

Romatoid Artrit ve Adipokinler

Kürşat Oğuz Yaykaşlı

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Düzce, Türkiye

Eur J Basic Med Sci 2013;3(2): 38-43

Received: 20-08-2013

Accepted: 09-10-2013

Rheumatoid Arthritis and Adipokines

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is inflammatory, auto-immune and multifaktariyel disease. Although the etiology of RA is unknown in detail, the destruction of articular cartilage tissue caused by elevated aggrecanase activity with inflammation is known to be crucial event in the early stages of RA. The adipokines secreted by several tissues especially adipose tissue are inflammatory cytokines. There are several investigations have been reported that the levels of adipokines changed in patients with RA. In this study the researches on the possible relationship between adipokines and RA have been reviewed.

Key words: Rheumatoid Arthritis, adipokines, inflammation

ÖZET

Romatoid artrit (RA), inflamatuvar, oto-immün ve multifaktariyel bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamasına rağmen inflamasyonla birlikte artan agrekanaz aktivitesinin artiküler kıkırdak dokuda oluşturduğu hasar RA'in erken dönemlerinde olduğu bilinen hayati bir olaydır. Başlıca adipoz doku olmak üzere birçok doku tarafından salgılanan adipokinler inflamasyon özelliği gösteren sitokinlerdir ve yapılan birçok çalışmada adipokin seviye-lerinin RA'de değiştiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada adipokinler ile RA arasındaki muhtemel ilişki inceleyen araştırmalar derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, adipokinler, inflamasyon

Correspondence (Yazışma Adresi):
Kürşat Oğuz YAYKAŞLI, PhD (Yrd. Doç. Dr.)
Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
81620 Konuralp, Düzce, Türkiye
Phone: +90 380 541 11 00 / 4160
Fax: +90 380 542 13 02
E-mail: kursatyay@yahoo.com

GİRİŞ

Başlıca artrit hastalıklardan biri olan romatoid artrit (RA) inflamatuvar bir otoimmün hastalıktır ve bayanlarda 2-3 kat daha fazla olmak üzere dünya popülasyonunun yaklaşık % 1'ini etkilemektedir (1,2). RA, multifaktöriyel bir hastalıktır ve kardiyovasküler gibi başka hastalıklarla birlikte ölümcül olabilmektedir (3). Etiyolojisinde genetik, çevresel ve otoimmün gibi çok çeşitli faktörler olduğu düşünülmektedir. Fakat artiküler kıkırdak dokunun başlıca agrekanaz enzimleri tarafından yıkımı, RA'in erken döneminde olduğu kesin olarak bilinmektedir (4-6). Synovial eklemlerin yüzeyini kaplayan artiküler kıkırdak doku, hücre dışı matris ve bu matrisin devamlılığının sağlanmasından sorumlu az sayıdaki kıkırdak (kondrosit) hücresinden meydana gelir (7). Artiküler kıkırdak doku aynı zamanda eklemler için kayganlaştırıcıdır ve mekanik yüklemeleri absorbe ederek hareketi kolaylaştırır (8). Kıkırdak dokusunun başlıca bileşeni olan agrekan proteoglikanı yapısında çok sayıda kondroitin sülfat zinciri bulundurulur. Bu kondroitin sülfatlar sahip olduğu negatif yükü sayesinde su molekülleriyle etkileşime girmek suretiyle kıkırdak dokunun şişmesini sağlar. Böylece kıkırdak doku, mekanik yüklemelere karşı basıncı absorbe etme özeliği kazanır (9). Basıncı absorbe etmede hayati öneme sahip agrekanın, agrekanaz enzimleri tarafından tersinmez hidrolizi RA'de görülen kritik bir olaydır (10-12). Agrekanazlar, RA'de agrekanın parçalanmasından birincil derecede sorumlu enzimlerdir. Normal şartlarda kıkırdak dokusunun tamirinde görev alan bu enzimler, RA'de sitokinler tarafından uyarılmasıyla aşırı derecede sentezlenerek kıkırdak dokunun parçalanmasına sebep olur (13). Bu olayın etiolojisinin tam olarak açıklığa kavuşturulması tedaviye yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacağından, etiolojisinde olması muhtemel yeni ajanların araştırılması hayati önem kazanmıştır (14).

Yapılan çok sayıdaki çalışmada obezite ile romatizmal hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir. Obezitenin getirmiş olduğu aşırı mekanik yüklemenin yanı sıra beyaz adipoz doku tarafından salgılanan adipokinlerin (adipositokinlerin) osteoartrit ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıkların etiolojisinde kritik rol aldığı düşünülmektedir (15). Önceleri beyaz adipoz doku sadece lipid depolama görevini ifa ettiği düşünüldüğünden fazla ilgi çekmemekteydi. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda beyaz adipoz dokunun çok sayıda hormon salgıladığının anlaşılmasıyla, multi-

faktöriyel bir organ gibi çalıştığı anlaşıldı. Salgıladıkları adipokinler vasıtasıyla parakrin, otokrin ve hatta endokrin etkilere sahip olduğu anlaşılmıştır (16,17). Adipokinler başlıca adipoz doku tarafından olmak üzere birçok doku tarafından salgılanan ve genelde inflamatuvar etki gösterdiği bilinen sitokinlerdir. İlk tanımlanan adipokin leptindir. 1994 yılında leptinin karakterizasyonunu diğer adipokinler (rezistin, visfatin, adinopektin, omentin vb.) takip etti (18). Serum adipokin seviyelerinin RA hastalarında değiştiği (artma veya azalma) yapılan çok sayıda araştırma ile sabittir. Ayrıca, RA hastalığının etiolojisinde emokinler gibi inflamatuvar ajanların rol aldığı bilindiğinden adipokinlerin RA gibi romatizmal hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde yer aldığı düşünülmektedir. Fakat bu konuda yeteri kadar araştırma yapılmadığından bu ilişki tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (19,20). Bu ilişkinin detaylı bir şekilde açıklığa kavuşturulması durumunda, adipokinler RA için bir marker olabileceği gibi adipokinlerin inhibisyonu tabanlı yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir olasılığı da mevcuttur.

Leptin ve Romatoid Artrit

167 aminoasitten oluşan leptin, 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından karakterize edilmiş ilk adipokinidir (21). Başlıca yağ dokusu olmak üzere birçok doku tarafından salgılanmaktadır. Pleyotropik (birden fazla fenotipik özelliği etkilemesi durumu) özellik gösterdiği bilinen leptinin; enerji metabolizmasında, endokrin sistemde, inflamasyonda, immün sistemde, kemik ve kıkırdak biyolojisinde etkin rol aldığı bilinmektedir. Obez bireylerde artmış leptin miktarı inflamasyon oluşumuna katkı sağladığından, leptinin RA gibi inflamatuvar hastalıkların etiolojisinde rol aldığı düşünülmektedir (22,23). Leptin ve RA arasındaki muhtemel ilişki birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Wislowska ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada RA'li hastaların serumlarında leptin miktarının fazla olduğu tespit edilmiştir (24). Tavşan modelinde artan leptin miktarına bağlı olarak kıkırdak dokusu yıkımında yer alan MMP2 ve MMP9 gibi Matris Metalo Proteinaz (MMP) genlerinin ifade düzeylerindeki aşırı artış rapor edilmiştir (25). Ayrıca leptinin romatoid sinoviyal fibroblast (RSF) hücresinde NF-κB transkripsiyon faktörü aracılığıyla interlökin-8 (IL-8) 'in ve Janus Kinaz 2 / Sinyal Transduser Transkripsiyon Aktivatör 3 (JAK2/STAT3) aracılığıyla interlökin-6 (IL-6) sitokinlerinin ifade düzeylerini arttırdığı bulunmuştur (26,27).

Adiponektin ve Romatoid Artrit

İlk defa 1996 yılında Maeda ve arkadaşları tarafından karakterize edilen adiponektin proteini, 244 aminoasitten oluşur ve 4 domainden meydana gelmektedir. Diğer adipokinlerin aksine adiponektin seviyesi obez bireylerde normallere göre daha düşüktür (28,29). Adipoz doku tarafından en fazla salgılanan protein olan adiponektinin serum seviyesi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler gibi obeziteyle ilişkilendirilmiş metabolik hastalıklarda azaldığından anti-inflamatuar etki gösterdiği düşünülmektedir. Buna karşın serum adiponektin seviyesinin sistematik oto-immün ve kronik inflammatuar eklem hastalıklarında arttığı rapor edilmiştir (30,31). Bundan dolayı adiponektinin, RA gibi inflammatuar artrit hastalıklarında pro-inflamatuar özellik göstermek suretiyle matriks yıkımında rol alabileceği düşünülmektedir (32). Fakat son zamanlarda yapılan araştırmalara göre adiponektinin RA'de ki matriks hidrolizi ve fibrotik işlemlerde inflammatuar etki gösterdiği bulunmuştur (33). Adiponektin miktarının, RA'li hastaların serumlarında (34-36) ve sinovyal sıvılarında (35,37) aşırı arttığı ve adiponektin miktarının RA'in şiddetiyle orantılı olduğu kanıtlanmıştır (38). Bunun yanı sıra adiponektin mRNA'nın, sinovyal fibroblastta ve artiküler yağ dokusunda bulunduğu ve sinovyal sıvıda ki adiponektin miktarının inflammatuar eklem hastalıklarında arttığı gözlemlenmiştir (39). Sinovyal fibroblast hücrelerinde adiponektinin inflammatuar etki gösteren IL-8 (40) ve IL-6 (41) üretimini arttırdığı rapor edilmiştir. Bütün bu sonuçlar bize adiponektinin, RA hastalığı için bir markır olabilme potansiyelinin olduğu fakat daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiğini göstermektedir (42).

Rezistin ve Romatoid Artrit

2001 yılında ilk defa insülin direnciyle ilişkilendirilerek tanımlanan rezistin, başlıca yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular tarafından sentezlenir (43). 12,5 kDa ağırlığındaki bir protein olan rezistin başlıca glikoz dengesinde ve insülin duyarlılığında rol oynadığı bilinmesine karşın son zamanlarda yapılan araştırmalarda rezistin inflamasyonla korelasyonunun, insülin rezistansı ile korelasyonundan daha iyi olduğu belirtilmiştir (44, 45). Çocuk idiyopatik artrit (juvenile idiopathic arthritis) hastalarında serum rezistin seviyesinin arttığı (46) ve RA'li hastaların serum ve sinovyal sıvılarında ki rezistin seviyesinin, osteoartritli hastalardakine göre daha fazla olduğu rapor edilmiştir (47). Ayrıca rezistin NF-κB

yolağı aracılığıyla inflammatuar etki gösteren IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF sitokinlerinin ifade düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (48,49).

Visfatin ve Romatoid Artrit

B lenfosit öncülleri için bir büyüme faktörü olarak tanımlanan visfatin, ilk olarak Samal ve ark. tarafından 1994 yılında karakterize edilmiştir (50). 52 kDa ağırlığındaki visfatin, başlıca visceral beyaz yağ dokusu tarafından sentezlenen bir adipokindir ve insülin benzeri bir aktivite gösterdiğinden insülin direncinde rol alır. Bunun yanı sıra visfatin obezite ve RA gibi inflammatuar hastalıklarda rol aldığından RA tedavisi için potansiyel bir hedef olduğu düşünülmektedir (51,52). Serum visfatin seviyesinin RA'li hastalarda daha fazla olmasının yanı sıra hastalık şiddetiyle orantılı olduğu daha önceki raporlarda belirtilmişti (53-55). 2013 yılında yapılan yeni bir çalışmada bu verilere paralel sonuçlar elde edilmiştir. Yeni tanısı konmuş 40 romatoid artrit hastasıyla yapılan bu çalışmada, serum visfatin seviyesinin hastalık şiddetiyle orantılı bir şekilde arttığı bulunduğundan visfatinin, RA için iyi bir markır olabileceği belirtilmektedir (56). Bu verilere paralel olarak visfatinin fare artiküler kondrosit hücrelerinde MMP-3, MMP-13, ADAMTS4 ve ADAMTS5 genlerinin ifade düzeyini arttırdığı bulunmuştur (57). Elde edilen bu deneysel verilere göre visfatin romatoid artrit tedavisinde ümit vaat eden bir hedefdir.

Omentin ve Romatoid Artrit

En son tanımlanan adipokinlerden biri olan omentin geni 1. kromozomda yer alır ve 8 ekzon ve 7 intron bölgesinden meydana gelir (58). Omentin yakın zaman önce keşfedildiğinden fonksiyonları tam olarak karakterize edilememiştir fakat yapılan ilk araştırmalarda omentinin insülin metabolizmasında rol aldığı rapor edilmiştir (59,60). Omentin seviyesinin obeziteyle ters orantılı olarak azaldığı (61) ve kilo kaybından sonra arttığından (62) obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra omentin seviyesi metabolik sendrom (63), psoriasis (64), koroner arter (65,66) hastalıklarıyla ters orantılı olarak azaldığı rapor edildiğinden anti-inflamatuar özellikte olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda yapılan detaylı araştırmalarda omentin adipokininin anti-inflamatuar özellikte olduğu detaylı bir şekilde ortaya konmuştur (67 - 69). Artrit hastalıklarıyla omentin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ise RA hastalarının sinovyal sıvısında omentin seviyesinin osteoartritli hastalıklarına göre daha düşük olduğu (70) ve osteoartrit hastalığının

radyolojik şiddetiyle ters orantılı olduğu rapor edilmiştir (71). Elde edilen bu verilerden yola çıkarak omentinin diabetes ve obezite ile bağlantılı olduğu gibi RA gibi inflamatuvar hastalıklarla da ilişkili bir adipokin olduğu anlaşılmaktadır (72).

SONUÇ

RA dünya popülasyonunun yaklaşık % 1-2'sini etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olduğundan etyolojisinin tam olarak aydınlatılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemlidir. Fakat tüm çabalara rağmen RA'in etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojisinin aydınlatılabilmesi için yeni stratejilere ve hedeflere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada adipokinler yeni hedef olma potansiyeli taşımaktadır. Gerek RA'in obeziteyle birlikte orantılı bir şekilde artması gerekse adipokinlerin adipoz doku tarafından salgılanması, adipokinlerin RA'in etyolojisinde olma ihtimalini arttırmaktadır. Bu çalışmada bu amaca yönelik yapılan araştırmalar derlenmiştir.

Kabul

Bu makale, Kürşat Oğuz Yaykışlı'ya TÜBİTAK (3501) Ulusal Genç Araştırmacı Kariyer Geliştirme Programı tarafından verilen 111S218 numaralı proje tarafından kısmen desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci* 2006; 11: 529-43.
2. Sayarlıoğlu M, İzmirlil M, Uzun K, Alıcı S, Erkoç R. Rheumatoid arthritis and pulmonary carcinoid tumor. *Eur J Gen Med* 2005; 2(1): 35-38.
3. Yazıcı S, Bulur S, Sözen SB, Çalık Y, Baki AE, Önder E, Özhan H, Yazıcı M, Ataoğlu S. Evaluation of Lipid Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Konuralp Tıp Dergisi [Konuralp Medical Journal]* 2009; 1(1): 2-6.
4. Schaeferbeke T, Truchetet MÉ, Richez C. When and where does rheumatoid arthritis begin? *Joint Bone Spine* 2012; 79(6): 550-4.
5. Little CB, Meeker CT, Golub SB, Lawlor KE, Farmer PJ, Smith SM, Fosang AJ. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J Clin Invest* 2007; 117(6): 1627-36.
6. Knevel R, Tsonaka R, le Cessie S, van der Linden MP,

Huizinga TW, van der Heijde DM, Houwing-Duistermaat JJ, van der Helm-van Mil AH. Comparison of methodologies for analysing the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2013; 42(3): 182-9.

7. Poole CA. Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat.* 1997; 191 (Pt 1):1-13.
8. Koshy PJ, Lundy CJ, Rowan AD, Porter S, Edwards DR, Hogan A, Clark IM, Cawston TE. The modulation of matrix metalloproteinase and ADAM gene expression in human chondrocytes by interleukin-1 and oncostatin M: a time-course study using real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 961-7.
9. Dudhia J. Aggrecan, aging and assembly in articular cartilage. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62(19-20): 2241-56.
10. Doi H, Nishida K, Yorimitsu M, Komiyama T, Kadota Y, Tetsunaga T, Yoshida A, Kubota S, Takigawa M, Ozaki T. Interleukin-4 downregulates the cyclic tensile stress-induced matrix metalloproteinases-13 and cathepsin B expression by rat normal chondrocytes. *Acta Med Okayama* 2008; 62(2): 119-26.
11. Yaykışli KO, Oohashi T, Hirohata S, Hatipoglu OF, Inagawa K, Demircan K, Ninomiya Y. ADAMTS9 activation by interleukin 1 beta via NFATc1 in OUMS-27 chondrosarcoma cells and in human chondrocytes. *Mol Cell Biochem* 2009; 323(1-2): 69-79.
12. Pfeil A, Oelzner P, Bornholdt K, Hansch A, Lehmann G, Renz DM, Wolf G, Bottcher J. Joint damage in rheumatoid arthritis: assessment of a new scoring method. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): R27.
13. Fosang AJ, Little CB. Drug insight: aggrecanases as therapeutic targets for osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(8): 420-7.
14. You S, Cho CS, Lee I, Hood L, Hwang D, Kim WU. A systems approach to rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012; 7(12): e51508.
15. Conde J, Scotece M, López V, Gómez R, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines: novel players in rheumatic diseases. *Discov Med* 2013; 15(81): 73-83.
16. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Scientific World Journal* 2011; 11: 1932-47.
17. Altunkaynak BZB, Özbek E. Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi* 2005; 32(4): 211-217.
18. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54(9): 1847-56.
19. Gabay O, Berenbaum F. Adipokines in Arthritis: New Kids on the Block. *Current Rheumatology Reviews* 2009; 5: 226-32.
20. Vergunst CE, van de Sande MG, Lebre MC, Tak PP. The role of chemokines in rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

- Scand J Rheumatol 2005; 34(6): 415-25.
21. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372(6505): 425-32.
 22. Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü, *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(4): 259-67.
 23. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin in Joint and Bone Diseases: New Insights. *Curr Med Chem* 2013; 20(27): 3416-25.
 24. Wiśłowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27(10): 947-54.
 25. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep* 2010; 37(7): 3265-72.
 26. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, Tzeng CY, Wang SP, Huang KC, Chiu YC, Fong YC, Tang CH. 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.
 27. Muraoka S, Kusunoki N, Takahashi H, Tsuchiya K, Kawai S. Leptin stimulates interleukin-6 production via janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 in rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(4): 589-95.
 28. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221(2): 286-9.
 29. Garaulet M, Hernández-Morante JJ, de Heredia FP, Tébar FJ. Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr* 2007; 10(10A): 1145-50.
 30. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adiponectin and Leptin: New Targets in Inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Jul 8. doi: 10.1111/bcpt.12109. [Epub ahead of print]
 31. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010; 37(1): 11-32.
 32. Toussiroit É, Binda D, Gueugnon C, Dumoulin G. Adiponectin in autoimmune diseases. *Curr Med Chem* 2012; 19(32): 5474-80.
 33. Neumann E, Frommer KW, Vasile M, Müller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis Rheum* 2011; 63(5): 1159-69.
 34. Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K, Matsuda M, Maeda K, Nakamura T, Ochi T, Shimomura I, Yoshikawa H, Hashimoto J. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009; 28(4): 445-51.
 35. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006; 35(5-6): 247-52.
 36. Ozgen M, Koca SS, Dagli N, Balin M, Ustundag B, Isik A. Serum adiponectin and vaspin levels in rheumatoid arthritis. *Arch Med Res* 2010; 41(6): 457-63.
 37. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Schölmerich J, Müller-Ladner U, Gay S. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003; 290(13): 1709-10.
 38. Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K, Matsuda M, Maeda K, Nakamura T, Ochi T, Shimomura I, Yoshikawa H, Hashimoto J. Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009; 28(4): 445-51.
 39. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, Paul G, Distler J, Gay S, Schölmerich J, Neumann E, Müller-Ladner U. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol* 2006; 176(7): 4468-78.
 40. Kitahara K, Kusunoki N, Kakiuchi T, Suguro T, Kawai S. Adiponectin stimulates IL-8 production by rheumatoid synovial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378(2): 218-23.
 41. 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): 5483-92.
 42. Chen X, Lu J, Bao J, Guo J, Shi J, Wang Y. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? *Cytokine Growth Factor Rev* 2013; 24(1): 83-9.
 43. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307-12.
 44. Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44(1): 25-36.
 45. 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.
 46. Gheita TA, El-Gazzar II, El Shazly RI, El-Din AM, Abdel-Rasheed E, Bassyouni RH. Gheita TA, El-Gazzar II, El Shazly RI, El-Din AM, Abdel-Rasheed E, Bassyouni RH. Elevated serum resistin in juvenile idiopathic arthritis: relation to categories and disease activity. *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 297-301.
 47. Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, Anderlová K, Müller-Ladner U, Pavelka K, Haluzik M. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4): 458-63.
 48. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys*

- Res Commun 2003; 309(2): 286-90.
49. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174(9): 5789-95.
 50. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14(2): 1431-7.
 51. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6(2): 120-4.
 52. Bao JP, Chen WP, Wu LD. Visfatin: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2009; 37(6): 1655-61.
 53. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, Shintani A, Pincus T, Stein CM. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7): 1906-14.
 54. Senolt L, Kryšůfková O, Hulejová H, Kuklová M, Filková M, Cerezo LA, Běláček J, Haluzík M, Forejtová S, Gay S, Pavelka K, Vencovský J. The level of serum visfatin (PBEF) is associated with total number of B cells in patients with rheumatoid arthritis and decreases following B cell depletion therapy. *Cytokine* 2011; 55(1): 116-21.
 55. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9): 1198-201.
 56. El-Hini SH, Mohamed FI, Hassan AA, Ali F, Mahmoud A, Ibraheem HM. Visfatin and adiponectin as novel markers for evaluation of metabolic disturbance in recently diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2013; 33(9): 2283-9.
 57. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, Sautet A, Pigenet A, Tahiri K, Jacques C. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(5): 1399-409.
 58. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732(1-3): 96-102.
 59. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(6): E1253-61.
 60. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr* 2012; 51(5): 513-28.
 61. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56(6): 1655-61.
 62. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, Fernández-Real JM. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7:27.
 63. Jialal I, Devaraj S, Kaur H, Adams-Huet B, Bremer AA. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): E514-7.
 64. Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol* 2012; 167(2): 436-9.
 65. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, Takahashi R, Takeshita K, Kataoka Y, Ohashi K, Ikeda N, Kihara S, Murohara T. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2011; 219(2): 811-4.
 66. Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, Shang DY. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32(7): 873-8.
 67. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 408(2): 339-43.
 68. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2012; 686(1-3): 116-23.
 69. Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425(2): 401-6.
 70. Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, Haluzík M, Vencovsky J. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7): 1410-1.
 71. Xu L, Zhu GB, Wang L, Wang DF, Jiang XR. Synovial fluid omentin-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *J Investig Med* 2012; 60(3): 583-6.
 72. Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20(5): 143-8.