

## LAVORO ORIGINALE

# La terapia con anti TNF-alfa ha effetti positivi sul metabolismo osseo?\*

*Are there any positive effects of TNF-alpha blockers on bone metabolism?*

**B. Seriollo, S. Paolino, A. Sulli, M. Cutolo**

*Clinica Reumatologica, Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova*

## SUMMARY

*Secondary osteoporosis (OP) is a well-recognized complication of rheumatoid arthritis (RA). Treatment with TNF- $\alpha$  blockers, might influence bone metabolism and prevent structural bone damage in RA, in particular at the periarticular regions.*

*Objective: To assess the influence of anti-TNF- $\alpha$  therapy, on bone metabolism in RA patients.*

*36 RA patients were treated with stable therapy of prednisone (7.5 mg/day) and methotrexate (MTX=10 mg/week). Nine of these RA patients further received etanercept (25 mg, twice/weekly) and eleven infliximab (3mg/kg on 0, 2, 6, and every 8 weeks thereafter). A control group included 16 RA patients only with stable therapy (some dosage of prednisone and MTX). Quantitative Ultrasound (QUS) bone densitometry was obtained at the metaphyses of the proximal phalanges of both hands with a DBM Sonic 1200 QUS device (IGEA, Carpi, Italy). Bone mineral density (BMD) of the hip and lumbar spine were performed with a densitometer ( Lunar Prodigy, GE, USA) at baseline and after 12 months. Soluble bone turnover markers [osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (ALP) deoxypyridinoline/creatinine ratio (Dpd/Cr) and cross-linked N-telopeptide of type I collagen / creatinine ratio (NTx/Cr)] were measured using ELISA tests.*

*Results: AD-SoS values were found increased by +4.55% after 12 months of treatment in the RA patients treated with anti-TNF- $\alpha$  therapy. On the contrary, the Ad-SoS levels decreased by -4.48% during the same period in the control RA group. BMD increased by +3.64% at lumbar spine and +2.90% at the hip (both  $p < 0.001$ ) in TNF- $\alpha$  blockers-treated patients and decreased by -2.89% and -3.10% (both  $p < 0.001$ , respectively at lumbar spine and at the hip) in RA patients without anti-TNF- $\alpha$  therapy. In RA patients treated with TNF- $\alpha$  blockers, OC and bone ALP levels were found significantly increased ( $p < 0.01$ ) and Dpd/Cr or NTx/Cr levels were found significantly decreased ( $p < 0.01$ ) at 12 months when compared to baseline values.*

*Conclusion: During 12 months of treatment of RA patients with TNF- $\alpha$  blockers, bone formation seems increased while bone resorption seems decreased. The reduced rate of OP seems supported by the same mechanisms involved in the decreased bone joint resorption during anti-TNF- $\alpha$  therapy (i.e. increase of osteoblastic activity and decrease osteoclastic activity).*

Reumatismo, 2006; 58(3):199-205

## INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi multifattoriale ed immunomediata caratterizzata dal coinvolgimento della membrana sinoviale e dalla progressiva distruzione delle componenti cartilaginee ed ossee. Fra le complicanze extra-articolari l'interessamento del tessuto osseo è evenienza frequente, e si ma-

nifesta sottoforma di una osteoporosi precoce iuxta-articolare, presente nei capi ossei interessati dalla flogosi reumatoide oppure di una osteoporosi generalizzata a carico dello scheletro assiale e appendicolare oppure con le erosioni marginali, secondarie alla distruzione ossea a livello dell'osso subcondrale (1).

Diversi fattori giocano un ruolo importante nel determinare la perdita ossea, quali la ridotta mobilità delle articolazioni colpite, l'aumento della vascolarizzazione, le terapie utilizzate (in particolare i corticosteroidi), e non ultimo la liberazione di mediatori locali generati dalla flogosi articolare, in particolare il tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). Il TNF- $\alpha$  partecipa attivamente al processo patogenetico del danno articolare, rappresentando un

\*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005

Indirizzo per corrispondenza:

Prof. Bruno Seriollo  
Clinica Reumatologica  
Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche  
Viale Benedetto XV, 6, I-16132 Genova  
E-mail: seriolob@unige.it

mediatore fondamentale nell'azione del catabolismo del tessuto osseo attraverso la stimolazione dei processi di riassorbimento e l'inibizione dei processi di neoformazione ossea (2).

Numerosi studi clinici hanno dimostrato come l'avvento dei farmaci in grado di bloccare il TNF- $\alpha$  siano in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da AR, riducendo in modo significativo l'infiammazione articolare, la progressione radiologica della malattia e, di conseguenza, la disabilità (2).

Lo scopo della presente ricerca è stato quello di valutare se la terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  possa influenzare il metabolismo osseo e prevenire il danno strutturale, in particolare in sede iuxta-articolare.

## PAZIENTI E METODI

Lo studio, in aperto, è stato condotto su un gruppo di trentasei pazienti, tutte di sesso femminile e con diagnosi di AR, formulata secondo i criteri ACR, seguiti presso l'U.O. Complessa Clinica Reumatologica del Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche dell'Università di Genova, che assumevano terapia stabile da almeno sei mesi, nel periodo dal gennaio 2004 al dicembre 2005 (3). Tutte le pazienti erano in terapia con prednisone (dose media  $7,5 \pm 0,3$  mg/die) e methotrexate (MTX, dose media  $10 \pm 0,5$  mg/settimana). Di queste nove erano in trattamento con infliximab (dose: 3 mg/Kg al tempo 0, 2, 6 e ogni 8 settimane) e undici con etanercept (dose: 25 mg, due volte alla settimana), mentre le rimanenti sedici pazienti assumevano solo prednisone e MTX e venivano valutate clinicamente ogni sei settimane dallo stesso gruppo di medici. In tutte le pazienti, durante ogni visita, venivano considerati i principali parametri clinici, che comprendevano il Body Mass Index (BMI), il numero di articolazioni dolenti e/o tumefatte, il Disease activity score (DAS-28), la durata della rigidità mattutina (min), l'intensità del dolore valutata con una scala analogica orizzontale (0 = assenza di dolore; 10 cm = massimo dolore), gli indici di flogosi della malattia [velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR)], il questionario Health Assessment Questionnaire (HAQ), i segni vitali ed eventuali segni di infezione (4).

Veniva eseguita, ogni tre mesi, una osteosonografia a livello delle metafisi distali delle falangi (DBM Sonic Bone Profiler, IGEA, Carpi, Italy) e

la media dei risultati veniva rilevata come velocità di trasmissione dell'ultrasuono (AD-SoS) ed espressa in metri al secondo (m/sec), e ogni sei mesi, una densitometria ossea della colonna vertebrale (L1-L4) e del collo del femore, espressa come densità minerale ossea (BMD, bone mineral density) con l'ausilio di un densitometro con assorbimetria a doppia emissione di raggi X (DEXA, Lunar Prodigy, General Electric, Milwaukee, WI, USA).

Le concentrazioni dei markers biochimici di turnover osseo sierici di neoformazione ossea, quali fosfatasi alcalina (ALP) ossea e l'osteocalcina (OC) così come quelli urinari di riassorbimento osseo, quali il rapporto desossipiridinolina/Creatinina (Dpd/Crea) ed il rapporto del frammento del telopeptide N-terminale del collagene I/Creatinina (NTx/Crea), erano valutati ogni tre mesi con metodiche ELISA in tutti i pazienti.

## Analisi Statistica

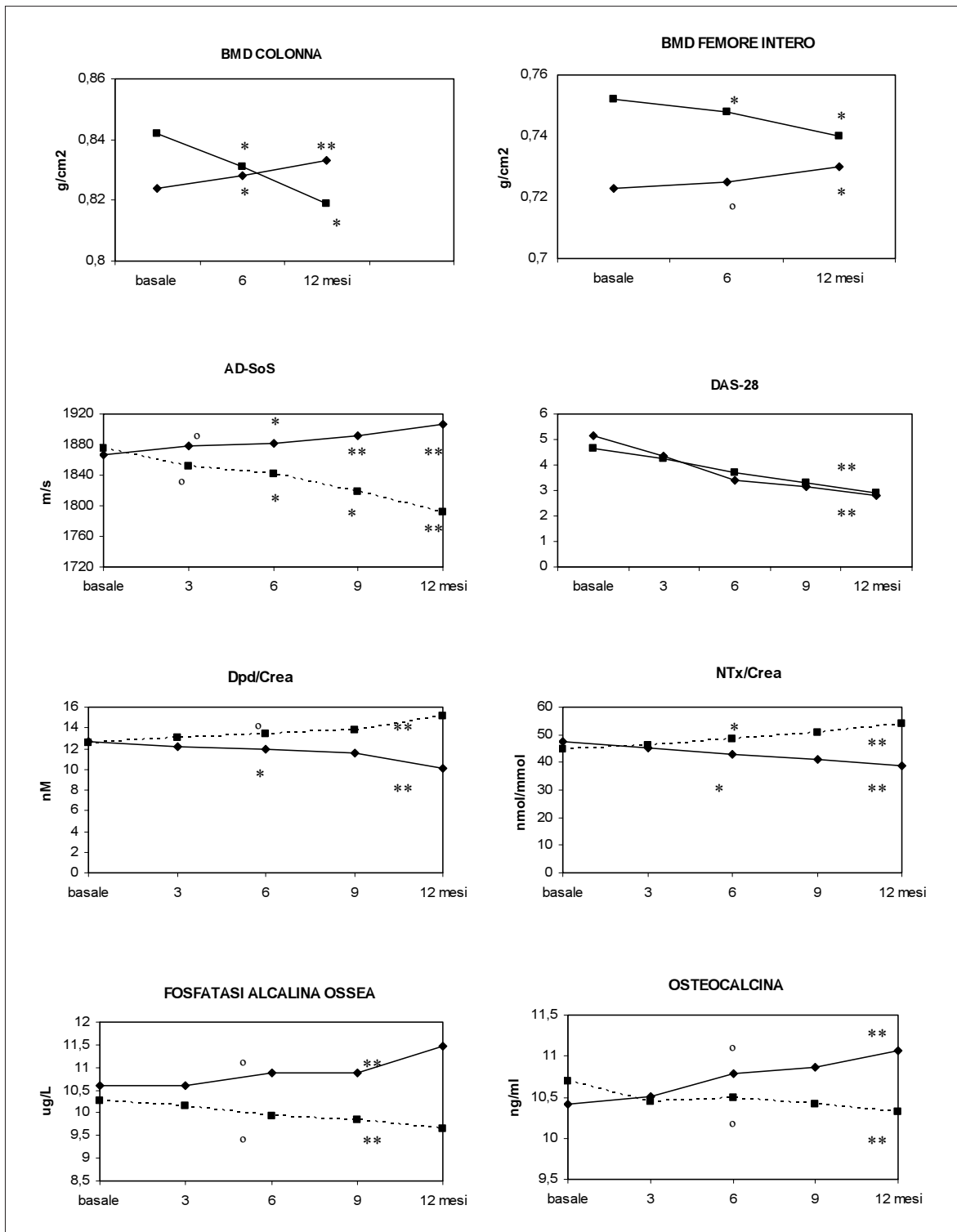
La comparazione dei valori, tra i gruppi di pazienti affetti da AR ed i controlli, della BMD, AD SoS ed i parametri biochimici erano analizzate con il test di Mann-Whitney per campioni non appaiati e il test di Kruskal-Wallis. La significatività tra le differenze dei valori della BMD ed i parametri biochimici erano determinate con il test di Spearman. Sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$ .

## RISULTATI

La tabella I illustra le caratteristiche cliniche e laboratoristiche della popolazione affetta da AR presa in considerazione all'inizio dello studio.

Nel gruppo di pazienti in trattamento con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$ , le variazioni percentuali medie fra i valori densitometrici della AD-SoS si sono rilevate significativamente aumentate ad ogni determinazione; in particolare la variazione media ( $\pm$  errore standard) dopo 12 mesi rispetto all'inizio è stata di  $+ 2,19\% \pm 0,21\%$  ( $p < 0,001$ ), mentre nel gruppo di controllo allo stesso tempo è diminuita di  $- 4,48\% \pm 0,18\%$  ( $p < 0,001$ ).

È stato anche evidenziato un differente e significativo aumento nella variazione percentuale media della BMD a livello del rachide lombare dopo 12 mesi di  $+ 1,09\% \pm 0,21\%$  ( $p < 0,001$ ) nel gruppo di pazienti in trattamento con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  e di  $- 2,89\% \pm 0,19\%$  ( $p < 0,01$ ) nel gruppo di pazienti che non assumevano farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).



**Figura 1** - Andamento dei vari parametri dal tempo basale al 12 mese di terapia e senza terapia con farmaci ad azione antiTNF- $\alpha$  nei pazienti con artrite reumatoide (AR).

BMD: Bone Mineral Density; AD-SoS: velocità di propagazione dell'ultrasuono; DAS-28: Disease Activity Score 28; Dpd/Crea: rapporto des-ossipiridinolina/Creatinina; NTx/Crea: rapporto del frammento del tolopeptide N-terminale del collagene I/Creatinina

<sup>o</sup>p<0.05; \*p<0.01; \*\*p<0.001

**Tabella 1** - Caratteristiche demografiche dei pazienti con artrite reumatoide (AR).

	Pazienti con AR	
	Terapia con anti-TNF- $\alpha$	Terapia senza anti-TNF- $\alpha$
Numero pazienti	20	16
Età (anni)	50,6 $\pm$ 4,4	51,5 $\pm$ 5,2
Durata malattia (mesi)	14,5 $\pm$ 8,8	13,6 $\pm$ 7,8
VES (mm/ora)	45 $\pm$ 12	50 $\pm$ 14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,2 $\pm$ 2,8	22,1 $\pm$ 2,6
RF-IgM	16 (80%)	14 (87%)
DAS-28	5,16 $\pm$ 0,42	4,64 $\pm$ 0,86
HAQ	1,7 $\pm$ 0,48	1,7 $\pm$ 0,64
Conta articolazioni dolenti	10,4 $\pm$ 4,1	10,1 $\pm$ 3,8
Conta articolazioni tumefatte	5,1 $\pm$ 1,6	5,6 $\pm$ 1,9
Fosfatasi ossea ( $\mu$ g/L)	10,60 $\pm$ 0,99	10,27 $\pm$ 1,09
Osteocalcina (ng/dl)	10,41 $\pm$ 0,51	10,69 $\pm$ 0,37
Dpd/Crea (nM)	12,62 $\pm$ 0,90	12,51 $\pm$ 1,29
TNx/Crea (nmol/mmol)	47,66 $\pm$ 6,15	44,99 $\pm$ 7,41
VES: Velocità di eritrosedimentazione; RF-IgM: Fattore reumatoide IgM; DAS-28: Disease activity score; Dpd/Crea: rapporto Deossipiridinolina/Creatinina; TNx/Crea: rapporto Telo peptide N-terminale del collagene I /Creatinina.		

Risultati simili si sono osservati nel gruppo che assumeva farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  rispetto al gruppo di controllo rispettivamente a livello del femore intero di + 0,96%  $\pm$  0,18% vs - 1,62  $\pm$  0,02 (p<0,001), del collo del femore di + 0,92%  $\pm$  0,14% vs - 1,54%  $\pm$  0,22% (p<0,001), del triangolo di Ward di + 1,01%  $\pm$  0,16% vs - 1,66%  $\pm$  0,20% (p<0,001) e del trocantere di + 1,05%  $\pm$  0,19% vs - 1,62% (p<0,001) (Fig. 1).

Inoltre, dopo 6 mesi, nel gruppo che assumeva farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  la variazione media percentuale della BMD del rachide lombare è stata riscontrata aumentata in modo significativo (rispettivamente di + 0,49%  $\pm$  0,22% vs - 1,32%  $\pm$  0,19%; p<0,01), mentre le variazioni a livello dei vari siti del femore presentavano un trend simile in aumento ma senza la significatività statistica.

Le concentrazioni dei marcatori del turnover osseo di neoformazione, quali la ALP ossea e l'OC sierica sono stati riscontrati aumentati dopo 12 mesi rispetto al valore basale nel gruppo di pazienti che

assumevano terapia con farmaci anti TNF- $\alpha$  (rispettivamente, di + 8,11%  $\pm$  0,91% e di + 6,24%  $\pm$  0,82%, entrambi p<0,001) e diminuiti nel gruppo di controllo (rispettivamente, di - 5,94%  $\pm$  0,51% e di - 3,45%  $\pm$  0,82%, entrambi p<0,001).

Un andamento inverso è stato osservato per quanto riguarda i marcatori del turnover osseo di riassorbimento, ed in particolare nel gruppo in terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  le concentrazioni hanno mostrato una riduzione significativa dopo un anno rispetto al valore basale del Dpd/Crea e del TNx/Crea (rispettivamente, di - 20,1%  $\pm$  1,08% e di - 19,4%  $\pm$  0,98%, entrambi p<0,001) ed un aumento nel gruppo di controllo (rispettivamente, di + 21,2%  $\pm$  1,08% e di + 20,3%  $\pm$  1,12%, entrambi p<0,001).

Per quanto riguarda i parametri clinici, tutti i pazienti mostravano prima della terapia una artrite attiva (DAS-28 = media 5,16  $\pm$  3,42) con elevato numero di articolazioni dolenti (media 10,2  $\pm$  4,4) e tumefatte (media 5,6  $\pm$  1,8).

La riduzione del valore medio del DAS-28 nel gruppo di pazienti dopo 12 mesi di trattamento con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  è stata osservata di - 46,2%  $\pm$  2,8% con una percentuale del 96% di pazienti in remissione di malattia (DAS-28 < 2,6), mentre nel gruppo di controllo la riduzione del DAS-28 è stata di - 42,8%  $\pm$  3,6% con una percentuale del 68% dei pazienti in remissione.

Inoltre è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra variazione percentuale del DAS-28 e della BMD a livello delle vertebre e del femore (r = - 0,32 e r = - 0,38, entrambi p<0,05) ma non tra i parametri di laboratorio ed il valore della BMD.

## DISCUSSIONE

La perdita di massa ossea durante il decorso dell'AR è un evento frequente, che conduce all'osteoporosi, alla cui patogenesi partecipano numerosi fattori, quali il grado di attività e di aggressività della malattia.

Un problema non ancora completamente risolto nel determinismo della riduzione della massa ossea riguarda il ruolo della terapia con farmaci di fondo. Infatti la disponibilità di nuove molecole, quali il MTX e la leflunomide, entrambe caratterizzate da elevata efficacia così da rappresentare il gold standard della terapia, ha reso più precoce ed aggressivo l'approccio alla malattia. Recenti pubblicazioni sia su modelli sperimentali che su studi cli-

nici hanno documentato gli effetti negativi sulla massa ossea, talora associati ad una aumentata incidenza di fratture facendo riconsiderare il loro precoce impiego (5, 6).

Dall'altra parte, il bilancio negativo sul tessuto osseo di bassi dosi di MTX (dose < 15 mg/settimana) sulla BMD sia a livello lombare sia a livello del collo femorale sono stati recentemente rivalutati in uno studio multicentrico di tipo osservazionale, nel quale non risultavano differenze significative nell'incidenza di OP in pazienti reumatoidi che non avevano mai assunto o avevano assunto il MTX. L'analisi univariata mostrava che età, stato menopausale, BMI, punteggio l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e uso di corticosteroidi, risultavano predittori indipendenti della BMD, cosa che non si verificava per il MTX; inoltre l'analisi multivariata evidenziava che solo l'età, punteggio HAQ e BMI erano significativamente associati al rischio di osteoporosi (7). Appare quindi probabile che il MTX possa avere un ruolo protettivo sulla massa e sul turnover osseo, interferendo sia con la produzione che con l'attività di alcune citochine proinfiammatorie, specialmente IL1 e TNF- $\alpha$ , potenti stimolatori del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti (8).

Anche per la leflunomide, recenti studi hanno evidenziato una azione diretta sui precursori degli osteoclasti della linea macrofagica prevenendo sia la riduzione di massa ossea locale sia quella generalizzata, attraverso l'inibizione dell'osteoclastogenesi e la funzione osteoclastica (9).

Al momento tuttavia non disponiamo di dati clinici a supporto di questo effetto positivo del farmaco. Per quanto riguarda l'assunzione di corticosteroidi, il problema è controverso: alcuni studi non hanno dimostrato significative differenze in termini di variazioni della BMD a livello sia vertebrale sia a livello del collo del femore, mentre altri lavori recentemente pubblicati hanno messo in evidenza riduzioni dei valori di BMD anche oltre il 30% in seguito ad esposizione a basse dosi di corticosteroidi (dose media di prednisolone compresa tra 5 e 7,5 mg/die) (10-11).

Tutti i nostri pazienti reumatoidi stavano assumendo corticosteroidi e MTX a dosaggi stabili nei due gruppi, dove si è osservato una più precoce risposta terapeutica nel gruppo che associava al trattamento farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$ .

Inoltre, il nostro studio ha dimostrato un aumento significativo dei valori della BMD sia a livello della colonna vertebrale sia del femore e sia della AD-SoS a livello delle falangi nel gruppo di pa-

zienti reumatoidi che avevano assunto per 12 mesi la terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  rispetto al gruppo che non assumeva tale terapia. Tale miglioramento del turnover osseo è stato anche evidenziato per quanto riguarda un aumento dei marcatori di neoformazione (ALP ossea e OC) ed una riduzione dei marcatori di riassorbimento osseo (DpD/Crea e NTx/Crea) nel gruppo che era esposto alla terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$ .

Questi risultati sono concordi con quelli ottenuti con studi sperimentali su animali, nei quali è stato osservato come la citochina TNF $\alpha$  sia in grado di aumentare il riassorbimento osseo e diminuire la neoformazione ossea, attraverso un meccanismo di reclutamento e di attivazione degli osteoclasti (12-14). Inoltre, la riduzione del processo flogistico ottenuto tramite la somministrazione di farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  ed il concomitante aumento della AD-SoS nelle metafisi delle falangi concordano con l'ipotesi che la perdita di massa ossea in sede iuxta-articolare nelle articolazioni colpite dalla flogosi reumatoide, che si osserva negli stadi iniziali dell'AR sia anche subordinata alla presenza di grandi quantità di citochine proinfiammatorie intra-articolari, quali il TNF- $\alpha$ .

Queste evidenze, quindi, suggeriscono che l'inibizione del TNF- $\alpha$  possa essere in grado di prevenire in particolare l'osteoporosi iuxta-articolare, che si osserva precocemente all'esordio dell'AR.

Ricerche sui valori della massa ossea durante la terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  in pazienti affetti da AR sono scarsi: uno studio recente ha documentato la riduzione dell'escrezione urinaria delle piridinoline e delle deossipiridinoline e la loro correlazione inversa con il grado di attività della malattia (15).

Per quanto riguarda gli effetti diretti sulla massa ossea, uno studio controllato su pazienti affetti da AR, trattati con infliximab e MTX, ha dimostrato un modesto incremento del valore della BMD a livello del rachide lombare e del femore (16).

Successivamente gli stessi autori hanno confermato tale effetto protettivo sulla BMD su una casistica più ampia di pazienti affetti da AR in fase attiva di malattia nei confronti della generalizzata riduzione che spesso si osserva nell'AR attiva: tale effetto si accompagnava ad una riduzione significativa degli indici di riassorbimento, mentre quelli di neoformazione si mantenevano invariati (17). Noi abbiamo anche osservato una correlazione inversa tra le variazioni percentuali del DAS-28 e il BMD sia a livello vertebrale sia femorale, indi-



cando che altri fattori indiretti e coinvolti nella flogosi articolare potrebbero intervenire nell'aumentare il BMD, quali ad esempio l'aumento della mobilità articolare o modificazioni sulla sintesi di osteoprotegerina (18, 19).

In riferimento ai parametri del turnover di neoformazione e riassorbimento, usati nel nostro studio, è stato osservato un aumento dei primi e diminuzione dei secondi, ma senza correlazioni con il

BMD suggerendo l'ipotesi di una azione parziale sul tessuto osseo.

In conclusione, i risultati della nostra ricerca dimostrano, che gli effetti positivi sull'andamento dell'AR determinati dalla terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  sono associati ad un evidente miglioramento di differenti parametri del metabolismo osseo, indicando un generale effetto protettivo sul tessuto osseo.

## RIASSUNTO

La perdita di massa ossea in corso di artrite reumatoide (AR) è un evento frequente, che conduce alla comparsa di una osteoporosi (OP) generalizzata ed iuxta-articolare, alla cui patogenesi partecipano tra i vari fattori anche le citochine proinfiammatorie, tra le quali il TNF- $\alpha$ . Lo scopo della presente ricerca è quello di valutare se la terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  può influenzare il metabolismo osseo e prevenire il danno strutturale, in particolare in sede iuxta-articolare.

**Materiali e Metodi.** È stato studiato un gruppo di 36 pazienti di sesso femminile affette da AR [età media  $51.2 \pm 5.6$  anni, durata media di malattia  $84.4 \pm 7.8$  mesi; attività di malattia (DAS-28) =  $5.16 \pm 3.42$ ; 83 % dei pazienti erano sieropositivi per il fattore reumatoide IgM ( $> 40$  IU/ml)]. Tutti i pazienti erano in terapia stabile con prednisone (7.5 mg/die) e methotrexate (MTX, 10 mg/die). Di questi, 9 pazienti erano in trattamento con infliximab (dose: 3 mg/Kg al tempo 0, 2, 6 e ogni 8 settimane) e 11 con etanercept (dose: 25 mg, due volte alla settimana), mentre i rimanenti 14 pazienti assumevano solo prednisone e MTX. Tutte le pazienti soddisfacevano i criteri ACR per AR dell'adulto e assumevano la terapia da almeno sei mesi. Veniva eseguita una densitometria ad ultrasuoni (QUS) alle metafisi delle falangi di entrambe le mani con apparecchiatura DBM Sonic 1200 QUS (IGEA, Carpi, Italy) e una densitometria ossea (BMD) del collo del femore e della colonna lombare ( $L_1$ - $L_4$ ) (Lunar Prodigy, GE, USA). La velocità di propagazione dell'ultrasuono (AD-SoS) era valutata ogni tre mesi mentre la BMD ogni sei mesi. Le concentrazioni dei markers del turnover osseo di neoformazione e riassorbimento [osteocalcina (OC), fosfatasi alcalina (ALP) ossea, rapporto desossipiridinoline/creatina (Dpd/Crea) e frammento del telopeptide N-terminale del collagene I/creatina (NTx/Crea)] erano valutate ogni tre mesi in tutti i pazienti con metodo ELISA.

**Risultati.** I valori di AD-SoS sono stati riscontrati aumentati di + 2.19% dopo dodici mesi di terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$ , mentre erano ridotti di - 4.48 % ( $p < 0.001$ ) durante lo stesso periodo nei pazienti che non assumevano terapia biologica. I valori della BMD erano aumentati di + 1.09% e di + 0.96% ( $p < 0.001$ , rispettivamente nelle due sedi di misurazione) nei pazienti in terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$  mentre erano diminuiti di -2.89% e - 1.62%, ( $p < 0.001$ , rispettivamente a livello della colonna lombare e in sede femorale) nei pazienti di controllo. Nei pazienti in terapia con farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$ , le concentrazioni di OC e ALP ossea venivano riscontrate significativamente aumentate ( $p < 0.01$ ) mentre i livelli di Dpd/Crea e NTx/Crea ridotti ( $p < 0.01$ ) dopo dodici mesi di terapia rispetto al valore basale.

**Conclusioni.** Durante un anno di trattamento con i farmaci ad azione anti TNF- $\alpha$ , l'attività di neoformazione ossea sembra prevalere rispetto all'attività di riassorbimento, in particolare nelle sedi periarticolari e tale effetto potrebbe essere correlato con il meccanismo d'azione della terapia con anti TNF- $\alpha$  (Principalmente aumentata attività osteoblastica e ridotta attività osteoclastica).

**Key words** - Rheumatoid arthritis, TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  blockers, bone metabolism, bone density.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, TNF- $\alpha$ , farmaci anti-TNF- $\alpha$ , metabolismo osseo, densitometria ossea.

## BIBLIOGRAFIA

1. Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J, Westhovens R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 309-22.
2. Imperato AK, Bingham CO, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 35): S108-S114.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
4. Wolfe F, Kleinheksel SM, Cathey MA, Hawley DJ, Spitz PW, Freis FJ. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988; 15: 1480-8.
5. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross

- sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2582-9.
6. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004; 164: 420-5.
  7. Di Munno, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004; 31: 1305-8.
  8. Di Munno O, Delle Sedie A, Rossini M, Adami S. Disease-modifying antirheumatic drugs and bone mass in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 137-44.
  9. Kobayashi Y, Ueyama S, Arai Y, Yoshida Y, Kaneda T, Sato T, et al. The active metabolite of leflunomide, A77172w6, inhibits both the generation of and the bone-resorbing activity of osteoclasts by acting directly on cells of the osteoclast lineage. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 318-28.
  10. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1720-8.
  11. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 150-8.
  12. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- $\alpha$  antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology* 2005; 44: 1546-8.
  13. Kimble RB, Bain S, Pacifica R. The functional block of TNF but not IL6 prevent bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Min Res* 1997; 12: 935-41.
  14. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis. *Nature* 1986; 319: 516-8.
  15. Ostanek L, Pawlik A, Brzosko I, Brzosko M, Sterna R, Drozdziak M, et al. The urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline during rheumatoid arthritis therapy with infliximab. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 214-7.
  16. Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BA, Lems WF; OSTRAL Study Group. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 336-7.
  17. Vis M, Haavardsholm AE, Uhlig T, et al. Changes in BMD of the spine, hip and hand in patients with rheumatoid arthritis during 1 year treatment with anti-TNF (Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRAL) Collaborative Study) *Bone* 2005; 36: S439-40.
  18. Brandstrom H, Bjorkman T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion: from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 831-5.
  19. Serriolo B, Paolini S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti TNF- $\alpha$  therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Am NY Accad Sci* 2006; 1069: 420-7.