

## Znaczenie leptyny w układowych zapalnych chorobach tkanki łącznej

*The role of leptin in inflammatory connective tissue diseases*

Joanna Maciejewska-Stelmach<sup>1</sup>, Paula Śliwińska-Stańczyk<sup>2</sup>, Jan K. Łącki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Świętokrzyskie Centrum Reumatologii Szpitala św. Łukasza w Końskich, ordynator Oddziału dr med. Józef Gawęda

<sup>2</sup>Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jan K. Łącki, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** leptyna, zapalenie, układowe zapalne choroby tkanki łącznej.

**Key words:** leptin, inflammation, connective tissue diseases.

### Streszczenie

Leptyna jest hormonem o strukturze białkowej produkowanym głównie przez adipocyty. Jej najlepiej poznaną funkcją jest działanie zmierzające do utrzymania prawidłowej masy ciała. Bierze ona również udział w reakcji kaskadowej cytokin, wywierając zarówno działanie prozapalne, jak i przeciwzapalne. Obecnie prowadzone są liczne badania zmierzające do wykorzystania leptyny w wielu dziedzinach medycyny, w tym w reumatologii. Dotychczasowe dane wskazują na przydatność oznaczeń leptyny w ocenie stanu odżywienia chorych, prognozowaniu przebiegu choroby, zapadalności na układowe choroby tkanki łącznej. Udział leptyny w patogenezie tej grupy chorób oraz w modulacji odporności nadaje kierunek badaniom zmierzającym do zastosowania terapii antyleptynowej.

Leptyna jest hormonem produkowanym głównie przez adipocyty tkanki tłuszczowej podskórnej. Nazwa tego hormonu wywodzi się z greckiego słowa *leptos* – szczupły. Jest to bowiem hormon, który poprzez podwzgórze powoduje wzrost wydatku energetycznego organizmu i zmniejszenie łaknienia. Jego odkrycie w 1994 r. zmieniło pogląd dotyczący białej tkanki tłuszczowej, która dotychczas była uważana za narząd bez funkcji endokrynnych [1]. Leptyna jest kodowana przez gen otyłości (*obese gen – ob*) zlokalizowany na chromosomie 7q31.3. Ma strukturę białkową i masę cząsteczkową

### Summary

Leptin is a protein hormone produced mainly by adipocytes. The best known function of leptin has been maintained normal body weight. Leptin also takes part in the cytokine cascade. This protein plays the role of a pro- and antiinflammatory cytokine. Currently leptin is being investigated in many fields of medicine including rheumatology. Up till now leptin has been proposed to be used as a nutritional and prognostic marker in connective tissue diseases. Leptin is also thought to increase incidence of rheumatic diseases. Further studies of anti-leptin therapy should be done because leptin takes part in pathogenesis of connective tissue diseases and modulates immune homeostasis.

wą 16 kDa. Jej synteza jest zlokalizowana głównie w adipocytach, które poprzez regulację stężenia leptyny modulują równowagę energetyczną organizmu. Pozostałymi miejscami syntezy leptyny są podwzgórze, przysadka mózgową, mięśnie poprzecznie prążkowane, sutek oraz nabłonek przewodu pokarmowego.

Dotychczas poznano 6 izoform receptorów leptyny, różniących się między sobą domeną cytoplazmatyczną (OB-Ra, b, c, d, e, f). Należą one do rodziny receptorów dla cytokin [2]. Najlepiej poznany jest receptor OB-Rb, tzw. forma długa, który występuje głównie w podwzgó-

---

### Adres do korespondencji:

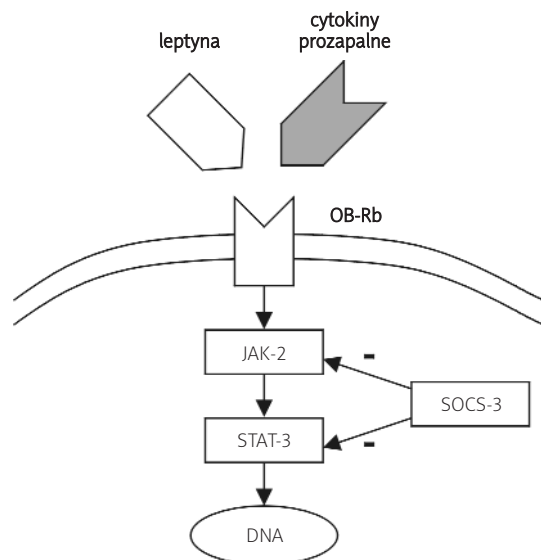
lek. Joanna Maciejewska-Stelmach, Świętokrzyskie Centrum Reumatologii, Szpital św. Łukasza, ul. Gimnazjalna 41B, 26-200 Końskie, e-mail: asia.mak3@wp.pl

Praca wpłynęła: 19.06.2007 r.

rzu. Jego obecność wykazano również w miocytach, nerkach, wątrobie, komórkach śródbłonna. Składa się z 3 części – pozakomórkowej, posiadającej 2 miejsca wiązania (jedno swoiste dla leptyny, drugie mogące wiązać cytokiny), przebłonowej oraz wewnątrzkomórkowej. Po związaniu leptyny z receptorem OB-Rb dochodzi do aktywacji kinaz typu Janus (JAK), która prowadzi do fosforylacji kinazy tyrozynowej STAT-3. Po przejściu STAT-3 do jądra komórkowego następuje jej wiązanie z DNA komórki i regulacja transkrypcji określonych genów w neuronach (ryc. 1). Wykazano, że zablokowanie szlaku na poziomie kinaz typu Janus skutkuje zwiększeniem łaknienia, otyłością i zmniejszoną aktywnością współczulną.

### Funkcja leptyny w organizmie ludzkim

Leptyna w surowicy wykazuje zmienność dobową, ze szczytem w godzinach nocnych. Dodatnio koreluje ze zmiennością dobową hormonu luteinizującego (LH) i estradiolu, a ujemnie z ACTH i kortyzolem [3]. Stężenie leptyny w surowicy zależy głównie od masy tkanki tłuszczowej w organizmie i odzwierciedla ilość energii w niej zmagazynowanej [4]. Na jej stężenie mają wpływ jeszcze inne czynniki. Jednym z nich jest płeć. Stwierdzono 3–5-krotnie wyższe stężenia leptyny u kobiet w porównaniu z mężczyznami przy tym samym wskaźniku masy ciała (*body mass index* – BMI) [5, 6]. Prawdopodobnie wynika to z większego uwalniania



**Ryc. 1.** Wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacyjny leptyny i cytokin prozapalnych.

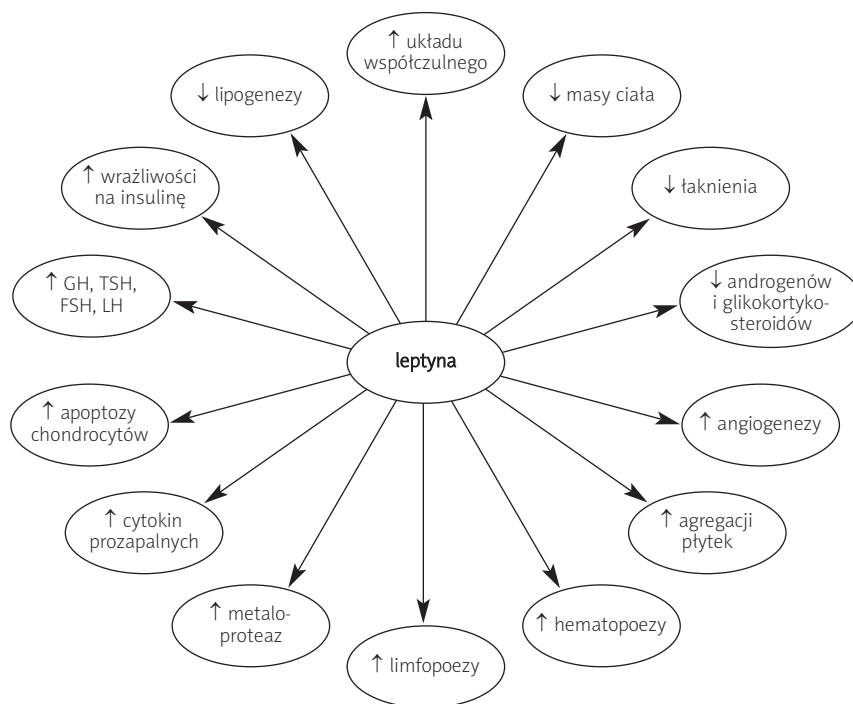
**Fig. 1.** *Leptin's and proinflammatory cytokines intracellular signaling pathway.*

leptyny przez adipocyty u kobiet w przeliczeniu na BMI. Na stężenie leptyny w surowicy wpływają również inne hormony. Insulina oraz glikokortykosteroidy podwyższają jej stężenie w surowicy [7]. Pomiedzy glikokortykosteroidami a leptyną istnieje pętla ujemnego sprzężenia zwrotnego. Steroidy *in vivo* i *in vitro* zwiększają stężenie leptyny, ta zaś hamuje ich produkcję i uwalnianie.

W miarę poznawania funkcji leptyny w ustroju, przypisuje się jej coraz większe znaczenie w procesach biochemicznych organizmu (ryc. 2.).

Dotychczas najlepiej poznaną funkcją leptyny w organizmie jest jej wpływ na przemianę materii i łaknienie. Leptyna dostarcza informację o stanie energetycznym ustroju do ośrodkowego układu nerwowego, który uwalnia neuropeptydy w celu utrzymania prawidłowej masy ciała [8]. Wyzwolona w jądrach podwzgórza reakcja neuroendokrynną i odpowiedź układu autonomicznego zmierzają do zmniejszenia łaknienia i zwiększenia wydatku energetycznego organizmu. W stanach nasycenia komórek tłuszczowych trójglicerydami zwiększa się synteza leptyny, która po dostaniu się do krążenia i przekroczeniu bariery krew-mózg działa na receptory zlokalizowane w jądrach podwzgórza. Dochodzi do uwolnienia mediatorów działających anoreksyjnie. Wyróżnia się wśród nich wytwarzane w jądrze tukuwaty proopiomelanokortynę (POMC), będącą prekursorem hormonu stymulującego melanocyty ( $\alpha$ -MSH), oraz białko CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript*). Proopiomelanokortyna działa przez pobudzenie receptorów melanokortyny 4 (MC4) i w mniejszym stopniu receptorów melanokortyny 3 (MC3). Białko CART jest syntetyzowane pod wpływem genu regulowanego przez kokainę i amfetaminę. Do kolejnych neuropeptydów anoreksyjnych zalicza się hormon uwalniający kortykoliberynę (*corticotropin releasing hormone* – CRH), neurotensynę (NT), białko podobne do galaniny (*galanin-like peptide* – GALP), białko uwalniające prolaktynę (PrPT). Ujemny bilans energetyczny ustroju powoduje zmniejszenie syntezy leptyny przez adipocyty i obniżenie jej stężenia w surowicy. Stymuluje to podwzgórze do uwolnienia neurotransmiterów pobudzających łaknienie i zmniejszających wydatek energetyczny ustroju. Tymi głównymi mediatorami są neuropeptyd Y (NPY), oreksyna, galanina oraz białko aguti (*aguti related peptide* – AGRP), MCH (*melanin-concentrating hormone*). Ostatnie doniesienia sugerują, że leptyna obniża masę ciała również przez lipolityczne działanie autokryne i parakryne na białą tkankę tłuszczową.

Anoreksyjny mechanizm działania leptyny stwarza możliwość wykorzystania tej substancji w leczeniu otyłości. Przeprowadzone badania wykazały jednak, że podawanie egzogennej leptyny jest skuteczne w leczeniu tylko nielicznej grupy otyłych osób. Na leczenie leptyną



Ryc. 2. Wpływ leptyny na organizm ludzki.

Fig. 2. The actions of leptin in human organism.

reagują ludzie, u których występuje mutacja w genie *ob*. Leptyna podana osobom z jej wrodzonym niedoborem była dobrze tolerowana i powodowała znaczącą redukcję hiperfagii i masy ciała [9]. Z przeprowadzonych badań wynika, że większość osób z podwyższonym wskaźnikiem masy ciała ma wysokie stężenia leptyny w surowicy i jest oporna na anoreksyjne działanie leptyny.

Mechanizmy oporności na leptynę są słabo poznane. Pod uwagę bierze się upośledzone przechodzenie leptyny przez barierę krew-mózg. Wykazano, że myszy z otyłością indukowaną dietą wysokotłuszczową są niewrażliwe na leptynę podawaną obwodowo, natomiast podanie jej do komory mózgowej wywiera oczekiwane działanie [10]. Inne czynniki warunkujące oporność to mutacje receptora leptyny oraz oporność związana z obecnością cząsteczek supresorowych (*suppressors of the cytokine signaling family* – SOCS-3), które hamują wewnątrzkomórkowy szlak sygnalizacyjny leptyny.

Leptyna, poza regulacją masy ciała, bierze udział w różnych procesach fizjologicznych w organizmie. Wiele z nich jest związanych z jej wpływem na ośrodkowy układ nerwowy i regulację funkcji endokrynych poprzez oś podwzgórze-przysadka-narządy endokryne (gonady, tarczyca, nadnercza). Zwiększone stężenie leptyny stymuluje uwalnianie hormonu wzrostu, hormonu tyreotropowego (TSH), gonadoliberynu, a hamuje

czynność kory nadnerczy. Potwierdzają to badania przeprowadzone przez Chana i wsp. w grupie zdrowych ochotników głodzonych przez 72 godz. [11]. Spowodowany głodem efekt adaptacyjny w postaci niskich stężeń leptyny nie występował w grupie osób otrzymujących rekombinowaną leptynę w dawce adekwatnej do poprzedzającego go okresu.

Leptyna wywiera wpływ na funkcje reprodukcyjne ludzi i zwierząt, działając na wielu poziomach, m.in. na oś podwzgórze-przysadka-gonady oraz bezpośrednio na steroidogenezę w jajnikach. Odpowiednie stężenie leptyny jest wymagane do rozpoczęcia dojrzewania płciowego u ludzi. Osoby inaktywujące mutacje w obrębie genu dla receptora leptyny charakteryzują się nie tylko otyłością olbrzymią, ale pozostają również w okresie przedpokwitaniowym związanym z hipogonadyzmem hipogonadotropowym [12]. Prawdopodobnie leptyna jest hormonem przekazującym do mózgu sygnał o odpowiedniej ilości tkanki tłuszczowej koniecznej do sekrecji LH-RH i zapoczątkowania aktywacji osi podwzgórze-przysadka-gonady. Prawidłowe stężenia leptyny są wymagane również do owulacyjnych cykli menstruacyjnych. Zaburzenia stanu odżywienia, związane zarówno z ujemnym, jak i dodatnim bilansem energetycznym ustroju, skutkują zaburzeniami płodności. U kobiet z *anorexia nervosa* zmniejszenie się stęże-

nia leptyny obniża stężenie estradiolu i jest przyczyną braku miesiączki. W warunkach dodatniego bilansu energetycznego występującego w otyłości prostej czy też w wyniku zaburzeń endokrynologicznych, np. w zespołach policystycznych jajników, obserwowane podwyższone stężenia leptyny odpowiadają za część zaburzeń funkcji rozrodczych. Ostatnio podkreśla się też rolę tego hormonu w utrzymaniu ciąży, prawidłowym rozwoju *endometrium*, procesie implantacji zarodka oraz późniejszym rozwoju płodu i laktacji.

Leptyna reguluje funkcję układu odpornościowego [13]. Wpływa na odporność wrodzoną poprzez stymulację fagocytozy, syntezy tlenu azotu i produkcji cytokin prozapalnych w makrofagach. W neutrofilach pobudza chemotaksję, uwalnianie wolnych rodników tlenowych. W komórkach NK aktywuje ich proliferację i cytotoxyczność. Reguluje również odporność nabytą. Leptyna zwiększa komórkowość grasicy. Bierze także udział we wzroście, różnicowaniu, proliferacji i aktywacji limfocytów T [11]. Obecność receptora OB-Rb na limfocytach T i B sugeruje bezpośredni wpływ leptyny na te komórki. Leptyna stymuluje proliferację limfocytów T *in vitro*, pobudza ich różnicowanie w kierunku odpowiedzi typu Th1 odpowiedzialnych za produkcję cytokin prozapalnych oraz zapobiega indukowanej przez steroidy apoptozie limfocytów [14]. W badaniach przeprowadzonych na myszach z mutacją w genie *ob* lub receptorze leptyny wykazano, że mają one zmniejszoną komórkowość grasicy i upośledzoną odporność, zależną od limfocytów T. Także u ludzi z wrodzonym brakiem leptyny obserwuje się zmniejszoną liczbę limfocytów CD4+, upośledzoną proliferację limfocytów i uwalnianie cytokin. Wszystkie te nieprawidłowości ustępują po podaniu leptyny rekombinowanej.

## Rola leptyny w procesie zapalnym

Liczba publikacji donoszących o udziale leptyny w patogenezie zapalenia jest coraz większa. Z dotychczasowych badań wynika, że leptyna wykazuje zarówno działanie prozapalne, jak i przeciwzapalne. Jej stężenie wzrasta pod wpływem takich cytokin prozapalnych, jak czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor*  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 i 6 (IL-1, IL-6) [15]. Uwolniona z adipocytów leptyna przez receptor OB-Rb obecny na monocytach i makrofagach pobudza te komórki do dalszej produkcji wymienionych cytokin. Jednocześnie, poprzez ten sam receptor obecny na limfocytach T, przesuwa odpowiedź w kierunku Th1, nasilając stan zapalny w ustroju.

Leptyna wpływa też na hipoandrogenizm występujący w układowych chorobach tkanki łącznej. Blokuje produkcję androgenów w nadnerczach i gonadach poprzez hamowanie ekspresji mRNA enzymu 17 $\alpha$ -hydroksylazy w komórkach oraz wstrzymuje ich sekrecję [16].

Zmniejszanie stężenia androgenów działających przeciwzapalnie przez leptynę wskazuje na jej prozapalną rolę oraz udział w rozwoju i przebiegu układowych chorób tkanki łącznej [17].

Leptyna wykazuje także działanie przeciwzapalne poprzez uwalnianie antagonisty receptora IL-1 z monocytów, w sposób zależny od dawki i czasu jej podawania [18]. Efekt ten zachodzi prawdopodobnie poprzez obecny na monocytach receptor OB-Rb. Wszystko to wskazuje, że leptyna pełni funkcję immunomodulującą. Ze względu na działanie prozapalne i przeciwzapalne trudny jest jednak do przewidzenia jej końcowy wpływ na odpowiedź zapalną w organizmie.

Obecnie coraz liczniejsze stają się doniesienia o odmiennym działaniu leptyny w ostrym i przewlekłym stanie zapalnym. Wykazano występowanie podwyższonego stężenia leptyny w surowicy w ostrych procesach zapalnych, np. w posocznicy lub po dużych operacjach chirurgicznych [19]. Uwolnione wówczas cytokiny prozapalne zwiększają sekrecję leptyny z adipocytów. Leptyna potencjalizuje ich działanie prozapalne poprzez nasilenie ich uwalniania z makrofagów.

Liczba badań wykazujących, że przewlekłe zapalenie jest jednym z czynników wpływających na leptynemię i obniżającym jej stężenie stale się zwiększa [6, 20]. Znajduje to również odzwierciedlenie w badaniach *in vitro*, w których długotrwała stymulacja adipocytów przez TNF- $\alpha$  i IL-1 hamuje produkcję mRNA leptyny [21]. Obserwowane w przewlekłych stanach zapalnych niskie stężenie leptyny może odpowiadać za zwiększoną częstość zakażeń.

## Rola leptyny w układowych chorobach tkanki łącznej

Zainteresowanie rolą leptyny w tej grupie chorób pojawiło się, gdy wykazano, że myszy, mające niskie stężenia leptyny w surowicy z powodu mutacji w genie *ob* lub receptorze, są odporne na rozwój chorób autoimmunologicznych. Dodatkowo zaobserwowano, że występująca w trakcie głodzenia myszy immunosupresja może ustąpić po podaniu egzogennej leptyny. Fraser i wsp. zauważyli, że głodzenie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) powoduje kliniczne i biochemiczne zmniejszenie aktywności choroby, co jest związane ze spadkiem stężenia leptyny w surowicy i przesunięciem odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th2 [22]. Ci sami autorzy w przeprowadzonych później badaniach nie wykazali zmniejszenia klinicznej i biochemicznej aktywności choroby oraz zmian w całkowitej liczbie i aktywacji limfocytów T u pacjentów z RZS po diecie ketogenicznej, mimo współistniejącego spadku stężenia leptyny i IL-1



w surowicy [23]. Prawdopodobnie wynika to z tego, że dopiero znaczna hipoleptynemia przyczynia się do osłabienia aktywności choroby.

Nie ma jednoznacznych doniesień dotyczących wysokości stężeń leptyny u chorych z układowymi chorobami tkanki łącznej. W kilku obserwacjach u pacjentów z RZS stwierdzono podwyższone stężenie leptyny w surowicy w porównaniu z ludźmi zdrowymi [24–26]. Inni autorzy donoszą o braku różnic w leptynemii między zdrową grupą kontrolną a chorymi na RZS i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, wykazując wpływ jedynie BMI i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie na stężenie leptyny [6, 27, 28]. Istnieją dane wskazujące na brak występowania fizjologicznej korelacji między stężeniem leptyny a BMI u chorych na RZS [20, 29].

Garcia-Gonzales, badając wpływ leptyny na zaostrenie toczenia rumieniowatego układowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE), stwierdził u chorych kobiet wyższe stężenia leptyny niż u kobiet zdrowych, jednocześnie nie obserwując korelacji między stężeniem leptyny a aktywnością choroby, wiekiem, czasem trwania choroby, dawkami stosowanych steroidów [30]. W żadnych badaniach dotyczących chorych na RZS i SLE nie występowała zależność między aktywnością choroby a stężeniem leptyny [26, 27, 29, 30]. Wśród układowych chorób tkanki łącznej jedyną jednostką chorobową, w której zaobserwowano zależność między stężeniem leptyny a aktywnością choroby, jest zespół Behçeta. U osób z tym schorzeniem stwierdzono wyższe stężenia leptyny w porównaniu z osobami zdrowymi oraz dodatnią korelację leptynemii z aktywnością choroby oraz czasem jej trwania [31].

W opublikowanych ostatnio pracach badano wpływ terapii anti-TNF na leptynemii. W grupie osób chorujących na RZS leczonych przez 12 tyg. adalimumabem nie obserwowano korelacji leptynemii z takimi wykładnikami aktywności choroby, jak liczba obrzękniętych i bolesnych stawów, stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i IL-6. Nie wykryto również zmian w stężeniu leptyny w trakcie terapii [32]. Również Popa i wsp. nie stwierdzili różnic w stężeniu leptyny pod wpływem 2-tygodniowego leczenia anti-TNF, mimo spadku stężeń IL-6 i CRP [20].

W układowych chorobach tkanki łącznej bardzo często obserwuje się wyniszczenie chorego. Autorzy badań, w których stężenie leptyny korelowało z BMI chorych na układowe choroby tkanki łącznej, proponują wykorzystanie leptyny jako biochemicznego wskaźnika stanu odżywienia. Patomechanizm wyniszczenia nie jest do końca poznany. W przewlekłych chorobach zapalnych dochodzi do kacheksji, mimo małego stężenia leptyny [6]. Prawdopodobnie wynika to z wiązania się cytokin prozapalnych z receptorem OB-Rb w podwzgórzu i aktywacji wewnątrzkomórkowego szlaku kinaz, tak jak ma to

miejsce przy dużym stężeniu leptyny. W stanach chorobowych związanych z wysokimi stężeniami cytokin prozapalnych przyłączenie ich do domeny pozakomórkowej receptora OB-Rb i aktywacja szlaku kinaz typu Janus i STAT 3 indukuje anoreksję i utratę masy ciała.

Bokarewa i wsp. zwrócili uwagę na pewien aspekt oceny stężeń leptyny w surowicy i płynie stawowym u pacjentów z RZS. U chorych na postać o przebiegu nadżerkowym stężenie leptyny w płynie stawowym było znacząco wyższe niż w postaci nienadżerkowej. Takiej korelacji nie stwierdzono w odniesieniu do stężeń leptyny w surowicy, dlatego różnica między stężeniem leptyny w surowicy i w płynie stawowym w postaci nienadżerkowej RZS była duża, natomiast w postaci nadżerkowej praktycznie nie występowała [24].

Istnieją doniesienia sugerujące, że wysokie stężenie leptyny w surowicy jest związane ze zwiększoną zapadalnością na układowe choroby tkanki łącznej [30]. Prawdopodobnie wynika to z udziału leptyny w patogenezie tych chorób poprzez nasilanie hipoandrogenizmu i wpływ na chondrocyty. Okazało się, że leptyna, tak jak interferon  $\gamma$  i IL-1, aktywuje w chondrocytach syntezę tlenu azotu typu II (*nitric oxide synthase type II* – NOS2) [33]. Powstały tlenek azotu jest znanym mediatorem prozapalnym – indukującym w chrząstce stawowej apoptozę chondrocytów i zwiększającym aktywność metaloproteaz. Wykrycie tego mechanizmu działania leptyny pozwala na traktowanie jej jako cytokiny o działaniu prozapalnym, biorącej udział w patogenezie układowych chorób tkanki łącznej oraz ustaleniu związku między otyłością a rozwojem choroby zwyrodnieniowej.

Powiązania między stanem odżywienia a procesami zapalnymi i immunologicznymi, w których leptyna odgrywa istotną rolę, stwarzają możliwość zastosowania terapii ograniczającej jej działanie w układowych chorobach tkanki łącznej. Zmniejszenie ilości biodostępnej leptyny poprzez użycie specyficznego rozpuszczalnego receptora wiążącego leptynę we krwi (na zasadzie podobnej do terapii anti-TNF- $\alpha$ ) lub zablokowanie receptora leptyny przez przeciwciało monoklonalne lub zmienioną cząsteczkę leptyny wiążącą się z receptorem bez jego dalszej aktywacji, będzie stanowić w przyszłości cel terapii antyleptynowej. Innym punktem uchwytu potencjalnej terapii jest SOCS-3, która hamuje wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnału leptyny.

## Podsumowanie

Liczne dane z literatury wskazują na udział leptyny w patogenezie układowych chorób tkanki łącznej poprzez wpływ na stan hormonalny organizmu, układ immunologiczny i stymulację produkcji tlenu azotu w jamie stawowej. Według niektórych doniesień leptyna predysponuje do roli wskaźnika biochemicznego

stanu odżywienia w tych chorobach. Zwrócono również uwagę na korelację wysokiego stężenia leptyny w jamie stawowej z agresywnym przebiegiem RZS. Wyniki kilku publikacji wskazują także na zwiększoną zapadalność na układowe choroby tkanki łącznej osób z wysokimi stężeniami leptyny w surowicy. Jednak mimo kilkunastu lat badań nad leptyną, istnieją liczne rozbieżności w ocenie jej roli i możliwości wykorzystania w terapii układowych chorób tkanki łącznej.

### Piśmiennictwo

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obesity gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- Perfetto F, Tarquini R, Simonini G, et al. Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 149-152.
- Schwarz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine response to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802-1811.
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
- Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45: 1435-1438.
- Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2541-2546.
- Farooqi IS, Jeff SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.
- Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21: 263-307.
- Saad MF, Damani M, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-584.
- Peelman F, Van Beneden K, Zabeau L, et al. Mapping of the leptin binding sites and design of leptin antagonist. *J Biol Chem* 2004; 279: 41038-41046.
- Chan JL, Matarese G, Shetty GK, et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8481-8486.
- Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137-3142.
- 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.
- Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167: 4593-4599.
- Glasow A, Bornstein SR. Leptin and the adrenal gland. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 39-45.
- Härle P, Pongratz G, Weidler C, et al. Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 809-816.
- Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 783-791.
- Arnalich F, López J, Codoceo R, et al. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 908-911.
- Popa C, Netea MG, Radstake T, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1195-1198.
- Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 190: 91-99.
- Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, et al. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 394-401.
- Fraser DA, Thoen J, Bondhus S, et al. Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved T-lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 209-214.
- 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.
- Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in fat-derived hormones plasma concentrations: adiponectin, leptin, resistin, and visfatin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-1201.
- Toussiro E, Nguyen NU, Dumoulin G, et al. Relationship between growth hormone-IGF-I-IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 120-125.
- 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.
- 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.
- Tokarczyk-Knapik A, Nowicki M, Wyrosłak J. The relation between plasma leptin concentration and body fat mass in patients with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 761-767.
- Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez C, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 22: 138-141.
- Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002; 47: 331-336.
- Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M, Straub RH. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumour necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 970-971.
- Otero M, Gomez Reino JJ, 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: 404-409.