

Leptyna w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Leptin in rheumatoid arthritis

Małgorzata Wiśłowska¹, Mariusz Rok¹, Krystyna Stępień², Małgorzata Cicha²

¹Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, kierownik Zakładu dr med. Krystyna Stępień

Słowa kluczowe: leptyna, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, CRP, DAS 28.

Key words: leptin, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, CRP, DAS 28.

Streszczenie

Leptyna odgrywa istotną rolę w regulacji masy ciała poprzez hamowanie łaknienia i zwiększenie wydatku energetycznego. W przebiegu przewlekłych chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), cytokiny prozapalne – interleukina 1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α) – zwiększają ekspresję genu *ob* i wydzielanie leptyny.

Celem pracy była ocena stężenia leptyny w surowicy w reumatoidalnym zapaleniu stawów i chorobie zwyrodnieniowej stawów kolanowych oraz poszukiwanie korelacji stężenia leptyny we krwi z BMI, aktywnością choroby, stopniem uszkodzenia stawów, masą kostną i innymi markerami.

Badaniu poddano 150 kobiet, leczonych ambulatoryjnie w Poradni Reumatologicznej CSK MSWiA, które przydzielono do 2 grup. Grupę I – RZS (n=90) stanowiły chore z rozpoznaniem na podstawie kryteriów ARA z 1987 r. reumatoidalnym zapaleniem stawów, natomiast grupę kontrolną – OA (n=60) pacjentki z rozpoznąną wg kryteriów Altmana z 1991 r. chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych.

Nie zaobserwowano znamiennej wyższej wartości stężenia leptyny w surowicy krwi w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono istotnych różnic stężenia leptyny w zależności od okresu choroby wg Steinbrockera i Larsena-Dale'a, natomiast wartość stężenia leptyny w grupie surowiczoujemnej była istotnie statystycznie większa niż w grupie surowiczo dodatniej. W grupie chorych z RZS wykryto dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI), czasem trwania choroby oraz stężeniem kreatyniny w surowicy krwi, natomiast ujemną korelację z liczbą trombocytów. W grupie kontrolnej stwierdzono istnienie dodatnich korelacji stężenia leptyny ze wskaźnikiem masy ciała, wiekiem, wartością hemoglobiny, liczbą erytrocytów, indeksem WOMAC, a ujemną korelację z wartością T-score.

Summary

Leptin plays an essential role in the regulation of body weight by inhibiting food intake and stimulating energy expenditure. In the course of chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, proinflammatory cytokines IL-1 and TNF- α increase expression of the *ob* gene and leptin secretion.

The aim of the study was to evaluate the serum leptin level in rheumatoid arthritis and knee osteoarthritis and assess the correlation between the serum leptin level and BMI, disease activity, degree of tissue damage, bone mass and others markers. 150 women treated in Rheumatology Outpatients Department of the CSK MSWiA were divided into two groups. Group I (n=90) was diagnosed rheumatoid arthritis (RA) according to ARA 1987 criteria. The control group – osteoarthritis (OA) (n=60) were women with knee osteoarthritis diagnosed according to Altman's 1991 criteria.

There was not a statistically higher value of serum leptin level in the RA group than in the OA group. There were no statistically significant differences in the serum leptin level depending on stage of disease according to Steinbrocker's or Larsen's-Dale scale. The serum leptin level was statistically higher in seronegative patients than in seropositive patients. There were positive correlations between the serum leptin level and BMI, disease duration and level of serum creatinine and a negative correlation with number of thrombocytes in the RA group. There was a positive correlation between the serum leptin level and BMI, patient age, value of haemoglobin, number of erythrocytes and WOMAC index, and a negative correlation with T-score value in the control group.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Małgorzata Wiśłowska, Oddział Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

Praca wpłynęła: 21.12.2006 r.

Wstęp

Leptyna, nazywana również białkiem OB o masie cząsteczkowej 18 kDa [1, 2], jest zbudowanym ze 166 reszt aminokwasowych produktem genu *ob* znajdującym się na chromosomie 7q32. Leptyna – hormon sytości – odgrywa kluczową rolę regulatora przyjmowania pokarmu w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej a ilością spożywanego pokarmu i wydatkowaniem energetycznym [1]. Jest ogniwem sprzężenia zwrotnego pomiędzy zapasami tkanki tłuszczowej w ustroju a ośrodkiem sytości w ośrodkowym układzie nerwowym [2]. Podstawową rolą leptyny jest udział w procesach regulujących zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie, jej stężenie w osoczu istotnie reaguje na zmiany masy tkanki tłuszczowej; przykładowo – utrata 10% masy tkanki tłuszczowej powoduje zmniejszenie leptynemii o 50% [3].

Czynnikami stymulującymi wydzielanie leptyny są:

- przyjmowanie pokarmu,
- glikokortykosteroidy,
- estrogeny,
- insulina,
- TNF- α ,
- interleukina 1 [4].

Natomiast ekspresję genu *ob* hamują:

- androgeny,
- hormon wzrostu,
- stymulacja układu współczulnego,
- długotrwała głodówka [4].

Leptyna uczestniczy w hematopoezie [3], angiogenezie [5], procesach gojenia ran [6], modulacji mechanizmów immunologicznych [3], regulacji ciśnienia tętniczego krwi (poprzez wpływ na aktywność współczulnego układu nerwowego oraz wydalanie sodu i wody z moczem) [7]. Wpływa także na czynność hepatocytów, mięśni [8] oraz na funkcjonowanie gruczołów wydzielania wewnętrzne [3]. Jej stężenie jest większe u kobiet, mimo porównywalnej z mężczyznami masy tkanki tłuszczowej [6].

Leptyna reguluje odpowiedź immunologiczną organizmu, stymulując mielopoezę i limfopoezę, zwiększa liczbę makrofagów i tworzenie kolonii granulocytarnych [9]. Po aktywacji receptorów leptynowych zlokalizowanych na makrofagach zwiększa się ich zdolność do fagocytozy oraz do syntezy cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-6, IL-12) [10]. Hormon ten *in vitro* moduluje czynność limfocytów T CD4+ [11].

Leptyna w warunkach *in vitro* pobudza komórki macierzyste szpiku do różnicowania się w osteoblasty, a hamuje powstawanie adipocytów [12].

Cel pracy

Celem pracy była ocena stężenia leptyny w surowicy w reumatoidalnym zapaleniu stawów i chorobie

zwyrodnieniowej stawów kolanowych oraz poszukiwanie korelacji stężenia leptyny we krwi ze wskaźnikiem masy ciała, aktywnością choroby, stopniem uszkodzenia stawów, masą kostną i innymi markerami.

Materiał i metody

Badaną grupę stanowiło 150 kolejno zgłaszających się kobiet, leczonych ambulatoryjnie w Poradni Reumatologicznej CSK MSWiA z rozpoznaniem na podstawie kryteriów ARA z 1987 r. reumatoidalnym zapaleniem stawów [13] (grupa I – RZS, n=90) oraz z rozpoznaniem wg kryteriów Altmana z 1991 r. chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych [14] (grupa II – OA, n=60). Do grupy RZS zakwalifikowano chorych, którzy spełniali 4 lub więcej zmodyfikowanych w 1987 r. kryteriów ARA dla RZS. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na udział w badaniach.

Wiek chorych w czasie badania w grupie RZS wahał od 29 do 85 lat i wynosił średnio 62,3 \pm 12,4 roku, w grupie OA 30–79 lat, średnio 56,8 \pm 12,7. Czas trwania choroby był znamienne krótszy w grupie II (wynosił 1–25 lat, mediana 8) niż w grupie I, w której wahał się od 1 do 54 lat (mediana 10). Wskaźnik masy ciała wynosił odpowiednio 25,7 \pm 4,7 (15,4–39,6) oraz 25,8 \pm 4,8 (18,1–36,9).

W grupie RZS w obrazie radiologicznym stwierdzano zmiany destrukcyjne w stawach rąk i/lub stóp, odpowiadające II (35 chorych, 39,9%), III (39 chorych, 43,3%) i IV (16 chorych, 17,8%) okresowi wg Steinbrockera [15], oraz II (11 chorych, 12,2%), III (55 chorych, 61,1%) i IV (24 chorych, 26,7%) stopniu choroby wg Larsena-Dale'a [16]. Liczba bolesnych stawów wahała się od 4 do 12, średnio 7,0 \pm 1,9, a obrzękniętych od 2 do 6, średnio 3,3 \pm 1,4. Sztwywność poranna wynosiła średnio 1,2 \pm 0,7 godz. (od 0,25 do 3). Spośród wszystkich kobiet 49 (54%) było surowiczododatnich (odczyn Waalera-Rosego 1:160 lub powyżej).

Badane chore z grupy RZS leczone były następującymi lekami modyfikującymi przebieg choroby – 26 leflunomidem (28,9%), 32 metotreksatem (35,6%), 18 difosforanem chlorochiny (20%), 12 sulfasalazyną (13,3%) i 2 azatiopryną (2,2%). Wszystkie chore przyjmowały niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), 70 pacjentek (77,7%) leczono kortykosteroidami.

U wszystkich chorych oznaczono prędkość opadania krwinek czerwonych (OB), skład morfologiczny krwi obwodowej oraz stężenie w surowicy białka całkowitego i jego frakcji, seromukoidu, białka C-reaktywnego (CRP), mocznika, kreatyniny, bilirubiny, glukozy, aktywność aminotransferaz ALAT, AspAT, fosfatazy zasadowej, określono również stężenie sodu, potasu, wapnia, fosforu oraz leptyny metodą ELISA.

Wykonano badania serologiczne w celu wykrycia obecności czynnika reumatoidalnego klasy IgM testem

Waalera-Rosego, przyjmując za dodatnie miano $\geq 1:160$ (u chorych na RZS).

Tabela I. Analiza wskaźników aktywności choroby grupy I i II

Table I. The analysis of disease activity indices in group I and II

Parametr	Grupa I (RZS)	Grupa II (OA)	p
OB [mm/h]	39,3±22,2	10,9±6,6	<0,0001
CRP [mg/l]	24,0±21,0	1,5±0,8	<0,001
α_2 -globuliny [%]	12,5±3,6	12,4±2,2	NS
γ -globuliny [%]	18,6±5,7	16,7±5,9	NS
VAS [mm]	39,7±13,5	29,8±12,9	<0,05
DAS 28	3,57±0,52	–	–
WOMAC	–	9,6±2,6	–

Tabela II. Wyniki badań laboratoryjnych i BMD chorych na RZS i OA

Table II. Value of laboratory data and BMD in RA and OA groups

Parametr	Grupa I (RZS)	Grupa II (OA)	p
hemoglobina [g/l]	12,6±1,3	13,2±0,9	<0,0005
erytrocyty [T/l]	4,25±0,41	4,36±0,31	<0,005
leukocyty [G/l]	8,08±2,88	6,02±1,56	<0,005
trombocyty [G/l]	303±91	272±51	<0,05
bilirubina [mg/dl]	0,51±0,19	0,56±0,28	NS
INR	1,01±0,08	1,01±0,06	NS
AspAT [j./l]	19,0±7,6	20,4±5,7	NS
ALAT [j./l]	18,4±7,8	22,0±4,9	<0,005
mocznik [mg/dl]	34,5±15,8	29,6±5,1	NS
GRF [ml/min]	119±46	120±12	NS
kreatynina [mg/dl]	0,79±0,25	0,75±0,13	NS
fosfataza alkaliczna [j./l]	94±8	95±22	NS
glukoza [mg/dl]	83±20	79±11	NS
albuminy [%]	48,4±9,8	54,6±5,9	NS
wapń [mmol/l]	2,32±0,15	2,37±0,11	NS
fosfor [mg/dl]	3,49±0,60	3,47±0,48	NS
BMD	-1,57±1,42	-1,36±1,12	NS

U wszystkich chorych wykonano badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (*dual-energy x-ray absorptiometry* – DEXA) za pomocą aparatu Prodigy Lunar. Mierzono gęstość mineralną kości (*bone mineral density* – BMD) w szyjce kości udowej. Za osteoporozę przyjmowano wartości T-score poniżej $-2,5$ SD.

U wszystkich chorych wykonano również badanie radiologiczne. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów mieli oceniane radiogramy rąk i stóp; zgodnie z wynikiem badania określano odpowiedni okres choroby wg Steinbrockera [15] i Larsena [16].

Chorzy na chorobę zwyrodnieniową stawów kolanowych mieli natomiast wykonywane radiogramy stawów kolanowych, na podstawie których oceniano zwężenie szpary stawowej, obecność osteofitów oraz indeks WOMAC [17].

Analiza statystyczna

Po ocenie charakterystyk rozkładów zmiennych ciągłych, w szczególności ich zgodności z rozkładem normalnym, opisano statystyki lokalizacji i rozrzutu. Do oszacowania różnic występujących między rozkładami ciągłymi zgodnymi z rozkładem normalnym zastosowano test t-Studenta. W przypadku niespełnienia założeń potrzebnych do zastosowania ww. testów zastosowano nieparametryczny test Kruskala-Wallisa (leptyna).

W celu liczbowego określenia kierunku i siły współzależności 2 zmiennych losowych przeprowadzono analizy korelacji. Dla zmiennych pochodzących z rozkładu normalnego wyliczono współczynnik korelacji Pearsona, w przeciwnym przypadku – współczynnik Spearmana.

Zmienne dyskretne badano testem χ^2 lub dokładnym testem Fishera w przypadku wartości oczekiwanej obserwacji w komórce mniejszej od 5.

Zastosowano testy dwustronne, a hipotezy zerowe weryfikowano na poziomie istotności statystycznej $p \leq 0,05$.

Wyniki

W pierwszym etapie analizy dokonano porównania wartości wskaźników aktywności choroby w grupie RZS i OA oraz oceny poziomu bólu za pomocą wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS). W grupie RZS stwierdzono znamienne większe w porównaniu z grupą odniesienia OA średnie wartości OB, CRP i wskaźnika VAS (tab. I). Analiza obrazu morfologicznego krwi oraz wybranych parametrów biochemicznych wykazała znamienne mniejsze średnie stężenia hemoglobiny, erytrocytów i aminotransferaz (ALAT) oraz znamienne większe stężenia leukocytów i płytek krwi w grupie RZS w porównaniu z grupą OA (tab. II).

Tabela III. Analiza profilu lipidowego
Table III. The analysis of lipid profile

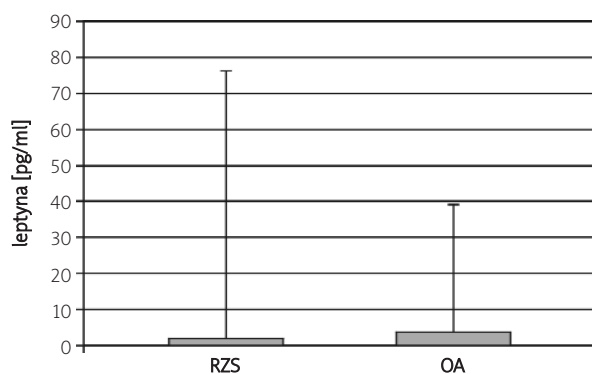
Parametr	Grupa I (RZS)	Grupa II (OA)	p
cholesterol całkowity [mg/dl]	210±49	231±32	<0,005
cholesterol LDL [mg/dl]	131±40	149±28	<0,05
cholesterol HDL [mg/dl]	56±17	66±11	NS
trójglicerydy [mg/dl]	124±63	135±43	<0,05

W badanej grupie (RZS) zaobserwowano również znamienne mniejsze wartości stężenia cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL oraz trójglicerydów w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia wartość frakcji HDL uzyskana w badanej grupie również była niższa, ale różnica między grupami nie osiągnęła znamienności statystycznych (tab. III).

Nie stwierdzono znamiennej wyższej wartości stężenia leptyny w surowicy krwi w grupie badanej niż w kontrolnej (tab. IV, ryc. 1).

Głównym celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie, czy istnieją zależności między stężeniem leptyny w surowicy krwi a stopniem uszkodzenia stawów i badanymi wskaźnikami aktywności choroby.

Nie stwierdzono istotnych różnic stężenia leptyny w grupie chorych w IV okresie choroby wg Steinbrockera (mediana 2,04, zakres 0–81,07) w porównaniu z wartościami uzyskanymi dla chorych znajdujących się w okresie III (mediana 2,50, zakres 0–41,27) oraz II (mediana 1,18, zakres 0–4,1) Różnice między tymi rozkładami (test



Ryc. 1. Stężenia leptyny (mediana i wartości maksymalne) w surowicy krwi w badanych grupach.

Fig. 1. The leptin levels (median and maximal values) in sera in examined groups.

Tabela IV. Analiza stężeń leptyny w surowicy krwi w badanych grupach

Table IV. The analysis of the serum leptin levels in examined groups

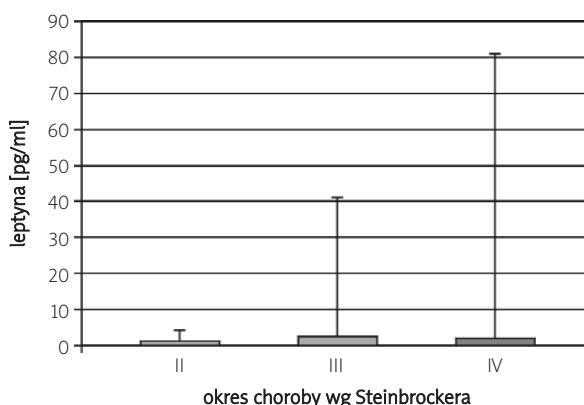
Parametr	Grupa I (RZS)	Grupa II (OA)	p
leptyna [pg/ml]	x=6,56±1,25 mediana 1,92 min. 0, maks. 81,1	x=6,58±0,98 mediana 3,69 min. 0, maks. 39,2	NS

t-Studenta i testy nieparametryczne) nie osiągnęły znamienności statystycznych. Nie stwierdzono też istotnych różnic w stężeniach leptyny u kobiet z I (mediana 1,97, zakres 0–35,2), II (mediana 1,86, zakres 0–39,77) i III (mediana 1,99, zakres 0–81,07) stopniem uszkodzenia tkanek ocenianym wg metody Larsena-Dale'a (ryc. 2. i 3.).

Wartość stężenia leptyny w grupie surowiczoujemnej (mediana 11,2, zakres 3–39,8) była natomiast istotnie statystycznie większa niż w grupie surowiczododatniej (mediana 1,41, zakres 0–81,07) (Anova nieparametryczna Kruskala-Wallisa p=0,0002; test mediany p<0,0001, a także t-test po zlogarytmowaniu leptyny) (ryc. 4.).

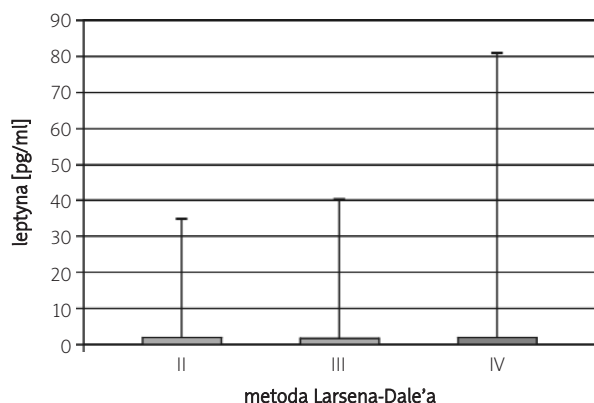
Następnie za pomocą współczynników korelacji Pearsona i Spearmana poszukiwano związków między stężeniem leptyny a objawami klinicznymi i badaniami laboratoryjnymi służącymi ocenie stopnia zaawansowania choroby (tab. V) oraz parametrami hemodynamicznymi, biochemicznymi i profilem lipidowym chorych (tab. VI). W grupie RZS wykryto dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a wskaźnikiem masy ciała, długością trwania choroby, stężeniem kreatyniny, a ujemną korelację z liczbą trombocytów.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy krwi a wartością BMD (T-score). Rów-



Ryc. 2. Zależność między stężeniem leptyny i okresem choroby wg Steinbrockera.

Fig. 2. The correlation between the serum leptin levels and disease stage according to Steinbrocker's.



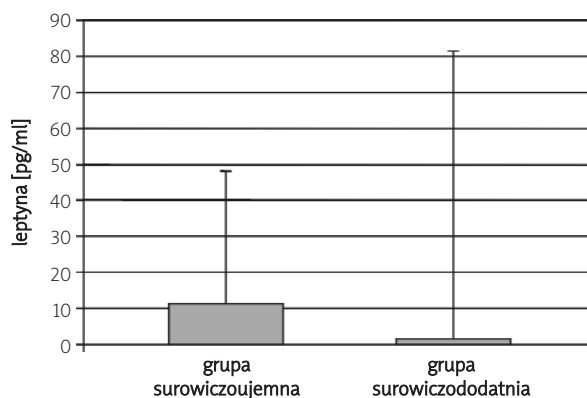
Ryc. 3. Zależność między stężeniem leptyny i stopniem uszkodzenia stawów ocenianym metodą Larsena-Dale'a.

Fig. 3. The correlation between the serum leptin levels and the degree of joint damage according to Larsen-Dale scale.

Tabela V. Korelacja stężenia leptyny (współczynnik korelacji Spearmana) z czynnikami wpływającymi na stopień zaawansowania choroby i wskaźnikami aktywności choroby

Table V. The correlation between the serum leptin levels (correlation coefficient Spearman's) and factor influencing the disease stage and disease activity

Parametr	Grupa I (RZS)	Grupa II (OA)
wiek	-0,07	0,38 (<0,01)
BMI	0,84 (<0,0001)	0,59 (<0,0001)
czas trwania choroby	0,23 (<0,05)	0,08
liczba bolesnych stawów	-0,05	-
liczba obrzękniętych stawów	0,11	-
sztywność poranna	-0,04	-
VAS	-0,07	0,18
OB	-0,17	0,05
α_1 -globuliny	0,07	0,40
α_2 -globuliny	-0,21	0,20
β -globuliny	0,24	-0,60
γ -globuliny	-0,14	-0,80
BMD	0,18	-0,58 (<0,05)
DAS 28	0,03	-
WOMAC	-	0,45 (<0,05)



Ryc. 4. Średnie stężenie leptyny w grupie surowiczododatniej i surowiczoujemnej.

Fig. 4. Mean serum leptin levels in seropositive and seronegative RA groups.

niez wpływ leczenia kortykosteroidami i rodzajem leku modyfikującego przebieg choroby na wartości stężenia leptyny we krwi nie został stwierdzony.

W grupie kontrolnej stwierdzono istnienie dodatnich korelacji stężenia leptyny ze wskaźnikiem masy ciała, wiekiem, stężeniem hemoglobiny, liczbą erytrocytów, indeksem WOMAC, a ujemnej korelacji z wartością T-score.

Dyskusja

Potwierdzono wpływ leptyny na mielopoezę, zdolność aktywacji limfopoezy, wpływ na zwiększenie liczby makrofagów, kolonii granulocytarnych, aktywacji receptorów leptynowych na powierzchni makrofagów, co z kolei zwiększa ich zdolność do fagocytozy i syntezy cytokin prozapalnych (TNF, IL-6, IL-12) [18]. Cytokiny prozapalne, których liczba wzrasta w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych, zwiększają ekspresję genu *ob* i wydzielanie leptyny. Być może jest to jeden z mechanizmów, w którym dochodzi do nasilenia procesów katabolicznych i zmniejszenia masy ciała u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ponieważ za rozwój zmian zapalnych w tej chorobie odpowiedzialne są cytokiny, w tym IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, interferon γ i TNF, które mogą zwiększać wydzielanie leptyny [19]. Saraff i wsp. [20] wykazali, że w przebiegu przewlekłych chorób zapalnych cytokiny prozapalne IL-1 i TNF- α zwiększają ekspresję genu *ob* i wydzielanie leptyny. Roubenoff i wsp. [21] stwierdzili, że masa ciała chorych na reumatoidalne zapalenie stawów jest mniej więcej o 13% mniejsza od masy ciała osób zdrowych. Jest to prawdopodobnie wynik nasilenia katabolizmu wywołanego cytokinami prozapalnymi (IL-1 i TNF- α) oraz zmniejszeniem aktywności fizycznej tych chorych i zmniejszonym przyjmowa-

niem przez nich pokarmu. Interleukina 1, silna interleukina prozapalna, zmniejsza łaknienie poprzez wpływ na ośrodkową regulację przyjmowania pokarmu. Wysokie stężenia IL-1 β i TNF- α podczas procesu zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów przyspieszają podstawową przemianę materii, powodują hipermetabolizm, co doprowadza do zmniejszenia masy ciała i stopniowego wyniszczenia organizmu.

U prezentowanych w niniejszej pracy chorych na RZS stężenie leptyny wynosiło średnio 6,56 ng/ml i korelowało dodatnio ze wskaźnikiem masy ciała BMI, co jest zgodne z innymi doniesieniami [22, 23].

Nie stwierdzono natomiast znamiennej różnicy wartości stężenia leptyny w surowicy krwi w grupie badanej i kontrolnej. Nie zanotowano istotnych różnic stężenia leptyny w grupie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w zależności od okresu choroby wg Steinbrockera i jej stopnia wg Larsena-Dale'a. Nie zaobserwowano również korelacji pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy krwi a wiekiem chorych na RZS, liczbą bolesnych i obrzękniętych stawów, długością trwania sztywności porannej, wartością DAS 28.

W grupie RZS wykryto dodatnie korelacje między stężeniem leptyny a czasem trwania choroby oraz stężeniem kreatyniny w surowicy krwi, a ujemną korelację z liczbą trombocytów. W badanym materiale w grupie RZS przeprowadzono dodatkową analizę statystyczną dotyczącą wyżej wymienionych skorelowanych zmiennych i stwierdzono, że korelacje te są związane z korelacją z BMI. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem leptyny w surowicy krwi a wartością BMD (T-score). Również wpływ leczenia kortykosteroidami i rodzaju leku modyfikującego przebieg choroby na wartości stężenia leptyny we krwi nie został odnotowany. Nie zaobserwowano także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu leptyny we krwi pomiędzy chorymi na RZS i OA.

Istnienia statystycznie istotnej różnicy pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i osób zdrowych z grupy kontrolnej oraz zależności pomiędzy stężeniem leptyny a stopniem nasilenia procesu zapalnego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów nie potwierdziły badania prowadzone w ostatnich latach przez badaczy japońskich [23]. Podobne wyniki przedstawili Anders i wsp. [22]. Nishiya i wsp. [23] oraz Anders i wsp. [22] stwierdzili, że stężenia leptyny w surowicy krwi nie wzrastają u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto nie znaleźli oni żadnej korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a innymi klinicznymi i laboratoryjnymi wskaźnikami aktywności choroby, natomiast stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny w surowicy krwi i BMI.

Istnieją jednak prace wykazujące zarówno niższe [24], jak i wyższe [25] stężenie leptyny u chorych

Tabela VI. Korelacja między stężeniem leptyny (współczynnik korelacji Spearmena) i badanymi parametrami laboratoryjnymi oraz BMD

Table VI. The correlation between the serum leptin levels (correlation coefficient Spearman's) and laboratory data and BMD

Parametr	Grupa I (RZS)	Grupa II (OA)
hemoglobina	0,12	0,51 (<0,0001)
erytrocyty	0,13	0,48 (<0,0001)
leukocyty	-0,11	0,168
trombocyty	-0,21 (<0,05)	-0,20
bilirubina	0,19	0,13
INR	-0,08	0,30
AspAT	0,14	-0,08
AlAT	0,02	-0,22
mocznik	0,00	0,43
kreatynina	0,22 (<0,05)	-0,03
GRF	0,09	0,33
kwasicz moczowy	0,08	0,20
fosfataza alkaliczna	0,15	0,12
wapń	0,01	0,44
fosfor	0,01	-0,45
glukoza	-0,19	0,28
białko	-0,16	0,01
albuminy	-0,03	0,40
cholesterol	0,02	0,30
LDL	-0,23	0,56
HDL	0,10	-0,03
trójglicerydy	-0,07	0,20
BMD	0,18	-0,58 (<0,05)

na reumatoidalne zapalenie stawów w stosunku do osób zdrowych z grupy kontrolnej.

Tokarczuk-Knapik i wsp. [24] opisali mniejsze stężenie leptyny w surowicy krwi u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. U chorych na RZS z tego badania stężenie leptyny w surowicy krwi nie korelowało z BMI, CRP i wskaźnikami aktywności choroby.

Bokarewa i wsp. [25] zanotowali wzrost stężenia leptyny w surowicy krwi u 76 chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. Badacze ci zaobserwowali także, że stężenie leptyny w surowicy krwi było wyższe w porównaniu ze stężeniem leptyny w płynie stawowym u tych samych chorych, a różnice te były szczególnie duże u chorych z nieerozyjną postacią zapalenia stawów. Autorzy sugerują, że leptyna wewnątrz stawów może odgrywać ochronną rolę przeciwko destrukcyjnemu przebiegowi reumatoidalnego zapalenia stawów. Niestety, oprócz badania stężenia białka C-reaktywnego (CRP) autorzy nie podają żadnych danych o aktywności choroby czy BMI badanych chorych, co powoduje, że interpretacja wyników jest trudna, ponieważ stężenia leptyny w surowicy krwi są ściśle związane z BMI.

W chorobie zwyrodnieniowej stawów wykazano również wpływ leptyny na regulację proliferacji i anabolizm chondrocytów [26].

W prezentowanym badaniu, w grupie kontrolnej stwierdzono istnienie dodatnich korelacji stężenia leptyny ze wskaźnikiem masy ciała, wiekiem chorych, wartością hemoglobiny, liczbą erytrocytów, indeksem WOMAC, a ujemnej korelacji z wartością *T-score*.

W badanym materiale w grupie OA przeprowadzono również dodatkową analizę statystyczną dotyczącą, ww. zmiennych i stwierdzono, że zależności te mogą wynikać z korelacji tych zmiennych z BMI.

Wyniki wpływu leptyny na kościotworzenie są rozbieżne. Thomas i wsp. [27] wykazali, że pod wpływem leptyny zwiększa się wytwarzanie przez osteoblasty fosfatazy zasadowej, osteokalcyny i prokolagenu typu I oraz ulegają nasileniu procesy mineralizacji macierzy kości. Matkovic i wsp. [28] stwierdzili występowanie znamiennej dodatniej korelacji pomiędzy leptynem i gęstością mineralną kości i powierzchnią przekroju kości u kobiet w okresie pokwitania. Także Gulding i wsp. [29] oraz Odabasi i wsp. [30] wykazali występowanie u kobiet w okresie pomenopauzalnym znamiennej dodatniej korelacji pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a gęstością mineralną kości badaną metodą absorpcjometrii dwóch wiązek promieniowania rentgenowskiego o różnych energiach (DEXA).

Natomiast Rauch i wsp. [31] nie wykazali występowania znamiennej korelacji między leptynem i gęstością mineralną odcinka dalszego kości przedramienia, badaną metodą ilościowej tomografii komputerowej. Duci i wsp. [32] stwierdzili, że leptyna hamuje kościotworzenie u myszy, ponieważ myszy z niedoborem leptyny lub mutacją receptora leptyny charakteryzowały się wzmożonym kościotworzeniem. Wlew leptyny do komór ośrodkowego układu nerwowego u myszy powodował zmniejszenie masy kostnej [32].

Leptyna, modulując proces zapalny, wpływa na różne jego ogniwa, ale ponieważ jej rola w nim nie została w pełni poznana konieczne są dalsze badania.

Piśmiennictwo

1. Chudek J, Kokot F. Leptyna – hormon sytości? *Pol Arch Med Wewn* 1996; 95: 397-401.
2. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
4. Blum WF, Kiess W, Rascher W (eds). *Leptin – The Voice of Adipose Tissue*. Barth Verlag Edition J & J Giessen 1997.
5. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-1686.
6. Rang BD, Scully S, Davis CR, et al. Systemically and topically administered leptin both accelerate wound healing in diabetic ob/ob mice. *Endocrinology* 2000; 141: 446-449.
7. Adamczak M, Więcek A, Kokot F. Czy leptyna uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 52-58.
8. Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-316.
9. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; 89: 1507-1512.
10. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
11. Lord GM, Matarese G, Howard JK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
12. Bai Y, Zhang S, Kim KS, et al. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem* 1996; 271: 13939-13942.
13. Arnett FC. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1989; 38: 1-6.
14. Altman RD. Classification of disease: osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20 (Suppl 2): 40-47.
15. Steinbrocker O, Treger H, Cornelius H. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-662.
16. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977; 18: 481-491.
17. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833-1840.
18. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-14568.
19. Charles P, Elliott MJ, Davis D. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999; 163: 1521-1528.

20. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997; 185: 171-175.
21. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994; 93: 2379-2386.
22. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, et al. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999; 48: 745-748.
23. Nishiyama K, Nishiyama M, Chang A, et al. Serum leptin levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with body mass index. *Rinsho Byori* 2002; 50: 524-527.
24. Tokarczuk-Knapik A, Nowicki M, Wyrosiak J. Zależność między stężeniem leptyny w surowicy krwi a masą tkanki tłuszczowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 761-767.
25. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 952-956.
26. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118-3129.
27. Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1630-1638.
28. Matkovic 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.
29. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 456-458.
30. Odabasi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 170-173.
31. Rauch F, Blum WF, Klein K, et al. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 453-455.
32. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.