

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
Wydział Lekarski II**



Magdalena Richter

**Analiza stężenia wybranych adipocytokin
u chorych z pierwotną idiopatyczną chorobą
zwyrodnieniową stawu kolanowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Promotor: prof. UM dr hab. n. med. Jacek Kaczmarczyk
Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Poznań 2015

Panu prof. dr hab. Andrzejowi Pucherowi składam serdeczne podziękowanie za okazaną życzliwość oraz umożliwienie realizacji niniejszej pracy.

Panu prof. UM dr hab. Jackowi Kaczmarczykowi Promotorowi pracy składam podziękowanie za stworzenie warunków do pracy naukowej oraz nadzór merytoryczny.

Składam również podziękowania zespołowi Katedry i Kliniki Ortopedii i Traumatologii za przychylność, wsparcie i pomoc w realizacji badań.

Rodzicom za cierpliwość.

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW.....	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Wprowadzenie.....	8
1.2. Epidemiologia choroby zwyrodnieniowej stawów.....	8
1.3. Etiopatogeneza.....	9
1.4. Czynniki ryzyka.....	12
1.4.1. Wiek.....	12
1.4.2. Płeć.....	12
1.4.3. Czynniki genetyczne.....	12
1.4.4. Urazy.....	13
1.4.5. Zmiana biomechaniki stawu.....	13
1.4.6. Masa ciała.....	14
1.5. Rola adipocytokin w chorobie zwyrodnieniowej stawów.....	15
1.5.1. Leptyna.....	17
1.5.2. Rezystyna.....	19
1.5.3. Adiponektyna.....	20
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	22
3. MATERIAŁ I METODY.....	23
3.1. Materiał.....	23
3.2. Metody.....	24
3.2.1. Badanie podmiotowe.....	24
3.2.2. Badanie przedmiotowe.....	24
3.2.2.1. Pomiary antropometryczne.....	24
3.2.3. Ocena kliniczna.....	28
3.2.4. Ocena radiologiczna.....	30
3.2.5. Badania biochemiczne.....	30
3.2.6. Badania immunoenzymatyczne.....	31
3.2.6.1. Badanie stężenia leptyny w osoczu.....	31
3.2.6.2. Badanie stężenia receptora leptyny w osoczu.....	32
3.2.6.3. Badanie stężenia rezystyny w osoczu.....	33
3.2.6.4. Badanie stężenia adiponektyny w osoczu.....	33
3.2.7. Metody statystyczne.....	34
4. WYNIKI.....	36
4.1. Charakterystyka badanych grup.....	36
4.2. Parametry antropometryczne.....	37
4.3. Parametry oceny klinicznej według KSS.....	42
4.4. Wynik oceny radiologicznej.....	43
4.5. Parametry biochemiczne.....	43

4.6. Stężenia badanych adipocytokin w osoczu.....	44
4.6.1. Stężenie leptyny w osoczu.....	44
4.6.2. Stężenie receptora leptyny (sOb-R) w osoczu.....	45
4.6.3. Stężenie rezystyny w osoczu.....	46
4.6.4. Stężenie adiponektyny w osoczu.....	47
4.7. Korelacje stężeń badanych adipocytokin z wybranymi parametrami.....	49
4.7.1. Korelacje stężeń adipocytokin z parametrami oceny antropometrycznej.....	49
4.7.2. Korelacje stężeń adipocytokin ze stężeniem białka C-reaktywnego w osoczu krwi badanych.....	52
4.7.3. Korelacje stężeń adipocytokin ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym klinicznie.....	53
4.7.4. Korelacje stężeń adipocytokin ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie.....	54
4.7.5. Korelacje zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie i klinicznie.....	55
5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DyskusJA.....	58
6. WNIOSKI.....	68
7. STRESZCZENIE.....	69
8. ABSTRACT.....	71
9. PIŚMIENNICTWO.....	73
10. SPIS TABEL.....	95
11. SPIS RYCIN.....	97
12. ZAŁĄCZNIKI.....	98

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACL	więzadło krzyżowe przednie, ang. <i>anterior cruciate ligament</i>
ADAMTS	agrekanazy, ang. <i>a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs</i>
AGEs	końcowe produkty zaawansowanej glikacji białek, ang. <i>advanced glycation end-products</i>
AMPK	kinaza białkowa aktywowana przez AMP, ang. <i>AMP-activated protein kinase</i>
ANP32A	kwaśna, bogata w leucynę fosfoproteina jądrowa 32A, ang. <i>acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A</i>
BIA	analiza bioimpedancji elektrycznej, ang. <i>bioelectrical impedance analysis</i>
BMI	wskaźnik masy ciała, ang. <i>body mass index</i>
BMP	białko morfogenetyczne kości, ang. <i>bone morphogenetic protein</i>
COMP	oligomeryczne białko macierzy chrząstki, ang. <i>cartilage oligomeric matrix protein</i>
COX	cyklooksygenaza, ang. <i>cyclooxygenase</i>
CRP	białko C-reaktywne, ang. <i>C-reactive protein</i>
CT	tomografia komputerowa, ang. <i>computed tomography</i>
CTX	C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, ang. <i>C-terminal telopeptide of type I collagen</i>
DXA	densytometria, ang. <i>dual energy X-ray</i>
ECM	macierz zewnątrzkomórkowa, ang. <i>extracellular matrix</i>
EDG2	receptor sprzężony z białkiem G, ang. <i>endothelial differentiation, lysophosphatidic G-protein-coupled receptor 2</i>
ELISA	test immunoenzymatyczny, ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów, ang. <i>fibroblast growth factor</i>
GDF5	czynnik wzrostu i różnicowania 5, ang. <i>growth/differentiation factor 5</i>
hsCRP	CRP oznaczane wysokoczułym testem, ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i>

ICAM-1	międzykomórkowa molekula adhezyjna 1, ang. <i>intercellular adhesion molecule 1</i>
IGF	insulinopodobny czynnik wzrostu, ang. <i>insulin-like growth factor</i>
IL	interleukina, ang. <i>interleukin</i>
IL1RA	antagonista receptora interleukiny 1, ang. <i>IL1 receptor antagonist</i>
JAK	kinaza tyrozynowa Janusa, ang. <i>Janus tyrosine kinase</i>
JNK	kinaza c-Jun N-terminalna, ang. <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
LT	leukotrien
LTB4	leukotrien B4
MAPK	kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny, ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MCP-1	białko chemotaktyczne dla monocytów 1, ang. <i>monocyte chemoattractant protein 1</i>
MMP	metaloproteinaza macierzowa, ang. <i>matrix metalloproteinase</i>
NF-κB	transkrypcyjny czynnik jądrowy kappa B, ang. <i>nuclear factor -κB</i>
NO	tlenek azotu, ang. <i>nitric oxide</i>
NTX	N-końcowy telopeptyd kolagenu typu I, ang. <i>N-terminal telopeptide of type I collagen</i>
OA	choroba zwyrodnieniowa stawów, ang. <i>osteoarthritis</i>
Ob-R	receptor leptyny
PGE2	prostaglandyna E2, ang. <i>prostaglandin E2</i>
PI3K	kinaza fosfatydylinozytolowa, ang. <i>phosphoinositide-3-kinase</i>
PIIANP	N-końcowy propeptyd prokolagenu typu II A, ang. <i>N-terminal type II A procollagen propeptide</i>
RAGE	receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek, ang. <i>receptor of advanced glycation end-products</i>
ROS	reaktywne formy tlenu, ang. <i>reactive oxygen species</i>
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe, ang. <i>standard deviation</i>
SMAD3	przebieżnik drugiego rzędu aktywowany nadrodziną białek TGF-β 3, ang. <i>Sma and Mad related protein 3</i>

SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu, ang. <i>single nucleotide polymorphism</i>
sOb-R	rozpuszczalna forma receptora leptyny
STAT 3	białka przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję 3, ang. <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
TGF-β	transformujący czynnik wzrostu β , ang. <i>transforming growth factor – β</i>
TIMP-2	tkankowy inhibitor metaloproteinaz 2, ang. <i>tissue inhibitor of metalloproteinases 2</i>
TNF-α	czynnik martwicy nowotworów α , ang. <i>tumor necrosis factor – α</i>
VAT	tkanka tłuszczowa trzewna, ang. <i>visceral adipose tissue</i>
VCAM-1	molekuła adhezyjna 1 komórki naczyniowej, ang. <i>vascular cell-adhesion molecule-1</i>
WAT	biała tkanka tłuszczowa, ang. <i>white adipose tissue</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia, ang. <i>World Health Organization</i>
WHR	współczynnik talia-biodra, ang. <i>waist-hip ratio</i>

1. WSTĘP

1.1 Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) to patologia dotycząca stawów maziowych, o wieloczynnikowej etiologii i obejmująca wszystkie struktury stawu, takie jak: chrząstka, kość podchrzęstna, torebka stawowa, błona maziowa oraz więzadła [1]. Zaburzenie to może powstawać zarówno pod wpływem działania czynników mechanicznych, jak i biologicznych [2,3]. W przebiegu choroby dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy procesami syntezy i degradacji poszczególnych struktur stawu, prowadzącymi początkowo do dezintegracji struktury chrząstki objawiającej się jako zmiany morfologiczne (rozmiękanie i ubytki powierzchni chrząstki), biochemiczne oraz molekularne [4]. Proces ten prowadzi do zaburzenia funkcji stawu. Objawia się bólem, ograniczeniem zakresu ruchu, deformacją, wysiękami, obrzękiem oraz niestabilnością stawu [5]. Ocenia się, iż OA jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych i niepełnosprawności wśród populacji krajów rozwiniętych [6].

1.2 Epidemiologia choroby zwyrodnieniowej stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych i biodrowych jest trzecią pod względem częstości występowania przyczyną niesprawności w populacji światowej [7]. W badaniu populacyjnym „Global Burden of the Disease” zmiany zwyrodnieniowe stawów kolanowych i biodrowych stwierdzono u 3,8% populacji. Obserwowano częstsze występowanie wśród kobiet (4,8%) niż u mężczyzn (2,8%) [8]. Według WHO objawowa postać OA występuje u 18% kobiet oraz 9,6% mężczyzn powyżej 60. roku życia. Około 80% chorych ma wyraźne ograniczenia ruchomości stawów, a 25% nie jest w stanie wykonywać czynności dnia codziennego [9]. W badaniach Buckwaltera i wsp. [10] stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe stawu kolanowego u 85% badanych, zmiany zwyrodnieniowe stawu biodrowego u 69%, a stawów ręki u 7%. W szwedzkich badaniach populacyjnych OA stwierdzono u 26,6% badanych, u 13,8% objęty zmianami był staw kolanowy, u 5,8% staw biodrowy, a u 3,11% stawy ręki [11]. Ocenia się, iż radiologiczne cechy bezobjawowej choroby zwyrodnieniowej stawów występują z jeszcze większą częstością [12], a ich występowanie w populacji wzrasta z 1% w grupie wiekowej 25-34 lat do 30% w wieku powyżej 75 r.ż. [13].

1.3 Etiopatogeneza

Wyróżniamy dwie główne postaci zmian zwyrodnieniowych stawów – pierwotną o nieznannej etiologii (idiopatyczną) oraz wtórną.

Wtórne zmiany zwyrodnieniowe są najczęściej następstwem urazów, zmian zapalnych swoistych lub nieswoistych, zaburzeń rozwojowych stawów, dysplazji, jałowych martwic nasad kości długich, czy też zaburzeń metabolicznych i hormonalnych [14].

Etiologia pierwotnej postaci nie została dokładnie poznana. Spośród czynników wpływających na jej rozwój oraz przebieg wyróżnić można czynniki biologiczne i mechaniczne. Wielu badaczy wskazuje także na genetyczne podłoże choroby [15] oraz procesy związane ze „starzeniem się” chrząstki stawowej [16].

U podłoża zmian biologicznych obejmujących chrząstkę stawową leży zaburzenie równowagi pomiędzy procesami syntezy i degradacji jej składników [17]. Synteza składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM) stymulowana jest głównie przez czynniki wzrostu i cytokiny takie jak: transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor* – β , TGF- β), białka morfogenetyczne kości (ang. *bone morphogenetic proteins*, BMPs) oraz insulinopodobne czynniki wzrostu (ang. *insulin-like growth factors*, IGFs). Reakcje kataboliczne wywołują między innymi czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor* – α , TNF- α) oraz interleukiny (IL) [18,19]. Zmiany molekularne prowadzą głównie do rozpadu lub zahamowania syntezy proteoglikanów, głównie agrekanu oraz włókien kolagenowych, czego rezultatem jest utrata przez chrząstkę właściwości mechanicznych i wiskoelastycznych [20]. W początkowym etapie zostają uruchomione mechanizmy obronne polegające na zwiększonym wiązaniu wody przez łańcuchy agrekanu, co w obrazie makroskopowym widoczne jest jako „rozmiękanie” chrząstki. Następnie chondrocyty zwiększają syntezę składników ECM, głównie kolagenu typu II [21], kontrolowaną przez BMP-2 [22] oraz IGF-1 [23]. Zakłócenie mechanizmów naprawczych prowadzi do rozpadu ECM, zmiany fenotypu komórek oraz ich apoptozy [24].

Istotną rolę w degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej odgrywają enzymy proteolityczne – metaloproteinazy macierzowe (ang. *matrix metalloproteinases*, MMPs) oraz agrekanazy (ang. *A disintegrin-like and*

metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTS) [25]. Ich działanie polega na hydrolizie włókien kolagenu oraz niszczeniu struktury agrekanów [26]. Ich wydzielanie regulowane jest głównie przez cytokiny prozapalne – IL-1 β i TNF- α [27]. W dalszym etapie niszczenia struktury zwiększa się aktywność cyklooksygenaz (ang. *cyclooxygenase*, COX) co prowadzi do zwiększonego wydzielania prostaglandyn (ang. *prostaglandin*, PGE), leukotrienów (LT), tlenku azotu (ang. *nitric oxide*, NO) oraz reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS), które indukując proces zapalny znacznie przyspieszają i zaostrzają proces degradacji [28].

Stres oksydacyjny jest jednym z czynników wywołujących apoptozę komórek, w procesie tzw. „starzenia się” chrząstki stawowej, przy czym utrata liczby chondrocytów na mm³ tkanki jest największa w warstwie powierzchniowej chrząstki [16]. Wraz z wiekiem liczba komórek zmniejsza się nawet o 50%. W „ubogokomórkowej” chrząstce dochodzi do zmiany profilu ekspresji genów oraz upośledzonej reakcji na czynniki wzrostu i cytokiny [29]. Stwierdzono, iż chrząstka osób starszych przestaje być także wrażliwa na działanie czynników anabolicznych, między innymi TGF- β i IGF-1 [30]. W komórkach tkanki objętej zmianami zwyrodnieniowymi obserwowano także zmniejszenie liczby mitochondriów [17], zwiększony poziom zaawansowanych produktów końcowych glikacji białek (ang. *advanced glycation end-products*, AGEs) oraz ich receptorów (RAGE) [28], a także skrócenie telomerów [31].

Do zmian obejmujących kość podchrzęstną należy sklerotyzacja. Dotychczas nie stwierdzono czy zmiany zachodzące w kości podchrzęstnej występują pierwotnie w stosunku do zmian zachodzących w chrząstce, czy stanowią one następstwa nadmiernego obciążania uszkodzonych powierzchni stawowych [32]. W początkowym stadium rozwoju zmian zwyrodnieniowych w warstwie podchrzęstnej obserwuje się zwiększony poziom markerów resorpcji tkanki kostnej, między innymi CTX i NTX (ang. *C- and N-terminal telopeptides of type I collagen*) [33,34]. Utrata masy kostnej powoduje zwiększenie porowatości kości i przenikanie naczyń krwionośnych do warstwy zwapniałej chrząstki [35]. W wyniku przebudowy komórki kostne zwiększają syntezę kolagenu typu II, lecz nie towarzyszy temu jednoczesna mineralizacja kości [36]. W rezultacie dochodzi do pogrubienia warstwy granicznej i zwiększenia sztywności kości podchrzęstnej, co może sprzyjać powstawaniu mikroślamań i uszkodzeń chrząstki stawowej [37]. Ponadto cytokiny produkowane przez osteoblasty

mogą również przyczyniać się do niszczenia struktury chrząstki. Dotychczas wykazano progresję zmian zwyrodnieniowych w wyniku działania na chrząstkę prostaglandyny E2 (PGE2) oraz IL-6, produkowanych przez osteoblasty [38].

Przebudowa tkanki kostnej prowadzi także do tworzenia osteofitów. Osteofity powstają z komórek mezenchymalnych zlokalizowanych w okostnej lub w jej pobliżu [39]. W ich powstawaniu istotną rolę odgrywają makrofagi pochodzące z błony maziowej, które wydzielają czynniki wzrostu wpływające na różnicowanie komórek, włóknienie i kostnienie tkanki [40]. Głównymi pośrednikami tych procesów są białka z rodziny TGF- β oraz BMP [41].

Do pozostałych zmian powstających w przebiegu OA należą: przerost błony maziowej oraz włóknienie torebki stawowej [42]. Przerost błony maziowej spowodowany jest aktywacją synowocytów i nadmierną proliferacją komórek. Podrażnienie błony maziowej może następować poprzez działanie związków powstających w wyniku uszkodzenia chrząstki stawowej. W chorobie zwyrodnieniowej stawów zidentyfikowano dotychczas liczne czynniki drażniące jak: fibronektyna, tenascyna C, biglikan, fibrynogen, fragmenty łańcucha kwasu hialuronowego [43], fibromodulina [44], oligomeryczne białko macierzy chrząstki (ang. *cartilage oligomeric matrix protein*, COMP) [45]. Aktywacja makrofagów w błonie maziowej prowadzi następnie do wydzielania przez synowocyty MMPs, ILs oraz TNF- α , powodując utrzymanie stanu zapalnego oraz zmiany składu i właściwości płynu stawowego [42]. W końcowym etapie dochodzi do zwłóknienia błony maziowej objawiającej się sztywnością stawu i ograniczeniem jego ruchomości. W obrazie artroskopowym zmiany zapalne błony maziowej obserwowano u 50% badanych [46]. U chorych, u których stwierdzono cechy zapalenia błony maziowej, po roku obserwacji zauważono znaczny postęp zmian zwyrodnieniowych w obrębie chrząstki stawowej w porównaniu do grupy, w której nie obserwowano cech zapalenia [47]. Roemer i wsp. [48] stwierdzili, w badaniu przeprowadzonym na grupie 514 osób z dolegliwościami bólowymi stawu kolanowego bez radiologicznych cech choroby zwyrodnieniowej, iż wysięki i stany zapalne błony maziowej poprzedzają wystąpienie zmian zwyrodnieniowych w obrębie chrząstki stawowej.

1.4 Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka wystąpienia idiopatycznych zmian zwyrodnieniowych obejmują zarówno cechy osobnicze (wiek, płeć, czynniki genetyczne), jak i uwarunkowania środowiskowe. OA rozwija się zwykle w wyniku ich interakcji [49].

1.4.1 Wiek

Jednym z osobniczych czynników ryzyka jest wiek. Choć dokładna zależność pomiędzy wiekiem a zapadalnością na chorobę zwyrodnieniową nie została wyjaśniona, uważa się, iż w większości przypadków odpowiedzialne są za to procesy „starzenia się” chrząstki stawowej [50], sarkopenia (postępująca wraz z wiekiem utrata masy mięśniowej) oraz zmniejszona zdolność adaptacji do obciążeń mechanicznych [51]. Odsetek chorych rośnie od 7,6% w grupie wiekowej 18 do 44 lat, osiąga 29,8% w przedziale 45 do 64 lat i aż 50% w grupie powyżej 65 r.ż. [52].

1.4.2 Płeć

Dotychczasowe badania wykazały zwiększoną predyspozycję do wystąpienia choroby zwyrodnieniowej u płci żeńskiej. Iloraz szans wystąpienia OA u kobiet w stosunku do mężczyzn wynosi 1,84 [53]. Znacznie częściej zmiany zwyrodnieniowe stawu kolanowego, biodrowego i stawów ręki stwierdza się u płci żeńskiej, jednak brak jednoznacznych doniesień świadczących o ochronnym lub destrukcyjnym działaniu estrogenów na chrząstkę stawową u kobiet w wieku pomenopauzalnym [54].

1.4.3 Czynniki genetyczne

Czynniki genetyczne mogą być odpowiedzialne za wystąpienie OA u 35 do 65% osób [55]. Ocenia się, iż prawdopodobieństwo wystąpienia genetycznie uwarunkowanych zmian zwyrodnieniowych stawu biodrowego oraz stawów ręki wynosi 65%, a stawu kolanowego 40% [56]. Dotychczasowe badania wykazały zwiększony iloraz szans wystąpienia OA dla polimorfizmów genów takich jak: *GDF5* (ang. *growth/differentiation factor 5*), *ASPN* (ang. *asporin*), *SMAD3* (ang. *Sma and Mad related protein 3*), *ANP32A* (ang. *acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A*), *EDG2* (ang. *endothelial differentiation, lysophosphatidic G-protein-coupled receptor 2*), *IL1RA* (ang. *IL1 receptor antagonist*) [57] oraz mutacji genów kodujących

kolageny (*COL2A1*, *COL10A1*, *COL6A4*) [58]. Inne mutacje predysponujące do OA dotyczą genów kodujących białka z grupy ADAMTs (*ADAMTS5*, *ADAMTS4*) oraz metaloproteinaz (*MMP1*, *MMP13*) [57]. Stwierdzono także o 30% większe ryzyko progresji zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego w przypadku polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) genu *GDF5* (ang. *growth/differentiation factor 5*) zlokalizowanego na chromosomie 7q22 [59].

1.4.4 Urazy

Do czynników środowiskowych należą, przede wszystkim urazy powstałe w wyniku wyczynowego uprawiania sportu. Blagojevic i wsp. [53] dokonując metaanalizy danych z 85. publikacji wykazali, iż iloraz szans występowania symptomatycznej OA u osób, u których wystąpił w przeszłości znaczny uraz stawu kolanowego wynosi 3,86. Znacznie podwyższone ryzyko rozwoju zmian zwyrodnieniowych stwierdza się u osób po urazie więzadła krzyżowego przedniego (ang. *anterior cruciate ligament*, ACL). W okresie 10 lat po izolowanym urazie ACL obserwowano wystąpienie zmian zwyrodnieniowych w 20,3% stawów kolanowych [60]. Po urazach z towarzyszącym uszkodzeniem łąkotki OA występowała u 21 do 40% badanych [61]. W patomechanizmie zmian zwyrodnieniowych po urazie ACL wskazuje się na udział czynników zapalnych wydzielanych podczas urazu [62], zmianę biomechaniki stawu oraz stref obciążania powierzchni stawowych [63]. Podobnie mikrourazy związane z rodzajem wykonywanej pracy zwiększają ryzyko wystąpienia zmian zwyrodnieniowych. Wykazano, iż powtarzane obciążenia stawu kolanowego, takie jak dźwiganie, przysiady i klękanie zwiększają około dwukrotnie szanse wystąpienia gonartrozy [64].

1.4.5 Zmiana biomechaniki stawu

Zmiana biomechaniki stawu w wyniku deformacji osi jest kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian zwyrodnieniowych. Ocenia się, iż szpotawość lub koślawość stawu zwiększają 4 do 5-krotnie ryzyko progresji zmian zwyrodnieniowych w przedziale przyśrodkowym lub bocznym stawu kolanowego [65]. W badaniu „Rotterdam Study” iloraz szans rozwoju zmian zwyrodnieniowych w deformacji szpotawej wynosił 2,06, a w koślawej 1,54 [66].

1.4.6 Masa ciała

Kolejnym czynnikiem ryzyka są coraz częściej obserwowane w populacji zaburzenia masy ciała: nadwaga i otyłość [67]. Ocenia się, iż na świecie ponad 1,4 miliarda osób w wieku powyżej 20 lat ma nadwagę, z czego ponad 200 milionów mężczyzn i prawie 300 milionów kobiet jest otyłych [68]. Według WHO nadwagę rozpoznaje się u osób, których wskaźnik masy ciała, BMI (ang. *body mass index*), oznaczający iloraz masy ciała w kilogramach przez kwadrat wzrostu w metrach, jest większy niż 25, lecz mniejszy niż 30. Natomiast otyłość rozpoznaje się gdy wartość BMI jest równa lub większa niż 30. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w latach 1999 - 2010 wykazały, iż 35,5% mężczyzn i 35,8% kobiet w populacji dorosłych jest otyłych. Nadwaga i otyłość łącznie występowały u 73,9% mężczyzn oraz 63,7% kobiet [69]. W Polsce według danych GUS nadwagę ma już 40,3% mężczyzn i 28,4% kobiet, zaś otyłych jest odpowiednio niemal 24% kobiet oraz prawie 21% mężczyzn [70]. Wzrastająca w ostatnich latach częstość występowania zarówno choroby zwyrodnieniowej stawów, jak i otyłości w populacji światowej skłania do podjęcia zagadnienia powiązania współwystępowania tych jednostek i łączących je szlaków patogenetycznych.

Otyłość jako czynnik ryzyka powstania zmian zwyrodnieniowych, szczególnie w stawach poddawanych największym obciążeniom (stawy kończyny dolnej) wiązano dotychczas głównie z przeciążeniami mechanicznymi prowadzącymi do uszkodzenia tkanek. Aaboe i wsp. [71] wykazali, że utrata masy ciała znacznie zmniejsza obciążenie stawu kolanowego podczas chodu. Po uwzględnieniu zmian prędkości marszu, każda redukcja masy ciała o 1kg obniża szczytowe obciążenie stawu kolanowego o 2,2 kg. Prowadzone dotychczas badania wykazują jednoznaczny związek pomiędzy nadmierną masą ciała a pojawieniem się zmian zwyrodnieniowych w stawach kończyny dolnej. Dokonując oceny radiologicznej stawów kolanowych i skokowych u pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu bariatrycznego, w grupach z BMI w przedziale 40 do 81,3 kg/m², zmiany obserwowano u 74,1% pacjentów (Kellgren-Lawrence > 2) [72]. We wspomnianych wcześniej badaniach Blagojevic i wsp. [53] iloraz szans występowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego u osób z nadwagą i otyłością wynosił 2,96, w porównaniu do grupy kontrolnej (BMI <25). Toivanen i wsp. [73] w badaniach prospektywnych prowadzonych przez okres 22 lat wykazali, iż u osób o BMI ≥ 30

istnieje siedmiokrotnie częstsze występowanie zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego, niż u badanych z BMI < 25. Grotle i wsp. [74] w grupie 1 675 badanych z BMI > 30 obserwowali prawie trzykrotnie częstsze występowanie gonartrozy, niż w grupie kontrolnej (iloraz szans wynosił 2,81). Stwierdzono także, iż ryzyko względne wystąpienia zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego wzrasta w grupach badanych z BMI > 25 oraz BMI > 30 z 3,1 do 4,4 u mężczyzn, i z 2,8 do 6,9 u kobiet [75]. Autorzy ci wykazali ośmiokrotnie większe ryzyko wystąpienia zmian zwyrodnieniowych u osób z populacji szwedzkiej z BMI>30. W badaniach Jiang'a i wsp. [76] każde zwiększenie BMI o 5 jednostek związane było ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego o 35%.

Przedstawione wyniki badań wskazują jednoznacznie na związek nadmiernej masy ciała z wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych stawów. Jako czynnik łączący obciążenia jakim podlegają stawy kończyny dolnej u osób z nadwagą i otyłością, wskazuje się między innymi obecność mechanoreceptorów na powierzchni komórek chrząstki stawowej, których aktywacja może prowadzić do syntezy mediatorów prozapalnych (TNF- α , ILs, MMPs) [50,77,78]. W licznych badaniach doświadczalnych stwierdzono, iż cykliczne obciążenia działają stymulująco na komórki chrząstki stawowej, podczas gdy stałe, statyczne obciążenie powoduje zmniejszenie syntezy składników ECM [79-81]. W stawie kolanowym w pozycji statycznej siła działająca na powierzchnie stawowe wynosi około 0,7 MPa, podczas chodu sięga 5 do 10 MPa, natomiast podczas intensywnych ćwiczeń fizycznych dochodzi do ponad 18 MPa [82]. Obciążenia przekraczające te wartości mogą inicjować szereg procesów zapalnych, takich jak „stres oksydacyjny”, podczas którego dochodzi do zwiększenia wydzielania NO i PGE2 [83,84].

1.5 Rola adipocytokin w chorobie zwyrodnieniowej stawów

Ostatnie doniesienia wskazują na rolę białej tkanki tłuszczowej (ang. *white adipose tissue*, WAT), która jako organ wydzielania wewnętrznego może być źródłem cytokin prozapalnych niszczących chrząstkę stawową i pozostałe struktury stawów [85].

W tkance tłuszczowej syntezowane i uwalniane są do krwi liczne białka aktywne biologicznie, zwane adipokinami, wśród których wyodrębnić można grupę peptydów

o właściwościach cytokin - adipocytokiny. Adipocytokiny biorą udział w regulacji wielu procesów: immunologicznych, hemostatycznych, zapalnych i energetycznych [86]. Ekspresja cytokin pochodzących z tkanki tłuszczowej ulega rozregulowaniu u osób otyłych, co prowadzi do wystąpienia między innymi insulinooporności, hiperglikemii i hiperlipidemii [87-89]. Uważa się, iż adipocytokiny mogą odgrywać także bezpośrednią rolę w utrzymywaniu w organizmie osób z otyłością tzw. subklinicznego stanu zapalnego (ang. *low-grade inflammatory state*) [90]. Stan zapalny wywoływany jest poprzez aktywację makrofagów znajdujących się w tkance tłuszczowej, co prowadzi do wydzielania czynników prozapalnych takich jak TNF- α i IL-6 [91,92].

Doniesienia z ostatnich lat wskazują na udział adipocytokiny w mechanizmie wystąpienia zmian zwyrodnieniowych [93]. Odkąd wykazano wpływ tych białek na postęp zmian zwyrodnieniowych, także w stawach nie podlegających obciążeniom zależnym od masy ciała (stawy ręki) [94], należy rozpatryć ich rolę jako łącznika metabolicznego pomiędzy otyłością a chorobą zwyrodnieniową stawów. Wśród nich najistotniejszą rolę odgrywają leptyna, rezystyna i adiponektyna. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały zmiany stężenia tych białek w płynie stawowym oraz osoczu krwi u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów [95-98]. Istnieją także doniesienia wskazujące, iż potencjalnym źródłem wydzielania adipocytokiny w okolicy stawu kolanowego może być ciało tłuszczowe (ciało Hoffy) [99,100]. W badaniach wykazano, iż komórki tłuszczowe pochodzące z ciała Hoffy wydzielają znacznie większe ilości IL-6 i TNF- α oraz adiponektyny, niż komórki tkanki podskórnej [101]. Hui i wsp. [100] wykazali także, że medium hodowlane komórek pochodzących z ciała tłuszczowego indukuje produkcję MMP-1 i MMP-13 przez komórki ludzkich chondrocytów. Odmienne wyniki badań otrzymała natomiast Bastiaansen-Jenniskens i wsp. [102], która stwierdziła zahamowanie procesów katabolicznych (między innymi zmniejszenie wydzielania NO i ekspresji MMP-1) w hodowli komórek tkanki chrzęstnej po stymulacji medium hodowlanym komórek pochodzących z ciała Hoffy. Dotychczas wykazano rolę adipocytokiny także w metabolizmie tkanki kostnej i udziale w różnicowaniu komórek szpiku kostnego do osteoblastów [85,103]. Ostatnie doniesienia wskazują również, iż innym źródłem adipocytokiny może być, objęta zmianami zwyrodnieniowymi, chrząstka stawowa [104].

W świetle tych badań należy przyjąć, że tkanka tłuszczowa jako organ wydzielania wewnętrznego może mieć wpływ na powstawanie zaburzeń struktury i funkcji chrząstki stawowej prowadzących do OA u osób otyłych.

1.5.1 Leptyna

Leptyna należy do najwcześniej opisanych i najlepiej poznanych adipocytokin [105]. Jest to hormon białkowy o masie cząsteczkowej 16 kDa, kodowany przez gen otyłości (ang. *obese gene*, *ob*) zlokalizowany na ramieniu q 7 chromosomu w pozycji 31.3. Leptyna jest białkiem o wielokierunkowym działaniu – metabolicznym, neuroendokrynnym i immunomodulatorowym. Jej aktywność biologiczna mediowana jest przez receptor leptyny (Ob-R), kodowany przez gen *db* (ang. *diabetes gene*). Wyróżnia się pięć izoform tego receptora: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd i Ob-Re [106,107]. Każdy receptor składa się z trzech domen: zewnątrzkomórkowej, przezbłonowej i wewnątrzkomórkowej. Wszystkie formy receptora posiadają identyczną sekwencję domeny zewnątrzkomórkowej i przezbłonowej, różnią się natomiast długością domeny wewnątrzkomórkowej [108]. Forma długa receptora (Ob-Rb) występuje głównie w mózgu, w obszarach regulujących odżywianie oraz w mniejszych ilościach w tkankach obwodowych, takich jak wątroba, komórki β trzustki, jajniki, jądra, płuca i mięśnie szkieletowe. Krótkie formy receptora obecne są podwzgórzem w stosunkowo niewielkiej ilości, występują natomiast głównie w tkankach obwodowych [109]. Forma Ob-Re nie posiada domeny wewnątrzkomórkowej i przezbłonowej i jest to tzw. rozpuszczalna forma receptora (sOb-R) – białko wiążące leptynę w osoczu [110]. Wiązanie leptyny z receptorem wywołuje szereg szlaków sygnalizacyjnych, między innymi JAK (ang. *Janus tyrosine kinase*) / STAT 3 (ang. *signal transducer and activator of transcription 3*). Oprócz ścieżki JAK/STAT leptyna może również aktywować szlaki sygnałowe poprzez kinazę fosfatydyloinozitolową (ang. *phosphoinositide-3-kinase*, PI3K), kinazę białkową aktywowaną przez mitogeny (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) oraz jądrowy czynnik kappa B (ang. *nuclear factor - κ B*, NF- κ B) [111,112].

Produkcja leptyny zachodzi głównie w białej tkance tłuszczowej (WAT), adipocytach tkanki podskórnej, komórkach gruczołowych dna żołądka, wątrobie i komórkach nabłonkowych gruczołu piersiowego u kobiet [113-115]. Stężenie leptyny

podlega wahaniom dobowym, a najwyższe wartości występują w nocy [116,117]. Wyższe stężenie leptyny stwierdza się u kobiet, co związane jest z większą zawartością tkanki tłuszczowej podskórnej oraz pobudzającym działaniem estrogenów [118]. Hormon ten określa się także jako „strażnik” zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. W wyniku jej bezpośredniego działania na ośrodkowy układ nerwowy dochodzi do odczuwania sytości, obniżenia łaknienia, zwiększenia termogenezy i uwalniania energii [113,119]. Jednakże w licznych badaniach wykazano, iż poziom leptyny wzrasta wraz ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [120,121]. Fried i wsp. [122] wykazali aż siedmiokrotnie większe wydzielanie leptyny u osób otyłych, niż u osób z prawidłową masą ciała. U osób szczupłych leptyna występuje głównie w formie związanej, natomiast w otyłości wzrasta poziom wolnej leptyny w osoczu. Dlatego też oprócz oznaczania stężenia leptyny wskazane jest oznaczanie tzw. indeksu wolnej leptyny, określanego jako iloraz stężenia wolnej leptyny do rozpuszczalnej formy jej receptora (sOb-R) [123].

Kolejnym procesem modulowanym działaniem leptyny jest metabolizm węglowodanów i sekrecja insuliny przez komórki wysp Langerhansa. Badania wykazały, iż hiperinsulinemia nasila ekspresję genu leptyny. Ponadto, oddziaływująca podobnie do insuliny leptyna obniża poziom glukozy we krwi [113,119].

Sugeruje się, iż leptyna może być białkiem ostrej fazy pochodzącym z tkanki tłuszczowej, działającym prozapalnie, poprzez stymulację limfocytów T we krwi, aktywację uwalniania cytokin takich jak IL, TNF- α , pobudzenie aktywacji komórek NK, makrofagów i neutrofilii. Obecność receptora leptyny stwierdzono również na powierzchni chondrocytów oraz jej dwoiste działanie względem tkanki chrzęstnej [124]. Jedne z pierwszych prac wskazywały na anaboliczne właściwości leptyny. W badaniach *in vitro* chondrocyty poddane działaniu cytokiny zwiększały proliferację, syntezę proteoglikanów oraz kolagenu [125]. Na modelu zwierzęcym dostawowe podanie leptyny skutkowało zwiększeniem wydzielania IGF-1 oraz TGF- β [95]. Z kolei Vuolteenaho i wsp. [126] wykazali kataboliczny wpływ leptyny na metabolizm chondrocytów poprzez indukcję wydzielania NO, PGE2, IL-6 oraz IL-8. Bao i wsp. [127] wykazali zależne od leptyny zwiększenie produkcji MMPs, obniżenie produkcji czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF) oraz zwiększenie ekspresji genów *ADAMTS4* oraz *ADAMTS5*. Ostatnie doniesienia wskazują, iż ekspresja genów

ADAMTS w ludzkich chondrocytach związana jest z aktywacją szlaków sygnałowych MAPK i NF- κ B [128]. Z kolei obecność rozpuszczalnej formy receptora leptyny w chrząstce stawowej powoduje zwiększenie poziomu PIIANP (ang. *N-terminal type II A procollagen propeptide*) – markera degradacji chrząstki [98].

Dotychczas stwierdzono także obecność leptyny w płynie stawowym oraz wskazano, iż białko to jest produkowane również przez komórki ciała tłuszczowego Hoffy, synowioocyty i osteoblasty kości podchrzęstnej [87,100]. W osteoblastach pochodzących z warstwy podchrzęstnej kości osób z OA stwierdzono pięciokrotnie wyższy poziom ekspresji leptyny w porównaniu do zdrowych komórek [129].

1.5.2 Rezystyna

Rezystyna jest peptydem o masie cząsteczkowej 12,5 kDa, kodowanym przez gen *RSTN* znajdujący się na chromosomie 19 w locus 13.2 [130]. Produkowana jest głównie przez adipocyty WAT oraz w mniejszym stopniu przez makrofagi i monocyty. Obecność rezystyny stwierdzono w szpiku kostnym, śledzionie, płucach, łożysku i komórkach β wysp Langerhansa w trzustce [131]. Dotychczas wykazano, iż rezystyna bierze udział w procesie insulinooporności, adipogenezie oraz procesie zapalnym [132]. W organizmie występuje w formie monomerów, trimerów, heksametrów oraz innych oligomerów [133]. Ekspresja genu regulowana jest między innymi przez szlak związany z czynnikiem transkrypcyjnym NF- κ B [134,135]. Stwierdzono, iż proces ten modulowany jest przez hormon wzrostu, hormony tarczycy, agonistów receptora β -adrenergicznego, witaminę A oraz cytokiny zapalne.

Rezystyna jest najslabiej poznanym peptydem mającym udział w patogenezie OA. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały zwiększoną ekspresję genu rezystyny w procesie zapalnym. Jej działanie indukowało sekrecję cytokin takich jak IL-1, IL-6, IL-12 i TNF- α [135]. W badaniach doświadczalnych obserwowano podwyższone stężenie rezystyny w osoczu krwi w urazowych uszkodzeniach stawu, jej wpływ na zwiększenie poziomu IL-1 β , IL-6 i TNF- α , oraz katabolizm proteoglikanów [136]. Wskazano także, iż rezystyna zwiększa *in vitro* ekspresję ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule-1*), VCAM-1 (ang. *vascular cell-adhesion molecule-1*), CCL2 (ang. *chemokine (C-C motif) ligand 2*) oraz nasila działanie MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein -1*) [137,138]. Choe i wsp. [139] wykazali zwiększony poziom

rezystyny u kobiet ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów ręki (Kellgren-Lawrence ≥ 2), w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej. Jej obecność stwierdzano także w komórkach błony maziowej i płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [140].

1.5.3 Adiponektyna

Adiponektyna jest to białko o masie cząsteczkowej 30 kDa o budowie zbliżonej do kolagenu typu VIII, X oraz składowej komplementu C1q. Gen kodujący adiponektynę (*APM1*) zlokalizowany jest na chromosomie 3 locus 3q27 [141,142]. Adiponektyna produkowana jest w większości przez komórki WAT oraz w mniejszym stopniu przez adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej (ang. *visceral adipose tissue*, VAT). Białko to bierze udział w metabolizmie węglowodanów i lipidów, odgrywa istotną rolę w termoregulacji poprzez spalanie ektopowej tkanki tłuszczowej. Ponadto adiponektyna zwiększa insulinowrażliwość tkanki mięśniowej i wątrobowej. Białko to obecne jest w organizmie w formie trimerów, heksametrów oraz innych oligomerów. Działanie adiponektyny zależy od obecności receptorów. Dotychczas zidentyfikowano dwa receptory – AdipoR1 obecny głównie w komórkach mięśni szkieletowych oraz AdipoR2 zlokalizowany głównie w wątrobie [143]. Ścieżki sygnalizacyjne zaangażowane w działanie tego białka to głównie szlaki: AMPK (ang. *AMP-activated protein kinase*), p38, NF- κ B, JNKs (ang. *c-Jun N-terminal kinases*) [144]. U osób zdrowych stężenie adiponektyny w osoczu wynosi 5-30 μ g/mL [113] i jest istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn [145]. Obniżony poziom adiponektyny obserwowano w cukrzycy typu 2 i chorobach sercowo-naczyniowych [146-148].

Rola adiponektyny w procesie zapalnym towarzyszącym OA nie jest dokładnie poznana. Dotychczas wykazano, iż ekspresja receptorów adiponektyny jest znacznie większa w komórkach chrząstki stawowej objętej zmianami zwyrodnieniowymi [149]. Sugeruje się jej możliwe działanie względem IL-1 β , IL-6 i MMP-13 [150], MMP-1, MMP-3, NO [149], MMP-9 [151]. Podwyższony poziom adiponektyny w surowicy krwi pacjentów z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową obserwował de Boer i wsp. [85]. Obecność adipocytokiny korelowała z BMI, szczególnie u kobiet. Ponadto, w osoczu krwi osób z OA stwierdzano około 100-krotnie wyższe stężenia tej cytokiny, niż w płynie stawowym [152]. Hao i wsp. [153] stwierdzili natomiast związek pomiędzy

poziomem adiponektyny obecnej w płynie stawowym a markerami degradacji agreganów (AGG1 i AGG2), lecz nie kolagenu typu II (CTX-II). W badaniach *in vitro* fibroblastów błony maziowej wykazano, iż adiponektyna zwiększa produkcję IL-6 oraz pro-MMP-1 [154]. Według Honsaweka i Chayanupatkul [155] adiponektyna może z kolei odgrywać rolę chondroprotekcijną, gdyż w badaniach wykazali, iż jej poziom w osoczu krwi i płynie stawowym był odwrotnie proporcjonalny do stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych. Również Lago i wsp. [151] nie stwierdzili zwiększonego poziomu syntezy cytokin prozapalnych (TNF- α , IL-1 β), MMP-2, PGE2 i leukotrienu B4 (LTB4) w komórkach chrząstki poddawanej działaniu adiponektyny. Ponadto Chen i wsp. [152] wykazali, iż adiponektyna zmniejsza ekspresję MMP-13 mediowaną działaniem IL-1 β oraz zwiększa produkcję TIMP-2.

Niejednoznaczne wyniki badań wskazujące na udział adipocytokin w procesie powstawania i przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów uzasadniają zatem potrzebę podjęcia dalszych badań.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Adipocytokiny biorą udział w regulacji wielu procesów metabolicznych. Białka te wydzielane przez tkankę tłuszczową odgrywają ważną rolę w procesie zapalnym, który powoduje destrukcję struktur stawu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej. W pracy przyjęto założenia, iż stężenie adipocytokin ma związek ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego oraz że dokładne pomiary antropometryczne mają większe znaczenie niż BMI w określeniu korelacji pomiędzy otyłością a zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych w stawie kolanowym.

Celem pracy było:

- zbadanie stężenia leptyny, rezystyny, adiponektyny oraz receptora leptyny w osoczu krwi chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego
- zbadanie czy istnieją różnice w stężeniu tych adipocytokin u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego oraz otyłością i z prawidłową masą ciała
- określenie, czy istnieje zależność pomiędzy stężeniem leptyny, rezystyny i adiponektyny w osoczu krwi, a parametrami klinicznymi i radiologicznymi zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego
- określenie zależności pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego u chorych

3. MATERIAŁ I METODY

3.1 Materiał

Badaniem objęto 186 chorych rasy kaukaskiej, w wieku 55 do 85 lat, leczonych z powodu idiopatycznej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego w Klinice Ortopedii i Traumatologii UM w Poznaniu w latach 2013-2014. Chorzy zakwalifikowani byli do leczenia operacyjnego - zabiegu artroskopii stawu kolanowego lub całkowitej endoprotezoplastyki stawu. Rozpoznanie choroby zwyrodnieniowej stawiano na podstawie klinicznych kryteriów American Collage of Rheumatology (Tab. I) [156].

Tabela I. Kliniczne kryteria rozpoznania choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego według American Collage of Rheumatology.

Kliniczne kryteria rozpoznania choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego
I. Ból stawu kolanowego
II. Trzy z sześciu poniższych kryteriów:
1. wiek powyżej 50 lat
2. sztywność stawu trwająca poniżej 30 minut
3. krepitacje w obrębie stawu
4. tkliwość struktur kostnych stawu
5. deformacja struktur kostnych stawu
6. brak zwiększonego ucieplenia stawu

Pacjenci zostali szczegółowo poinformowani o zakresie i celu badań (Załącznik 1 – Formularz Informacyjny). Bezwzględny warunkiem udziału chorego w badaniu było udzielenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu (Załącznik 2 – Formularz Świadomej Zgody). Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Załącznik 3 – Uchwała numer 387/13 z dnia 09.05.2013). Na realizację badań uzyskano finansowanie w ramach konkursu Dziekana Wydziału Lekarskiego II Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu na Projekty Badawcze dla Młodych Naukowców (numer tematu: 502-14-02217342-41063).

W celu wyłączenia z badania pacjentów, u których współistniejące choroby mogłyby mieć wpływ na poziom badanych cytokin zastosowano następujące kryteria wykluczenia:

- ostre lub przewlekłe choroby nerek
- zaburzenia endokrynologiczne
- choroba niedokrwienna serca
- cukrzyca leczona egzogenną insuliną
- nie ustabilizowana masa ciała w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie

Z badań wykluczono również chorych, u których istniały przeciwwskazania do wykonania analizy składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej, takie jak:

- niewydolność sercowo-naczyniowa
- wszczepiony rozrusznik serca
- zaburzenia wodno-elektrolitowe
- padaczka

Z badań wyłączono pacjentów z BMI mieszczącym się w zakresie 25-29,99, a także chorych których wyniki oznaczeń biochemicznych znajdowały się poza zakresem wartości referencyjnych. Ostatecznie do badań zakwalifikowano 73 pacjentów, których podzielono na dwie grupy. Do pierwszej grupy (Grupa I) włączono 56 chorych z otyłością ($BMI \geq 30$). Grupę porównawczą (Grupa II) stanowili pacjenci ($n=17$) z prawidłową masą ciała ($BMI < 25$).

3.2 Metody

3.2.1 Badanie podmiotowe

Z badanymi przeprowadzono wywiad, w celu uzyskania informacji dotyczących: wieku, występowania chorób współtowarzyszących i zażywanych leków.

3.2.2 Badanie przedmiotowe

3.2.2.1 Pomiary antropometryczne

Pomiar wzrostu i masy ciała wykonywano rano, na czczo, w białej, używając elektronicznej wagi kolumnowej ze wzrostomierzem (TP 150 WTL II AW, FAWAG S.A,

Lublin). Wzrost mierzono z dokładnością do 0,1 cm, a masę ciała z dokładnością do 0,1 kg. Następnie z otrzymanych wartości obliczano BMI według równania:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost}^2 \text{ [m]}$$

Chorych z BMI równym lub większym 30 kg/m² klasyfikowano do Grupy I (chorzy z otyłością). Pacjentów z BMI mniejszym niż 25 kg/m² klasyfikowano do Grupy II – chorzy z prawidłową masą ciała. U wszystkich badanych obliczano także procentową zawartość tłuszczu w organizmie na podstawie BMI, z zastosowaniem równania Deurenberga i wsp. [157]:

$$\text{kobiety: [\%] zawartość tłuszczu} = 1,20 \times \text{BMI} + 0,23 \times \text{wiek} - 5,4$$

$$\text{mężczyźni: [\%] zawartość tłuszczu} = 1,20 \times \text{BMI} - 10,8 + 0,23 \times \text{wiek} - 5,4$$

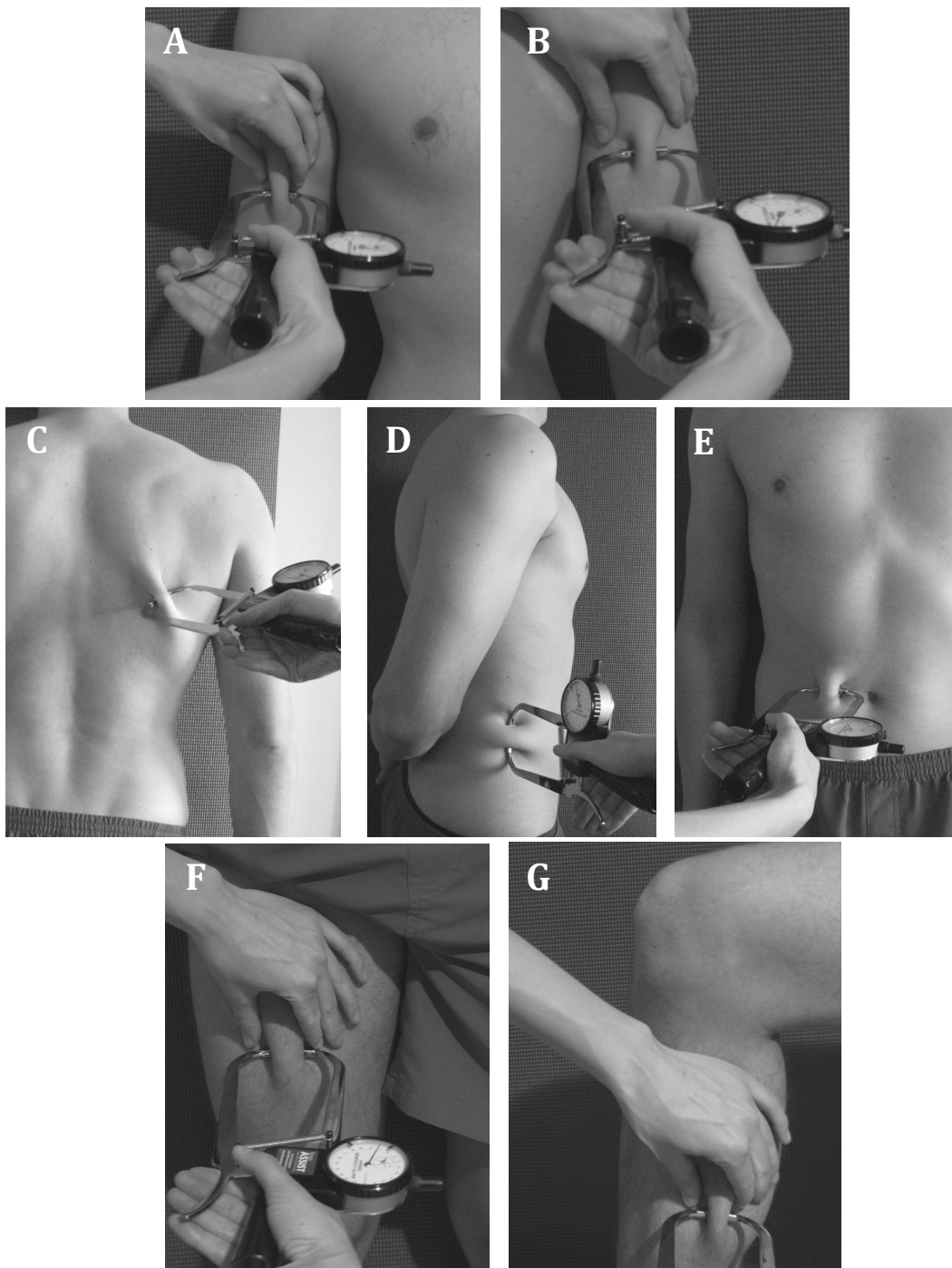
Wszystkim badanym zmierzono także obwód talii (w połowie odległości między dolną krawędzią łuku żeberowego a górnym brzegiem grzebienia kości biodrowej) oraz obwód bioder (mierzony na wysokości krętarzy większych). Pomiary wykonano miarą taśmową, z dokładnością do 0,2 cm. Wyniki posłużyły do obliczenia współczynnika stosunku obwodu talii do obwodu bioder (ang. *waist-hip ratio*, WHR), stosując równanie:

$$\text{WHR} = \text{obwód talii} : \text{obwód bioder}$$

Pomiar grubość fałdów tłuszczowych wykonano za pomocą cyrkla kabłąkowego małego (Harpندن Skinfold Caliper, Baly International Ltd, West Sussex, UK), zgodnie z wytycznymi ISAK (*The International Society for the Advancement of Kinanthropometry*) [158]. Miejscami pomiaru były:

- 1) przednia powierzchnia ramienia,
- 2) tylna powierzchnia ramienia,
- 3) fałd podłopatkowy,
- 4) fałd powyżej talerza biodrowego,
- 5) fałd brzuszny,
- 6) fałd udowy,
- 7) fałd łydkowy.

Badanie wykonywano po prawej stronie ciała pacjenta, dla każdego punktu wykonywano dwukrotny pomiar, wynik zapisywano z dokładnością do 0,2 cm (Ryc. 1).

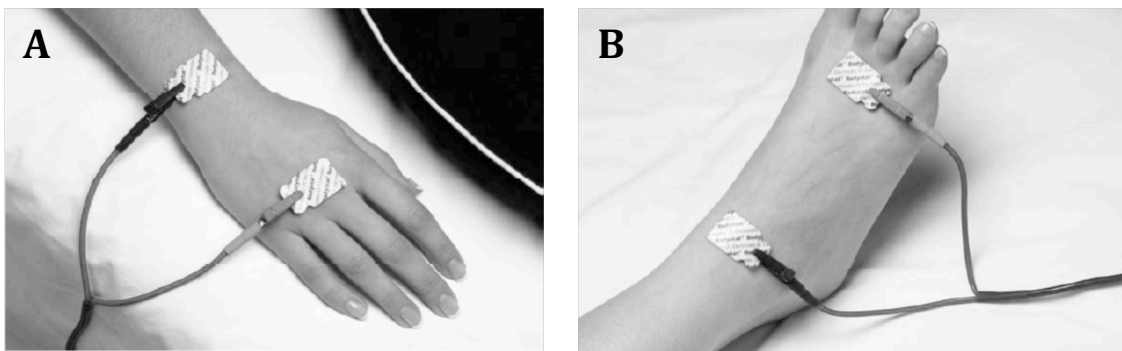


Rycina 1. Siedmiomiejscowy pomiar grubości fałdów tłuszczowych. Przednia powierzchnia ramienia (A), tylna powierzchnia ramienia (B), fałd podłopatkowy (C), fałd powyżej talerza biodrowego (D), fałd brzuszny (E), fałd udowy (F), fałd łydkowy (G).

Następnie suma wyników z czterech punktów (przednia powierzchnia ramienia, tylna powierzchnia ramienia, fałd podłopatkowy, fałd powyżej talerza biodrowego) posłużyła do obliczenia gęstości ciała przy użyciu równania regresji liniowej według Durnin'a i Womersley'a [159], którego wynik posłużył do obliczenia procentowej zawartości tkanki tłuszczowej za pomocą równania Siri [160]:

$$\text{tkanka tłuszczowa [\%]} = [(4,95/\text{gęstość ciała} - 4,5) \times 100]$$

Ponadto u pacjentów oznaczano procentową zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie metodą bioimpedancji elektrycznej (ang. *bioelectrical impedance analysis*, BIA) za pomocą analizatora składu ciała Bodystat 1500 (Bodystat Ltd, UK). Metoda ta polega na zmierzeniu całkowitego wypadkowego oporu elektrycznego ciała przy zastosowaniu elektrod powierzchniowych oraz prądu o częstotliwości 50 kHz i natężeniu 800 μ A. Zgodnie z instrukcją obsługi aparatu badanym przyklejano cztery elektrody jednorazowe w linii środkowej grzbietowej powierzchni prawej dłoni i prawej stopy. Miejsca umieszczenia elektrod ilustruje Ryc. 2.



Rycina 2. Umieszczenie elektrod aparatu Bodystat 1500 na kończynie górnej (A) oraz kończynie dolnej (B).

Następnie wprowadzano do aparatu dane pacjenta, takie jak: płeć, wiek, masa ciała, wzrost, poziom aktywności fizycznej. Po upływie około 5 minut od przyjęcia przez chorego pozycji leżącej dokonywano pomiaru. Do analizy statystycznej wykorzystano następujące dane otrzymane z analizy metodą BIA:

- zawartość tkanki tłuszczowej [%]

- zawartość masy beztłuszczowej [%]
- zawartość wody [%]
- sucha masa [kg]

3.2.3 Ocena kliniczna

Oceny klinicznej chorych dokonano za pomocą skali Knee Society Score (KSS) (Tab. II) [161]. Maksymalna liczba punktów do zdobycia z poszczególnych części wynosiła 100. W części klinicznej oceniano ból, w kategoriach: brak bólu, ból niewielki/sporadycznie, tylko na schodach, podczas chodzenia i na schodach, średni sporadycznie, ból ciągły oraz ból silny. Czynny zakres ruchu oceniano w pozycji leżącej tyłem, a wynik zapisywano przyznając 1 punkt za każde 5° zgięcia. Stabilność w płaszczyźnie strzałkowej badano testem szufladowym przednim i tylnym. Do badania zwartości stawu w płaszczyźnie czołowej posłużono się testami koślawienia i szpotawienia [162]. Ujemne punkty przyznawano, jeśli w badanym stawie występował przykurcz zgięciowy lub deficyt czynnego wyprostu. Oś stawu badaną w pozycji stojącej uznawano za prawidłową jeśli odchylenie w kierunku koślawości mieściło się w przedziale 5° - 10°. Każdy inny wynik zapisywano odejmując 3 punkty za 1° nieprawidłowego odchylenia. W części funkcjonalnej KSS oceniano dystans możliwy do przejścia przez pacjenta, chodzenie po schodach oraz używane przy poruszaniu się pomoce (kule, laski, balkonik). Badany otrzymywał maksymalną liczbę punktów, jeśli poruszał się nieograniczenie bez pomocy oraz nie używał poręczy podczas chodzenia po schodach.

Tabela II. Skala oceny pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego według Knee Society Score (KSS).

Cecha	Charakterystyka	Punkty	
Ból	Brak	50	
	Niewielki / sporadycznie	45	
	Tylko na schodach	40	
	Chodzenie i schody	30	
	Średni sporadycznie	20	
	Ciągły	10	
	Silny	0	
Zakres ruchu 5° = 1 pkt		25	
Stabilność	A/P	< 5 mm	10
		5-10mm	5
		10 mm	0
	M/L	< 5°	15
		6° - 9°	10
		10° - 14°	5
		15°	0
Przykurcz zgięciowy	Brak	0	
	5° - 10°	- 2	
	10° - 15°	- 5	
	16° - 20°	- 10	
	> 20°	- 15	
Deficyt czynnego wyprostu	Brak	0	
	< 10°	- 5	
	10° - 20°	- 10	
	> 20°	- 15	
Oś kończyny	5° - 10° (koślawość)	0	
	0° - 4° (1°= -3pkt)		
	11° - 15° (1°= -3pkt)		
	Inny	-20	
Chodzenie	Nieograniczone	50	
	> 1000 m	40	
	500 – 1000 m	30	
	< 500 m	20	
	Po domu	10	
	Nieosiągalne	0	
Chodzenie po schodach	Prawidłowe ↓ ↑	50	
	Prawidłowe ↑ Poręcz ↓	40	
	Poręcz ↓ ↑	30	
	Poręcz ↑ Nieosiągalne ↓	15	
	Nieosiągalne ↓ ↑	0	
Używane pomoce	Bez pomocy	0	
	Laska	-5	
	Dwie laski	-10	
	Kule/balkonik	-20	

3.2.4 Ocena radiologiczna

U chorych wykonywano radiogramy obu stawów kolanowych w pozycji stojącej w projekcji A-P i bocznej. Następnie określano radiologiczny stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych według skali Kellgrena – Lawrence’a [163] (Tab. III). Oceny radiologicznej dokonywało dwóch specjalistów (z dziedziny radiologii i z dziedziny ortopedii). Każdy radiogram został oceniony dwukrotnie przez każdego ze specjalistów, a ostateczny wynik zapisywano jako średnią ze wszystkich ocen.

Tabela III. Klasyfikacja radiologicznego zaawansowania choroby zwyrodnieniowej stawów według Kellgrena – Lawrence’a.

Stopień	Obraz radiologiczny
0	brak uchwytnych zmian radiologicznych
1	małe osteofity
2	umiarkowane osteofity
3	duże osteofity, zwężenie szpary stawowej
4	bardzo duże osteofity, szpara stawowa bardzo zwężona lub niewidoczna

3.2.5 Badania biochemiczne

Badania biochemiczne wykonano w Centralnym Laboratorium Ortopedyczno-Rehabilitacyjnego Szpitala Klinicznego im. Wiktora Degi UM w Poznaniu. Krew do badań pobierano na czczo, w godzinach porannych, w dniu przyjęcia chorych na Oddział. Materiał pobierano przy pomocy probówko-strzykawkę z odpowiednim antykoagulantem. U wszystkich chorych wykonano następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi, poziom glikemii na czczo, mocznik, kreatynina, CRP oraz w wybranych przypadkach profil glikemii. Morfologię krwi obwodowej wykonywano za pomocą analizatora Sysmex XT-1800i (Sysmex Canada, Inc). Poziom glikemii na czczo oznaczano w osoczu krwi żyłnej metodą z oksydazą glukozową (Pentra 400, Horiba ABX). Profil glikemii wykonywano przy użyciu metody paskowej (GlucoDr, All Medicus). Poziom mocznika oznaczano przy użyciu metody z ureazą i dehydrogenazą glutaminianową

(ang. *glutamate dehydrogenase*, GLDH) (Pentra 400, Horiba ABX). Kreatyninę oznaczano za pomocą metody kinetycznej z alkalicznym pikrynianem z kompensacją (Pentra 400, Horiba ABX). Stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) oznaczano za pomocą metody immunoturbidymetrycznej wzmocnionej lateksem (Pentra 400, Horiba ABX).

Do analiz statystycznych użyto wyniki stężenia białka CRP w osoczu krwi chorych.

3.2.6 Badania immunoenzymatyczne

W celu badania stężenia adipocytokin w osoczu krwi u badanych pobierano krew żylną, drogą jednorazowego nakłucia żyły obwodowej, w ilości około 10 ml, do probówek z antykoagulantem (wersenianem potasowym, EDTA) (S-Monovette 4,5 ml, Sarstedt, Nümbrecht, Germany). Krew następnie odwirowywano w wirówce, przez 10 minut przy 3000 obrotów na minutę. Oddzielone osocze umieszczano w probówkach typu CryoPure 1,8 ml (Sarstedt, Nümbrecht, Germany) mrożono w temperaturze -20°C i przechowywano w zamrażarce, do czasu uzyskania odpowiedniej ilości materiału badawczego do oznaczeń stężenia wybranych adipocytokin.

W otrzymanym osoczu oznaczano poziom adipocytokin za pomocą badania immunoenzymatycznego ELISA (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*), przy użyciu zestawów firmy R&D Systems (Minneapolis, Minnesota, USA). Badania wykonano w Pracowni Radiobiologii Wielkopolskiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu, kierowanej przez dr Wiktorię M. Suchorską.

3.2.6.1 Badanie stężenia leptyny w osoczu

Oznaczenie stężenia leptyny w osoczu wykonano za pomocą zestawu Quantikine ELISA Human Leptin Immunoassay (DLP00). Procedurę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta, uzyskując średnią z trzech pomiarów.

W pierwszym etapie wykonano 100-krotne rozcieńczenie badanych próbek osocza dodając 990µL roztworu substancji rozcieńczającej (Calibrator Diluent RD5P) do 10µL osocza oraz przygotowano wszystkie roztwory standardowe zgodnie z instrukcją producenta. Następnie do każdego z dołków w płytce dodano 100µL roztworu rozcieńczającego (Assay Diluent RD1-19). Po dodaniu 100µL przygotowanych

roztworów standardowych oraz przygotowanego osocza płytkę inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zawartość dołków zaaspirowano oraz dołki płukano 4-krotnie używając po 400 μ L buforu (Wash Buffer). Po wypłukaniu płytki dodano po 200 μ L koniugatu przeciwciał dla leptyny sprzężonych z peroksydazą chrzanową i inkubowano 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie powtórzono proces 4-krotnego płukania buforem. W kolejnym etapie dodawano po 200 μ L substratu dla peroksydazy chrzanowej oraz inkubowano 30 minut w temperaturze pokojowej w zaciemnionym pomieszczeniu. W końcowym etapie dodawano po 50 μ l kwasu siarkowego (Stop Solution) w celu zatrzymania reakcji. Wynik reakcji odczytywano przy długości fali 540nm, przy pomocy czytnika Infinite F50 firmy Tecan. Uzyskane stężenia leptyny odczytano nanosząc wyniki na krzywą standardową uzyskaną na podstawie absorbancji zmierzonej w dołkach zawierających roztwory standardowe. Czułość analityczna testu wynosiła 7,8pg/mL.

3.2.6.2 Badanie stężenia receptora leptyny w osoczu

Oznaczenie stężenia receptora leptyny w osoczu wykonano za pomocą zestawu Quantikine ELISA Human Leptin sR Immunoassay (D0BR00). Procedurę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta, uzyskując średnią z trzech pomiarów.

W pierwszym etapie wykonano 5-krotne rozcieńczenie badanych próbek osocza dodając 200 μ L roztworu substancji rozcieńczającej (Calibrator Diluent RD6Q) do 50 μ L osocza oraz przygotowano wszystkie roztwory standardowe zgodnie z instrukcją producenta. Następnie do każdego z dołków w płytce dodawano 100 μ L roztworu rozcieńczającego (Assay Diluent RD1W). Po dodaniu 50 μ L przygotowanych roztworów standardowych oraz przygotowanego osocza płytkę inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zawartość dołków zaaspirowano oraz dołki płukano 4-krotnie używając po 400 μ L buforu (Wash Buffer). Po wypłukaniu płytki dodawano po 200 μ L koniugatu przeciwciał dla rozpuszczalnego receptora leptyny sprzężonych z peroksydazą chrzanową i inkubowano 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie powtórzono proces 4-krotnego płukania buforem. W kolejnym etapie dodawano po 200 μ L substratu dla peroksydazy chrzanowej oraz inkubowano 30 minut w temperaturze pokojowej. W końcowym etapie dodawano po 50 μ l kwasu

siarkowego (Stop Solution) w celu zatrzymania reakcji. Wynik reakcji odczytywano przy długości fali 540nm, przy pomocy czytnika Infinite F50 firmy Tecan. Uzyskane stężenia receptora leptyny odczytano nanosząc wyniki na krzywą standardową uzyskaną na podstawie absorbancji zmierzonej w dołkach zawierających roztwory standardowe. Czułość analityczna testu wynosiła 0,057ng/mL.

3.2.6.3 Badanie stężenia rezystyny w osoczu

Oznaczenie stężenia rezystyny w osoczu wykonano za pomocą zestawu Quantikine ELISA Human Resistin Immunoassay (DRSN00). Procedurę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta, uzyskując średnią z trzech pomiarów.

W pierwszym etapie wykonano 5-krotne rozcieńczenie badanych próbek osocza dodając 240 μ L roztworu substancji rozcieńczającej (Calibrator Diluent RD5K) do 60 μ L osocza oraz przygotowano wszystkie roztwory standardowe zgodnie z instrukcją producenta. Następnie do każdego z dołków w płytce dodano 100 μ L roztworu rozcieńczającego (Assay Diluent RD1-19). Po dodaniu 100 μ L przygotowanych roztworów standardowych oraz przygotowanego osocza płytkę inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zawartość dołków zaaspirowano oraz dołki płukano 4-krotnie używając po 400 μ L buforu (Wash Buffer). Po wypłukaniu płytki dodawano po 200 μ L koniugatu przeciwciał dla rezystyny sprzężonych z peroksydazą chrzanową i inkubowano 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie powtórzono proces 4-krotnego płukania buforem. W kolejnym etapie dodawano po 200 μ L substratu dla peroksydazy chrzanowej oraz inkubowano 30 minut w temperaturze pokojowej w zaciemnionym pomieszczeniu. W końcowym etapie dodano po 50 μ L kwasu siarkowego (Stop Solution) w celu zatrzymania reakcji. Wynik reakcji odczytywano przy długości fali 540nm, przy pomocy czytnika Infinite F50 firmy Tecan. Uzyskane stężenia rezystyny odczytano nanosząc wyniki na krzywą standardową uzyskaną na podstawie absorbancji zmierzonej w dołkach zawierających roztwory standardowe. Czułość analityczna testu wynosiła 0,026ng/mL.

3.2.6.4 Badanie stężenia adiponektyny w osoczu

Oznaczenie stężenia adiponektyny w osoczu wykonano za pomocą zestawu Quantikine ELISA Human Total Adiponectin/Acrp30 Immunoassay (DRP300). Procedurę

przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta, uzyskując średnią z trzech pomiarów.

W pierwszym etapie wykonano 100-krotne rozcieńczenie badanych próbek osocza dodając 990 μ L roztworu substancji rozcieńczającej (Calibrator Diluent RD6-39) do 10 μ L osocza oraz przygotowano wszystkie roztwory standardowe zgodnie z instrukcją producenta. Następnie do każdego z dołków w płytce dodano 100 μ L roztworu rozcieńczającego (Assay Diluent RD1W). Po dodaniu 50 μ L przygotowanych roztworów standardowych oraz przygotowanego osocza płytkę inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zawartość dołków zaaspirowano oraz dołki płukano 4-krotnie używając po 400 μ L buforu (Wash Buffer). Po wypłukaniu płytki dodawano po 200 μ L koniugatu przeciwciał dla adiponektyny sprzężonych z peroksydazą chrzanową i inkubowano 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie powtórzono proces 4-krotnego płukania buforem. W kolejnym etapie dodawano po 200 μ L substratu dla peroksydazy chrzanowej oraz inkubowano 30 minut w temperaturze pokojowej w zaciemnionym pomieszczeniu. W końcowym etapie dodawano po 50 μ L kwasu siarkowego (Stop Solution) w celu zatrzymania reakcji. Wynik reakcji odczytywano przy długości fali 540nm, przy pomocy czytnika Infinite F50 firmy Tecan. Uzyskane stężenia adiponektyny odczytano nanosząc wyniki na krzywą standardową uzyskaną na podstawie absorbancji zmierzonej w dołkach zawierających roztwory standardowe. Czułość analityczna testu wynosiła 0,246ng/mL.

3.2.7 Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistica 10.0 (StatSoft, Polska). Zmienne mierzalne, wyrażone w skali interwałowej, zostały opisane średnią arytmetyczną, medianą, wartością minimalną i maksymalną oraz odchyleniem standardowym (SD). Zmienne wyrażone w skali porządkowej opisano za pomocą mediany oraz minimalnego i maksymalnego pomiaru. Zgodność badanych zmiennych z rozkładem normalnym weryfikowano za pomocą testu Shapiro-Wilka ($p > 0,05$). Do analizy danych, których rozkład był zgodny z rozkładem normalnym stosowano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. W przypadku braku zgodności rozkładu danych z rozkładem normalnym stosowano testy t-Studenta z osobną estymacją wariancji, test Manna-Whitneya, test Friedmana dla zmiennych powiązanych oraz test

post-hoc. Celem zbadania zależności między parametrami zastosowano współczynnik korelacji nieparametrycznej Spearmana. Do opisu korelacji zastosowano następującą skalę:

- $r = 0$ zmienne nie są skorelowane,
- $0 < r < 0,1$ korelacja nikła,
- $0,1 \leq r < 0,3$ korelacja słaba,
- $0,3 \leq r < 0,5$ korelacja przeciętna,
- $0,5 \leq r < 0,7$ korelacja wysoka,
- $0,7 \leq r < 0,9$ korelacja bardzo wysoka,
- $0,9 \leq r < 1$ korelacja prawie pełna [164,165].

Wszystkie rozpatrywane w pracy hipotezy zostały zweryfikowane na poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Ze względu na niewielką liczbę chorych z cukrzycą odstąpiono od analizy statystycznej zależności uzyskanych wyników od występowania cukrzycy, gdyż analiza ta byłaby obciążona dużym błędem.

4. WYNIKI

4.1 Charakterystyka badanych grup

Analizie poddano łącznie 73 chorych, których ze względu na współczynnik masy ciała podzielono na dwie grupy:

Grupa I – 56 chorych (45 kobiet i 11 mężczyzn) z BMI \geq 30,

Grupa II – 17 chorych (11 kobiet i 6 mężczyzn) z BMI $<$ 25.

Charakterystykę obu badanych grup przedstawiono w Tab. IV.

Tabela IV. Dane demograficzne badanych.

	Grupa I			Grupa II		
	Razem n=56	Kobiety n=45	Mężczyźni n=11	Razem n=17	Kobiety n=11	Mężczyźni n=6
Wiek [lat]	66 {67} (6) 55-81	66 {66} (6) 55-81	68 {68} (6) 55-78	65 {65} (6) 55-75	66 {65} (5) 59-75	63 {63} (8) 55-75
Masa ciała [kg]	87,0 {86,8} (10,7) 68,3-114,6	84,5 {83,0} (9,7) 68,3-107,0	97,1 {96,2} (8,7) 85,5-114,6	66,3 {66,9} (7,2) 56,5-85,0	62,4 {60,5} (4,2) 56,5-69,0	73,5 {72,5} (6,1) 68,0-85,0
Wzrost [cm]	161 {159} (8) 148-183	157 {157} (5) 148-168	174 {176} (6) 165-183	164 {152} (8) 152-185	159 {158} (5) 152-167	173 {171} (6) 168-185
BMI [kg/m²]	33,48 {32,86} (3,17) 30,0-45,96	33,8 {33,3} (3,3) 30,1-45,9	32,1 {30,9} (2,2) 30,9-36,6	24,6 {24,7} (0,5) 23,3-24,9	24,6 {24,8} (0,5) 23,3-24,9	24,5 {24,5} (0,4) 23,8-24,9

Zmienne opisano za pomocą: **wartości średniej**, {mediana}, (odchylenia standardowego), zakresu.

W obu grupach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pod względem wieku. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pod względem masy ciała (test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych $p=0,0001$) oraz BMI (test Manna-Whitneya $p=0,0001$).

4.2 Parametry antropometryczne

Średni obwód talii (\pm SD) u chorych z otyłością wynosił $99\text{cm}\pm 8\text{ cm}$, u osób z prawidłową masą ciała wynosił $87\text{cm}\pm 5\text{cm}$. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w obwodzie talii między grupami (test Manna-Whitneya, $p=0,0001$). Średni obwód bioder (\pm SD) w grupie I wynosił $112\text{cm}\pm 8\text{cm}$, natomiast w grupie II $100\text{cm}\pm 6\text{cm}$. Różnica między grupami była istotna statystycznie (test Manna-Whitneya, $p=0,0001$). Średnia wielkość wskaźnika talia-biodra (WHR) (\pm SD) w grupie I wynosiła $0,88\pm 0,07$, w grupie II $0,86\pm 0,07$. Grupy nie różniły się istotnie pod względem wielkości wskaźnika WHR. Wartości omawianych parametrów z uwzględnieniem płci przedstawiono w Tab. V.

Tabela V. Wartości pomiaru obwodu talii i bioder oraz wielkość współczynnika WHR w obu grupach z uwzględnieniem płci.

	Grupa I			Grupa II		
	Razem n=56	Kobiety n=45	Mężczyźni n=11	Razem n=17	Kobiety n=11	Mężczyźni n=6
Obwód talii [cm]	99 {99} (8) 79-116	98 {97} (8) 79-115	105 {105} (5) 98-116	87 {86} (5) 80-102	85 {85} (3) 80-89	90 {90} (7) 81-102
Obwód bioder [cm]	112 {112} (8) 97-146	113 {113} (8) 97-146	109 {108} (5) 102-117	100 {100} (6) 93-120	102 {101} (7) 96-120	97 {96} (4) 93-105
WHR [obwód talii/obwód bioder]	0,88 {0,87} (0,07) 0,70-1,02	0,86 {0,87} (0,06) 0,70-1,02	0,97 {0,98} (0,04) 0,88-1,01	0,86 {0,87} (0,07) 0,71-1,06	0,83 {0,85} (0,05) 0,71-0,92	0,92 {0,92} (0,07) 0,87-1,06

Zmienne opisano za pomocą: **wartości średniej**, {mediany}, (odchylenia standardowego), zakresu.

Średnia suma (\pm SD) grubości fałdów skórno-tłuszczowych mierzona w siedmiu lokalizacjach wynosiła w grupie I $17,01\text{cm}\pm 3,57\text{cm}$, w grupie II $12,97\text{cm}\pm 3,88\text{cm}$. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, $p=0,0002$). Wartości pomiarów w obu grupach dla każdej z lokalizacji przedstawiono w Tab. VI.

Tabela VI. Grubość fałdów skórno-tłuszczowych w obu grupach.

Fałd	Grupa I	Grupa II	p _t
Fałd nad m. dwugłowym ramienia [cm]	1,70 {1,71} (0,45) 0,72-3,16	1,36 {1,44} (0,59) 0,32-2,26	*0,0405
Fałd nad m. trójgłowym ramienia [cm]	2,31 {2,44} (0,78) 0,58-4,20	1,73 {1,64} (0,82) 0,48-3,40	0,0103
Fałd pod łopatką [cm]	2,40 {2,32} (0,63) 0,98-3,96	1,58 {1,52} (0,39) 1,04-2,36	0,0001
Fałd brzuszny [cm]	3,28 {3,40} (0,98) 1,32-7,14	2,56 {2,38} (0,85) 1,24-4,40	**0,0038
Fałd nad grzebieniem kości biodrowej [cm]	2,40 {2,38} (0,64) 1,14-3,88	1,87 {1,86} (0,79) 0,92-4,04	0,0067
Fałd udowy [cm]	3,24 {3,18} (1,09) 1,12-6,72	2,25 {2,32} (1,08) 0,72-4,32	0,0163
Fałd łydkowy [cm]	1,68 {1,66} (0,72) 0,42-3,16	1,36 {1,24} (0,61) 0,60-2,66	0,1171

Zmienne opisano za pomocą **wartości średniej**, {mediany}, (odchylenia standardowego), zakresu.

W tabeli podano wartość p_t różnic między grupami. Wykorzystano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, * test t- Studenta z osobną estymacją wariancji, **test Manna-Whitneya.

Grupy różniły się istotnie statystycznie pod względem grubości fałdów: nad m. dwugłowym ramienia, nad m. trójgłowym ramienia, pod łopatką, na brzuchu, nad grzebieniem kości biodrowej oraz na udzie. Różnica w grubości fałdu łydkowego między grupami nie była istotna statystycznie.

Średnia (±SD) procentowa zawartość tłuszczu w organizmie obliczana z wartości BMI w grupie chorych z otyłością wynosiła 47,9±6,3. U chorych z prawidłową masą

ciała procentowa zawartość tłuszczu wynosiła 35,3±5,9. Między grupami stwierdzono statystycznie istotną różnicę (test Manna-Whitneya, p=0,0001).

Średnia (±SD) procentowa zawartość tłuszczu w organizmie uzyskana na podstawie pomiaru grubości fałdów skórno-tłuszczowych wynosiła w grupie I 39,1±4,9, natomiast w grupie II 33,5±7,2. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (test Manna-Whitneya, p=0,0016).

Analiza składu ciała metodą BIA wykazała średnią (±SD) procentową zawartość tłuszczu w grupie chorych z otyłością wynoszącą 43,5±7,3, podczas gdy w grupie chorych z prawidłową masą ciała średnia zawartość tłuszczu wynosiła 33,4±8,8. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w procentowej zawartości tkanki tłuszczowej pomiędzy grupami (test Manna-Whitneya, p=0,0001). Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami chorych z otyłością a prawidłową masą ciała wykazano także w zakresie parametrów takich jak masa beztłuszczowa oraz zawartość wody w organizmie (Tab. VII).

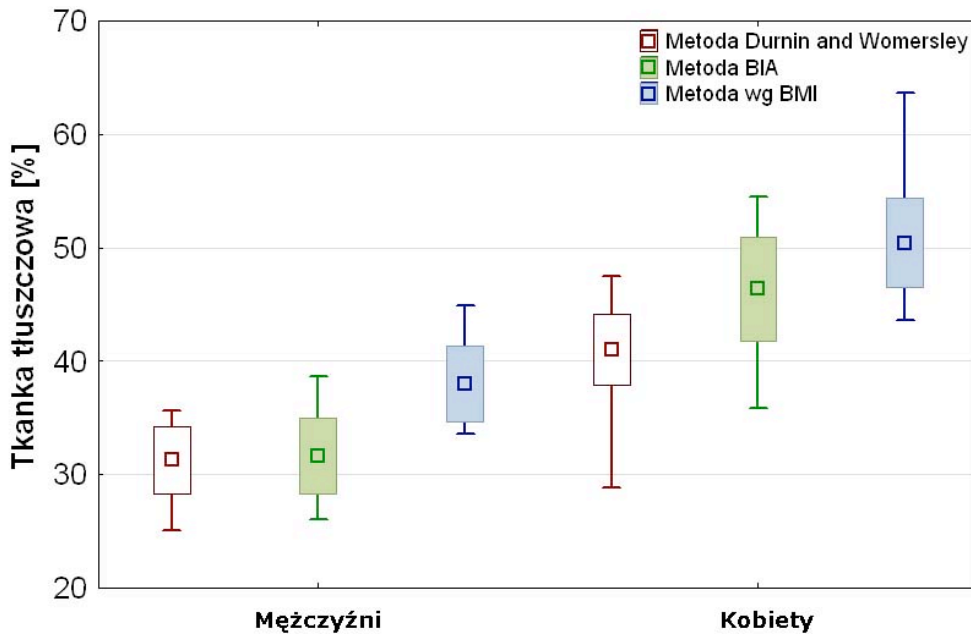
Tabela VII. Skład ciała badanych z grupy I i II mierzony metodą bioimpedancji elektrycznej.

Parametr	Grupa I	Grupa II	p _t
Zawartość tłuszczu [%]	43,5 {44,9} (7,3) 26,0-54,5	33,4 {36,1} (8,8) 18,2-47,0	**0,0001
Masa beztłuszczowa [%]	56,5 {55,1} (7,3) 45,5-74,0	66,6 {63,9} (8,8) 53,0-81,8	**0,0001
Zawartość wody [%]	45,1 {44,7} (4,8) 36,5-54,6	52,5 {51,1} (6,0) 44,6-67,3	*0,0001
Masa sucha [kg]	9,9 {9,0} (3,7) 3,9-19,0	10,1 {9,7} (4,1) 5,2-19,8	**1,0000

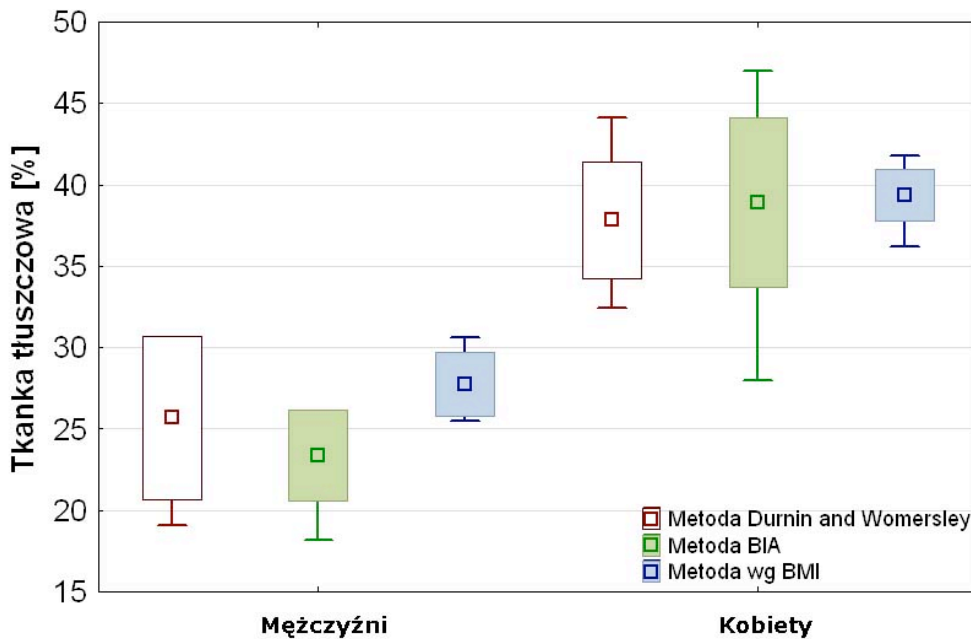
Zmienne opisano za pomocą: **wartości średniej**, {mediany}, (odchylenia standardowego), zakresu.

W tabeli podano wartość p_t różnic między grupami. Wykorzystano *test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych oraz **test Manna-Whitneya.

W badanych grupach stwierdzono istotnie statystycznie wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej u kobiet niż u mężczyzn (test Manna-Whitneya, $p=0,0001$ w grupie I, $p=0,001$ w grupie II). Zawartość tłuszczu mierzoną trzema metodami u chorych z grupy I z uwzględnieniem płci przedstawia Ryc. 3. Wyniki pomiarów u chorych z grupy II przedstawiono na Ryc. 4.



Rycina 3. Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej mierzonej trzema metodami u badanych kobiet i mężczyzn z grupy I.



Rycina 4. Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej mierzonej trzema metodami u badanych kobiet i mężczyzn z grupy II.

Ponadto w grupie I stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zawartości tkanki tłuszczowej uzyskaną z trzech metod pomiaru (Tab. VIII).

Tabela VIII. Różnice w procentowej zawartości tłuszczu mierzonej trzema metodami w grupie I i II.

Zmienne	p _t	
	Grupa I	Grupa II
Metoda Durnin'a i Womersley'a vs zawartość tłuszczu według BIA vs zawartość tłuszczu według BMI	0,0001	0,3902
Metoda Durnin'a i Womersley'a vs zawartość tłuszczu według BIA	P<0,01	-
Metoda Durnin'a i Womersley'a vs zawartość tłuszczu według BMI	P<0,001	-
Zawartość tłuszczu według BIA vs zawartość tłuszczu według BMI	P<0,001	-

Wykorzystano test Friedmana dla zmiennych powiązanych oraz test post-hoc.

Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej w obu grupach przedstawia Tab. IX.

Tabela IX. Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej mierzonej trzema metodami u badanych z grupy I i II.

Parametr	Grupa I	Grupa II
Procentowa zawartość tłuszczu według BMI	47,9 {48,5} (6,3) 33,6-63,6	35,3 {38,9} (5,9) 25,5-41,8
Procentowa zawartość tłuszczu według Durnin'a i Womersley'a	39,1 {40,4} (4,9) 25,1-47,5	33,5 {35,7} (7,2) 19,1-44,1
Procentowa zawartość tłuszczu według BIA	43,5 {44,9} (7,3) 26,0-54,5	33,4 {36,1} (8,8) 18,2-47,0

Zmienne opisano jako **średnia**, {mediana}, (odchylenie standardowe), zakres.

4.3 Parametry oceny klinicznej według KSS

W części pierwszej formularza KSS chorzy z grupy I uzyskali średnio 64 punkty (zakres 20 do 90). Badani w grupie II uzyskali średnio 62 punkty (zakres 5 do 100). W części funkcjonalnej badania chorzy z otyłością uzyskali średnio 55 punktów (zakres 5 do 100), natomiast badani z prawidłową masą ciała uzyskali średnio 64 punkty (zakres 10 do 90). Pomędzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów oceny części klinicznej formularza KSS. W części funkcjonalnej badani różnili się jedynie parametrem oceniającym używanie pomocy (kule, laska, balkonik) podczas poruszania się (Tab.X).

Tabela X. Różnice w zmiennych oceny klinicznej między chorymi z grupy badanej a grupy porównawczej.

Zmienna	p _t
Ból	**0,7369
Zakres ruchu	**0,9841
Stabilność A/P	**0,6041
Stabilność M/L	**0,0774
Przykurcz zgięciowy	**0,6252
Deficyt czynnego wyprostu	**0,8171
Oś kończyny	**0,1977
Chodzenie	**0,0861
Chodzenie po schodach	**0,1128
Używane pomoce	**0,0364
Suma części I	**0,9635
Suma części II	**0,0526
Suma części I i II	**0,0946

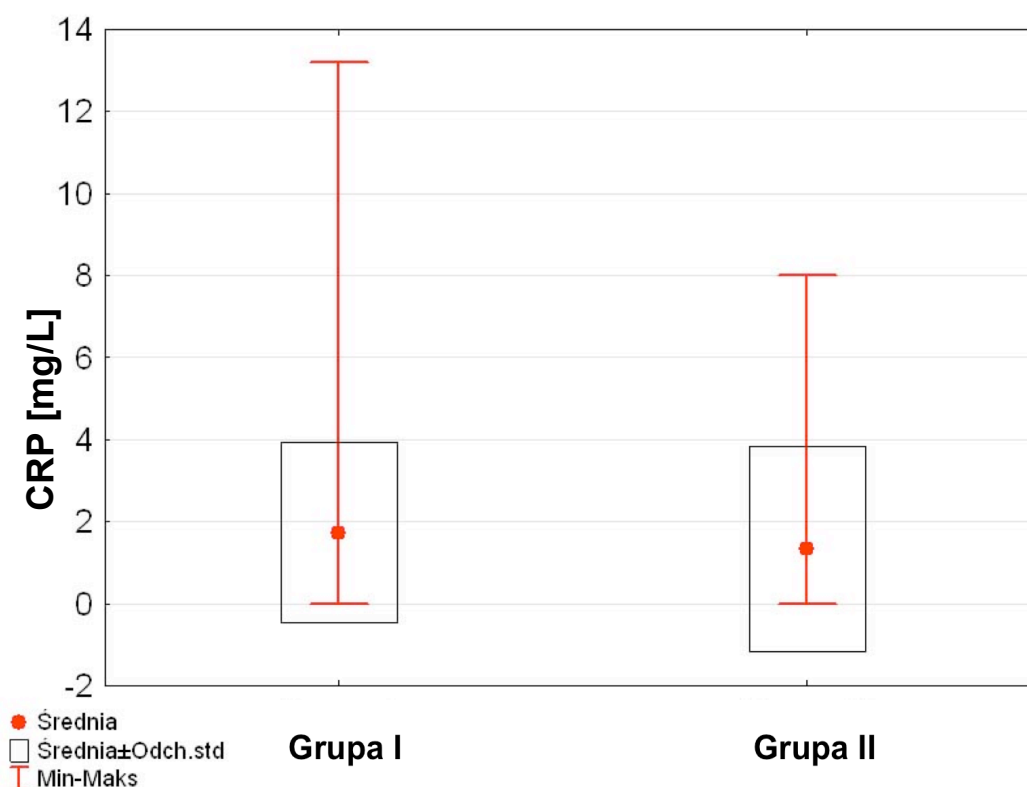
Wykorzystano **test Manna-Whitneya.

4.4 Wyniki oceny radiologicznej

W ocenie radiologicznej stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego według skali Kellgrena-Lawrence'a badani z grupy I uzyskiwali wynik w zakresie od 2 do 4 (mediana 4). W grupie II chorzy uzyskali wyniki w zakresie od 1 do 4 (mediana 3). Pomiędzy grupami nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie.

4.5 Parametry biochemiczne

Średnie stężenie CRP w osoczu chorych z otyłością wynosiło $1,7\text{mg/L} \pm 2,2\text{mg/L}$. U chorych z prawidłową masą ciała stężenie to wynosiło $1,3\text{mg/L} \pm 2,5\text{mg/L}$. Pomiędzy grupami stwierdzono istotną statystycznie różnicę (test Manna-Whitneya, $p=0,0335$). Porównanie stężenia CRP w osoczu badanych z grupy I i II przedstawia Ryc. 5.

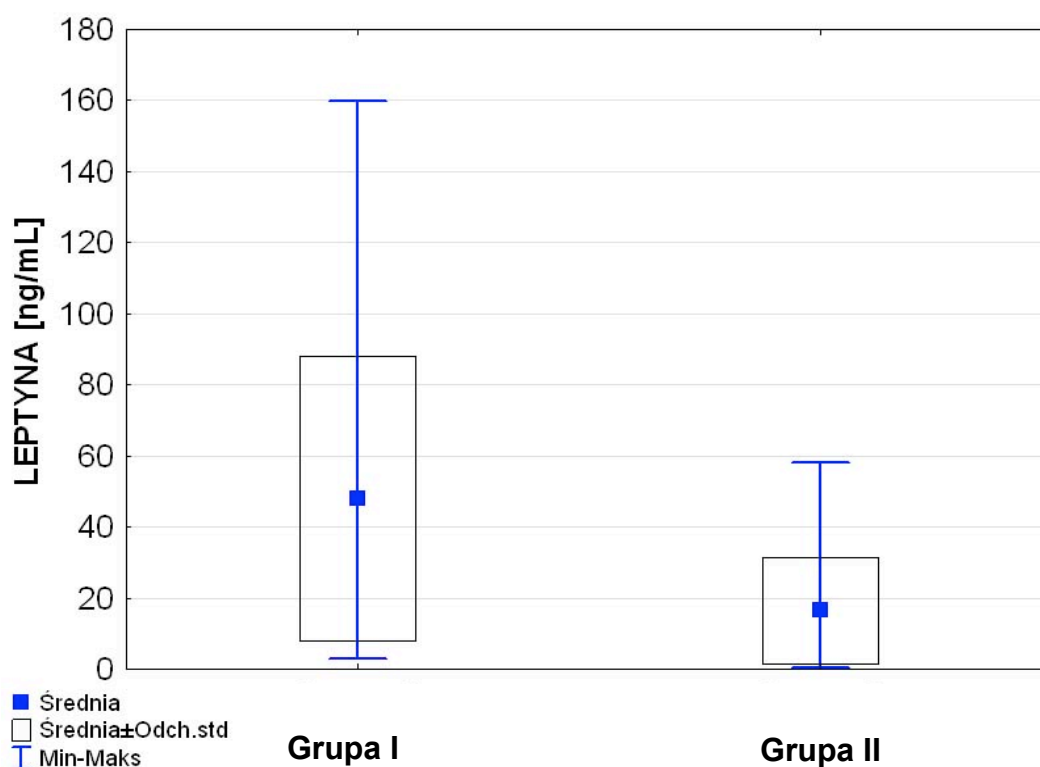


Rycina 5. Stężenie białka C-reaktywnego w osoczu krwi chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II).

4.6 Stężenia badanych adipocytokin w osoczu

4.6.1 Stężenie leptyny w osoczu

U chorych z otyłością średnie stężenie leptyny w osoczu wynosiło $47,99\text{ng/mL} \pm 40,18\text{ng/mL}$ i było kilkakrotnie wyższe niż u chorych z prawidłową masą ciała ($16,49\text{ng/mL} \pm 14,9\text{ng/mL}$) (Ryc. 6). Różnica między grupami była istotna statystycznie (test Manna-Whitneya, $p=0,0011$). W obu grupach stwierdzono także istotną statystycznie różnicę w stężeniu leptyny w osoczu pomiędzy kobietami i mężczyznami (w grupie I – test Manna-Whitneya, $p=0,0080$, w grupie II – test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, $p=0,0051$). Stężenie leptyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych przedstawiono w Tab. XI.



Rycina 6. Stężenie leptyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II).

Tabela XI. Stężenie leptyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych.

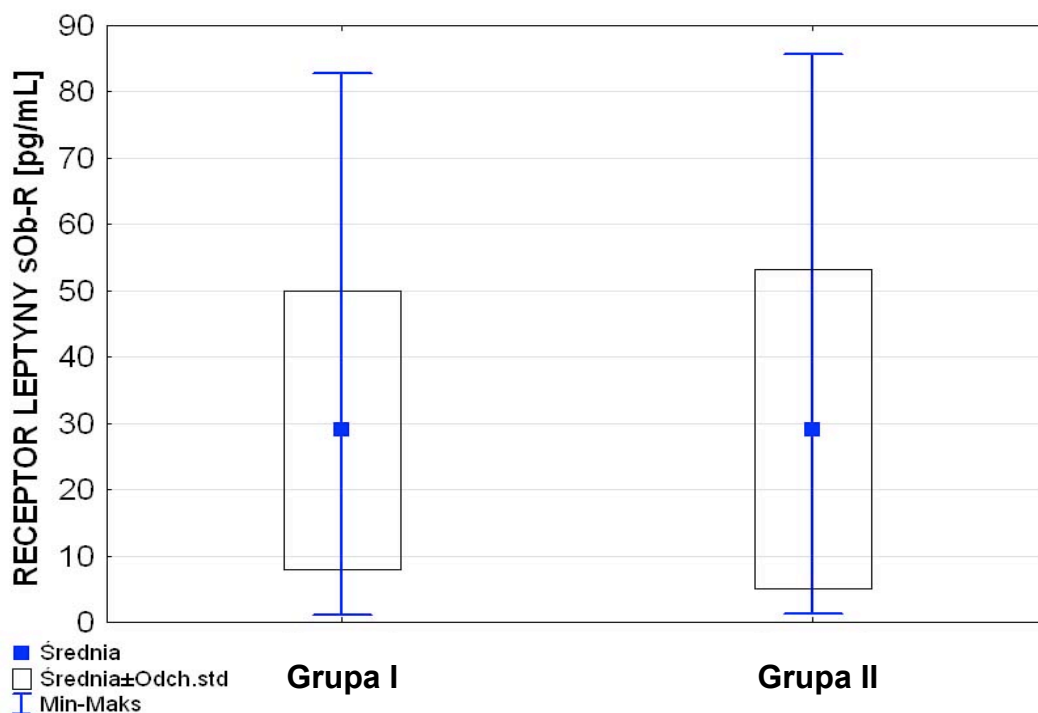
Leptyna [ng/mL]	Grupa I			Grupa II		
	Razem n=56	Kobiety n=45	Mężczyźni n=11	Razem n=17	Kobiety n=11	Mężczyźni n=6
	47,99	55,15	18,71	16,49	23,38	3,86
	{35,18}	{52,83}	{17,43}	{14,7}	{21,53}	{2,75}
	(40,18)	(41,60)	(9,45)	(14,9)	(14,14)	(3,88)
	2,93-	2,93-	7,83-	0,43-	4,83-	0,43-
	159,93	159,93	40,33	58,13	58,13	10,93

Zmienne opisano na podstawie: wartości **średniej**, {mediany}, (odchylenia standardowego), zakresu.

4.6.2 Stężenie receptora leptyny (sOb-R) w osoczu

Średnie (\pm SD) stężenie rozpuszczalnej formy receptora leptyny w osoczu chorych z BMI \geq 30 wynosiło 28,99pg/mL \pm 21,02pg/mL, u chorych z BMI<25 wynosiło 29,13pg/mL \pm 24,08pg/mL. Stężenie sOb-R było prawie dwukrotnie wyższe u otyłych kobiet (30,36pg/mL \pm 22,08pg/mL) niż u kobiet z prawidłową masą ciała (18,60pg/mL \pm 14,85pg/mL). U otyłych mężczyzn stężenie receptora było ponad dwukrotnie niższe (23,36pg/mL \pm 15,53pg/mL) niż u mężczyzn z prawidłową masą ciała (48,42pg/mL \pm 26,90pg/mL). W grupie I różnica w stężeniu receptora między kobietami i mężczyznami nie była istotna statystycznie. W grupie II różnica ta była istotna statystycznie (test t-Studenta z osobną estymacją wariancji, p=0,0416). Pomiedzy obiema grupami nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie. Porównanie stężenia sOb-R w obu grupach przedstawia Ryc. 7.

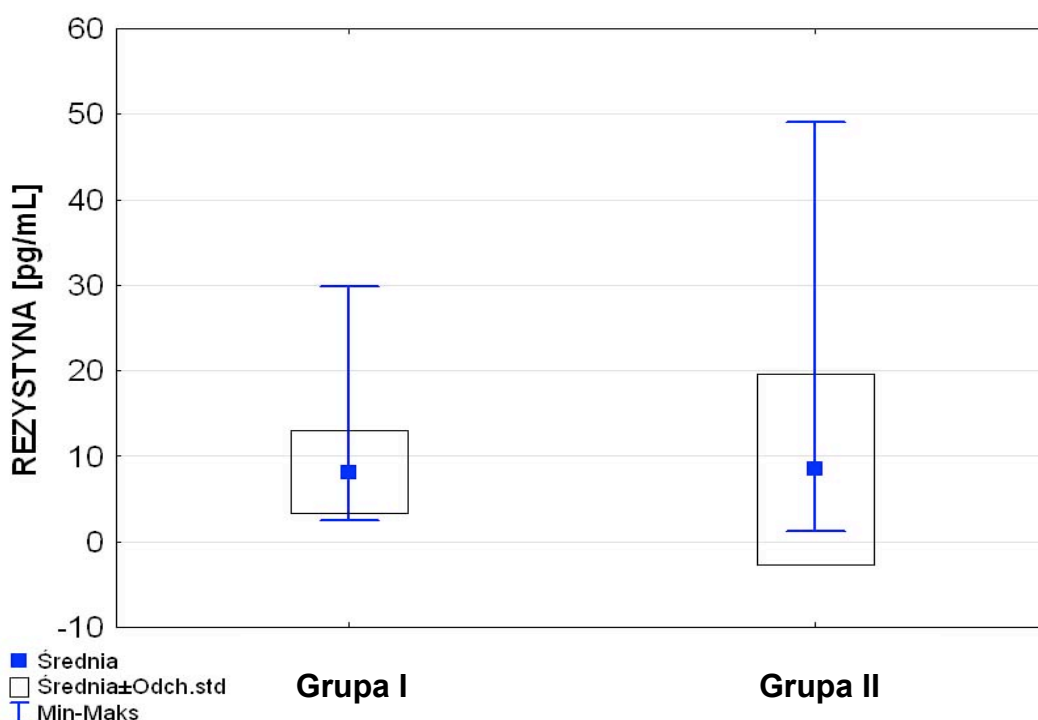
W obu grupach nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a receptorem leptyny (r=0,01, p_t=0,9423 w grupie badanej; r=-0,44, p_t=0,0724 w grupie porównawczej).



Rycina 7. Stężenie receptora leptyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II).

4.6.3 Stężenie rezystyny w osoczu

W grupie I średnie stężenie rezystyny w osoczu wynosiło $8,16\text{pg/mL} \pm 4,89\text{pg/mL}$, w grupie II $8,47\text{pg/mL} \pm 11,16\text{pg/mL}$ (Ryc. 8). Różnica w stężeniu rezystyny w osoczu pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Nie stwierdzono także różnicy istotnej statystycznie między kobietami i mężczyznami w obu grupach. Stężenie rezystyny w osoczu w obu grupach z uwzględnieniem płci przedstawiono w Tab. XII.



Rycina 8. Stężenie rezystyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II).

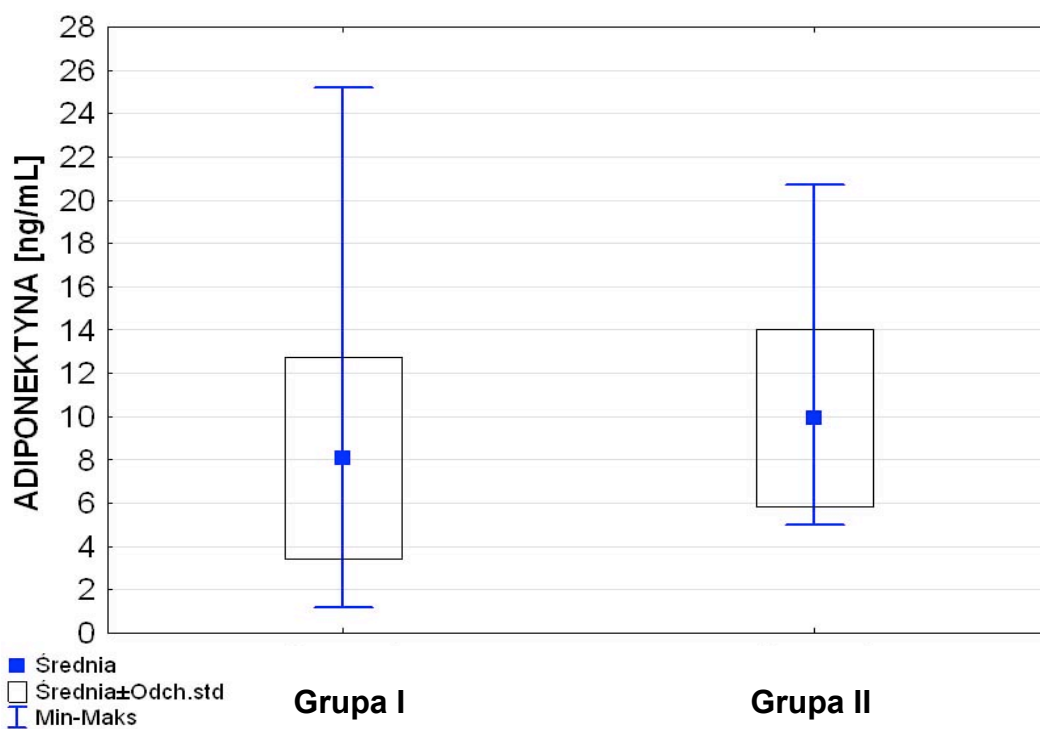
Tabela XII. Stężenie rezystyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych.

	Grupa I			Grupa II		
	Razem n=56	Kobiety n=45	Mężczyźni n=11	Razem n=17	Kobiety n=11	Mężczyźni n=6
Rezystyna [pg/mL]	8,16	8,31	7,54	8,47	6,89	11,35
	{7,05}	{7,49}	{5,52}	{5,41}	{5,41}	{4,44}
	(4,89)	(4,88)	(5,11)	(11,16)	(4,46)	(18,53)
	2,51-	2,51-	2,64-	1,20-	1,42-	1,20-
	29,81	29,81	19,50	49,01	17,47	49,01

Zmienne opisano na podstawie: wartości **średniej**, {mediany}, (odchylenia standardowego), zakresu.

4.6.4 Stężenie adiponektyny w osoczu

Średnie stężenie adiponektyny w osoczu w grupie chorych z otyłością wynosiło 8,08ng/mL±4,66ng/mL. W grupie II średnie stężenie wynosiło 9,93ng/mL±4,07ng/mL (Ryc. 9). Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Stwierdzono natomiast istotną różnicę pomiędzy kobietami i mężczyznami w grupie I (test Manna-Whitneya, p=0,0311). W grupie II różnica ta nie była istotna statystycznie. Stężenie adiponektyny w osoczu w obu grupach z uwzględnieniem płci przedstawia Tab. XIII.



Rycina 9. Stężenie adiponektyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II).

Tabela XIII. Stężenie adiponektyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych.

	Grupa I			Grupa II		
	Razem n=56	Kobiety n=45	Mężczyźni n=11	Razem n=17	Kobiety n=11	Mężczyźni n=6
Adiponektyna [ng/mL]	8,08	8,70	5,54	9,93	10,97	8,03
	{7,62}	{8,15}	{4,67}	{9,31}	{9,79}	{7,14}
	(4,66)	(4,81)	(2,95)	(4,07)	(4,23)	(3,26)
	1,16- 25,20	1,16- 25,20	1,65- 12,70	4,98- 20,70	7,23- 20,70	4,98- 13,66

Zmienne opisano na podstawie: **średniej**, {mediany}, (odchylenia standardowego), zakresu.

4.7 Korelacje stężeń badanych adipocytokin z wybranymi parametrami

4.7.1 Korelacje stężeń adipocytokin z parametrami oceny antropometrycznej

W grupie otyłych chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego zaobserwowano dodatnie korelacje pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a BMI ($r=0,27$, $p=0,0414$). U chorych z prawidłową masą ciała nie stwierdzono podobnej korelacji. W obu grupach stwierdzono wysokie, dodatnie istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a sumą grubości fałdów skórno-tłuszczowych, procentową zawartością tkanki tłuszczowej obliczaną z grubości fałdów oraz obliczaną z BMI. Stężenie leptyny było dodatnio skorelowane z procentową zawartością tkanki tłuszczowej mierzoną także metodą BIA tylko w grupie I (Tab. XIV).

Tabela XIV. Korelacje stężenia leptyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi.

Leptyna				
Parametr	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p _t	r	p _t
BMI [kg/m ²]	0,27	<i>0,0414</i>	0,27	0,2967
WHR	-0,12	0,3556	-0,47	0,0529
Suma grubości siedmiu fałdów skórno-tłuszczowych	0,41	<i>0,0017</i>	0,57	<i>0,0175</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według Durnin'a i Womersley'a [%]	0,50	<i>0,0001</i>	0,79	<i>0,0002</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według BMI [%]	0,54	<i>0,0001</i>	0,56	<i>0,0186</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według BIA [%]	0,56	<i>0,0001</i>	0,47	0,0548

Stężenie receptora leptyny w grupie chorych z prawidłową masą ciała korelowało ujemnie z BMI ($r = -0,61$, $p = 0,0097$). W grupie II sOB-R ujemnie istotnie statystycznie korelował także z procentową zawartością tkanki tłuszczowej obliczoną ze współczynnika masy ciała ($r = -0,83$, $p = 0,0001$), a także uzyskaną z pomiaru metodą bioimpedancji elektrycznej ($r = -0,56$, $p = 0,0174$). W grupie I nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wymienionymi parametrami (Tab. XV).

Tabela XV. Korelacje stężenia receptora leptyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi.

Receptor leptyny (sOb-R)				
Parametr	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p_t	r	p_t
BMI [kg/m²]	-0,11	0,4401	-0,61	<i>0,0097</i>
WHR	-0,27	<i>0,0416</i>	0,13	0,6146
Suma grubości siedmiu fałdów skórno-tłuszczowych	0,09	0,4831	-0,21	0,4192
Zawartość tkanki tłuszczowej według Durnin'a i Womersley'a [%]	-0,09	0,4993	-0,33	0,2029
Zawartość tkanki tłuszczowej według BMI [%]	-0,03	0,8046	-0,83	<i>0,0001</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według BIA [%]	-0,08	0,5702	-0,56	<i>0,0174</i>

W grupie I obserwowano słabą dodatnią istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem rezystyny w osoczu a zawartością tkanki tłuszczowej obliczonej z BMI ($r = 0,29$, $p = 0,0342$). W obu grupach nie zaobserwowano natomiast korelacji stężenia rezystyny z pozostałymi parametrami oceny antropometrycznej (Tab. XVI).

Tabela XVI. Korelacje stężenia rezystyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi.

Rezystyna				
Parametr	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p _t	r	p _t
BMI [kg/m ²]	0,24	0,0773	-0,07	0,7681
WHR	-0,01	0,8841	0,08	0,7496
Suma grubości siedmiu fałdów skórno-tłuszczowych	0,11	0,4054	-0,24	0,3527
Zawartość tkanki tłuszczowej według Durnin'a i Womersley'a [%]	0,12	0,3829	-0,10	0,7113
Zawartość tkanki tłuszczowej według BMI [%]	0,29	0,0342	0,43	0,0826
Zawartość tkanki tłuszczowej według BIA [%]	0,19	0,1530	0,04	0,8922

Stężenie adiponektyny w osoczu chorych z otyłością korelowało ujemnie z wielkością współczynnika talia-biodra ($r = -0,38$, $p = 0,0031$). W grupie II stwierdzono dodatnie istotne statystycznie korelacje pomiędzy stężeniem adiponektyny a sumą grubości fałdów skórno-tłuszczowych ($r = 0,57$, $p = 0,0166$) oraz obliczoną według nich procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($r = 0,52$, $p = 0,0313$). Pozostałe korelacje stężenia adiponektyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi przedstawiono w Tab. XVII.

Tabela XVII. Korelacje stężenia adiponektyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi.

Adiponektyna				
Parametr	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p _t	r	p _t
BMI [kg/m ²]	-0,07	0,5945	-0,06	0,8114
WHR	-0,38	<i>0,0031</i>	-0,54	0,0245
Suma grubości siedmiu fałdów skórno-tłuszczowych	0,03	0,8471	0,57	<i>0,0166</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według Durnin'a i Womersley'a [%]	-0,04	0,7584	0,52	<i>0,0313</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według BMI [%]	0,08	0,5662	0,16	0,5348
Zawartość tkanki tłuszczowej według BIA [%]	0,16	0,2288	0,24	0,3527

4.7.2 Korelacje stężeń adipocytokin ze stężeniem białka C-reaktywnego w osoczu krwi badanych

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem leptyny, receptora leptyny, rezystyny i adiponektyny a stężeniem CRP w osoczu chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego. Wyniki analizy prezentuje Tab. XVIII.

Tabela XVIII. Korelacje stężenia leptyny, receptora leptyny, rezystyny i adiponektyny ze stężeniem białka C-reaktywnego w osoczu krwi badanych.

	CRP			
	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p _t	r	p _t
Leptyna [ng/mL]	-0,08	0,5362	0,34	0,1829
Receptor leptyny [pg/mL]	-0,07	0,5879	-0,04	0,8841
Rezystyna [pg/mL]	0,15	0,2579	0,05	0,8350
Adiponektyna [ng/mL]	-0,16	0,2392	-0,02	0,9434

4.7.3 Korelacje stężeń adipocytokin ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym klinicznie

Stwierdzono ujemną istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem rezystyny w osoczu a oceną kliniczną chorych z grupy I ($r = -0,41$, $p = 0,0019$). W grupie chorych z prawidłową masą ciała nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem adipocytokin a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych. Korelacje adipocytokin z oceną kliniczną chorych z obu grup przedstawia Tab. XIX.

Tabela XIX. Korelacje stężenia leptyny, rezystyny i adiponektyny z oceną kliniczną według Knee Society Score.

Stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych według skali Knee Society Score				
	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p_t	r	p_t
Leptyna [ng/mL]	-0,02	0,8994	-0,07	0,7841
Rezystyna [pg/mL]	-0,41	<i>0,0019</i>	-0,33	0,1957
Adiponektyna [ng/mL]	0,09	0,5039	-0,09	0,7183

4.7.4 Korelacje stężeń adipocytokin ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie

W grupie I nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem badanych adipocytokin a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianych radiologicznie (Tab. XX). W grupie II obserwowano wysoką dodatnią istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu krwi a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianych radiologicznie ($r=0,63$, $p=0,0062$).

Tabela XX. Korelacje stężenia leptyny, rezystyny i adiponektyny ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie.

Stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych według skali Kellgrena-Lawrence'a				
	Grupa I n=56		Grupa II n=17	
	r	p_t	r	p_t
Leptyna [ng/mL]	-0,12	0,3893	0,63	<i>0,0062</i>
Rezystyna [pg/mL]	0,10	0,4530	0,31	0,2231
Adiponektyna [ng/mL]	-0,17	0,2017	0,19	0,4499

4.7.5 Korelacje zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie i klinicznie

W badanych grupach stwierdzono dodatnią istotną statystycznie korelację pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej obliczanej z BMI a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianych na podstawie obrazu radiologicznego (Tab. XXI i XXII). Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie badanych a oceną kliniczną chorych.

Tabela XXI. Korelacje zawartości tkanki tłuszczowej ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym klinicznie według KSS i radiologicznie według skali Kellgrena-Lawrence'a w grupie badanej.

Grupa I								
	KSS część I		KSS część II		KSS Suma		skala Kellgrena-Lawrence'a	
	r	p _t	r	p _t	r	p _t	r	p _t
Zawartość tkanki tłuszczowej według Durnin'a i Womersley'a [%]	-0,01	0,9238	-0,24	0,0803	-0,17	0,1943	0,22	0,1029
Zawartość tkanki tłuszczowej według BMI [%]	-0,05	0,6995	-0,12	0,3643	-0,12	0,3829	0,29	0,0289
Zawartość tkanki tłuszczowej według BIA [%]	-0,01	0,9362	-0,15	0,2648	-0,11	0,4053	0,24	0,0679

Tabela XXII. Korelacje zawartości tkanki tłuszczowej ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym klinicznie według KSS i radiologicznie według skali Kellgrena-Lawrence'a w grupie porównawczej.

Grupa II								
	KSS część I		KSS część II		KSS Suma		skala Kellgrena-Lawrence'a	
	r	p _t	r	p _t	r	p _t	r	p _t
Zawartość tkanki tłuszczowej według Durnin'a i Womersley'a [%]	-0,06	0,8257	0,09	0,7109	-0,06	0,815	0,43	0,0803
Zawartość tkanki tłuszczowej według BMI [%]	-0,08	0,7606	-0,33	0,1862	-0,33	0,1954	0,53	<i>0,0283</i>
Zawartość tkanki tłuszczowej według BIA [%]	-0,11	0,6607	-0,13	0,6025	-0,17	0,5249	0,15	0,5655

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Idiopatyczna choroba zwyrodnieniowa stawów stanowi istotny problem kliniczny w rozwiniętych, starzejących się społeczeństwach. Nieznana etiologia choroby oraz szereg czynników ryzyka mogących wpływać na pojawienie się i rozwój zmian zwyrodnieniowych czynią tę jednostkę chorobową przedmiotem licznych badań. Przedmiotem niniejszej pracy była analiza stężenia adipocytokin w osoczu chorych z pierwotną idiopatyczną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. U podłoża pracy legła hipoteza, iż u osób z otyłością białka te jako czynniki działające prozapalnie mogą stanowić istotny komponent w przebiegu OA. Wykazanie roli adipocytokin w przebiegu OA może stanowić podwaliny do wyróżnienia nowej kategorii choroby zwyrodnieniowej – metabolicznej choroby zwyrodnieniowej stawów [166,167].

W niniejszej pracy analizowano stężenie trzech adipocytokin: leptyny, rezystyny i adiponektyny u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego. Badani rekrutowani byli spośród chorych zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego – artroskopii stawu kolanowego lub całkowitej endoprotezoplastyki stawu, tak aby można było przeprowadzić analizę chorych w początkowym stadium choroby oraz z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi. Wadą zastosowanego w pracy konsekwentnego doboru chorych jest wyraźna dysproporcja pomiędzy liczbą otyłych chorych a chorych z prawidłową masą ciała. W obu grupach wystąpiła także różnica w liczebności kobiet i mężczyzn. Dysproporcje te potwierdzają także liczne badania epidemiologiczne choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, wskazujące na częstsze występowanie OA u osób otyłych oraz u kobiet [53,168].

W przedstawionej pracy wszyscy badani należeli do białej rasy kaukaskiej, co wyeliminowało zmienność w zawartości i dystrybucji tkanki tłuszczowej podczas wykonywania pomiarów antropometrycznych. Krew do oznaczeń pobierano rano, na czczo, po upływie co najmniej 8 godzin od ostatniego posiłku, tak aby zapewnić porównywalne warunki oraz zminimalizować wpływ pobieranych leków na stężenie badanych adipocytokin. Wyłączono również chorych leczonych egzogenną insuliną, aby wyeliminować jej wpływ na badane cytokiny. Jednakże ze względów medycznych nie udało się wykluczyć wpływu leków stosowanych przewlekłe, w leczeniu m.in.

nadciśnienia tętniczego, które mogły mieć potencjalny wpływ na wydzielanie badanych cytokin.

W licznych badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wskazywano na udział tkanki tłuszczowej, diety wysokotłuszczowej oraz otyłości w indukcji zmian zwyrodnieniowych stawów [169-172]. W celu określenia zawartości tkanki tłuszczowej u badanych chorych w pracy posłużono się kilkoma metodami pomiaru. Jako najprostszą metodę wybrano obliczenie procentowej zawartości tłuszczu na podstawie wielkości wskaźnika masy ciała (BMI). Sama wartość wskaźnika masy ciała określa łącznie zawartość masy tłuszczowej jak i beztłuszczowej, stąd konieczność wykorzystania równania zaproponowanego przez Deurenberga w 1991 [157]. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej obliczana tą metodą była najwyższa w obu grupach, w porównaniu do pozostałych dwóch metod pomiaru. Grupę otyłych chorych charakteryzowała średnio o 12,6% wyższa zawartość tkanki tłuszczowej niż badanych z prawidłową masą ciała. Chociaż autor równania wskazał na dobrą powtarzalność wyników w różnych grupach wiekowych, wskazał także na zawyżanie wyników pomiaru u osób z otyłością, w szczególności z $BMI \geq 33 \text{ kg/m}^2$ [157].

Kolejną metodą wyznaczania zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie był pomiar grubości fałdów skórno-tłuszczowych i obliczanie procentowej zawartości tłuszczu równaniem Durnin'a i Womersley'a. Pomiar grubości fałdów skórno-tłuszczowych jest metodą preferowaną w praktyce klinicznej, ze względu na powtarzalność wyników, łatwość wykonania i niski koszt badania [173]. W badanych grupach obserwowano najniższe wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej obliczanej tą metodą. Średnia różnica pomiędzy grupami badanymi wynosiła 5,6%. Według Petersona i wsp. [174] równanie Durnin'a i Womersley'a podaje zaniżone wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, ponieważ opiera się na założeniu, iż poziom nawodnienia organizmu i gęstość tkanki kostnej są wartościami stałymi. Jednak liczne badania wykazały, że wartości te różnią się w zależności od wieku, płci i rasy badanych [175,176]. W badaniach Davidsona i wsp. [177] wykonanych w czterech grupach etnicznych wykazano, iż metoda ta specyficzna jest tylko do określania składu ciała u rasy kaukaskiej. U pozostałych grup etnicznych obserwowano znacznie zawyżone wyniki zawartości tkanki tłuszczowej [177]. Ponadto posługując się metodą pomiaru grubości fałdów skórno-tłuszczowych istotne jest dokładne określenie

punktów antropometrycznych, gdyż 1 cm przesunięcia od wskazanego punktu znacznie wpływa na wynik pomiaru, szczególnie podczas pomiaru fałdów nad mięśniami dwugłowym ramienia, mięśniami trójgłowym ramienia oraz fałdu brzuszno-biodrowego [178]. W badaniach własnych pomiędzy grupami stwierdzono istotne statystycznie różnice w grubości wszystkich fałdów skórno-tłuszczowych, z wyjątkiem fałdu łydkowego. Wynik ten świadczy o większej zawartości podskórnej tkanki tłuszczowej u osób z otyłością.

Najbardziej zaawansowaną metodą określania składu ciała, jaką posłużono się w pracy była analiza bioimpedancji elektrycznej (BIA). Pomiar metodą BIA są bardziej dokładne niż pomiar grubości fałdów skórno-tłuszczowych, a powtarzalność wyników wynosi 99% [179,180]. Metoda czteroelektrodowa BIA zastosowana w pracy dostarczyła informacji takich jak: zawartość tłuszczu, zawartość masy beztłuszczowej oraz zawartość wody w organizmie. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie w obu badanych grupach mieściła się pomiędzy wartościami otrzymanymi z obliczeń według BMI i grubości fałdów skórno-tłuszczowych. U osób z otyłością średnia zawartość tkanki tłuszczowej była o 10,1% wyższa niż u badanych z BMI < 25 kg/m². Ponadto, chorzy z otyłością charakteryzowali się średnio o 10,1% niższą zawartością masy beztłuszczowej oraz o średnio 7,4% niższą zawartością wody w organizmie. Ertürk i wsp. [181] zaobserwowali u badanych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego niższą zawartość masy beztłuszczowej oraz niższą zawartość wody w organizmie niż u osób zdrowych. Spadek masy beztłuszczowej, której główną komponentą jest masa mięśniowa, u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów może wynikać z obniżenia aktywności fizycznej chorych spowodowanej, związanymi z ruchem dolegliwościami bólowymi oraz niedoborami żywieniowymi [182-184]. W literaturze podaje się, iż spadek masy mięśniowej u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego dotyczy głównie mięśnia czworogłowego uda [185-186]. Ponadto w badaniach Aguirre i wsp. [187] zaobserwowano, iż większa zawartość masy tłuszczowej i zmniejszenie zawartości masy beztłuszczowej są dodatnio skorelowane z obniżeniem gęstości tkanki kostnej u badanych chorych z otyłością. Autorzy wnioskowali, iż nadmierna masa ciała i wysoka zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie w wieku dziecięcym może przyczyniać się do wystąpienia osteoporozy w wieku dojrzałym.

W przedstawianej pracy obserwowano w obu grupach istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy radiologicznym stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych a procentową zawartością tkanki tłuszczowej obliczaną ze wskaźnika masy ciała. Podobne wyniki uzyskał Visser i wsp. [188], którzy analizując grupę 1142 chorych stwierdzili wysoką dodatnią korelację pomiędzy masą tkanki tłuszczowej i jej procentową zawartością w organizmie a zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego w ocenie radiologicznej (MRI). Natomiast Ertürk i wsp. [181] w badaniach składu ciała chorych z gonartrozą nie stwierdzili różnic pomiędzy chorymi po uwzględnieniu stopnia radiologicznego zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianego w skali Kellgrena-Lawrence'a.

W wynikach własnych nie stwierdzono korelacji pomiędzy oceną kliniczną chorych według skali KSS a zawartością tkanki tłuszczowej u badanych. W dostępnej literaturze brak jest danych mówiących o klinicznej ocenie chorych z gonartrozą w odniesieniu do masy ciała. Nieliczne prace wskazują na korelację pomiędzy nadmierną masą ciała a dolegliwościami bólowymi stawu kolanowego czy zwiększoną sztywnością stawu [189,190]. W przedstawionej pracy nie stwierdzono podobnej korelacji u chorych z prawidłową masą ciała i otyłością. Ponadto obie grupy nie różniły się też istotnie statystycznie pod względem pozostałych parametrów oceny klinicznej. Z kolei Richette i wsp. [191] wskazali, iż redukcja masy ciała wpływa na zmniejszenie objawów choroby, takich jak ból oraz przyczynia się do poprawy stanu funkcjonalnego chorych. Podobnie w badaniach Tody i wsp. [192] wykazano, iż zmniejszenie objawów choroby zwyrodnieniowej stawów następuje po redukcji zawartości tkanki tłuszczowej, lecz nie po redukcji całkowitej masy ciała. Badania pokazują, iż regularny wysiłek fizyczny i odpowiednio dobrane obciążenia powodują zmniejszenie objawów choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [193-195]. Według WHO zalecany poziom aktywności fizycznej dla osoby dorosłej to 150 minut ćwiczeń o umiarkowanej intensywności lub 75 minut ćwiczeń o dużej intensywności tygodniowo [196]. Natomiast jak wykazano, około 10% otyłych chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego nie wykazuje dodatkowej aktywności fizycznej trwającej dłużej niż 10 minut w ciągu tygodnia [197].

Zawartość tkanki tłuszczowej u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego może wpływać także na przebieg choroby i nasilenie procesów zapalnych

[198]. U chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi wskazuje się na wyższe stężenie w osoczu białka C-reaktywnego, markera subklinicznego stanu zapalnego [199,200].

Oceniając w przedstawianej pracy stężenie CRP w osoczu, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą chorych z otyłością i z prawidłową masą ciała. Jednakże średnie stężenia w obu grupach mieściły się poniżej wartości 3mg/L. Beavers i wsp. [201] obserwowali obniżenie stężenia cytokin zapalnych (CRP, IL-6) w osoczu otyłych chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego, u których nastąpiło obniżenie masy ciała o 5%, do „pożądanego” poziomu <3mg/L dla CRP i <2,5pg/L dla IL-6. W analizowanych grupach (dieta i ćwiczenia, tylko dieta), niezależnie od zmniejszenia całkowitej masy ciała obserwowano istotną statystycznie korelację pomiędzy redukcją tkanki tłuszczowej trzewnej (ocenianej metodą DXA i CT) a obniżeniem stężenia cytokin zapalnych.

Chociaż białko C-reaktywne nie jest specyficznym markerem dla choroby zwyrodnieniowej stawów, w licznych badaniach wskazywano na dodatnią korelację CRP ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianych radiologicznie, klinicznie oraz z nasileniem dolegliwości bólowych [202-205]. W przedstawionej pracy nie wykazano związku pomiędzy stężeniem tego białka a ocenianym radiologicznie stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych. Również metaanaliza przeprowadzona przez Jin'a i wsp. [206] nie wskazała związku stężenia CRP w osoczu ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych według skali Kellgrena-Lawrence'a. W badaniach Presle i wsp. [93] obserwowano natomiast, iż stężenie CRP oznaczane wysokoczułym testem (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP) w osoczu dodatnio koreluje ze stężeniem IL-6 oznaczanej w płynie stawowym oraz z cechami zapalenia błony maziowej stawu kolanowego. Ostatnie badania pokazują także, iż podwyższone stężenie CRP (>3mg/L) u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego, związane jest z obniżeniem siły mięśniowej m. czworogłowego uda i m. dwugłowego uda [207]. W obserwacji dwuletniej w grupie z podwyższonym stężeniem CRP, w której zastosowano program rehabilitacji następował mniejszy wzrost siły mięśniowej niż u chorych z CRP <3mg/L [208]. Podobne obserwacje poczynił Wolfe [199] u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów rąk oraz Schiottz-Christensen i wsp. [209] i Beenakker i wsp. [210] u chorych

z RZS. Natomiast Jin i wsp. [206] obserwowali ujemną korelację pomiędzy stężeniem CRP a sprawnością funkcjonalną chorych z OA.

Analizując zebrany materiał własny nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem CRP w osoczu a stężeniem leptyny, rezystyny i adiponektyny. Biorąc pod uwagę prace innych autorów [200,203,211] wydaje się, iż bardziej odpowiednie byłoby zbadanie u chorych stężenia hsCRP, ponieważ standardowe oznaczenie CRP jest badaniem mniej dokładnym niż badanie „wysokoczułego” CRP. HsCRP pozwala na oznaczanie znacznie niższych stężeń białka niż tych wykrywanych tradycyjnym testem.

Leptyna jest ważnym czynnikiem biologicznym, który można określić mianem wskaźnika zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie [120,121] oraz markerem stanu zapalnego, gdyż zwiększa ona wydzielania cytokin prozapalnych takich jak interleukiny 1. i 6., TNF- α , a także aktywuje komórki NK, makrofagi i neutrofile [212,213].

W przedstawionej pracy obserwowano istotnie wyższe stężenia leptyny u chorych z otyłością w porównaniu do chorych z prawidłową masą ciała. Ponadto, w obu grupach, niezależnie od płci badanych, obserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny a BMI, sumą grubości fałdów skórno-tłuszczowych oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej u chorych z OA stawu kolanowego. Również Vueltenaho i wsp. [214] w grupie osób z OA stawu kolanowego obserwowali wyższe stężenie leptyny u chorych otyłych, w porównaniu do chorych z prawidłową masą ciała. Podobnie jak w przypadku innych jednostek chorobowych wysokie stężenia leptyny u otyłych osób z chorobą zwyrodnieniową stawów mogą wynikać z występowania tak zwanej „leptynooporności” tkanek [215,216]. W otyłości leptyna występuje głównie w formie wolnej, lecz jednocześnie nie spełnia swojej roli w obniżaniu łaknienia i zmniejszeniu podaży pokarmu, ponieważ tkanki przestają być wrażliwe na jej działanie. U osób szczupłych natomiast stwierdza się występowanie większych stężeń leptyny w postaci związanej z rozpuszczalną formą receptora (sOb-R).

Analizując zebrany materiał nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego u osób otyłych ocenianych klinicznie i radiologicznie. W grupie chorych z prawidłową masą ciała stężenie leptyny nie wykazywało także istotnej korelacji z zaawansowaniem

zmian zwyrodnieniowych ocenianych klinicznie. W grupie tej stwierdzono natomiast istotną statystycznie wysoką dodatnią korelację stężenia leptyny ze stopniem zaawansowania gonartrozy w ocenie radiologicznej. Ponieważ chorych z prawidłową masą ciała charakteryzował niższy stopień zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianych skalą Kellgrena-Lawrence'a (mediana 3), niż chorych otyłych (mediana 4) wskazuje to, iż stężenie leptyny może mieć znaczenie w ocenie chorych z mniej zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi niż w końcowym stadium choroby. Pallu i wsp. [217] zaobserwowali, iż u chorych z BMI >30 kg/m² następuje zmiana ekspresji genów w chrząstce stawowej, w której dochodzi do nadekspresji genów kodujących IGF-1, TIMP-2 oraz kolagen typu II z jednoczesną nadekspresją genu MMP-13. Poprzez ten mechanizm dochodzi do upośledzenia działania leptyny na chondrocyty u chorych otyłych, co zostało także wykazane na modelu zwierzęcym [218]. Iwamoto i wsp. [219] nie obserwowali natomiast związku pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu krwi a zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych ocenianych radiologicznie. Odmiennie obserwacje zanotował Berry i wsp. [98]. Badacze ci stwierdzili, iż stężenie leptyny w osoczu chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego było dodatnio skorelowane z progresją zmian na przestrzeni 5 lat. Ponadto w badaniach Ku i wsp. [96] stężenie leptyny korelowało także ze stopniem zaawansowania zmian w chrząstce stawowej. Badania dotyczące zmian zwyrodnieniowych stawów ręki także nie wykazały związku pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a zaawansowaniem choroby [94,220]. W badaniach Staikosa i wsp. [221] stwierdzono natomiast obniżenie stężenia leptyny w płynie stawowym chorych z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi, w porównaniu do osób w początkowym stadium choroby.

Liczne badania wykazują, że lokalne wydzielanie leptyny może mieć większe znaczenie w procesie degradacji struktur stawu niż jej działanie ogólnoustrojowe [95,222,223]. Simopoulou i wsp. [222] stwierdzili znacznie wyższe stężenie leptyny w płynie stawowym niż w osoczu chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego. Ponadto wykazano wyższe stężenie mRNA leptyny i sOb-R w chrząstce stawowej pobranej z miejsca o najbardziej zaawansowanych zmianach, w porównaniu do tkanki pobranej z miejsca o najmniej zaawansowanych zmianach. Stężenie mRNA było również większe u chorych z otyłością, niż z prawidłową masą ciała. Wyższe

stężenie leptyny w płynie stawowym w porównaniu do stężenia adipocytokiny w osoczu obserwowali także Presle i wsp. [93] oraz Łapaj [97]. Ponadto w badaniach Dumond i wsp. [95] oraz Gandhi'ego i wsp. [223] wykazano, iż stężenie leptyny w płynie stawowym jest dodatnio skorelowane z BMI badanych. Natomiast Lübbecke i wsp. [224] stwierdzili, iż stężenie leptyny w płynie stawowym jest wysoko istotnie statystycznie skorelowane z nasileniem dolegliwości bólowych stawu kolanowego.

W prezentowanej pracy stężenie receptora leptyny było porównywalne w obu grupach. Obserwowano natomiast istotny dymorfizm płciowy w obu grupach. Stężenie receptora było prawie dwukrotnie wyższe u otyłych kobiet oraz prawie dwukrotnie niższe u otyłych mężczyzn, w porównaniu do chorych z grupy porównawczej. Nie obserwowano korelacji stężenia sOb-R z BMI u chorych otyłych. W grupie chorych z prawidłową masą ciała stwierdzono wysoką ujemną korelację stężenia receptora leptyny z BMI oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Staikos i wsp. [221] także obserwowali ujemną korelację stężenia sOb-R z BMI badanych. Stwierdzili również niższe stężenie sOb-R w osoczu oraz płynie stawowym kobiet. Badania Presle i wsp. [93] nie wykazały natomiast korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a receptorem leptyny w osoczu krwi i w płynie stawowym. W badaniach Berry'ego i wsp. [98] stężenie sOb-R korelowało ze stopniem zniszczenia powierzchni stawowych stawu kolanowego ocenianym w obrazie MRI oraz markerem procesów anabolicznych tkanki chrzęstnej (PIIANP). Odmienne wyniki badań wskazują na różną reprezentację receptora leptyny w tkankach stawu oraz w osoczu krwi, co może utrudniać wnioskowanie o lokalnym działaniu leptyny na podstawie jej stężenia w osoczu krwi.

W dostępnej literaturze istnieją nieliczne prace mówiące o stężeniu rezystyny u osób z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Badacze wskazują na podwyższone stężenie tej adipocytokiny w chorobach zapalnych, takich jak RZS i toczeń układowy [140,225]. Istnieją natomiast nieliczne prace mówiące o związku rezystyny z masą ciała chorych i zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego.

W wynikach własnych stwierdzono słabą dodatnią korelację procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, wyliczonej z BMI ze stężeniem rezystyny w osoczu krwi chorych z otyłością. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji

pomiędzy stężeniem rezystyny a radiologicznym obrazem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych w stawie kolanowym. U chorych otyłych, stężenie rezystyny było ujemnie skorelowane z kliniczną oceną zaawansowania choroby. De Boer i wsp. [85] nie obserwowali korelacji pomiędzy BMI a stężeniem tej adipocytokiny w osoczu krwi, ani w płynie stawowym chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego. Stężenie rezystyny było natomiast dodatnio skorelowane z występowaniem cech zapalenia błony maziowej stawu kolanowego, lecz nie z markerami degradacji chrząstki stawowej [85]. Schaffer i wsp. [226] wykazali także dodatnią korelację stężenia rezystyny z OB i CRP badanych z chorobą zwyrodnieniową stawów. Nieliczne prace wskazują na związek stężenia rezystyny ze stopniem klinicznego zaawansowania zmian zwyrodnieniowych w obrębie stawów ręki [94,139,227].

Liczne badania wskazują, iż stężenie adiponektyny jest ujemnie skorelowane z zawartością tkanki tłuszczowej i jest istotnie niższe u osób otyłych. W przedstawionej pracy nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu adiponektyny pomiędzy grupą chorych otyłych a chorych z prawidłową masą ciała. Nie stwierdzono także istotnej różnicy w jej stężeniu pomiędzy kobietami i mężczyznami z obu grup. Podobnych obserwacji dokonał Owecki i wsp. [228], którzy wykazali iż w badanej populacji mieszkańców Wielkopolski stężenie adiponektyny w surowicy osób otyłych i osób z prawidłową masą ciała nie różni się. Istnieją jednakże prace wskazujące na niższe stężenia adiponektyny u osób otyłych w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała [229,230] oraz jej wyższe stężenia u kobiet w porównaniu do mężczyzn [152,227].

W prezentowanej pracy nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny w osoczu a zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego. W literaturze istnieją sprzeczne dane dotyczące związku adiponektyny z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. W badaniach Honsawek'a i Chayenapatkul [155] stężenie adiponektyny ujemnie korelowało ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych w skali Kellgrena-Lawrence'a. Natomiast Koskinen i wsp. [104] obserwowali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem adipocytokiny a zaawansowaniem OA w skali Ahlbäck'a. Również Filkova i wsp. [227] obserwowali wyższe stężenie adiponektyny u chorych z bardziej zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi. Ponadto Łapaj [97] zaobserwował korelację stężenia

adiponektyny w hodowli chondrocytów pobranych od chorych z OA stawu kolanowego ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianych radiologicznie. Autor wnioskował, iż wysokie wyższe stężenie adiponektyny w hodowli komórkowej może wynikać z jej wzmożonej produkcji przez komórki chrząstki stawowej objętej procesem chorobowym. Choe i wsp. [139] nie stwierdzili natomiast istotnej różnicy w stężeniu adiponektyny w osoczu pomiędzy chorymi z radiologicznymi cechami choroby zwyrodnieniowej stawów rąk i bez zmian radiologicznych.

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest zaburzeniem o wieloczynnikowej etiologii, dlatego też poszukiwanie i próby identyfikacji nowych czynników biorących udział w patogenezie choroby mogą przyczynić się do wprowadzenia działań profilaktycznych i zmiany sposobu leczenia. Otyłość jest jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, którego rola przejawia się między innymi poprzez działanie adipocytokin. Na podstawie przeprowadzonych badań nie można jednoznacznie wskazać, która z adipocytokin jest łącznikiem pomiędzy otyłością a chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Przeprowadzone badania miały charakter wstępny, dlatego też konieczne jest poszerzenie profilu badań i długotrwała obserwacja działania adipocytokin, u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego, w celu określenia ich roli w OA. Oprócz badania adipocytokin konieczne jest także zwrócenie uwagi na występowanie komponentów zespołu metabolicznego u chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi, gdyż obecnie wiadomo iż niektóre z nich (hiperglikemia) mogą brać bezpośredni udział w niszczeniu struktur stawu [231]. Badanie współwystępowania tych dwóch jednostek chorobowych jest ważne nie tylko ze względu na dynamikę przebiegu choroby zwyrodnieniowej ale także w kontekście potencjalnego ryzyka wystąpienia powikłań u otyłych chorych leczonych operacyjnie.

6. WNIOSKI

1. U chorych otyłych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego stwierdza się wyższe stężenie leptyny w osoczu krwi, nie ma natomiast różnicy w stężeniach rezystyny, adiponektyny i receptora leptyny w porównaniu do chorych z prawidłową masą ciała.
2. U chorych z prawidłową masą ciała stężenie leptyny w osoczu krwi dodatnio koreluje ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie.
3. U chorych otyłych nie ma związku pomiędzy stężeniem leptyny, rezystyny i adiponektyny a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym radiologicznie.
4. U chorych z prawidłową masą ciała stężenie adipocytokin nie ma związku z zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych ocenianym klinicznie, a u chorych z otyłością stężenie rezystyny jest ujemnie skorelowane z oceną kliniczną.
5. Nie ma zależności pomiędzy procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a oceną kliniczną chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego, istnieje natomiast dodatnia korelacja ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym radiologicznie.

7. STRESZCZENIE

Wprowadzenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów to zaburzenie dotyczące stawów maziowych, charakteryzujące się stopniowym niszczeniem powierzchni stawowych, sklerotyzacją kości podchrzęstnej, zapaleniem błony maziowej. Jest to choroba o wieloczynnikowej etiologii, a jednym z istotnych czynników ryzyka jej rozwoju jest otyłość. Jednakże dokładny mechanizm łączący nadmierną masę ciała z wystąpieniem zmian zwyrodnieniowych nie został jeszcze poznany. W tym zakresie wskazuje się na udział adipocytokin wydzielanych przez komórki białej tkanki tłuszczowej, które działając jak cytokiny prozapalne, mogą przyczyniać się do wystąpienia choroby poprzez utrzymywanie tzw. subklinicznego stanu zapalnego w organizmie.

Cel pracy

Celem pracy było zbadanie stężenia leptyny, rezystyny i adiponektyny w osoczu krwi chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi stawu kolanowego oraz ocena czy istnieją zależności pomiędzy stężeniem badanych adipocytokin a parametrami klinicznymi i radiologicznymi stopnia zaawansowania choroby oraz zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie chorych otyłych i chorych z prawidłową masą ciała.

Materiał i metody

Do badania włączono 73 chorych (56 osób z otyłością oraz 17 osób z prawidłową masą ciała). Stężenie leptyny, receptora leptyny, rezystyny i adiponektyny zbadano przy użyciu metody ELISA. Ocenę kliniczną wykonano według formularza Knee Society Score (KSS). Do oceny radiologicznego stopnia zaawansowania zmian zwyrodnieniowych posłużyła skala Kellgrena-Lawrence'a. Następnie wykonano pomiary antropometryczne, które posłużyły do wyznaczenia parametrów takich jak współczynnik masy ciała (BMI), współczynnik talia-biodra (WHR), grubość fałdów skórno-tłuszczowych oraz procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie.

Wyniki

U chorych z otyłością średnie stężenie leptyny w osoczu było kilkukrotnie wyższe niż u chorych z prawidłową masą ciała. Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu rezystyny i adiponektyny pomiędzy chorymi z otyłością i chorymi z prawidłową masą ciała. W grupie chorych z prawidłową masą ciała stężenie leptyny

dotąd korelowało ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianych radiologicznie. Nie stwierdzono podobnej korelacji w grupie chorych z otyłością. W grupie chorych z BMI>30 stężenie rezystyny ujemnie korelowało z oceną klinicznego stopnia zaawansowania choroby. Ponadto, w obu grupach stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej obliczanej z BMI a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego w obrazie radiologicznym. Nie wykazano natomiast korelacji pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie badanych a oceną kliniczną chorych.

Wnioski

U chorych otyłych nie ma związku pomiędzy stężeniem leptyny, rezystyny i adiponektyny a stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym radiologicznie. U chorych z prawidłową masą ciała tylko stężenie leptyny w osoczu krwi dodatnio koreluje ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie. W grupie tej stężenie adipocytokin nie ma związku z zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych ocenianym klinicznie. Stężenie rezystyny jest ujemnie skorelowane z oceną kliniczną chorych otyłych. Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie nie ma związku z klinicznym stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego, natomiast istnieje dodatnia korelacja z zaawansowaniem choroby ocenianym radiologicznie.

8. ABSTRACT

Introduction

Osteoarthritis (OA) is a musculoskeletal disorder characterized by progressive loss of articular cartilage with concomitant joint space narrowing, subchondral sclerosis and synovitis. Numerous risk factors contribute to the development and progression of the disease. Obesity is thought to be a significant OA risk factor. However, the mechanism by which excessive body weight contributes to OA remains unclear. Adipocytokines secreted by white adipose tissue (WAT), as a proinflammatory cytokines, may be related to the low-grade inflammatory state and may contribute to the OA development.

Objectives

The aim of the study was to assess leptin, resistin and adiponectin levels in plasma of normal-weight and obese OA patients in correlation with the clinical and radiological stages of the knee OA and body composition.

Methods

A 73 patients (56 obese and 17 normal-weight) diagnosed with knee OA participated in the study. Plasma leptin, leptin receptor, resistin and adiponectin were measured with Elisa. Clinical evaluation was performed according to the Knee Society Score (KSS) and radiological assessment was estimated with the use of Kellgren and Lawrence grading scale. In addition, anthropometric data were collected, including BMI, waist-hip ratio, skinfold thickness and percentage of the body fat. Correlations of adipocytokines levels with clinical, radiological and anthropometric parameters were evaluated.

Results

Leptin levels were significantly higher in obese subjects. Resistin and adiponectin did not show significant differences between the groups. Leptin concentrations positively correlated with the radiologically assessed stage of the disease in normal weight patients. Resistin showed negative correlation with clinical status of the obese patients. In both groups body fat percentage, calculated from BMI, positively correlated with the radiological stage of the knee OA. However, no correlations were found with clinical status of the patients.

Conclusions

There is no correlation of leptin, resistin and adiponectin plasma levels and radiological stage of knee OA in the group of obese patients. Leptin levels positively correlate with Kellgren and Lawrence score in normal-weight subjects. However, in this group there is no correlation of adipocytokines levels with clinical stage of knee OA. Resistin levels are negatively correlated with clinical status of the obese patients. Body fat percentage correlates positively with radiological stage of knee OA but not with the clinical score.

9. PIŚMIENICTWO

1. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Med Clin North Am* 2009; 93:1-24. doi: 10.1016/j.mcna.2008.08.009.
2. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21:16-21.
3. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21:10-15.
4. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350:503-509.
5. Buckwalter JA, Martin JA. Osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:150-167.
6. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol* 2008; 35:677-684.
7. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2163-2196.
8. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1323-1330. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
9. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Data wejścia: 28.03.2015.
10. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis. *Clin Orthop* 2004; 427S:S6-S15.
11. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22:1826-1832. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015.
12. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39:1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004.
13. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:3-25.

14. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage II. Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration and transplantation. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A: 612-632.
15. Panoutsopoulou K, Zeggini E. Advances in osteoarthritis genetics. *J Med Genet* 2013; 50:715–724.
16. Lotz M, Loeser RF. Effects of aging on articular cartilage homeostasis. *Bone* 2012; 51:241-248. doi: 10.1016/j.bone.2012.03.023.
17. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:S1-S3.
18. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2:459-465.
19. Łapaj Ł, Markuszewski J, Wierusz-Kozłowska M. Współczesne poglądy na patogenezę choroby zwyrodnieniowej stawów. *Chir Narzadów Ruchu Ortop Pol.* 2010; 75(4): 248-260.
20. Buchanan WW, Kean WF. Osteoarthritis II: Pathology and pathogenesis. *Inflammopharmacology* 2002; 10:23-52.
21. Aigner T, Vornheim SI, Zeiler G, Dudhia J et al. Suppression of cartilage matrix gene expression in upper zone chondrocytes of osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum* 1997; 40:562-569.
22. Fukui N, Zhu Y, Maloney WJ, Clohisy J, Sandell LJ. Stimulation of BMP-2 expression by pro-inflammatory cytokines IL-1 and TNF-alpha in normal and osteoarthritic chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A Suppl 3:59-66.
23. Tyler JA. Insulin-like growth factor 1 can decrease degradation and promote synthesis of proteoglycan in cartilage exposed to cytokines. *Biochem J* 1989; 260:543-548.
24. Rose J, Söder S, Skhirtladze C, Schmitz N et al. DNA damage, discoordinated gene expression and cellular senescence in osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20:1020-1028. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.009.
25. Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med* 2008; 29:290-308. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.002.

26. Tortorella M, Pratta M, Liu Q, Abbaszade I et al. The thrombospondin motif of aggrecanase-1 (ADAMTS-4) is critical for aggrecan substrate recognition and cleavage. *J Biol Chem* 2000; 275:25791-25797.
27. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:33-42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196
28. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:471-478.
29. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17:971-979. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002.
30. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:492-496. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283494005.
31. Kuszel Ł, Trzeciak T, Richter M, Czarny-Ratajczak M. Osteoarthritis and telomere shortening. *J Appl Genet* 2015; 56(2): 169-176. doi: 10.1007/s13353-014-0251-8.
32. Madry H, van Dijk CN, Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18:419-433. doi: 10.1007/s00167-010-1054-z.
33. Bettica P, Cline G, Hart DJ, Meyer J, Spector TD. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3178-3184.
34. Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol* 2012; 83:315-323. doi: 10.1016/j.bcp.2011.09.018.
35. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:665-673. doi: 10.1038/nrrheum.2012.130.
36. Mansell JP, Bailey AJ. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J Clin Invest* 1998; 101:1596-15603.
37. Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:223.

38. Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:628-633.
39. Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res* 2001; 3:107-103.
40. Blom AB, van Lent PL, Holthuysen AE, van der Kraan PM et al. Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12:627-635.
41. Van der Kraan PM, Van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15:237-244.
42. Aigner T, Sachse A, Gebhard PM, Roach HI. Osteoarthritis: Pathobiology – targets and ways for therapeutic intervention. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:128-149.
43. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5:77-94.
44. Sjöberg A, Onnerfjord P, Mörgelin M, Heinegård D, Blom AM. The extracellular matrix and inflammation: fibromodulin activates the classical pathway of complement by directly binding C1q. *J Biol Chem* 2005; 280:32301-32308.
45. Happonen KE, Saxne T, Aspberg A, Mörgelin M et al. Regulation of complement by cartilage oligomeric matrix protein allows for a novel molecular diagnostic principle in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3574-3583. doi: 10.1002/art.27720.
46. Ayrál X, Dougados M, Listrat V, Bonvarlet JP et al. Arthroscopic evaluation of chondropathy in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1996; 23:698-706.
47. Ayrál X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis -- results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13:361-367.
48. Roemer FW, Guermazi A, Felson DT, Niu J et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without

- osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1804-1809. doi:10.1136/ard.2011.150243.
49. Chojnacki M, Kwapisz A, Synder M, Szemraj J. [Osteoarthritis: etiology, risk factors, molecular mechanisms]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014; 68:640-652.
 50. Ramage L, Nuki G, Salter DM. Signalling cascades in mechanotransduction: cell-matrix interactions and mechanical loading. *Scand. J Med Sci Sports* 2009; 19:457-469.
 51. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28(1): 5-15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004.
 52. Cheng YJ, Hootman JM, Murphy LB, Langmaid GA, Helmick CG. Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation – United States, 2007-2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010; 59(39):1261-1265.
 53. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010; 18(1):24-33.
 54. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(3): 631-636.
 55. Cicuttini FM, Spector TD. Genetics of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55(9): 665-667.
 56. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12 Suppl A: S39-44.
 57. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7(1): 23-32. doi: 10.1038/nrrheum.2010.191.
 58. Hassett G, Spector TD. Osteoarthritis. *Medicine* 2002; 30(8): 40-43.
 59. Kerkhof HJ, Lories RJ, Meulenbelt I, Jonsdottir I et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2): 499-510. doi: 10.1002/art.27184.

60. Ajuied A, Wong F, Smith C, Norris M et al. Anterior cruciate ligament injury and radiologic progression of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med* 2014; 42(9): 2242-2252. doi: 10.1177/0363546513508376.
61. Øiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Am J Sports Med* 2009; 37(7): 1434-1443. doi: 10.1177/0363546509338827.
62. Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3130-3139.
63. Chaudhari AM, Briant PL, Bevill SL, Koo S, Andriacchi TP. Knee kinematics, cartilage morphology, and osteoarthritis after ACL injury. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(2): 215-222. doi:10.1249/mss.0b013e31815cbb0e.
64. Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D et al. Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43(7): 1443-1449.
65. Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, Channin D et al. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum* 2002; 46(10): 2632-2636.
66. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, Belo JN et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1204-1211.
67. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacol* 2012; 20:53-58.
68. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 557-567.
69. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, 2012; 307(5):491-497.

70. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/zo_zdrowie_i_ochrona_zdrowia_w_2011.pdf. Data wejścia: 31.01.2015
71. Aaboe J, Bliddal H, Messier SP, Alkjær T, Henriksen M. Effects of an intensive weight loss program on knee joint loading in obese adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:822-828.
72. Fabris SM, Faintuch J, Brienze S, Brito GB et al. Are knee and foot orthopedic problems more disabling in the superobese? *Obes Surg* 2012; 23(2):201-204.
73. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, Arokoski J et al. Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis - a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology* 2010; 46:308-314.
74. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2008; 9:132. doi:10.1186/1471-2474-9-132.
75. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Roloff J, Nilsson PM et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:490-496.
76. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(3):291-297.
77. Guilak F: Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25:815-823.
78. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:533-537.
79. Gray ML, Pizzanelli AM, Grodzinsky AJ, Lee RC. Mechanical and physiochemical determinants of the chondrocyte biosynthetic response. *J Orthop Res* 1988; 6:777-792.
80. Guilak F, Meyer BC, Ratcliffe A, Mow VC. The effects of matrix compression on proteoglycan metabolism in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2:91-101.

81. Torzilli PA, Grigiene R. Continuous cyclic load reduces proteoglycan release from articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6:260–268.
82. Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, Henrotin Y, Sanchez C. Osteoarthritis and obesity: experimental models. *Joint Bone Spine*. 2008; 75(6): 675-679.
83. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA et al. The effects of static and intermittent compression on nitric oxide production in articular cartilage explants. *J Orthop Res* 2001; 19:729–737.
84. Fermor B, Weinberg JB, Pisetsky DS, Misukonis MA et al. Induction of cyclooxygenase-2 by mechanical stress through a nitric oxide regulated pathway. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10:792–798.
85. De Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012; 20:846-853.
86. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6): 2548-2556.
87. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD 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. doi:10.1210/endo.140.4.6637
88. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002; 175:405-415.
89. Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(2): 125-139.
90. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic disease. *The Scientific World Journal*, 2011; 11:1932-1947.
91. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997; 389:610–614.

92. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112:1796–1808.
93. Presle N, Pottie P, Dumond H, Guillame C et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006; 14:690-695.
94. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70:1282-1284.
95. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11):3118-3129.
96. Ku JH, Lee CK, Joo BS, An BM et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28:1431-1435.
97. Łapaj Ł. Wydzielanie wybranych cytokin w hodowlach chondrocytów i synowocytów stawów kolanowych z chorobą zwyrodnieniową oraz stawów z uszkodzonym więzadłem krzyżowym przednim. Rozprawa doktorska. Poznań, 2011.
98. Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, Maciewicz 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):700-707.
99. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJVM et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18:876-882.
100. Hui W, Litherland J, Elias MS, Kitson GI et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:455-462.
101. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Yusuf E et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:851-857.

102. Bastiaansen-Jenniskens YM, Clockaerts S, Feijt C, Zuurmond AM et al. Infrapatellar fat pad of patients with end-stage osteoarthritis inhibits catabolic mediators in cartilage. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(2):288-294.
103. Migliaccio S, Greco EA, Wannenes F, Donini LM, Lenzi A. Adipose, bone and muscle tissues as new endocrine organs: role of reciprocal regulation for osteoporosis and obesity development. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 17:39-51.
104. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T et al. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthr Res Ther* 2011; 13:R184.
105. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
106. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995; 83(7): 1263-1271.
107. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379(6566): 632-635.
108. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181:1-10 .
109. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(10): 6093-6096.
110. Liu C, Liu XJ, Barry G, Ling N et al. Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. *Endocrinology* 1997; 138(8):3548-3554.
111. Tang CH, Lu DY, Yang RS, Tsai HY et al. Leptin-induced IL-6 production is mediated by leptin receptor, insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, NF-kappaB, and p300 pathway in microglia. *J Immunol* 2007; 179(2): 1292-1302.
112. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, Tzeng CY et al. 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; 20(8):1478-88.

113. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50:1511-1525. doi: 10.1373/clinchem.2004.032482
114. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin- the classical, resistin- the controversial, adiponectin- the promising, and more to come. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4): 525-546. doi: 10.1016/j.beem.2005.07.008
115. Rasouli N, Kern FA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:64-73. doi: 10.1210/jc.2008-1613
116. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995; 377:527–529.
117. Sinha M, Ohannesian JP, Heiman M, Kriauciunas A et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and noninsulin- dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97:1344–1347.
118. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 579-584.
119. Ashima RS, Lazar MA. Adipocytokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol* 2008; 22(5): 1023-1031.
120. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995; 1(11): 1155-1161.
121. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR et al. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(12): 4406-4413.
122. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Laferrère B. Regulation of leptin production in humans. *J Nutr*. 2000; 130(12): 3127S-3131S.

123. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98(6): 1277-1282.
124. 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. *Arthr Res Ther* 2005; 7(3):581-591.
125. Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, Johansen O, Sveinbjörnsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287(1): 190-197.
126. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage-mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm* 2009; 2009:345838. doi: 10.1155/2009/345838.
127. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF et al. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2010; 37(7): 3265-3272. doi: 10.1007/s11033-009-9911-x.
128. Yaykasli KO, Hatipoglu OF, Yaykasli E, Yildirim K et al. Leptin induces ADAMTS-4, ADAMTS-5, and ADAMTS-9 genes expression by mitogen-activated protein kinases and NF- κ B signaling pathways in human chondrocytes. *Cell Biol Int* 2015; 39(1):104-112. doi: 10.1002/cbin.10336.
129. 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.
130. Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310(3): 927-935. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.09.093
131. Pang SS, Le YY. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006; 3(1): 29-34.
132. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316(3): 924-929. doi:10.1016/j.bbrc.2004.02.130

133. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*. 2004; 304(5674): 1154-1158.
134. Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002; 10(11): 1095-1103.
135. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334(4): 1092-1101.
136. Bokarewa M, Nagaey I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *Journal of Immunology*, 2005; 174(9):5789-5795.
137. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111(7): 932-939.
138. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int* 2006; 69(3): 596-604.
139. Choe JY, Bae J, Jung HY, Park SH et al. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: cross-sectional study. *Joint Bone Spine* 2012; 79(2):160-165.
140. Senolt L, Housa D, Vernerova Z, Jirasek T et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:458-463.
141. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(45): 26746-26749.
142. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271(18): 10697-10703.
143. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A et al. Cloning of adiponectin

- receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941): 762-769. Erratum in: *Nature* 2004; 431(7012): 1123.
144. 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-kappa B pathway. *J Immunol* 2007; 179(8): 5483-5492.
145. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96(5): 1723-1732.
146. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(8): 875-888.
147. Adamczak W, Więcek A, Funahashi T, Chudek J et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 2003; 6 (1): 72-75.
148. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T et al. Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(1): 85-89.
149. Kang EH, Lee YL, Kim TK, Chang CB et al. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthr Res Ther* 2010; 12:R231.
150. Hu P, Bao J, Wu L. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review. *Mol Biol Rep* 2011; 38:873-878.
151. Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:1101-1109.
152. Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP et al. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(8): 711-718.
153. Hao D, Li M, Wu Z, Duan Y et al. Synovial fluid level of adiponectin correlated with levels of aggrecan degradation markers in osteoarthritis.

- Rheumatol Int 2011; 31(11): 1433-1437. doi: 10.1007/s00296-010-1516-0.
154. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Turner IH et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006; 176(7): 4468-4478.
 155. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Archives of Medical Research* 2010; 41:593-598.
 156. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986; 29(8): 1039-1049.
 157. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991; 65(2): 105-114.
 158. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. International standards for anthropometric assessment. Potchefstroom, South Africa, ISAK, 2006.
 159. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32(1):77-97.
 160. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analyses of methods. W: *Techniques for Measuring Body Composition*. Eds. Brozek J, Henschel A. National Academy of Sciences, National Research Council Washington, Washington DC, 1961; 223-224.
 161. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989; (248): 13-14.
 162. Nett MP, Pedersen HB, Poehring GJ, Tria jr AJ, Scott WN. Clinical Examination of the Knee. W: *Insall and Scott Surgery of the Knee*. Eds. Scott WN, Scuderi G, Churchill Livingstone, 2011; 47-60.
 163. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16:494-502.
 164. Stanisław A. *Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny*, Statsoft, Kraków, 1998.
 165. Stanisław A. *Biostatystyka*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego,

Kraków, 2005.

166. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(11): 1955-1965.
167. Kluzek S, Newton JL, Arden NK. Is osteoarthritis a metabolic disorder? *Br Med Bull* 2015; 115(1):111-121. doi: 10.1093/bmb/ldv028.
168. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13(9): 769-781.
169. Brunner AM, Henn CM, Drewniak EI, Lesieur-Brooks A et al. High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20(6): 584-592. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.007.
170. Louer CR, Furman BD, Huebner JL, Kraus VB et al. Diet-induced obesity significantly increases the severity of posttraumatic arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 3220-3230. doi: 10.1002/art.34533.
171. Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, Rosier RN, Zuscik MJ. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(6): R198. doi: 10.1186/ar3529.
172. Gierman LM, van der Ham F, Koudijs A, Wielinga PY et al. Metabolic stress-induced inflammation plays a major role in the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(4): 1172-1181. doi: 10.1002/art.33443.
173. Fogelholm M, van Marken Lichtenbelt W. Comparison of body composition methods: a literature analysis. *Eur J Clin Nutr*. 1997; 51:495–503.
174. Peterson MJ, Czerwinski SA, Siervogel RM. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5):1186-1191.
175. Deurenberg P, Deurenberg-Yap M. Validity of body composition methods across ethnic population groups. *Acta Diabetol* 2003; 40(1 suppl): S246–249.
176. Wang Z, Heshka S, Wang J, Wielopolski L, Heymsfield SB. Magnitude and variation of fat-free mass density: a cellular-level body composition modeling

- study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(2): E267–273.
177. Davidson LE, Wang J, Thornton JC, Kaleem Z et al. Predicting fat percent by skinfolds in racial groups: Durnin and Womersley revisited. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(3): 542-954. doi:10.1249/MSS.0b013e3181ef3f07.
178. Hume P, Marfell-Jones M. The importance of accurate site location for skinfold measurement. *J Sports Sci* 2008; 26(12): 1333-1340.
179. Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie JB. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1565–1571.
180. Kotler DP, Wang J, Pierson RN. Body composition studies in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr* 1985; 42(6): 1255–1265.
181. Ertürk C, Altay MA, Sert C, Levent A et al. The body composition of patients with knee osteoarthritis: relationship with clinical parameters and radiographic severity. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27(5): 673-679. doi: 10.1007/s40520-015-0325-4.
182. Lewek MD, Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Quadriceps femoris muscle weakness and activation failure in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Res* 2004; 22(1): 110-115.
183. Segal NA, Glass NA. Is quadriceps muscle weakness a risk factor for incident or progressive knee osteoarthritis? *Phys Sportsmed* 2011; 39(4): 44-50.
184. Hügle T, Geurts J, Nüesch C, Müller-Gerbl M, Valderrabano V. Aging and osteoarthritis: an inevitable encounter? *J Aging Res* 2012; 2012:950192.
185. Amin S, Baker K, Niu J, Clancy M et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(1): 189-198. doi: 10.1002/art.24182.
186. Pisters MF, Veenhof C, van Dijk GM, Dekker J. CARPA Study Group. Avoidance of activity and limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a 5 year follow-up study on the mediating role of reduced muscle strength. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(2): 171-177. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.007.

187. Aguirre L, Napoli N, Waters D, Qualls C et al. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): 3290-3297. doi: 10.1210/jc.2013-3200.
188. Visser AW, de Mutsert R, Loef M, le Cessie S et al. NEO Study Group. The role of fat mass and skeletal muscle mass in knee osteoarthritis is different for men and women: the NEO study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(2): 197-202.
189. Brady SR, Mamuya BB, Cicuttini F, Wluka AE et al. Body composition is associated with multisite lower body musculoskeletal pain in a community-based study. *J Pain* 2015; 16(8): 700-706. doi: 10.1016/j.jpain.2015.04.006.
190. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, Suva D et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop* 2014; 38(12): 2577-2583. doi: 10.1007/s00264-014-2416-9.
191. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(1): 139-144.
192. Toda Y, Toda T, Takemura S, Wada T et al. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol* 1998; 25(11): 2181-2186.
193. Palmieri-Smith RM, Thomas AC, Karvonen-Gutierrez C, Sowers MF. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89(7): 541-548. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3.
194. Henriksen M, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Changes in lower extremity muscle mass and muscle strength after weight loss in obese patients with knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(2): 438-442. doi: 10.1002/art.33394.
195. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA

- randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(12): 1263-1273. doi: 10.1001/jama.2013.277669.
196. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/index.html
I Recommended levels of physical activity for adults aged 18 – 64 years and Benefits of physical activity for adults. Data wejścia: 21.11.2015.
197. Dunlop DD, Song J, Semanik PA, Chang RW et al. Objective physical activity measurement in the osteoarthritis initiative: Are guidelines being met? *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3372-3382. doi: 10.1002/art.30562.
198. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454(7203): 463-469.
199. Wolfe F. The C-reactive protein but not erythrocyte sedimentation rate is associated with clinical severity in patients with osteoarthritis of the knee or hip. *J Rheumatol* 1997; 8:1486e8.
200. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D et al. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10(8): 595-601.
201. Beavers KM, Beavers DP, Newman JJ, Anderson AM et al. Effects of total and regional fat loss on plasma CRP and IL-6 in overweight and obese, older adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(2): 249-256.
202. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, Doyle DV et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 723-727.
203. Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirwan JR. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 71-74.
204. Otterness IG, Weiner E, Swindell AC, Zimmerer RO et al. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis. Relationship of the markers to clinical end-points. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 224-231.
205. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 516-523.

206. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(4): 703-710. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204494.
207. Sanchez-Ramirez DC, van der Leeden M, van der Esch M, Gerritsen M et al. Association of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate with muscle strength in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(4): 727-732. doi: 10.1093/rheumatology/kes366.
208. Sanchez-Ramirez DC, van der Leeden M, van der Esch M, Roorda LD et al. Elevated C-reactive protein is associated with lower increase in knee muscle strength in patients with knee osteoarthritis: a 2-year follow-up study in the Amsterdam Osteoarthritis (AMS-OA) cohort. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(3): R123.
209. Schiottz-Christensen B, Lyngberg K, Keiding N, Ebling AH et al. Use of isokinetic muscle strength as a measure of severity of rheumatoid arthritis: a comparison of this assessment method for RA with other assessment methods for the disease. *Clin Rheumatol* 2001; 20(6): 423-427.
210. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, de Craen AJ et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev* 2010; 9(4): 431-436.
211. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2): 200-205.
212. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm* 2010; 568343. doi: 10.1155/2010/568343.
213. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med* 2012;33(1):35-45. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.012.
214. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114(1): 103-108. doi: 10.1111/bcpt.12160.

215. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 292-295.
216. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(9): 398-403.
217. Pallu S, Francin PJ, Guillaume C, Gegout-Pottie P et al. Obesity affects the chondrocyte responsiveness to leptin in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3):R112. doi: 10.1186/ar3048.
218. 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; 64(2): 443-453. doi: 10.1002/art.33332.
219. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Matsumoto H. Serum leptin concentration positively correlates with body weight and total fat mass in postmenopausal Japanese women with osteoarthritis of the knee. *Arthritis* 2011; 2011:580632. doi:10.1155/2011/580632.
220. Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One* 2012; 7(10):e47860. doi: 10.1371/journal.pone.0047860.
221. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG et al. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2013; 52(6): 1077-1083. doi: 10.1093/rheumatology/kes422.
222. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N 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 Cartilage*. 2007; 15(8):872-883.
223. Gandhi R, Takahashi M, Syed K, Davey JR, Mahomed NN. Relationship between body habitus and joint leptin levels in a knee osteoarthritis population. *J Orthop Res* 2010; 28(3): 329-333. doi: 10.1002/jor.21000.
224. Lübbecke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D et al. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop* 2013; 37(10): 2071-2079.

225. Fadda SM, Gamal SM, Elsaid NY, Mohy AM. Resistin in inflammatory and degenerative rheumatologic diseases. Relationship between resistin and rheumatoid arthritis disease progression. *Z Rheumatol* 2013; 72(6): 594-600.
226. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H et al. Adipocytokines in Synovial Fluid. *JAMA*, 2003; 290(13): 1709-1710.
227. Filková M, Lisková M, Hulejová H, Haluzík M et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 295-296.
228. Owecki M, Miczke A, Pupek-Musialik D, Bryl W et al. Circulating serum adiponectin concentrations do not differ between obese and non-obese caucasians and are unrelated to insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 2007; 39(1): 25-30.
229. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46: 459-469.
230. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-289.
231. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine* 2013; 80(6): 568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.

10. SPIS TABEL

Tabela I. Kliniczne kryteria rozpoznania choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego według American Collage of Rheumatology	23
Tabela II. Skala oceny pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego według Knee Society Score (KSS)	29
Tabela III. Klasyfikacja radiologicznego zaawansowania choroby zwyrodnieniowej stawów według Kellgrena – Lawrence’a	30
Tabela IV. Dane demograficzne badanych	36
Tabela V. Wartości pomiaru obwodu talii i bioder oraz wielkość współczynnika WHR w obu grupach z uwzględnieniem płci	37
Tabela VI. Grubość fałdów skórno-tłuszczowych w obu grupach	38
Tabela VII. Skład ciała badanych z grupy I i II mierzony metodą bioimpedancji elektrycznej	39
Tabela VIII. Różnice w procentowej zawartości tłuszczu mierzonej trzema metodami w grupie I i II	41
Tabela IX. Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej mierzonej trzema metodami u badanych z grupy I i II	41
Tabela X. Różnice w zmiennych oceny klinicznej między chorymi z grupy badanej a grupy porównawczej	42
Tabela XI. Stężenie leptyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych	45
Tabela XII. Stężenie rezystyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych	47
Tabela XIII. Stężenie adiponektyny w osoczu w grupie I i II z uwzględnieniem płci badanych	48
Tabela XIV. Korelacje stężenia leptyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi	49
Tabela XV. Korelacje stężenia receptora leptyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi	50

Tabela XVI. Korelacje stężenia rezystyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi	51
Tabela XVII. Korelacje stężenia adiponektyny w osoczu z parametrami antropometrycznymi	52
Tabela XVIII. Korelacje stężenia leptyny, receptora leptyny, rezystyny i adiponektyny ze stężeniem białka C-reaktywnego w osoczu krwi badanych	53
Tabela XIX. Korelacje stężenia leptyny, rezystyny i adiponektyny z oceną kliniczną według Knee Society Score	54
Tabela XX. Korelacje stężenia leptyny, rezystyny i adiponektyny ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego ocenianym radiologicznie	55
Tabela XXI. Korelacje zawartości tkanki tłuszczowej ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym klinicznie według KSS i radiologicznie według skali Kellgrena-Lawrence’a w grupie badanej	56
Tabela XXII. Korelacje zawartości tkanki tłuszczowej ze stopniem zaawansowania zmian zwyrodnieniowych ocenianym klinicznie według KSS i radiologicznie według skali Kellgrena-Lawrence’a w grupie porównawczej	57

11. SPIS RYCIN

Rycina 1. Siedmiomiejscowy pomiar grubości fałdów tłuszczowych. Przednia powierzchnia ramienia (A), tylna powierzchnia ramienia (B), fałd podłopatkowy (C), fałd powyżej talerza biodrowego (D), fałd brzuszny (E), fałd udowy (F), fałd łydkowy (G)	26
Rycina 2. Umieszczenie elektrod aparatu Bodystat 1500 na kończynie górnej (A) oraz kończynie dolnej (B)	27
Rycina 3. Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej mierzonej trzema metodami u badanych kobiet i mężczyzn z grupy I	40
Rycina 4. Porównanie zawartości tkanki tłuszczowej mierzonej trzema metodami u badanych kobiet i mężczyzn z grupy II	40
Rycina 5. Stężenie białka C-reaktywnego w osoczu krwi chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II)	43
Rycina 6. Stężenie leptyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II)	44
Rycina 7. Stężenie receptora leptyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II)	46
Rycina 8. Stężenie rezystyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II)	47
Rycina 9. Stężenie adiponektyny w osoczu w grupie chorych z otyłością (Grupa I) i prawidłową masą ciała (Grupa II)	48

Załącznik nr 1

INFORMACJA DLA PACJENTA BIORĄCEGO UDZIAŁ W BADANIACH PT. „ANALIZA STEŻENIA WYBRANYCH ADIPOCYTOKIN U CHORYCH Z PIERWOTNĄ IDIOPATYCZNĄ CHOROBA ZWYRODNIENIOWĄ STAWU KOLANOWEGO”

Szanowna Pani/Szanowny Panie

Choroby narządu ruchu dotykają obecnie miliony ludzi na całym świecie. Jednocześnie trwają badania naukowców mające na celu zrozumienie podłoża tych chorób i wprowadzenie nowych sposobów leczenia. Choroba zwyrodnieniowa jest jedną z najczęściej występujących na świecie.

W jej rozwoju duże znaczenie odgrywa między innymi masa ciała. Badania, w których weźmie Pan(-i) udział mają na celu poszukiwanie wspólnych czynników łączących wielkość masy ciała z występowaniem i zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego.

Dlatego zwracamy się do Pani/Pana z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie badań obejmujących:

- przeprowadzenie wywiadu oraz badania przez lekarza
- dokonanie pomiaru: masy ciała, wzrostu, obwodu talii i bioder oraz grubości fałdów tłuszczowych
- pomiar procentowej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie za pomocą analizatora składu ciała
- jednorazowe pobranie ok. 10 ml krwi żyłnej

Wymienione badania są nieinwazyjne i nie niosą ze sobą zwiększonego ryzyka.

Jednocześnie informujemy, iż udział w badaniu jest dobrowolny. Na każdym etapie badań istnieje możliwość zadawania pytań prowadzącemu badanie. Na każdym etapie istnieje także możliwość wycofania się z badania.

Wszystkie uzyskane dane i wyniki są objęte tajemnicą lekarską i ustawą o ochronie danych osobowych.

DZIĘKUJEMY ZA UDZIAŁ W BADANIACH!

Poznań, 25.03.2013r.

Załącznik nr 2

DEKLARACJA ŚWIADOMEJ ZGODY PACJENTA

Nazwisko i imię pacjenta
Data urodzenia
Adres zamieszkania
Telefon kontaktowy

Świadomie wyrażam zgodę na udział w badaniach pt.
**„Analiza stężenia wybranych adipocytokin u chorych
z pierwotną idiopatyczną chorobą zwyrodnieniową stawu
kolanowego”.**

Zostałem(-am) poinformowany(-a) o celu i charakterze tych
badań.

Wyrażam zgodę na:

<ul style="list-style-type: none">• przeprowadzenie ze mną wywiadu i wykonanie badania podmiotowego	
<ul style="list-style-type: none">• przeprowadzenie pomiarów antropometrycznych	
<ul style="list-style-type: none">• zbadanie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie	
<ul style="list-style-type: none">• pobranie ode mnie ok. 10 ml krwi	
<ul style="list-style-type: none">• wykorzystanie uzyskanych danych do badań naukowych	
<ul style="list-style-type: none">• przetwarzanie danych przez osobę wykonującą badanie	

Zostałem(-am) poinformowany(-a) o możliwości:

<ul style="list-style-type: none">• zadawania pytań na każdym etapie osobie prowadzącej badanie	
<ul style="list-style-type: none">• rezygnacji z badań na każdym etapie ich trwania	

Podpis.....

Poznań, dnia.....



KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 387/13

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 09 maja 2013 r.

**rozpatrzyła wniosek, którego Kierownikiem jest:
prof. dr hab. med. Andrzej Pucher oraz dr hab. med. Jacek Kaczmarczyk**

**w sprawie prowadzenia badań w
Katedrze i Klinice Ortopedii i Traumatologii UM w Poznaniu**

Główny badacz: mgr Magdalena Richter

**Członkowie zespołu
badawczego: dr hab. med. Jacek Kaczmarczyk
dr n. med. Tomasz Trzeciak
dr n. med. Krzysztof Ruszkowski**

**Temat badań:
"Analiza stężenia wybranych adipocytokin u chorych z pierwotną
idiopatyczną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego".**

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Zastępca
Przewodniczącego Komisji


prof. dr hab. Janusz Wiśniewski