

*Agnieszka Jasik, Marek Tałała

Otyłość a choroba zwyrodnieniowa stawów

Obesity and osteoarthritis

Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa jest najczęstszym przewlekłym schorzeniem stawów, jej etiopatogeneza pozostaje jednak mało poznana. Proces chorobowy obejmuje nie tylko chrząstkę stawową, ale również pozostałe elementy strukturalne stawu, takie jak podchrzęstna warstwa kości, więzadła, torebka stawowa, błona maziowa i mięśnie okołostawowe.

Otyłość jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych, biodrowych, a być może także stawów rąk. Sugeruje się, że zwiększone obciążenie stawów wynikające z dużej masy ciała powoduje wzrost ryzyka rozwoju choroby zwyrodnieniowej kolan i bioder. Tkanka tłuszczowa jest nie tylko magazynem energii, ale kompleksowym organem kontrolującym wiele procesów metabolicznych. Jest ona uważana za aktywny narząd endokryny wydzielający cytokiny prozapalne i adipokiny, takie jak: leptyna, adiponektyna i rezystyna. Dokładna rola i znaczenie adipokin jest jednak wciąż niewyjaśnione. Potrzebne są dalsze badania w celu pełnego wyjaśnienia mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za patogenezę choroby zwyrodnieniowej.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, otyłość, adipokiny

Summary

Osteoarthritis is the most common form of chronic arthritis yet little is known about its etiopathogenesis. The disease affects not only the articular cartilage but also the entire joint structure including the subchondral bone, ligament, capsule, synovial membrane, and periarticular muscles. Obesity is a well-known risk factor for the development of knee, hip, and perhaps hand OA. It has been suggested that increased joint loading resulting from obesity would increase the risk of developing knee and hip OA. Adipose tissue is not only energy storage but it is a complex organ involved in the control of many metabolic processes. It is considered to be an active endocrine organ that secretes proinflammatory cytokines and adipokines, such as leptin, adiponectin and resistin. However the exact role and relevance of adipokines in OA are still unclear. Future studies are required to fully understand the molecular mechanisms responsible for the pathogenesis of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, obesity, adipokines

WPROWADZENIE

Choroba zwyrodnieniowa (*osteoarthritis* – OA) jest najczęstszą przyczyną przewlekłych dolegliwości stawowych i niepełnosprawności ludzi w podeszłym wieku.

Prowadzone w ostatnich latach badania, których celem jest poznanie istoty schorzenia i mechanizmów odpowiedzialnych za destrukcję stawów i tkanek okołostawowych doprowadziły do zmiany definicji OA. Najczęściej cytowana i akceptowana w piśmiennictwie definicja choroby zwyrodnieniowej stawów została opracowana wspólnie przez ekspertów *American Academy of Orthopaedic Surgeons, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases,*

National Institute on Aging, Arthritis Foundation oraz *Orthopedic Research and Education Foundation*. Według tej definicji choroba zwyrodnieniowa stawów jest grupą schorzeń, które pomimo odmiennej etiologii prowadzą do podobnych efektów biologicznych, morfologicznych i klinicznych. Proces chorobowy dotyczy nie tylko chrząstki stawowej, ale obejmuje także pozostałe elementy stawu, w tym podchrzęstną warstwę kości, więzadła, torebkę stawową, błonę maziową oraz mięśnie okołostawowe. Choroba prowadzi do rozmiękania, włóknkowatości oraz owrzodzeń i ubytków chrząstki stawowej, a także do stwardnienia i zagęszczenia podchrzęstnej tkanki kostnej z wykształcaniem osteofitów i torbielek. Klinicznie OA charakteryzuje się

bólem i ograniczeniem ruchomości stawów oraz ich bolesnością uciskową. Objawom tym towarzyszy niekiedy wysięk i cechy zapalenia, które ma charakter wtórny, ograniczone jest do stawów i nie współistnieją z nim objawy ogólnoustrojowe (1).

EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ

Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej wzrasta szybko, głównie z powodu starzenia się społeczeństwa oraz epidemii otyłości.

Mimo wielu lat badań doświadczalnych i klinicznych przyczyna choroby ciągle nie została poznana. Wyróżnia się dwie postaci OA: pierwotną i wtórną. Pierwotna postać OA jest schorzeniem idiopatycznym, które rozwija się w, dotychczas nieuszkodzonych, stawach. Postać wtórna natomiast jest wynikiem uszkodzenia struktur stawowych przez czynniki zewnętrzne, zaburzenia statyki stawów lub upośledzenia właściwości fizykochemicznych chrząstki i tkanek okołostawowych (2). Istotną rolę w patogenezie OA odgrywają czynniki mechaniczne, biochemiczne oraz predyspozycja genetyczna. Częstość występowania OA wzrasta znacznie wraz z wiekiem (wśród osób po 65. roku życia choruje ponad 65-70%) oraz wagą ciała (ponad 70% chorych to ludzie otyli). Chorują głównie kobiety. Wykryto także mutację genu COL2A1 kodującego kolagen typu II, której towarzyszy częstsze występowanie choroby zwyrodnieniowej o lokalizacji wielostawowej (3, 4).

Choroba zwyrodnieniowa stawów rozwija się powoli i stopniowo. Pierwszym objawem jest zwykle ból stawów odczuwany tylko podczas ruchu i zmniejszający się po odpoczynku. W zaawansowanej fazie OA ból utrzymuje się także w spoczynku oraz pojawia się w nocy. Chorobę rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i typowych zmian radiologicznych. Około połowa pacjentów z klinicznymi objawami OA nie ma jednak radiologicznych cech choroby zwyrodnieniowej, podobnie jak około 50% osób ze zmianami w obrazie rtg nie ma dolegliwości stawowych. Uwidocznienie zmian charakterystycznych dla OA w badaniu radiologicznym, przy braku typowych bólów lub upośledzenia ruchomości stawów nie upoważnia do rozpoznania choroby zwyrodnieniowej. OA najczęściej zajmuje stawy kolanowe, biodrowe oraz stawy kręgosłupa i drobne stawy rąk. Bardzo rzadko natomiast stawy łokciowe, skokowe i nadgarstkowe, co jest wynikiem ich innej budowy anatomicznej i odmiennej biomechaniki (5).

PATOFIZJOLOGIA CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ

Przez wiele lat za podstawową przyczynę choroby zwyrodnieniowej uważano upośledzenie procesów naprawczych chrząstki stawowej, która ulega uszkodzeniu w następstwie mechanicznej stymulacji chondrocytów. Komórki te, wydzielając m.in. cytokiny, takie jak interleukina-1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α) stymulują syntezę metaloproteinaz (MMP) i proteaz powodujących destrukcję tkanek okołostawo-

wych. Wynikiem tego procesu jest zaburzenie równowagi pomiędzy aktywnością tych enzymów a efektywnością ich regulatorów, a w konsekwencji przekroczenie możliwości naprawy uszkodzeń powstających w obrębie stawów i tkanek okołostawowych (6, 7).

Chrząstka stawowa nie jest unerwiona, dlatego choroba zwyrodnieniowa nie powoduje dolegliwości bólowych do momentu, kiedy w proces chorobowy zostają wciągnięte błona maziowa, torebka stawowa, podchrzęstna warstwa kości, okostna, więzadła i mięśnie. Brak objawów klinicznych jest jedną z istotnych przyczyn późnego rozpoznania OA (5).

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że istotną rolę w rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów odgrywają procesy toczące się w tkance kostnej i błonie maziowej. W przebiegu przewlekłego zapalenia błony maziowej dochodzi do jej naciekania przez limfocyty, monocyty i makrofagi. Komórki te, produkując prozapalne cytokiny i fagocytując fragmenty chrząstki stawowej zaburzają równowagę między procesami degradacji i naprawy pozakomórkowej macierzy chrząstki stawowej. Zmiany zachodzące w błonie maziowej w przebiegu OA nie powodują wprawdzie tak silnej i szybkiej destrukcji stawów, jaka obserwowana jest u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ale mają charakter postępujący, gdyż fragmenty uszkodzonej chrząstki uwalniane są do płynu stawowego i drażnią błonę maziową stymulując reakcję immunologiczną z następowym uwalnianiem enzymów nasilających uszkodzenie chrząstki stawowej. Do rozwoju choroby zwyrodnieniowej może przyczyniać się też przyspieszona apoptoza chondrocytów indukowana przez m.in. IL-1, TNF- α , IL-17, tlenek azotu (NO) i wolne rodniki tlenowe. Najnowsze badania sugerują jednak, że apoptoza odgrywa prawdopodobnie mniejszą rolę w patogenezie OA niż pierwotnie przypuszczano (3, 5).

OTYŁOŚĆ – ISTOTNY CZYNNIK ROZWOJU CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW

Otyłość jest, poza zaawansowanym wiekiem, najistotniejszym czynnikiem ryzyka OA, szczególnie stawów kolanowych. Wyniki wielu badań wskazują na istnienie zależności między wartością wskaźnika masy ciała (*Body Mass Index* – BMI) a częstością występowania klinicznych i radiologicznych objawów choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych. Wykazano, że zwiększeniu BMI o 1 kg/m² powyżej progu 27 kg/m² towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju OA o 15%. Zależność ta jest silniej zaznaczona u kobiet niż u mężczyzn, ale w jednakowym stopniu dotyczy zmian w prawej i lewej kończynie oraz wszystkich postaci choroby zwyrodnieniowej kolan: przysródkowej, bocznej i rzepkowo-udowej (4, 8). Znacznie mniejszą rolę odgrywa nadmierna waga ciała w rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych (9).

Zarówno stawy kolanowe, jak i biodrowe poddawane są, w przypadku osób otyłych, znacznym obciążeniom mechanicznym. Stosunkowo szybki rozwój zmian

zwyrrodnieniowych u osób z nadmierną masą ciała obserwowany jest jednak także w drobnych stawach rąk, co wskazuje na istotny udział innych czynników w patogenezie OA (8).

MECHANICZNE CZYNNIKI RYZYKA CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW W PRZEBIEGU OTYŁOŚCI

Oczywistą przyczyną rozwoju zmian zwyrrodnieniowych w stawach, które, u osób otyłych narażone są na duże obciążenia, wydaje się być czynnik mechaniczny. Modelowym przykładem takiego procesu jest szybka progresja choroby zwyrrodnieniowej kolan (10). Wielokrotnie powtarzające się oddziaływanie dużych obciążeń mechanicznych powoduje drażnienie mechanoreceptorów obecnych na powierzchni chondrocytów i osteoblastów. Następstwem stymulacji mechanoreceptorów chondrocytów jest aktywacja MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) oraz szlaku sygnałowego NF- κ B w wyniku czego dochodzi do nasilenia produkcji licznych związków chemicznych biorących udział w degradacji chrząstki stawowej (IL-1, metaloproteinazy, prostaglandyna E2, NO) oraz do hamowania syntezy jej macierzy. Aktywacja mechanoreceptorów na powierzchni osteoblastów stymuluje ponadto sekrecję cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8. Konsekwencją tych zmian jest wczesne objęcie procesem chorobowym podchrzęstnej warstwy kości co tłumaczy, obserwowane niekiedy, pojawienie się zmian radiologicznych (osteofitów, sklerotyzacji podchrzęstnej i przebudowy kostnej) jeszcze przed uchwytymi uszkodzeniami chrząstki stawowej. Nie wyklucza się również ewentualności, że pierwotne zmiany w podchrzęstnej warstwie kości stanowią czynnik inicjujący destrukcję chrząstki (8, 11, 12). W świetle przedstawionych mechanizmów patogenetycznych staje się oczywiste, że obniżenie nadmiernej masy ciała stanowi istotny element terapii, mającej na celu zmniejszenie obciążenia stawów, przywrócenie ich prawidłowej biomechaniki i spowolnienie rozwoju OA (13).

METABOLICZNE CZYNNIKI RYZYKA CHOROBY ZWYRODNIENIOWEJ STAWÓW W PRZEBIEGU OTYŁOŚCI

Narastanie zmian zwyrrodnieniowych również w drobnych stawach rąk wskazuje, że w patogenezie OA u osób otyłych istotną rolę odgrywają metaboliczne czynniki ogólnoustrojowe. Tkanka tłuszczowa, postrzegana przez wiele lat jedynie jako magazyn zasobów energetycznych organizmu, jest obecnie uważana także za ważny narząd endokryny produkujący m.in. cytokiny, w tym IL-1 i TNF- α oraz adipokiny, takie jak leptyna, adiponektyna, rezystyna i wiele innych.

Adipokiny produkowane są w znacznych ilościach zarówno przez adipocyty, jak i inne komórki obecne w tkance tłuszczowej. Obecność adipokin stwierdza się także w wielu innych tkankach i narządach, gdzie prawdopodobnie odgrywają istotną rolę w toczących się tam procesach metabolicznych (8, 11).

Leptyna jest polipeptydowym hormonem produkowanym głównie przez adipocyty, którego najlepiej poznaną funkcją jest regulacja apetytu i wydatkowania energii. Wykazano, że peptyd ten oprócz oddziaływania centralnego wywiera także wpływ na tkanki obwodowe. Obecność leptyny stwierdzono m.in. w chrząstce stawowej, błonie maziowej i płynie stawowym oraz w osteofitach pacjentów z chorobą zwyrrodnieniową (14). Badania przeprowadzone przez Dumond i wsp. wykazały, że stężenie leptyny w płynie stawowym jest wyższe niż we krwi obwodowej oraz że różnica ta jest większa u kobiet niż u mężczyzn. Stwierdzono również, że stężenie tego peptydu w chrząstce stawowej i osteofitach u ludzi chorujących na OA jest znamienne wyższe niż u osób zdrowych. Zaobserwowano, że stężenie leptyny w płynie stawowym koreluje zarówno z wartością BMI, jak i stopniem uszkodzenia chrząstki. Badacze wykazali, że wzrostowi poziomu leptyny w uszkodzonej chrząstce stawowej towarzyszy zwiększenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostowego-1 (IGF-1) oraz transformującego czynnika wzrostowego- β (TGF- β). Eksperymentalnym potwierdzeniem tej obserwacji było stwierdzenie nasilenia sekrecji IGF-1 i TGF- β przez chondrocyty po wstrzyknięciu leptyny do stawów kolanowych szczurów (15).

Zwiększenie produkcji IGF-1 i TGF- β przez chondrocyty, jeszcze do niedawna, uważane było za reakcję tych komórek na proces destrukcji chrząstki stawowej i wyraz pobudzenia mechanizmów naprawczych (16). Kolejne badania, przeprowadzone na modelach zwierzęcych, wskazują jednak, że długotrwała ekspozycja stawów na działanie TGF- β może przyczynić się do nasilenia zmian zwyrrodnieniowych, co może potwierdzać istotną rolę leptyny w patogenezie OA u osób otyłych (17).

Sugerowano, że udział tego peptydu w patogenezie OA wynika nie tylko z jego wpływu na chrząstkę, ale może być również efektem oddziaływania na metabolizm tkanki kostnej (17). Leptyna wykazuje także działanie immunomodulujące związane m.in. ze zwiększeniem lokalnej produkcji IL-1 i TNF- α (18). Wciąż nie wyjaśniono natomiast czy peptyd ten obecny w wysokim stężeniu w płynie stawowym u osób z OA produkowany jest lokalnie przez chondrocyty i osteoblasty, czy też dociera do płynu stawowego z tkanki tłuszczowej.

W badaniu przeprowadzonym przez Ku i wsp. wykazano, że wysokie stężenie leptyny w płynie stawowym ściśle koreluje z nasileniem, charakterystycznych dla OA, zmian radiologicznych. Zdaniem badaczy wskazuje to na rolę leptyny w procesie destrukcji chrząstki stawowej i sugeruje możliwość wykorzystania pomiarów jej stężenia w płynie stawowym jako istotnego elementu w diagnostyce OA (19).

Uznanie leptyny za istotny czynnik metaboliczny w patogenezie choroby zwyrrodnieniowej u osób otyłych może przyczynić się do wyjaśnienia znacznie częstszego występowania OA u kobiet niż u mężczyzn. Większej zawartości tłuszczu w ciele kobiet towarzyszy wyższe stężenie leptyny w surowicy krwi (20). W badaniu

przeprowadzonym przez Matkovic i wsp. wykazano, że również u zdrowych dziewcząt w okresie przedpokwitaniowym stężenie leptyny w surowicy krwi jest wyższe niż u chłopców w tym samym okresie życia (21).

Dotychczasowe badania nie wyjaśniają jednak wciąż mechanizmu oddziaływania leptyny na rozwój i progresję choroby zwyrodnieniowej stawów, zwłaszcza w świetle informacji, że peptyd ten może wykazywać zarówno działanie kataboliczne, jak i anaboliczne w chrząstce stawowej (22).

Adiponektyna produkowana jest przez adipocyty i znana przede wszystkim jako hormon o działaniu przeciwcukrzycowym i przeciwmiażdżycowym. Peptyd ten został zidentyfikowany również w chondrocytach, błonie maziowej, płynie stawowym i osteofitach u osób z OA, jakkolwiek jego stężenie w osteofitach jest znacznie niższe niż leptyny (14, 22).

Stężenie adiponektyny w surowicy krwi u osób otyłych jest niższe niż u osób z prawidłową masą ciała i wzrasta wraz ze spadkiem wagi (23). Sugerowano, że obniżone stężenie tego peptydu u osób z nadmierną masą ciała może być, częściowo, wynikiem hamowania jego sekrecji przez TNF- α i IL-6 (18).

Rola adiponektyny w powstawaniu i progresji OA pozostaje niejasna. Wykazano, że spadek jej stężenia w surowicy krwi oraz płynie stawowym koreluje z nasileniem ciężkości OA, co może sugerować, że adiponektyna chroni chrząstkę stawową przed uszkodzeniem. Mechanizm tego działania mógłby być związany z pobudzaniem produkcji tkankowego inhibitora metaloproteinazy-2 (TIMP-2) oraz hamowaniem produkcji MMP 13, jednej z metaloproteinaz o najwyższej aktywności enzymatycznej w chorobie zwyrodnieniowej. Stwierdzono, że wysokie stężenie adiponektyny w surowicy krwi idzie w parze z mniejszym stopniem zaawansowania OA stawów kolanowych ocenianych wg skali Kellgren i Lawrence, a także z niższym ryzykiem progresji zmian zwyrodnieniowych w stawach rąk (24, 25). W opublikowanej w 2011 roku pracy Yusuf i wsp. badali związek między stężeniem adiponektyny w surowicy krwi a progresją zmian radiologicznych w stawach rąk ocenianych w okresie 6 lat u 248 pacjentów. Autorzy wykazali, że wysokiemu stężeniu adiponektyny towarzyszy niskie ryzyko progresji OA, co tłumaczą indukowaniem przez adiponektynę produkcji TIMP-2 oraz jej pośrednim ochronnym wpływem na chrząstkę stawową wynikającym z działania przeciwmiażdżycowego i poprawy przepływu krwi w naczyniach podchrzęstnej warstwy

kości (26). Jeśli kolejne badania potwierdzą ochronną rolę adiponektyny, mogłaby się ona stać w przyszłości istotnym elementem prewencji OA (25, 27).

Z drugiej strony zaobserwowano prozapalne działanie adiponektyny, która stymuluje chondrocyty i fibroblasty błony maziowej do produkcji kluczowych mediatorów uszkodzenia chrząstki stawowej, takich jak: IL-6, IL-8, MMP-3, MMP-9 oraz NO (28). Stwierdzono również wyższe stężenie tego peptydu w surowicy krwi u kobiet z nadżerkową postacią OA stawów rąk w porównaniu z kobietami bez zmian zwyrodnieniowych o takim charakterze (29).

Rezystyna jest białkiem produkowanym przez adipocyty i makrofagi. W badaniach ekperymentalnych wykazano, że indukuje ona oporność na insulinę, natomiast u ludzi wydaje się ona odgrywać istotną rolę w regulacji procesów zapalnych. Obecność rezystyny stwierdza się w zmienionej zapalnie błonie maziowej zarówno u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jak i u osób z OA. Dokładny udział rezystyny w patogenezie OA pozostaje nieznany. Badacze holenderscy, monitorując pacjentów z OA nie wykazali związku między stężeniem rezystyny w surowicy krwi a progresją zmian zwyrodnieniowych w stawach rąk (26). W badaniu Boer i wsp. stwierdzono natomiast dodatnią zależność między stężeniem tego białka w surowicy krwi a lokalnymi parametrami zapalenia błony maziowej i uszkodzenia chrząstki stawowej u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową kolan. Stwierdzono również wyższe stężenie rezystyny osób z OA kolan w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od wieku badanych osób oraz ich BMI (30).

PODSUMOWANIE

Badania przeprowadzone w ostatnich latach potwierdzają istotny wpływ otyłości na rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów, dowodzą jednak, że jego patomechanizm jest bardzo złożony. Ważną rolę odgrywa nie tylko duże obciążenie stawów związane z nadmierną wagą ciała. Ogromne znaczenie ma metaboliczny wpływ tkanki tłuszczowej wydzielającej adipokiny i cytokiny o działaniu prozapalnym. Wyjaśnienie i doprecyzowanie roli tych związków w patogenezie OA wymaga jednak dalszych badań. W leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów nadal podstawowym celem pozostaje dążenie do zmniejszenia obciążenia stawów, które umożliwiłoby przywrócenie ich prawidłowej biomechaniki.

PIŚMIENNICTWO

1. Klimiuk PA, Kurliszyn-Moskal A: Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Reumatologia* 2012; 50: 162-165.
2. Klimiuk PA, Kurliszyn-Moskal A: Choroba zwyrodnieniowa stawów. [W:] Puszczewicz M (red.): *Reumatologia*. Medical Tribune Polska; 2010, 273-290.
3. Sułek M: Choroba zwyrodnieniowa stawów. [W:] Tłustochowicz W (red.): *Ból w chorobach stawów*. 1 wydanie. terMedia 2010, 51-84.
4. Busija L, Bridgett L, Sean RM et al.: Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010; 24: 757-768.
5. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG: Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet* 2011; 377: 2115-2126.
6. Aurich M, Squires GR, Reiner A et al.: Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of humane knee and ankle joints. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 112-119.

7. Goldring MB; The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1916-1926.
8. Berenbaum F, Sellam J: Obesity and osteoarthritis: what are the links? *Joint Bone Spine* 2008; 75: 667-668.
9. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN et al.: Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med* 2003; 114: 93-98.
10. Reijman M, Pols HA, Bergink AP et al.: Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 158-162.
11. Pottie P, Presle N, Terlain B et al.: Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1403-1405.
12. Guilak F: Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011; 25: 815-823.
13. Aaboe J, Bliddal H, Messier SP et al.: Effects of an intensive weight loss program on knee joint loading in obese adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 9: 822-828.
14. Pottie P, Francin PJ, Mainard D et al.: Adipokines in osteoarthritis: friends or foes of cartilage homeostasis? *Joint Bone Spine* 2008; 75: 669-671.
15. Dumond H, Presle N, Terlain B et al.: Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118-3129.
16. Simopoulou T, Malizos KN, Lliopoulos D et al.: Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 872-883.
17. Bao JP, Chen WP, Feng J et al.: Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2009; 37: 3265-3272.
18. Carbone F, La Rocca C, Matarese G: Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie* 2012; 94: 2082-2088.
19. Ku JH, Lee CK, Joo BS et al.: Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1431-1435.
20. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J et al.: Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Medical Hypothesis* 2005; 65: 312-315.
21. Matcovic V, Ilich JZ, Skugor M et al.: Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239-3245.
22. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A: Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Progress in Lipid Research* 2011; 50: 133-140.
23. Oh DK, Ciaraldi T, Henrt RR et al.: Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 99: 282-289.
24. Honsawek S, Chayanupatkul M: Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Archives of Medical Research* 2010; 41: 593-598.
25. Chen TH, Chen L, Hsieh MS et al.: Evidence for protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; 1762: 711-718.
26. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J et al.: Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1282-1284.
27. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA et al.: Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1539-1541.
28. Lago R, Gomez R, Otero M et al.: A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16: 1101-1109.
29. Filkova M, Liskowa M, Hulejova H et al.: Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 295-296.
30. Boer de TN, van Spil WE, Huisman AM et al.: Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012; 20: 846-853.

otrzymano/received: 19.02.2013
zaakceptowano/accepted: 27.03.2013

Adres/address:
*Agnieszka Jasik
Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 628-69-50
e-mail: jasik@mp.pl