

Leptyna w surowicy krwi u osób chorujących na twardzinę układową

The serum level of leptin in systemic sclerosis patients

Katarzyna Winsz-Szczotka, Kornelia Kuźnik-Trocha,
Katarzyna Komosińska-Vassev, Krystyna Olczyk

STRESZCZENIE

Wytwarzane w tkance tłuszczowej substancje, tzw. adipokiny, uczestniczą w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca oraz insulinooporności. Jedną z adipokiny uczestniczących w rozwoju wymienionych schorzeń jest leptyna, której ilościową ocenę w surowicy krwi osób chorych na twardzinę układową przyjęto za cel niniejszej pracy. Dla realizacji nadrzędnego celu postanowiono także ocenić zależność między stężeniem tego hormonu w surowicy krwi a czasem trwania choroby, wartością OB oraz wielkością indeksu Rodnana.

Ilościowej oceny stężenia leptyny w surowicy krwi osób chorych na twardzinę układową oraz osób zdrowych dokonano metodą immunoenzymatyczną. Stwierdzono obniżenie stężenia leptyny w surowicy krwi osób chorych na twardzinę układową. Ponadto dowiedziono, że istnieje wyraźny związek między leptynemią a czasem trwania choroby, wartością OB oraz wielkością indeksu Rodnana.

SŁOWA KLUCZOWE

twardzina układowa, tkanka tłuszczowa, leptyna.

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Dr n. med. Katarzyna Winsz-Szczotka
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej
i Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem
Medycyny Laboratoryjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Jedności 8
41-200 Sosnowiec
tel. 32 364 11 52
e-mail: winsz@sum.edu.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2011, 65, 5-6, 42-48
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ISSN 0208-5607

ABSTRACT

The adipokines produced in the adipose tissue contribute to the etiopathogenesis of arterial hypertension, lipid disorders, atherosclerosis, ischaemic heart disease or insulin resistance. Leptin is one of the adipokines involved in the development of these diseases. The aim of our study was quantitative leptins assessment in the blood serum of patients with systemic sclerosis. Furthermore, we evaluated the correlations between: leptin blood concentration and duration of the disease, the erythrocyte sedimentation rate as well as the value of Rodnan skin score.

Quantitative assessment of leptin concentration was carried out in the blood serum of patients with systemic sclerosis and healthy people, with the use of immunoenzymatic method.

The research has proved that leptin level in blood serum of systemic sclerosis patients is decreased. Also, we have confirmed the existence of clear correlation between leptinemia and the values of duration of the disease, the erythrocyte sedimentation rate as well as the value of Rodnan skin score.

KEY WORDS

systemic sclerosis, adipose tissue, leptin

WSTĘP

Twardzina układowa (TU) jest uogólnioną chorobą tkanki łącznej, o nie do końca wyjaśnionej etiologii. U podłoża tego schorzenia leżą strukturalne zmiany w obrębie drobnych naczyń krwionośnych, ze współistniejącymi naciekami okołonaczyniowymi [1,2,3]. Omawianą patologię charakteryzują złożone zaburzenia immunologiczne, prowadzące – poprzez stymulację procesu zapalnego – do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych, w tym jelit, serca, nerek, płuc, stawów czy układu nerwowego [1,2,3,4]. Rozwój zaburzeń fibrotycznych w przebiegu TU, związanych z nadmierną biosyntezą i gromadzeniem komponentów macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej, tj. kolagenu, fibronektyny, tenascyny czy glikozoaminoglikanów, wiąże się ze złożonymi interakcjami między komórkami śródbłonna, limfocytami, makrofagami oraz fibroblastami [3,4,5]. Wspomniane interakcje zależą od współdziałania szeregu mediatorów, takich jak cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostowe, szczególnie zaś TGF- β , TNF- α , PDGF oraz IL-1, IL-6, IL-13 [3,4]. Znaczącym źródłem prozapalnych czynników stymulujących proces włóknienia jest tkanka tłuszczowa, uważana obecnie za jeden z największych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Czynność endokrynną wymienionego typu tkanki łącznej wiąże się z biosyntezą i wydzielaniem do krwi adipokin [6,7]. To właśnie liczne funkcje tych cząsteczek w organizmie skutkują powiązaniem między tkanką tłuszczową, zaburzeniami metabolicznymi i zapalnymi chorobami autoimmunologicznymi [7,8,9]. Dowiedziono bowiem, że adipokiny wywierając wpływ na przemiany biochemiczne ustroju uczestniczą w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, insulinooporności czy też cukrzycy typu 2 [6,7,8,9]. Jedną z adipokin regulujących gospodarkę energetyczną ustroju w ciągu całego życia, a także procesy hematopozy, angiogenezy oraz gojenia się

ran jest leptyna [6,7,10]. Pomimo że rola tej adipokiny w etiopatogenezie TU nie jest w pełni jasna, uważa się, że jako ważny modulator zapalenia może ona stanowić ogniwo łańcucha patogenetycznych zmian prowadzących do ujawnienia się omawianej patologii. Nie wiadomo również, czy obserwowanym w przebiegu TU zmianom metabolizmu ustrojowego, w tym tkanki tłuszczowej, towarzyszą ilościowe zmiany leptyny we krwi. W niniejszej pracy dokonano oceny leptynemii u osób chorych na TU. Oceniono także zależność między stężeniem adipokiny a czasem trwania choroby, wartością niespecyficznego wskaźnika procesu zapalnego (OB) oraz wielkością indeksu Rodnana, odzwierciedlającego zasięg zmian skórnych.

MATERIAŁ I METODY

Materiał do badań stanowiła krew pobrana od 28 osób z TU rozpoznaną na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. Wyniki parametrów hematologicznych i biochemicznych oznaczonych we krwi osób chorych na TU przedstawiono w tabeli I.

Rozpoznanie TU ustalono opierając się na kryteriach Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego, na podstawie obecności stwardnienia skóry, obejmującego obszary proksymalne od stawów śródrečno-paliczkowych lub śródstopno-paliczkowych, zaliczanych do tzw. kryterium dużego, lub dwóch spośród trzech kryteriów małych, takich jak:

- sklerodaktylia, czyli stwardnienie skóry w obszarze dystalnym od stawów śródrečno-paliczkowych,
- ubytki tkanek w obrębie opuszek palców lub naparstkowate blizny,
- przypodstawne włóknienie płuc.

Rozpoznaną na podstawie objawów klinicznych TU potwierdzono badaniami immunologicznymi wskaźników autoagresji. U chorych wykazano obecność we krwi przeciwciał prze-

Tabela I. Wyniki parametrów hematologicznych i biochemicznych oznaczonych we krwi osób chorych na twardzinę układową

Table I. Results of hematological and biochemical parameters assessed in blood serum of systemic sclerosis patients

Lp.	Oznaczonego parametru we krwi	Wyniki oznaczeń (średnia ± odchylenie standardowe)	Zakres wartości referencyjnych
1	PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	228,69 ± 87,84	135–350
2	WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	7,60 ± 3,12	4,0–10,0
3	RBC [$10^6/\mu\text{l}$]	4,2 ± 0,39	4,0–5,0
4	Ht [%]	37,00 ± 3,78	36,0–47,0
5	Hb [g/l]	12,25 ± 1,39	12,0–16,0
6	OB [mm/1 godz.]	23,13 ± 16,04	3,0–10,0
7	CRP [mg/l]	13,76 ± 25,47	0,0–10,0
8	Białko [g/dl]	6,37 ± 0,80	6,0–8,0
9	Glukoza [mg/dl]	88,67 ± 12,75	75,0–108,0
10	FA [U/l]	97,86 ± 34,85	20,0–70,0
11	γ -globuliny [%]	18,83 ± 5,65	11,0–21,0

ciwjadrowych (ANA) oraz przeciwciał przeciwko topoizomerazie I (Scl-70).

U osób chorych oceniono zasięg zmian skórnych, posługując się zmodyfikowanym indeksem Rodnana (*modified Rodnan skin score, mRSS*), przyjmując 0–3-stopniową skalę punktacji. Ocena zmian skórnych na podstawie mRSS polegała na palpacyjnej ocenie możliwości ujęcia w fałd skóry w 17 obszarach ciała, tj. twarzy, palców obu rąk, obu dłoni, przedramion, ramion, przedniej powierzchni klatki piersiowej, brzucha, obu stóp, podudzi i ud. Suma wszystkich pomiarów stanowiła ostateczny wynik badania.

Materiał kontrolny stanowiły próbki krwi pobrane od 30 osób zdrowych, poddających się okresowym badaniom kontrolnym. Wyniki rutynowych oznaczeń hematologicznych i biochemicznych krwi, obejmujących ocenę liczby leukocytów, erytrocytów, trombocytów, ocenę wartości wskaźnika hematokrytowego, wartości OB, a ponadto ocenę stężenia hemoglobiny, białka, glukozy, cholesterolu, triacylogliceroli oraz aktywności amylazy, pozwoliły na wyeliminowanie osób, u których wartości ocenianych parametrów odbiegały od wielkości referencyjnych.

Charakterystykę kliniczną badanych osób, przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Charakterystyka kliniczna badanych osób (wyniki przedstawiono w postaci średniej ± odchylenie standardowe)

Table II. Clinical profile of examined persons (the results are shown as a mean value and standard deviation)

Osoby badane	Osoby chore na twardzinę układową	Osoby zdrowe
N	28	30
Płeć K/M	26/4	20/10
Wiek (lata)	53±15	50,67±11,60
Czas trwania choroby (lata)	4,47±3,51	–
Wskaźnik Rodnana (zmodyfikowany)	20,58±13,07	–

N – liczebność grupy; K – kobiety; M – mężczyźni

Wszystkie osoby, których krew została wykorzystana do badań stanowiących cel pracy, wyraziły zgodę na wykonanie dodatkowych oznaczeń biochemicznych w tym materiale. Na przeprowadzenie badań stanowiących przedmiot niniejszej pracy wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

OZNACZENIE STĘŻENIA LEPTYNY

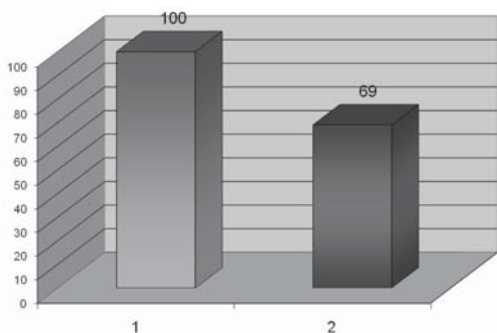
Oceny stężenia leptyny w surowicy krwi dokonano metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), testem firmy TECO Human Leptin ELISA Kit. Ilościowego oznaczenia adipokiny dokonano w plastikowych studzienkach mikropłytki, których wewnętrzne powierzchnie opłaszczono były specyficznymi przeciwciałami przeciwko oznaczanemu antygenowi – leptynie. W następujących po sobie etapach analizy do studzienek dodawano kolejno: wzorcowe roztwory leptyny lub surowicę badaną, roztwór przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi z przyłączonym enzymem oraz roztwór substratu dla skoniugowanego enzymu. W wyniku kolejnych reakcji powstawał barwny produkt, którego absorbancję mierzono spektrofotometrycznie przy długości fali 450 nm. Intensywność zabarwienia, a tym samym ilość powstałego produktu, była proporcjonalna do stężenia oznaczanego antygeny.

STATYSTYCZNE OPRACOWANIE WYNIKÓW

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej, obejmującej: weryfikację normalności rozkładu danej cechy testem Shapiro-Wilka, eliminację wyników wątpliwych testem Q-Dixona, wyznaczenie średnich wartości i odchyłeń standardowych dla danej cechy oraz określenie istotności różnic średnich wartości danej cechy dla grupy kontrolnej i grup badanych testem t-Studenta. Za znamienne statystycznie przyjęto poziom istotności różnic $p < 0,05$. Siłę prostoliniowej zależności stężenia leptyny w surowicy krwi od czasu trwania schorzenia, wartości OB i wartości wskaźnika Rodnana oceniono testem dla współczynnika korelacji Pearsona. Obliczenia przeprowadzono za pomocą komputerowego programu STATISTICA, wersja 6.

WYNIKI

W przebiegu TU dochodzi do zmian stężenia leptyny w surowicy krwi. W grupie osób zdrowych średnia wartość stężenia leptyny, wyrażona w ng/ml, wyniosła $13,26 \pm 6,53$, zaś w grupie osób z kolagenozą $9,14 \pm 5,66$. Uzyskane wyniki wskazują, że w surowicy krwi osób z TU leptyna występuje w stężeniach istotnie niższych ($p < 0,001$) od wartości stężeń tej proteiny w surowicy krwi osób zdrowych. Znamienne statystycznie obniżenie stężenia leptyny w surowicy krwi osób z TU osiągnęło wartość rzędu 31% w stosunku do stężenia ocenianej adipokiny w surowicy krwi



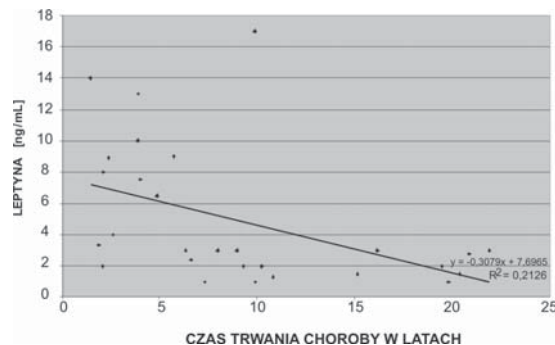
Ryc. 1. Różnice w stężeniu leptyny surowicy krwi między osobami z grupy kontrolnej, osoby zdrowe – 1, a chorymi na twardzinę układową – 2, wyrażone w odsetkach wartości grupy kontrolnej.

Fig. 1. Differences of leptins concentration in blood serum between healthy people – 1 and systemic sclerosis patients, expressed in percentage of controls group results – 2.

osób zdrowych, co zilustrowano graficznie na rycinie 1.

Dla pełniejszej oceny przemian metabolicznych tkanki tłuszczowej w przebiegu TU znajdującej wyraz w zmianach ilościowych leptyny w surowicy krwi, dokonano oceny zależności między surowiczym stężeniem wymienionej proteiny a czasem trwania choroby, wartością nieswoistego wskaźnika procesu zapalnego, określanego przez pomiar szybkości opadania krwinek czerwonych w niekrzepnącej krwi jako OB, oraz wartością indeksu Rodnana, będącego odzwierciedleniem grubości fałdu skórniego.

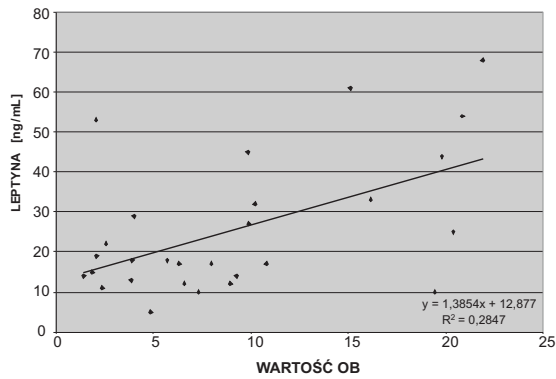
Przeprowadzona w ramach niniejszej pracy ocena zależności między stężeniem leptyny w surowicy krwi osób z TU a czasem trwania choroby, opisana współczynnikiem korelacji Pearsona $r = 0,461$, wskazała na istnienie przeciętnej, ujemnej współzależności między wymienionymi zmiennymi. Związek ten w postaci wykresu rozrzutu przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 2. Współzależność między stężeniem leptyny w surowicy krwi osób z twardziną układową a czasem trwania choroby.
Fig. 2. The correlation between the serum level of leptin in systemic sclerosis patients and duration of diseases.

Wysoką dodatnią współzależność, opisaną współczynnikiem korelacji Pearsona $r = 0,533$, wykazano natomiast między stężeniem leptyny w surowicy krwi a wartością wskaźnika OB u osób chorych, co zilustrowano graficznie na rycinie 3.

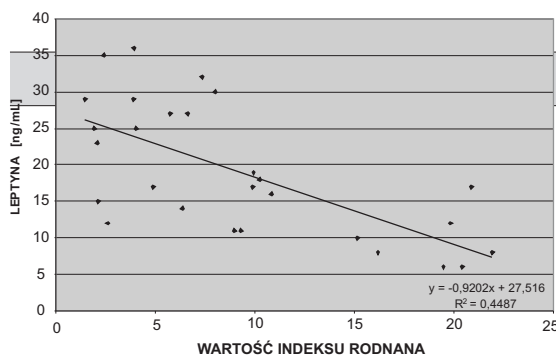
Oceniono także zależność między stężeniem leptyny w surowicy krwi osób z TU a grubością fałdu skórniego, ocenionego według 4-stopniowej skali w 17 obszarach ciała. Wszystkie pomiary zsumowano, a ostateczne wyniki u chorych, których krew wykorzystano do badań stanowiących cel niniejszej pracy, wahały się od 3 do 36. Ocena siły prostoliniowej zależności między stężeniem ocenianej leptyny



Ryc. 3. Współzależność między stężeniem leptyny w surowicy krwi osób z twardziną układową a wartością wskaźnika OB.

Fig. 3. The correlation between the serum level of leptin in systemic sclerosis patients and the erythrocyte sedimentation rate.

a wartością wskaźnika Rodnana wskazała na wysoką ujemną współzależność między wymienionymi zmiennymi. Zależność tę ilustruje wartość współczynnika korelacji Pearsona wynosząca $r = 0,669$. Związek ten w postaci wykresu rozrzutu przedstawiono na rycinie 4.



Ryc. 4. Współzależność między stężeniem leptyny w surowicy krwi osób z twardziną układową a wartością indeksu Rodnana.

Fig. 4. The correlation between the serum level of leptin in systemic sclerosis patients and the value of Rodnan skin score.

DYSKUSJA

Układowe choroby tkanki łącznej, tzw. kolagenozy, z uwagi na kliniczne konsekwencje wynikające z zaburzeń struktury i funkcji wielu narządów, stanowią poważny problem zdrowotny współczesnego społeczeństwa [11]. Jedną z kolagenoz, rozpoznawaną u 1 na 3300 osób w populacji ogólnej, jest twardzina układowa (TU), cechująca się przewlekłym procesem zapalnym o podłożu autoimmunologicznym [1,2,3,4,11]. Wymienionej patologii towarzyszy proces włóknienia, obejmujący po-

czątkowo skórę, a następnie rozszerzający się na narządy wewnętrzne [5,12,13]. U chorych w obrębie skóry oraz nerek, płuc, serca, jelit, stawów czy mięśni dochodzi do nadmiernej biosyntezy i kumulacji komponentów macierzy pozakomórkowej (ECM) tkanki łącznej, w tym szczególnie kolagenu, a także glikozaminoglikanów, tenascyny czy fibronektyny [5,12,13]. Uważa się, że proces włóknienia „twardzinowego” wynika głównie z gromadzenia kolagenów typu I, III, V, VI, VII, cechujących się zwiększoną liczbą włókien o małym usieciowaniu [5,13].

Zaburzenia metabolizmu białek włóknistych i innych makrocząsteczek macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej u osób z TU stanowią jednak prawdopodobnie proces wtórny do innych, mało poznanych jeszcze zjawisk aktywujących wymienioną tkankę. Wiadomo, że ECM – tradycyjnie postrzegana jako statyczne rusztowanie utrzymujące właściwą strukturę tkanki – stanowi układ bardzo dynamiczny, którego wysoce elastyczne składniki oddziałują na siebie [13,14,15]. Z jednej strony utrzymują mocną, elastyczną i zwartą strukturę tkanki, z drugiej zaś, przez regulację oddziaływań komórka–macierz, modulację zewnątrzkomórkowych sygnałów oraz zapewnienie miejsc magazynowania czynników wzrostu i cytokin, kontrolują funkcjonowanie komórek [14,15]. Stąd też zaburzenia złożonych interakcji między składnikami macierzy pozakomórkowej a cytokinami, czynnikami wzrostu czy reaktywnymi formami tlenu prowadzić mogą do inicjacji procesu włóknienia w przebiegu TU [12,13,16].

W początkowej fazie schorzenia aktywne limfocyty uwalniają liczne cytokiny, które z kolei aktywują fibroblasty do nadmiernej biosyntezy komponentów ECM [1,12,13]. Spośród czynników mających wpływ na metabolizm fibroblastów należy wymienić: płytkowopochodny czynnik wzrostowy (PDGF), transformujący czynnik wzrostowy α (TGF- α), interleukinę 1 (IL-1), interleukinę 4 (IL-4), interleukinę 6 (IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) [1,12,17]. I tak na przykład, hipotezę o udziale PDGF w etiopatogenezie TU potwierdzają badania stwierdzające obecność we krwi osób chorych autooprzeciwciał pobudzających receptor dla wymienionego czynnika [17]. Nie wiadomo jednak, czy autooprzeciwciała te są czynnikiem patogennym, czy jedynie epifenomenem wynikającym z utraty tolerancji immunologicznej.

W efekcie pobudzenia fibroblastów w przebiegu TU dochodzi – w obrębie narządów dotkniętych procesem włóknienia – do zastępowania czynnych komórek włóknami kolagenowymi [13]. Proces ten prawdopodobnie ma także miejsce w obrębie tkanki tłuszczowej. Teorię tę zdają się potwierdzać wyniki badań uzyskane w ramach niniejszej pracy. Stwierdzono bowiem, że leptyna – produkt endokrynnej czynności tkanki tłuszczowej – w surowicy krwi osób chorych występuje w stężeniach znacznie niższych w porównaniu z leptynemią osób zdrowych.

Uzyskane wyniki w znacznym stopniu korelują z rezultatami badań Kotulskiej i wsp. [18]. Wymienieni autorzy wykazali u kobiet z twardziną układową obniżenie stężenia leptyny korelujące ze wskaźnikiem masy ciała – BMI (*body mass index*). Natomiast Gunaydin i wsp. [19] opisali zwiększone stężenie omawianej adipokiny we krwi osób z innym typem kolagenozy niż TU, tj. z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zaś Garcia-Gonzalez i wsp. [20], Chung i wsp. [21] oraz Vadacca i wsp. [22] potwierdzili hiperleptynemię u osób z toczniem rumieniowatym układowym.

Odmienne stężenia leptyny we krwi pacjentów z różnymi typami układowych chorób tkanki łącznej wynikają prawdopodobnie ze znacznych rozbieżności postaci klinicznych wymienionych patologii oraz stopnia nasilenia procesu zapalnego [7]. Wiadomo bowiem, że hiperleptynemia stanowi odpowiedź organizmu na toczący się proces zapalny, np. towarzyszący infekcji [7,9]. Uwolnione w czasie ostrej fazy prozapalne cytokiny stymulują adipocyty do nadmiernej biosyntezy leptyny, która z kolei aktywuje monocyty i makrofagi, potęgując tym samym wytwarzanie zarówno kolejnych cytokin prozapalnych, w tym – TNF- α czy IL-6 przez te komórki, jak i reaktywnych form tlenu [6,7]. Znane są też stymulujące wpływy leptyny na proliferację limfocytów T i na kierunkowanie ich różnicowania [6,9]. Wykazano ponadto, że omawiana adipokina wykazuje równocześnie, obok cech czynnika prozapalnego, właściwości przeciwzapalne, co wyraża się nasilaniem syntezy i uwalniania antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra) [7]. Sugeruje się, że towarzysząca ostrej fazie zapalnej hipersekrecja leptyny może spełniać rolę czynnika wspomagającego układ immunologiczny, natomiast przewlekła stymulacja zapalna hamuje biosyntezę wspomnianej proteiny [7,9].

Sugestię tę potwierdzają kolejne wyniki badań uzyskane w ramach niniejszej pracy. Wykazano bowiem wysoką współzależność między stężeniem leptyny w surowicy krwi osób chorych na TU a wartością niespecyficznego markera procesu chorobowego, wskaźnika OB u tych pacjentów, zaś przeciętny związek z czasem trwania schorzenia.

Twardzina układowa jest schorzeniem o trudnym do przewidzenia przebiegu klinicznym. W określonych okresach choroby mogą występować różne objawy. Zarówno z uwagi na znaczną różnorodność postaci klinicznych TU, jak i na możliwość występowania zespołu twardzinopodobnego, u każdego pacjenta należy określić zasięg zmian skórnych oraz ewentualne zajęcie narządów wewnętrznych przez proces włóknienia [23]. Zasięg zmian skórnych określa się za pomocą oceny grubości fałdu skórniego, określanego jako indeks (skala) Rodnana [24]. Skala ta jest obecnie rekomendowana jako jedno z podstawowych kryteriów oceny klinicznej pacjentów w ramach międzynarodowych badań klinicznych. Wyniki wymienionego badania diagnostycznego, przeprowadzone u pacjentów, których krew wykorzystano do badań stanowiących cel niniejszej pracy, skorelowane ze stężeniem leptyny wskazały na wysoką współzależność między tymi parametrami. Związek ten zdaje się wskazywać, że leptynemia, podobnie do postępujących, rozległych zmian skórnych, korelujących z wystąpieniem powikłań ze strony płuc, serca i nerek, stanowić może wyraz aktywności procesu chorobowego.

WNIOSKI

1. W przebiegu TU dochodzi do zaburzeń metabolizmu tkanki tłuszczowej, znajdujących odzwierciedlenie w ilościowych zmianach leptyny w surowicy krwi osób chorych.
2. Wydaje się, że zmniejszone surowicze stężenie leptyny u chorych na TU może być markerem aktywności badanej choroby, na co wskazują wykazane zależności z wykładnikami klinicznymi i laboratoryjnymi TU.
3. Przedstawione wyniki badań nie pozwalają jednoznacznie wnioskować o zależności między leptynemią a aktywnością samego procesu włóknienia u chorych z omawianą kolagenozą.

PIŚMIENNICTWO

1. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self. Nonself.* 2011; 2: 4–10.
2. Komosińska K., Olczyk K., Winsz K. Rola wolnych rodników w etiopatogenezie twardziny układowej. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1997; 51: 285–303.
3. Yamamoto T. Scleroderma – pathophysiology. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19: 14–24.
4. Baraut J., Michel L., Verrecchia F., Farge D. Relationship between cytokine profiles and clinical outcomes in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10: 65–73.
5. Rudnicka L., Varga J., Christiano A.M., Iozzo R.V., Jimenez S.A., Uitto J. Elevated expression of type VII collagen in the skin of patients with systemic sclerosis. Regulation by transforming growth factor-beta. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1709–1715.
6. Singla P., Bardoloi A., Parkash A.A. Metabolic effects of obesity: A review. *World J. Diabetes.* 2010; 1: 76–88.
7. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 19: 547–566.
8. Al-Dokhi L.M. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders. *Saudi Med. J.* 2009; 30: 1123–1132.
9. Rasouli N., Kern P.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 64–73.
10. Winsz-Szczotka K., Komosińska-Vassev K., Olczyk K. Zmiany leptynemii w przebiegu fizjologicznego procesu starzenia. *Farm. Przegl. Nauk.* 2010; 7: 28–33.
11. Thum-Tyzo K., Balawejder A., Tyzo B., Petkowicz B., Krasowska D., Wysokińska-Miszczuk J. Występowanie zmian w jamie ustnej w przebiegu twardziny układowej. *Dent. Med. Probl.* 2010; 47: 53–60.
12. Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J. Dermatol.* 2010; 37: 11–25.
13. Dooley A., Shi-Wen X., Aden N. i wsp. Modulation of collagen type I, fibronectin and dermal fibroblast function and activity, in systemic sclerosis by the antioxidant epigallocatechin-3-gallate. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2024–2036.
14. Ozbek S., Balasubramanian P.G., Chiquet-Ehrismann R., Tucker R.P., Adams J.C. The evolution of extracellular matrix. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21: 4300–4305.
15. Hynes R.O. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science.* 2009; 326: 1216–1219.
16. Olczyk K., Kucharz E. J., Winsz K., Bogdanowski T., Brzezińska-Wcisło L., Haj-Ali Y. Free radical activity and antioxidative systems in patients with systemic sclerosis. *Eur. J. Intern. Med.* 1999; 10: 206–208.
17. Gabrielli A., Svegliati S., Moroncini G., Luchetti M., Tonnini C., Avvedimento E.V. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor: a link to fibrosis in scleroderma and a pathway for novel therapeutic targets. *Autoimmun. Rev.* 2007; 7: 121–126.
18. Kotulska A., Kucharz E.J., Brzezińska-Wcisło L., Wadas U. A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2001; 20: 300–302.
19. Gunaydin R., Kaya T., Atay A. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South. Med. J.* 2006; 99: 1078–1083.
20. Garcia-Gonzalez A., Gonzalez-Lopez L., Valera-Gonzalez I.C. i wsp. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2002; 22: 138–141.
21. Chung C.P., Long A.G., Solus J.F. i wsp. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus* 2009; 18: 799–806.
22. Vadacca M., Margiotta D., Rigon A. i wsp. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *J. Rheumatol.* 2009; 36: 295–297.
23. Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y. Scleroderma overlap syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13: 14–20.
24. Czirájk L., Foeldvari I., Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 44–50.