 2011;38:557-61. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101121>.
50. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem*. 2015;396(11):1181-97. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149>.
51. Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Gerd-Marie A. Biomarkers in Relation to Disease Manifestations in Psoriatic Arthritis. *Int J Immunol Immunother*. 2018;5:033. <https://doi.org/10.23937/2378-3672/1410033>.
52. Hansson C, Eriksson C, Alenius GM. S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol Res*. 2014;2014:696415. <https://doi.org/10.1155/2014/696415>.
53. Chandran V, Shen H, Pollock RA, Pellett FJ, Carty A, Cook RJ, et al. Soluble biomarkers associated with response to treatment with tumor necrosis factor inhibitors in Psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(6):866-71. <https://doi.org/10.3899/jrheum.121162>.
54. Dikbas O, Tosun M, Bes C, Tonuk SB, Aksehirli OY, Soy M. Serum levels of visfatin, resistin and adiponectin in patients with psoriatic arthritis and associations with disease severity. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:672-7. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12444>.
55. Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, et al. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):83-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201697>.
56. Bautista-Herrera L, de la Cruz-Mosso U, Román-Fernández I, Parras-Rojas J, Sonanez-Organis JG, Hernández-Bello J, et al. A potential inflammatory role of IL-31 in psoriatic arthritis: A correlation with Th17 cytokine profile. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34. <https://doi.org/10.1177/2058738420907186>.