

Zavod za endokrinologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

MASNO TKIVO I KOST FATTY TISSUE AND BONE

Jozo Jelčić

Sažetak

Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Ona je, uz genetsku predispoziciju, glavni čimbenik rizika za osteoartritis, a utječe i na reumatoidni artritis. Masno tkivo na zglobove u artritisu djeluje biomehaničkim i humoralnim mehanizmom. Humoralni mehanizam je kompleksan, a uloga adipokina u patogenezi artritisa još uvijek nije potpuno jasna. Pretpostavlja se da nijedan adipokin samostalno nije dovoljan da uzrokuje oštećenje zgloba, nego tek poremećaj odnosa leptina i drugih adipokina uzrokuje upalno-destruktivne

processe. Nije jasno radi li se o primarnoj ili sekundarnoj uključenosti adipokina u procese upale u zglobu i koliki je utjecaj adipokina iz visceralnog masnog tkiva, a koliki lokalno sintetiziranih adipokina iz različitih struktura zgloba. Adipokini dominantno djeluju proupalno i oštećujuće na hrskavicu, mada mogu imati i protektivno djelovanje. Bolje poznavanje uloge adipokina u patogenezi artritisa ne samo da omogućuje bolje poznavanje patofizioloških procesa u osteoartritisu i reumatoidnom artritisu, nego otvara mogućnosti za razvoj novih lijekova.

Ključne riječi

debljina, masno tkivo, adipokini, osteoartritis, reumatoidni artritis

Summary

Obesity is one of leading public health issues. Along with genetic predisposition it is the main risk factor for osteoarthritis and it also has an influence on rheumatoid arthritis. Fatty tissue acts on arthritic joints through a biomechanical and humoral mechanisms. The humoral mechanism is complex and the role of adipokines in the pathogenesis of arthritis is still not entirely clear. It is assumed that no adipokine can cause joint damage on its own, but only a dysfunction in a relationship between leptine and other adipokines can cause inflammatory-destructive processes. It remains unclear

whether the involvement of adipokines is primary or secondary in the process of joint inflammation. The relative influence of visceral fatty tissue adipokines as compared to that of locally synthesised adipokines from various joint structures is unclear. Adipokines have a predominantly pro-inflammatory action and destroy the cartilage, although they can also have a protective action. A better knowledge of the role adipokines play not only allows for a better knowledge of pathophysiological processes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, but it also opens possibilities for development of new therapies.

Keywords

obesity, fatty tissue, adipokines, osteoarthritis, rheumatoid arthritis

Uvod

Već 20-ak godina je poznato da masno tkivo predstavlja vrlo aktivnu endokrinu žlijezdu koja izlučuje brojne proteine koji imaju autokirno, parakirno i endokrino djelovanje (1). Među njima su citokini, hemokini i hormoni (adipokini), koji sudjeluju u različitim fiziološkim procesima: regulaciji prometa energije i tjelesne težine, uzimanja hrane, reprodukciji, metabolizmu ugljikohidrata, masnoća i kosti, upali, zgrušavanju krvi i drugim. Masno tkivo izlučuje adipokine: leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, vaspin, chemerin, apelin, omentin. Uz to ono izlu-

čuje i različite citokine koji imaju proupalno djelovanje, kao što su IL-1, IL-6, TNF- α . Izlučuju ih ne samo masne stanice, nego i druge stanice uključene u strukturu masnog tkiva (fibroblasti, makrofagi, endotelne stanice i dr.). Sekretorno je posebno aktivno visceralno masno tkivo, odnosno bijelo masno tkivo u životinja (eng. *white adipose tissue - WAT*), koje je povezano s razvojem brojnih komplikacija u abdominalnom tipu debljine. Na masnim stanicama se nalaze receptori za gotovo sve hormone, autonomni živčani sustav i brojne citokine, preko kojih oni

utječu na funkciju adipocita. Na taj način masno tkivo je uklopljeno u endokrini sustav kao jedna od žlijezda s unutrašnjim lučenjem, a pod utjecajem je endokrinog, imunološkog i autonomnog živčanog sustava. U debljini dolazi do promjena koncentracije adipokina u serumu, ali i do promjena jačine njihovog djelovanja. U serumu raste koncentracija svih adipokina osim adiponektina, čija razina pada. Iako razina leptina u serumu raste, njegov učinak slabi zbog razvoja leptinske rezistencije.

Debljina povećava rizik osteoartritisa, a povezana je i s reumatoidnim artilisom. Masno tkivo na zglobove u osteoartritisu djeluje biomehaničkim i humoralnim mehanizmom. Humoralni mehanizam predstavlja osnovni mehanizam kojim masno tkivo u debljini utječe na razvoj osteoartritisa zglobova šaka, jer na njih sama tjelesna težina ne može djelovati biomehaničkim mehanizmom.

Adipokini u posljednje vrijeme privlače pažnju zbog toga što povezuju debljinu, upalu i artritis. Na hrskavicu zgloba mogu djelovati i destruktivno i protektivno, a ukupan učinak u debljini i artilisu još nije moguće sa sigurnošću definirati, mada izgleda da je dominantan upalno-destruktivni učinak. Njih ne izlučuju samo adipociti iz visceralnog masnog tkiva; i stanice koje se nalaze u strukturama zgloba, kao što su adipociti u infrapatelarnom masnom jastučiću, hondociti u hrskavici, sinovijalni fibroblasti i subhondralni osteoblasti imaju sposobnost sinteze i izlučivanja adipokina i upalnih citokina. Između adipokina i upalnih citokina postoji jasna povezanost: adi-

pokini mogu lokalno stimulirati izlučivanje citokina, a s druge strane citokini, čija je razina u upali lokalno i u serumu povišena, mogu stimulirati adipocite na izlučivanje adipokina. Iako se razine adipokina u serumu mijenjaju ovisno o masnoj masi, odnosno BMI, ustanovljena je povezanost serumske razine nekih adipokina s jačinom osteoartritisa (OA) i reumatoidnog artilisa (RA) i neovisno o indeksu tjelesne mase. Međutim, zbog kompleksnog djelovanja adipokina nije jasno jesu li oni uključeni primarno ili sekundarno u patogenezu artritisa i je li njihov učinak dominantno destruktivan ili protektivian. Rezultati studija su kontradiktorni i još uvijek nedovoljni za sigurnu procjenu, ali dominira stav da u artilisu imaju dominantno destruktivan utjecaj na zglobnu hrskavicu. Danas je sve jasnije da su adipokini uključeni u patofiziološke procese u artilisu, dijelom preko disfunkcionalnog masnog tkiva u debljini, a dijelom neovisno o debljini i perifernom masnom tkivu. Poznavanje njihovog djelovanja na zglobne strukture u artilisu omogućuje bolje razumijevanje samog patološkog procesa u toj bolesti, ali također i razumijevanje povezanosti debljine i osteoartritisa, dva velika medicinska i javnozdravstvena problema današnjeg svijeta.

Adipokini mogu poslužiti kao veza između neuroendokrinog i imunološkog sustava, između vanjskih čimbenika koji uzrokuju debljinu (prehrane i stila života) i molekularnih događaja koji vode u komplikacije debljine, kao što su metabolički sindrom, maligne, upalne i autoimune bolesti (2,3).

Homeostaza hrskavice u zdravih osoba i u reumatskim bolestima

Zglobna hrskavica u odraslih osoba je avaskularno tkivo sačinjeno od samo jedne vrste stanica, hondrocita i hrskavičnog matriksa. Hrkavični matriks sačinjavaju brojne molekule, od kojih su najvažnije: različite vrste kolagena (dominantno tip II, a u manjoj mjeri još i tip VI, IX, XI i XXVII), nekolageni proteini i proteoglikani (4). Zglobna hrskavica je sačinjena od 4 sloja, površnog kojeg čine tanke tangencijalno raspoređene niti kolagena, dubljeg sloja s radijalno raspoređenim debljim nitima kolagena, još dubljeg sloja s radijalno raspoređenim i najdebljim nitima kolagena i najdubljeg sloja u kojem je kalcificirana hrskavica. Ispod njega se nalazi subhondralni dio kosti. Hondrociti su najbrojniji u površnim slojevima hrskavice, a prema dubljim slojevima se njihov broj prorjeđuje. S druge strane, volumen i udio proteoglikana prema dubljim slojevima hrskavice raste. Hrkavica predstavlja tkivo koje je aktivno i reagira na podražaje iz vana. Iako su hondrociti stanice koje se ne dijele, oni imaju funkciju u održavanju homeostaze hrskavice. To čine pomoću spore pregradnje matriksa, odnosno spore zamjene proteina matriksa. Taj proces još nije potpuno razjašnjen. Početni stimulus za aktivaciju gena i stimulaciju sinteze proteina vjerojatno je povezan s ozljedom. S obzirom da je hrskavica avaskularna u prehrani hondrocita sudjeluju aktiv-

ni membranski transportni sustavi, te GLUT3 i GLUT8 konstitutivni transportni proteini glukoze (5,6). Hondrociti sintetiziraju i izlučuju različite proteolitičke enzime koji su uključeni u sintezu, remodeliranje i obnovu vezivnog tkiva. Među proteinima koji razgrađuju hrskavične kolagene i proteoglikane najznačajniji su metaloproteinaze matriksa (MMP) i agrekanaze. Hondrociti mogu izlučivati brojne medijatore upale, kao što su IL1 β , IL-6 i TNF- α koji djeluju destruktivno na hrskavicu. Oni ne samo da izlučuju ove citokine upale, nego mogu i reagirati na njih povećavajući sintezu proteinaza, prostaglandina i dušičnog monoksida (NO) koji također djeluju destruktivno na hrskavicu. Hondrociti izlučuju i protektivne, anaboličke proteina kao što su IGF-1 i TGF- α .

U artilisu se homeostaza hrskavice narušava: gubitak kolagena i proteoglikana je veći od stvaranja novih molekula. U ozljedi se trgaju niti kolagena, a kako se ne uspijevaju adekvatno obnoviti ostaje trajno narušena struktura hrskavičnog matriksa. U tim procesima sudjeluju različite strukture zgloba: sinovija, hrskavica i kost. Patološki procesi u OA i RA se razlikuju, kako po osnovnom patofiziološkom mehanizmu, tako i po primarnom mjestu događanja patološkog procesa. Utjecaj adipokina na patogenezu OA i RA pokazuje neke sličnosti ali i specifičnosti.

Debljina i osteoartritis

Utvrđena je jasna povezanost debljine i OA (7,8). Debljina je, uz genetske čimbenike, osnovni čimbenik rizika za razvoj OA. Utvrđen je 9-13% porast rizika OA sa svakim kilogramom porasta tjelesne težine (9). Smanjenje tjelesne težine korelira s usporjenjem progresije OA (10). Mehanizmi kojima debljina povezuje debljinu i osteoartritis su biomehanički i humoralni. Humoralni mehanizmi još predstavljaju enigm, mada se o njima sve više zna. Njihovo postojanje i važnost jasno se uočavaju kroz povezanost debljine i osteoartritisa šaka, u kojima izostaje biomehanički stimulus za nastanak OA (9). Djelovanje adipokina je složeno i međusobno povezano. Pretpostavlja se da nijedan adipokin izolirano ne uzrokuje oštećenje hrskavice, nego da dizbalans između leptina i drugih adipokina, kao što je adiponektin, potiče destruktivne upalne procese zgloba (11).

Leptin i OA

Leptin je produkt gena za debljinu (ob gen), koji je otkriven kloniranjem mutiranog gena u debelih miševa (12). Leptin primarno izlučuju adipociti, prvenstveno iz visceralnog masnog tkiva, i njegova koncentracija u krvi korelira s masnom masom, a poslije mršavljenja njegova razina u serumu se snižava. Osim adipocita leptin mogu sintetizirati i izlučivati osteoblasti, mezenhimalne matične stanice i stanice različitih tkiva: želuca, hipofize, poprečno-prugastih mišića i koštane srži (13,14). Njegova osnovna funkcija je u regulaciji unosa hrane i potrošnje energije, preko leptinskih receptora u hipotalamusu. On uzrokuje smanjenje uzimanja hrane. U debljini se javlja leptinska rezistencija, zbog čega se ne smanjuje uzimanje hrane, unatoč povišenoj razini leptina u serumu.

Leptin ima brojne učinke. On djeluje na koštani metabolizam, metabolizam hrskavice i imunološki sustav. Djelovanje na hrskavicu i kost je kompleksno. Na hrskavicu može djelovati razgrađujuće, preko stimulacije upalnih citokina i razgradnih enzima, ali i anabolično, protektivno. Izgleda da je dominantan destruktivan učinak u OA. Na kost može djelovati direktno i indirektno, centralnim mehanizmom. Različito djeluje na trabekularnu i kompaktnu kost. Rezultati *in vivo* i *in vitro* studija, te studija na ljudima i životnjama se razlikuju, pa je ukupan učinak na kost u različitim patološkim stanjima teško predvidiv.

Db/db miševi koji nemaju leptinskih receptora i ob/ob miševi koji nemaju leptina su imunodeficitarni, što upućuje na važnu ulogu leptina u funkciji imunološkog sustava (15). Do sada su ustanovljeni brojni direktni učinci leptina na imunološki sustav. Leptin promovira fagocitnu funkciju i sintezu pro-inflamatornih citokina, kemotaksiju neutrofila, proliferaciju i aktivaciju NK stanica, inducira aktivaciju T-limfocita (16-21). Leptin s jedne strane djeluje kao proinflamatorni citokin kojeg proizvode upalne stanice, a s druge strane drugi upalni stimulusi kao što su IL-1, IL-6 i lipopolisaharid, stimuliraju njegovu sintezu (22,23).

U ob/ob i db/db miševa, koji su skloni ekstremnoj debljini, ali su imunodeficitarni, nije ustanovljena češća incidencija OA koljena (24). Ustanovljeno je samo smanjenje debljine subhondralne kosti i povećanje relativnog volumena trabekularne kosti u tibijalnim epifizama. Ekstremna debljina uzrokovana izostankom leptinskog signaliziranja inducirala je promjene morfologije subhondralne kosti, ali bez porasta incidencije OA. Sistemski upalni citokini su ostali nepromijenjeni, što sugerira da tjelesna mast sama po sebi, ne može biti čimbenik rizika za degeneraciju zgloba, jer debljina u odsustvu leptinskog signaliziranja nije dovoljna da inducira sistemsku upalu i OA koljena u ovih miševa. Ovi rezultati ukazuju na multiple uloge leptina u razvoju OA, koje se odvijaju kroz regulaciju i koštanog i imunološkog sustava.

Mjerenje razine leptina u serumu i sinovijalnoj tekućini u bolesnika s OA, nije dalo jednoznačne rezultate. Griffin i sur. su pokazali da se u miševa na prehrani vrlo bogatoj masnoćama paralelno razvila debljina i osteoartritis, a razina serumskog leptina je bila u korelaciji s porastom tjelesne težine i osteoartritisa (25). Nasuprot tome, Massengale i sur. nisu ustanovili povezanost serumске razine leptina i OA šaka (26). Presle i sur. su ustanovili da je serumska razina leptina bila jednaka ili niža od razine u sinovijalnoj tekućini i da nije dobar marker stupnja bolesti (27). Ku i sur. su pokazali korelaciju između razine leptina u sinovijalnoj tekućini i stupnja OA (28). Dumond i sur. su ustanovili da je ekspresija leptina povišena u osteoartritičnoj hrskavici, a utvrđena je i korelacija između razine leptina u sinovijalnoj tekućini i indeksa tjelesne mase u osoba s teškim OA (29).

Rezultati brojnih istraživanja upućuju na moguću proinflamatornu ulogu leptina u OA i uključenost u procese destrukcije hrskavičnog matriksa. Toussierot i sur. su pokazali da leptin može inducirati ekspresiju enzima metaloproteinaze matriksa (eng. *matrix metalloproteinase - MMP*), MMP-9 i MMP-13, koji sudjeluju u razgradnji hrskavičnog matriksa (30). Ustanovljeno je da je učinak leptina na ekspresiju TIMP-2 and MMP-13 ovisan prvenstveno o indeksu tjelesne mase (31). Koskinen i sur. sugeriraju da leptin sam ili u kombinaciji s IL-1 β povećava sintezu MMP-1 i MMP-3 (32). Hui i sur. su pokazali da leptin iz lokalnog infrapatelarnog masnog jastučića može potaknuti sintezu metaloproteinaza (33). Također, Mutabaruka i sur. su pokazali da leptin iz lokalnih subhondralnih osteoblasta može utjecati na patogenezu osteoartritisa (34). Gomez i sur. su pokazali da leptin u humanim hondrocitima povećava produkciju IL-8 (35). Tong i sur. su pokazali da leptin stimulira produkciju IL-8 u humanim sinovijalnim fibroblastima (36). U zglobnoj hrskavici štakora leptin može povećati gensku ekspresiju ADAMTS-4 i -5, koji sudjeluju u razgradnji hrskavičnog matriksa (37). Otero i sur. su pokazali da

leptin u kombinaciji s IFN γ ili IL-1 aktivira NOS₂ (eng. *nitric oxide synthase - oksidaza dušičnog oksida*), što dovodi do nastanka NO, proinflatornog medijatora, koji je okidač gubitka hondrocita, apoptoze i aktivacije MMP-ova u zglobnoj hrskavici (38-40).

Nasuprot tome, neki rezultati upućuju i na moguće protektivno djelovanje leptina. Ustanovljeno je da leptin stimulira sintezu IGF-1 i TGF β -1 u hondrocitima, što bi moglo djelovati zaštitno, ali i potičuće na razvoj degenerativnih promjena i osteofita (29).

Osim na hrskavicu, leptin može djelovati i na funkciju osteoblasta u OA. Utvrđeno je da povišena produkcija leptina u osteoblastima subhondralne kosti u OA, korelira s povišenom razinom alkalne fosfataze, osteokalcina, kolagena tip 1 i TGF- β inducirajući disregulaciju osteoblastne funkcije (41).

U žena je ustanovljena viša koncentracija leptina u serumu nego u muškaraca (42). Uzimajući u obzir proinflatorno djelovanje leptina, to barem dijelom može objasniti češću pojavu osteoartritisa u žena.

Adiponektin i OA

Uloga adiponektina u osteoartritisu je kontroverzna i nedovoljno poznata. U ljudi ga izlučuje visceralno masno tkivo, a u životinja WAT. Osim masnog tkiva, izlučuju ga i druga tkiva. Nađen je u sinovijalnoj tekućini bolesnika s OA i RA, gdje ga izlučuju stanice sinovije (fibroblasti), meniskusa, osteofita, kosti, hrskavice (hondroblasti) i masnog tkiva. Otkriven je 1995. U debljini se njegova koncentracija u serumu smanjuje. Sudjeluje prvenstveno u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti. On poboljšava inzulinsku osjetljivost. Do sada su identificirane 2 vrste adipokentinskih receptora (AdipoR1 i AdipoR2). Biološki učinci na zglobu ostvaruju se preko ovih receptora, koji se nalaze na stanicama zglobne hrskavice, kosti i sinovijalnog tkiva (43).

U modelu artritisa ustanovljeno je dvostruko djelovanje adiponektina na regulaciju imunog odgovora: on djeluje pro- i anti-inflatorno. On povećava produkciju MMP-ova, citokina i prostaglandina E2 (PGE2) u hondrocitima i sinovijalnim fibroblastima, koji degradiraju hrskavicu (44-48). Nasuprot tome, injekcija adiponektina u zglob, smanjuje ekspresiju TNF, IL-1 i MMP-3 i ublažava jačinu kolagen-induciranog artritisa u miša (49).

Koskinen i sur. su ustanovili da koncentracija adiponektina u serumu korelira s radiografskom težinom osteoartritisa koljena u kasnim stadijima bolesti i biomarkerima OA (COMP i MMP-3) (50). Također, utvrdili su da adiponektin preko aktivacije MAPK puta stimulira produkciju NO, IL-6, MMP-1 i MMP-3 u osteoartritičnoj hrskavici i primarnim hondrocitima. Isti nalaz međutim druge autore navodi na drugačiji zaključak. Tako u svome komentaru ovih rezultata, Korkmaz ističe da povišena razina adiponektina u serumu prije može biti sekundarni fenomen u kasnim stadijima OA (51). Povi-

šena koncentracija adiponektina može služiti kao protektivni odgovor na kataboličke procese u OA. Ističe se mogućnost dvostrukog učinka adiponektina na homeostazu hrskavice, jer adiponektin također može stimulirati anaboličke medijatore, kao što je inhibitor metaloproteinaze-1 i tkivni inhibitor metaloproteinaze-2, koji u navedenom ispitivanju nisu mjereni.

Rezistin i OA

Uloga rezistina u patogenezi osteoartritisa još uvijek je nejasna. Izgleda da igra ulogu u ranom stadiju OA induciranom traumom i u RA.

Lee i sur. su ustanovili da se rezistin u akutnoj fazi nakon ozljede zgloba pojačano sintetizira i izlučuje iz makrofagima sličnih stanica sinovijalnog tkiva i hrskavice (52). Tretman mišje hrskavice rezistinom vodi gubitku proteoglikana i indukciji upalnih citokina i PGE2. Zhang je pokazao da rezistin utječe na gensku ekspresiju hemokina, citokina i proteina matriksa u humanim hondrocitima (53). Međutim, Berry nije ustanovio povezanost razine rezistina u serumu i volumena gubitka hrskavice (54).

Visfatin i OA

Uloga adipokina visfatina u patogenezi osteoartritisa također, još nije sasvim razjašnjena.

Ustanovljeno je da on ima proinflatorno djelovanje. Izlučuju ga ne samo masne stanice, nego i hondrociti, makrofagi i neutrofilni leukociti. Nalazi se u visceralnom masnom tkivu, jetri, poprečno-prugastim mišićima i koštanoj srži.

Razina visfatina u serumu bolesnika s OA je viša nego u serumu zdravih osoba (55). Također, infrapatelarni masni jastučić i sinovija predstavljaju značajan izvor visfatina, a najviše ga ima u osteofitima. Ustanovljeno je da hondrociti iz osteoartritičnih zglobova nakon tretmana s IL-1 β izlučuju visfatin (56). Primjena visfatina pojačava oslobađanje PGE2, MMP-3, MMP-13 u mišjih hondrocitima iz zglobne hrskavice.

Utvrđeno je da visfatin inhibira sintezu IGF-1 i proteoglikana, i time sprečava regeneraciju oštećene hrskavice, čime može doprinijeti progresiji osteoartritisa (57).

Izgleda da bi zajedno s leptinom i rezistinom, visfatin mogao predstavljati vezu između debljine, upale i osteoartritisa.

Apelin i OA

Do sada su provedena samo dva istraživanja u kojima je ispitivana povezanost apelina i OA. Rezultati upućuju na moguće sudjelovanje apelina u patogenezi OA. Ustanovljeno je da apelin stimulira proliferaciju hondrocita *in vitro* i povećava razinu mRNA MMP-1, -3, -9 i IL-1 β . Intraartikularnom injekcijom apelina *in vivo* povećava se ekspresija MMP-3, -9 i IL- β i smanjuje količina kolagena II. Povećava se nedostatak proteoglikana u zglobnoj hrskavici. Ovi nalazi sugeriraju kataboličku ulogu apelina u metabolizmu hrskavice i ističu ga kao čimbenik rizika u patofiziologiji artritisa (58). U

drugom radu je ustanovljena povišena razina apelina u serumu i sinovijalnoj tekućini bolesnika s osteoartritisom, a povećana je i ekspresija apelina u hondrocitima iz zglobne hrskavice bolesnika s OA (59).

Chemerin i OA

Dosadašnja istraživanja su pokazala da hondrociti pokazuju ekspresiju i chemerina i njegovog receptora

Debljina i reumatoidni artritis

Leptin i RA

Izgleda da leptin zajedno s drugim adipokinima igra ulogu u autoimunim bolestima, kao što je reumatoidni artritis, ali još nije jasna njegova uloga u tim procesima: oštećuje li ili štiti zglobne strukture u RA i djeluje li pojačano zbog povišene razine u serumu, ili smanjeno zbog periferne i centralne rezistencije na leptin.

Otero i sur. su ustanovili povišenu razinu serumskog leptina, adiponektina i visfatina u bolesnika s RA. Nisu našli značajnu razliku u razini rezistina u serumu između bolesnika i kontrolne skupine (62). Gunaydin i sur. su našli povišenu razinu leptina u serumu u bolesnika s RA, ali nisu našli povezanost serumske razine leptina s TNF- α , kliničkim i laboratorijskim znacima težine bolesti (63). Lee i sur. su ustanovili povišenu razinu leptina u bolesnika s aktivnom bolešću, a razina leptina je korelirala s aktivnošću bolesti i bila je niža u fazama kada je bolest bila dobro kontrolirana (64). Yoshino i sur. su ustanovili postojanje korelacije između serumske razine leptina i rezistina i CRP-a u RA (65). Olama i sur. su našli korelaciju između odnosa sinovijalne i serumske razine leptina i aktivnosti bolesti i erozija u RA (66). Razina leptina u sinovijalnoj tekućini u ispitivanju Bokarewa i sur. bila je niža nego u serumu, što upućuje na pojačanu potrošnju leptina u zglobovima s RA (67). Popa i sur. su utvrdili postojanje negativne korelacije razine serumskog leptina i upalnih markera u serumu bolesnika s RA (68).

Nasuprot tome, Anders i sur. nisu ustanovili korelaciju između razine serumskog leptina i težine RA (69). Giles i sur. nisu ustanovili povezanost između razine leptina u serumu i radiografski procijenjene težine bolesti u bolesnika s RA (70). Targońska-Stepniak B i sur. nisu našli korelaciju između razine serumskog leptina i težine i trajanja bolesti (71). Wisłowska i sur. nisu ustanovili povezanost serumske razine leptina i dobi, trajanja i težine RA, a njegova razina se nije razlikovala između bolesnika s RA i OA (72). Hizmetli i sur. nisu utvrdili postojanje korelacije između razine leptina u plazmi i sinovijalnoj tekućini i težine RA (73).

Ove kontradiktorne rezultate još više komplicira, a dijelom nudi i objašnjenje za njih, istraživanja Sugioka i sur. koji su pokazali da se u miševa u kojih je debljina uzrokovana visoko-masnom dijetom razvija periferna leptinska rezistencija, koja reducira razvoj artriti-

pod utjecajem IL-1 β (60,61). Berg i sur. su pokazali da chemerin pojačava produkciju više proinflammatoryh citokina (TNF- α , IL- β , IL-6, IL-8) i MMP-ova (MMP-1, -2, -3, -8, -13) u humanim zglobnim hondrocitima (60). S obzirom da oni igraju ulogu u razgradnji ekstracelularnog matriksa hrskavice, chemerin bi mogao biti uključen u procese destrukcije hrskavice u OA i RA.

sa uzrokovano antitijelima na kolagen. U ovih miševa je leptinska osjetljivost bila povezana s težinom artritisa. Rezultati sugeriraju da bolesnici s RA i debljinom, koji imaju leptinsku rezistenciju, mogu imati smanjenu inflamaciju (74).

Gomez i sur. su ustanovili da leptin *in vitro* u humanim hondrocitima stimulira ekspresiju i izlučivanje IL-8, važnog citokina u patogenezi RA (35).

Adiponektin i RA

Razultati dosadašnjih ispitivanja povezanosti adiponektina i RA su kontradiktorni. Dok *in vitro* istraživanja pokazuju proinflammatory učinak adiponektina na hondrocite i sinovijalne fibroblaste bolesnika s RA, zbog čega se čini da bi ovaj adipokin mogao biti uključen u patogenezu RA, rezultati *in vivo* studija upućuju na povoljan učinak adiponektina.

Hondrociti mogu sudjelovati u destrukciji hrskavičnog matriksa reagirajući na proinflammatory citokine oslobođene iz sinovije u RA (75). U tom procesu sudjeluju različiti ezimi, među kojima važno mjesto zauzimaju MMP-ovi. Oni su otkriveni u hrskavici bolesnika s RA. Humani i mišji hondrociti ispoljavaju funkcionalne AdipoR koji omogućuju djelovanje adiponektina na te stanice. U kulturi hondrocita dodatak adiponektina inducira NOS2 i vodi ekspresiji mRNA i sekreciji MMP-1, -3, -9, -13 (47,76,77). Adiponektin stimulira ekspresiju i izlučivanje IL-6 u kulturi goveđih hondrocita (78). Leptin i adiponektin *in vitro* u humanim hondrocitima stimuliraju ekspresiju i izlučivanje IL-8, važnog citokina u patogenezi RA (35). Utvrđeno je da adiponektin preko aktivacije svojih receptora koji se nalaze u sinovijalnim fibroblastima potiče sekreciju IL-6 i MMP-1 (79). Adiponektin stimulira i sekreciju PGE₂, osnovnog medijatora upale u ovoj bolesti, iz sinovijalnih fibroblasta RA i OA (80). Ovaj adipokin može doprinijeti razvijanju sinovitisa i destrukcije zgloba u reumatoidnom artritisu stimulacijom ekspresije vaskularnog endotelijalnog čimbenika rasta (VGEF), MMP-1 i MMP-13 u sinovocitima sličnim fibroblastima, više nego medijatori upale (81). Ovi rezultati ukazuju na ulogu adiponektina u destrukciji hrskavice u RA.

Nasuprot tome, utvrđeno je da adiponektin *in vitro* stimulira proliferaciju hondrocita, sintezu proteoglikana i mineralizaciju matriksa, što upućuje na pozitivan učinak adiponektina u razvoju kosti i hrskavice (82).

Iako rezultati većine *in vitro* istraživanja upućuju na uključenost adiponektina u patogenetske procese RA, *in vivo* istraživanja to nisu sa sigurnošću potvrdila. Iako se podrazumijeva da adiponektin ima antiinflamatorni učinak, njegova uloga u upali još nije potpuno razjašnjena (83). On bi mogao imati i proupalni i protoupalni učinak, ovisno o patofiziološkim procesima (84,85).

Neki autori su ustanovili povišenu koncentraciju ovog adipokina i u serumu i u sinovijalnoj tekućini (75,86). Klein-Wieringa i sur. su ustanovili pozitivnu korelaciju između razine adiponektina u serumu i radiografske progresije RA (87). Ozgen i sur. su utvrdili povišenu razinu adiponektina u bolesnika s RA koja je korelirala s težinom bolesti (88). Neki autori su ustanovili povezanost koncentracije adiponektina u serumu s jačinom i trajanjem bolesti (79,89-91).

Drugi autori to nisu utvrdili. Senolt i sur. su utvrdili da je povišena razina adiponektina negativno povezana s lokalnom upalom u RA (92). Štoviše, ustanovljeno je da je koncentracija adiponektina u sinovijalnoj tekućini niža nego u serumu, što upućuje na dominantno ekstraartikularni izvor (periferno masno tkivo) adiponektina u krvi. To upućuje na hondroprotektivnu ulogu adiponektina (93). To potvrđuju i rezultati istraživanja Leeja i sur. koji su utvrdili da adiponektin ublažava težinu artritisa u miša izazvanog kolagenom (94).

Rezistin i RA

Rezultati ispitivanja utjecaja rezistina na RA su kontradiktorni. Više autora je ustanovilo povišenu razinu rezistina u serumu i sinovijalnoj tekućini zglobova s RA (95-98). Razina rezistina u serumu reflektira upalu i aktivnost bolesti. Međutim, povišena razina rezistina u sinovijalnoj tekućini mogla bi biti i posljedica povećane permeabilnosti upaljene sinovijalne membrane (99).

Zaključak

Poznata je povezanost debljine i OA i RA. Djelovanje adipokina, hormona masnog tkiva, koje osim visceralnih adipocita mogu izlučivati i različite stanice zglobnih struktura, je kompleksno, a njihova uloga u patofiziološkim procesima u OA i RA još nije dovoljno razjašnjena. Postojeći podaci upućuju na njihovu uključenost u patogenezu OA i RA. Međutim, na neka važna pitanja još uvijek nemamo odgovora: 1. koliki je utjecaj sistemskih, a koliki lokalnih adipokina u tim procesima?

Literatura

1. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 Suppl 5:242-9S.
2. Otero M, Lago R, Gomez R. i sur. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:944-50.
3. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of in-

Drugi autori nisu ustanovili razliku u razini rezistina u serumu između bolesnika s RA i zdravih osoba. Alkady i sur. su ustanovili višu razinu adiponektina i visfatina u serumu bolesnika s RA nego u kontrolnoj skupini i skupini bolesnika u remisiji bolesti, ali se razina rezistina u serumu nije značajno razlikovala. Serumski i sinovijalni adiponektin i visfatin su pozitivno korelirali s DAS28-ESR u bolesnika s aktivnim RA (100). Otero također nije ustanovio razliku između razine rezistina u serumu bolesnika s RA i zdrave kontrole (62). Ni Giles nije našao povezanost razine rezistina i radiografski procijenjene težine bolesti u RA (70).

Visfatin i RA

Uloga visfatina u reumatoidnom artitisu je slabo istražena. Poznat je njegov proinflamatorni učinak. U dva istraživanja je ustanovljena povišena razina serumskog visfatina u bolesnika s RA, a u jednom je utvrđena povišena koncentracija visfatina i u sinovijalnoj tekućini (62,100). U jednom istraživanju utvrđena je snižena razina visfatina u bolesnika s RA i abdominalnom debljinom u odnosu na bolesnike s RA koji nisu bili debeli (101). Rho je ustanovio povezanost visfatina s radiografski procijenjenom oštećenjem zglobova u bolesnika s RA (86).

Podaci ukazuju na moguću ulogu visfatina u patogenezi reumatoidnog artritisa, a također i na moguću uključenost u odnos debljina - upala - RA.

Vaspin i RA

Samo u jednom istraživanju ispitivana je serumska razina adipokina vaspina i utvrđena je povišena razina u RA (88).

Apelin i Chemerin i RA

U literaturi nema podataka o istraživanju uloge ovih adipokina u patogenezi RA

2. je li njihov utjecaj u tim procesima dominantno upalno-destruktivan ili protektivan? 3. je li njihovo sudjelovanje u tim procesima primarno ili sekundarno?

Potrebna su daljnja istraživanja u cilju boljeg upoznavanja mjesta i uloge adipokina u tim procesima. Razjašnjenje uloge adipokina u patofiziološkim procesima u OA i RA otvara vrata mogućnosti kreiranja novih lijekova, koji bi u svome djelovanju mogli biti usmjereni na ključne točke tih procesa.

inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-25.

4. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):224.

5. Mobasheri A, Richardson S, Mobasheri R, Shakibaei M, Hoyland JA. Hypoxia inducible factor-1 and

facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT3: putative molecular components of the oxygen and glucose sensing apparatus in articular chondrocytes. *Histol Histopathol* 2005; 20:1327-38.

6. Wilkins RJ, Browning JA, Ellory JC. Surviving in a matrix: membrane transport in articular chondrocytes. *J Membr Biol* 2000;177:95-108.

7. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24.

8. Hart DJ, Spector TD. Cigarette smoking and risk of osteoarthritis in women in the general population: the Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1993;52:93-6.

9. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221.

10. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.

11. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007;18:313-25.

12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.

13. Reseland JE, Syversen U, Bakke I. i sur. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001 Aug;16(8):1426-33.

14. Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z. i sur. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev* 2012 Aug 10;21(12):2189-203.

15. Kimura M, Tanaka S, Isoda F, Sekigawa K, Yamakawa T, Sekihara H. T lymphopenia in obese diabetic (db/db) mice is non-selective and thymus independent. *Life Sci* 1998;62:1243-50.

16. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe R. i sur. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001;167:4593-9.

17. Raso GM, Pacilio M, Esposito E, Coppola A, Di Carlo R, Meli R. Leptin potentiates IFN-gamma-induced expression of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in murine macrophage J774A. 1. *Br J Pharmacol* 2002;137:799-804.

18. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Vasson MP. Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 2003;37:809-14.

19. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin

as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:297-302.

20. Farooqi IS, Matarese G, Lord G. i sur. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110:1093-103.

21. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.

22. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A. i sur. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003;111:241-50.

23. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;14:2565-71.

24. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F, "Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis," *Arthritis and Rheumatism* 2009;60(10):2935-44.

25. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum* 2012 Feb;64(2):443-53.

26. Massengale M, Reichmann WM, Losina E, Solomon DH, Katz JN. The relationship between hand osteoarthritis and serum leptin concentration in participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2012 May 31;14(3):R132.

27. Presle N, Pottie P, Dumond H. i sur. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 Jul;14(7):690-5.

28. Ku JH, Lee CK, Joo BS. i sur. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009 Dec;28(12):1431-5.

29. Dumond H, Presle N, Terlain B. i sur. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3118-29.

30. Toussirot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current Medicinal Chemistry* 2007;14(10):1095-100.

31. Pallu S, Francin PJ, Guillaume C. i sur. Obesity affects the chondrocyte responsiveness to leptin in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R112.

32. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clinical and Clin Exp Rheumatol* 2011 Jan-Feb;29(1):57-64.

33. Hui W, Litherland GJ, Elias MS. i sur. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):455-62.
34. Mutabaruka MS, Aoulad Aissa M, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R20.
35. Gomez R, Scotece M, Conde J, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2052-4.
36. Tong KM, Shieh DC, Chen CP. i sur. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal* 2008 Aug;20(8):1478-88.
37. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2010 Oct;37(7):3265-72.
38. Otero M, Reino JJG, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):404-9.
39. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R581-R591.
40. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Phosphatidylinositol 3-kinase, MEK-1 and p38 mediate leptin/interferon-gamma synergistic NOS type II induction in chondrocytes. *Life Sci* 2007;81(19-20):1452-60.
41. Mutabaruka MS, Aissa MA, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R20.
42. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, Cicuttini FM. Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses* 2005;65:312-5.
43. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:711-8.
44. Kang EH, Lee YJ, Kim TK, Chang CB, Chung JH, Shin K, Lee EY, Lee EB, Song YW. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R231.
45. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-κB pathway. *J Immunol* 2007;179:5483-92.
46. Lago R, Gomez R, Otero M. i sur. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1101-09.
47. Tong KM, Chen CP, Huang K. i sur. Adiponectin increases MMP-3 expression in human chondrocytes through AdipoR1 signaling pathway. *J Cell Biochem* 2011;112:1431-40.
48. Gómez R, Scotece M, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2052-4.
49. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008;37:260-8.
50. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R184.
51. Korkmaz C. Response to Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2012 Jun 21;14(3):402.
52. Lee JH, Ort T, Ma K. i sur. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 May;17(5):613-20.
53. Zhang Z, Xing X, Hensley G. i sur. Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis Rheum* 2010;62(7):1993-2003.
54. Berry A, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, MacLewicz RA. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):700-7.
55. Chen WP, Bao JP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med* 2010 Aug;48(8):1141-5.
56. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C. i sur. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in

chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1399-409.

57. Yammani RR, Loeser RF. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/visfatin) inhibits insulin-like growth factor-1 signaling and proteoglycan synthesis in human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2012 Jan 30;14(1):R23.

58. Hu PF, Chen WP, Tang JL, Bao JP, Wu LD. Apelin plays a catabolic role on articular cartilage: in vivo and in vitro studies. *Int J Mol Med* 2010 Sep;26(3):357-63.

59. Hu PF, Tang JL, Chen WP, Bao JP, Wu LD. Increased apelin serum levels and expression in human chondrocytes in osteoarthritic patients. *Int Orthop* 2011 Sep;35(9):1421-6.

60. Berg V, Sveinbjornsson B, Bendiksen S, Brox J, Meknas K, Figenschau Y. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin (21-157). *Arthritis Res Ther* 2010;12(6):R228.

61. Conde J, Gomez R, Bianco G. i sur. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011 Mar;70(3):551-9.

62. Otero M, Lago R, Gomez R. i sur. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 Sep;65(9):1198-201.

63. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006 Oct;99(10):1078-83.

64. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007 Apr;27(6):537-40.

65. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N. i sur. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2011;50(4):269-75.

66. Olama SM, Senna MK, Elarman M. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. *Rheumatol Int* 2012 Mar;32(3):683-90.

67. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952-6.

68. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1195-8.

69. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated

with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999 Jun;48(6):745-8.

70. Giles JT, van der Heijde DM, Bathon JM. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1562-8.

71. Targońska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010 Apr;30(6):731-7.

72. Wisłowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007 Aug;27(10):947-54.

73. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici MZ. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int* 2007 Feb;27(4):335-8.

74. Sugioka Y, Tada M, Okano T, Nakamura H, Koike T. Acquired leptin resistance by high-fat feeding reduces inflammation from collagen antibody-induced arthritis in mice. *Clin Exp Rheumatol* 2012 May 30.

75. Otero M, Goldring MB. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2007;9:220.

76. Lago R, Gomez R, Otero M. i sur. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:1101-9.

77. Kang EH, Lee YJ, Kim TK. i sur. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R231.

78. Frommer KW, Zimmermann B, Meier FM. i sur. Adiponectin-mediated changes in effector cells involved in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2886-99.

79. Ehling A, Schaffler A, Herfarth H. i sur. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006;176:4468-78.

80. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol* 2006;119:229-40.

81. Choi HM, Lee YA, Lee SH. i sur. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R161.

82. Challa TD, Rais Y, Ornan EM. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2010;323:282-91.

83. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380:24-30.

84. Sun Y, Xun K, Wang C. i sur. Adiponectin, an unlocking adipocytokine. *Cardiovasc Ther* 2009;27:59-75.
85. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *Journal of Allergy and Clin Immunol* 2008;121:326-30.
86. Rho YH, Solus J, Sokka T. i sur. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1906-14.
87. Klein-Wieringa IR, van der Linden MP, Knevel R. i sur. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63: 2567-74.
88. Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. Serum adiponectin and vaspin levels in rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2010 Aug;41(6):457-63.
89. Giles JT, Allison M, Bingham 3rd CO, Scott Jr WM, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1248-56.
90. Müller-Ladner U, Neumann E. Rheumatoid arthritis: The multifaceted role of adiponectin in inflammatory joint diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2009 Dec;5:659-60.
91. Ebina K, Fukuhara A, Ando W. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009 Apr;28(4):445-51.
92. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006;35:247-52.
93. Ibrahim SM, Hamdy MS, Amer N. Plasma and synovial fluid adipocytokines in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Egypt Journal of Immunology* 2008;15:159-70.
94. Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Lee SK. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scand J Rheumatol* 2008 Jul-Aug;37(4):260-8.
95. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin an adipokine with potent pro-inflammatory properties. *J Immunol* 2005;174(9):5789-95.
96. Migita K, Maeda Y, Miyashita T. i sur. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006 Nov-Dec;24(6):698-701.
97. Senolt L, Housa D, Vernerova Z. i sur. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:458-63.
98. Lee JH, Ort T, Ma K. i sur. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 May;17(5):613-20.
99. Schaffler A, Ehling A, Neumann E. i sur. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003;290(13): 1709-10.
100. Alkady EA, Ahmed HM, Tag L, Abdou MA. Serum and synovial adiponectin, resistin, and visfatin levels in rheumatoid arthritis patients. Relation to disease activity. *Z Rheumatol* 2011 Sep;70(7):602-8.
101. Straburzyńska-Lupa A, Nowak A, Pilańczyńska-Szcześniak Ł. i sur. Visfatin, resistin, hsCRP and insulin resistance in relation to abdominal obesity in women with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010 Jan-Feb;28(1):19-24.