



**SEDE AMMINISTRATIVA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA**  
**SEDE AGGREGATA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SIENA**

---

**SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN REUMATOLOGIA**

**VALUTAZIONE DI UN PATTERN DI BIOMARCATORI  
SIERICI IN PAZIENTI CON OSTEOARTROSI NODALE  
ED EROSIVA DELLA MANO**

Relatore:

**Prof. Mauro Galeazzi**

Coordinatore della sede aggregata di Siena:

**Prof. Mauro Galeazzi**

Direttore della Scuola di Specializzazione:

**Prof.ssa Ombretta Di Munno**

Candidato:

**Dott. Giacomo Maria Guidelli**

**Anno accademico 2013-2014**

# INDICE

- **Introduzione**
  - L'osteoartrosi.....pag.3
  - L'osteoartrosi della mano.....pag.5
  - L'osteoartrosi erosiva della mano.....pag.7
  - Le adipocitochine.....pag.15
  
- **Scopo del lavoro.....pag.25**
- **Materiali e metodi.....pag.25**
- **Risultati.....pag.27**
- **Discussione.....pag.29**
- **Bibliografia.....pag.34**
  
- **Appendice**

## **L'osteoartrrosi**

Con il termine di artrosi od osteoartrrosi (OA) si definisce un'affezione prevalentemente degenerativa delle articolazioni, caratterizzata da alterazioni a carico della cartilagine articolare, dell'osso subcondrale, della membrana sinoviale, dei tessuti e dei muscoli periarticolari. La malattia presenta aspetti prevalentemente degenerativi, ma anche segni più o meno intensi di flogosi. (1-10)

Si distingue abitualmente un'artrosi primaria (o idiopatica) legata ad un'alterazione metabolica primitiva della cartilagine articolare, apparentemente non correlabile ad un fattore eziologico ben preciso e una forma secondaria in cui un evento o una malattia noti sono responsabili del processo degenerativo articolare (Tabella I). L'artrosi primaria viene distinta in una forma localizzata ed in una forma generalizzata; nella forma generalizzata sono interessate 3 o più sedi articolari. L'artrosi localizzata viene poi ulteriormente suddivisa sulla base della localizzazione anatomica. Le forme secondarie vengono, invece, classificate in rapporto ai fattori eziologici o alle malattie che ne sono responsabili. Bisogna comunque tener conto che spesso è difficile, nell'ambito delle singole localizzazioni, definire il carattere primario o secondario della malattia. Gli studi sull'artrosi dell'anca, per esempio, hanno dimostrato che molte forme considerate primarie sono in realtà secondarie ad anomalie anatomiche, causa di una precoce sofferenza del tessuto cartilagineo. (2-5, 7-18)

Oggi, poi, si è sempre più propensi a ritenere che l'artrosi non rappresenti un singolo processo morboso, ma piuttosto un'entità eterogenea sostenuta da molteplici fattori eziologici e che si esprime con diversi quadri clinici e radiologici. (18-20)

## **Epidemiologia**

L'osteoartrosi attualmente viene considerata come la più diffusa e la più comune patologia reumatologica; in Italia da sola rappresenta, infatti, il 72,6% delle malattie reumatiche e si calcola, pertanto, che circa 4 milioni di persone siano portatori di tale affezione. La frequenza della malattia aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età; tale incremento tende ad essere di tipo aritmetico fino ai 50-55 anni e di tipo geometrico, specie per le donne, dopo i 55 anni. La diffusione dell'artrosi è destinata dunque a crescere nei prossimi decenni dato il graduale allungarsi della durata media della vita. (4-6, 21-29)

In rapporto al sesso tutti gli studi epidemiologici hanno confermato la leggera preferenza della malattia per il sesso femminile, soprattutto dopo i 55 anni di età. Alcune localizzazioni dell'osteoartrosi primaria (artrosi delle mani con noduli di Heberden) si osservano più spesso nella donna, mentre talune forme secondarie interessano più spesso il sesso maschile in rapporto a particolari attività lavorative. (21-30)

I rilievi epidemiologici sull'artrosi possono comunque essere molto discordanti tra loro a seconda che si considerino i dati ottenuti tramite valutazioni cliniche, radiologiche o anatomo-patologiche. Talora, infatti, anche in presenza di quadri radiologici avanzati, la malattia è clinicamente

silente; si ritiene, infatti, che solo il 30% dei soggetti con segni radiologici tipici accusi una sintomatologia dolorosa. (28-32)

## **L'osteoartrosi della mano**

L'OA della mano rientra più frequentemente, anche se non esclusivamente in quadri di OA generalizzata, e determina un'importante disabilità (33-34).

I criteri classificativi normalmente usati sono quelli formulati da Altman con l'American College of rheumatology (ACR) nel 1990 (35), che enfatizza il valore dell'esame clinico ed in particolare del dolore per la classificazione dell'OA della mano:

- 1. dolore alle mani per diversi giorni del mese precedente*
- 2. tumefazione dura di  $\geq 2$  fra le 10 articolazioni selezionate\**
- 3. tumefazione molle in  $\leq 2$  articolazioni MCF*
- 4. a) tumefazione dura di  $\geq 2$  articolazioni IFD*  
*oppure*  
*b) deformità di  $\geq 1$  fra le 10 articolazioni selezionate\**

*\*Le 10 articolazioni selezionate comprendono bilateralmente le 2<sup>e</sup> e 3<sup>e</sup> articolazioni IFP ed IFD e la articolazione trapezio-metacarpale*

Importante difficoltà che si incontra è di tipo semantico, pertanto nel 2009, una specifica task force dell'European League Against Rheumatism (EULAR) ha definito uno specifico glossario (36):

- **Noduli di Heberden e Bouchard**: tumefazioni fisse e dure posterolaterali, rispettivamente delle articolazioni interfalangee distali (IFD) e prossimali (IFP). Tali noduli possono essere presenti anche in assenza di alterazioni clinico-radiologiche di OA
- **OA nodale (OAN)**: quadro clinico-radiologico di OA, associato a presenza dei noduli sopra citati.
- **OA non-nodale**: quadro clinico-radiologico di OA, in assenza di noduli di Heberden e Bouchard.
- **OA erosiva (OAE)**: subset dell'OA della mano definito radiologicamente da erosioni subcondrali, distruzione corticale, fenomeni di neoapposizione ossea e anchilosi.
- **OA generalizzata**: OA della mano, associata ad OA in altre sedi
- **Rizoartrosi**: OA dell'articolazione trapezio-metacarpale del I raggio.

La medesima task force EULAR ha pertanto formulato dieci raccomandazioni, con la relativa forza di evidenza per la diagnosi dell'OA della mano (Tabella 1).

## **L'osteoartrite erosiva**

L'OAE, rappresenta una particolare forma di artrosi caratterizzata da una spiccata componente flogistica e da un peculiare quadro radiologico (36-43)

### ***Note storiche ed epidemiologia***

Si tratta di una patologia solo apparentemente rara, poiché in realtà è scarsamente conosciuta e di conseguenza poco diagnosticata, sebbene già nel 1952 Kellgren e Moore avevano identificato una forma di osteoartrite (OA) della mano ad esordio spiccatamente flogistico di cui sottolineavano la possibilità di confusione diagnostica con l'artrite uratica e l'artrite infettiva (44-48). Ma è nel 1961 che Crain ne segnala l'aspetto clinico peculiare descrivendo un' "osteoartrite interfalangea" in 23 pazienti prevalentemente di sesso femminile, caratterizzata da ricorrenti episodi flogistici acuti a carico delle interfalangee prossimali (IFP) e delle interfalangee distali (IFD) delle mani e da evoluzione in deformità ed anchilosi. Nel 1966 Peter suggerisce il termine di "osteoartrite erosiva" per sottolineare il reperto radiografico di erosioni iuxta-articolari associati ad osteofiti in pazienti non affetti da artrite reumatoide (AR) (49). Nel 1972 Ehrlich propone il termine di "osteoartrite infiammatoria" per focalizzare l'attenzione sull'intensità della sintomatologia clinica piuttosto che sull'aspetto radiologico. Nel corso degli anni tale patologia non ha trovato un'univoca collocazione

nosografica dai vari Autori, venendo considerata ora come un'entità clinica distinta, ora come un subset dell'OA (50)

Anche da un punto di vista epidemiologico non si hanno dati certi; la rarità di questa malattia è più apparente che reale e probabilmente legata alle scarse conoscenze su di essa ed alla mancanza di dettagliati criteri diagnostici. (51-53)

Per tali motivi, infatti, molti casi possono venire erroneamente identificati nell'ambito o di una patologia infiammatoria (artrite reumatoide, artrite sieronegativa) o degenerativa (osteoartrosi nodale) (OAN) (54-57).

La malattia colpisce in genere donne in età menopausale o postmenopausale con un rapporto femmine/maschi di 10:1, 12:1, 28:1 a seconda delle casistiche. Anche nel sesso maschile è stata ben studiata. Il range di età si estende dai 36 agli 83 anni con un'età media di esordio di 50,5 anni. (58-60)

### ***Eziopatogenesi***

L'eziologia è sconosciuta; sono chiamati in causa numerosi fattori di natura endocrino-metabolica, genetica ed immunitaria. (60-63)

L'aumentata incidenza della malattia dopo la menopausa ed il ruolo benefico svolto dalla terapia estroprogestinica inducono a ritenere che la carenza di tali ormoni o meglio gli squilibri ormonali che si realizzano nelle fasi peri e post menopausale possono giocare un ruolo importante nella genesi dell'OAE.

Tali modificazioni potrebbero predisporre all' OAE anche mediante una

modulazione del sistema immunitario: l'ipoandrogenismo e l'iperstrenismo sembrerebbero esacerbare alcune malattie autoimmuni. In effetti un possibile ruolo del sistema immunitario nella genesi dell'OAE può essere suggerito dall'associazione con la sindrome di Sjogren, il lupus eritematoso sistemico ed alcune tiroiditi autoimmuni. Tuttavia la negatività degli esami di laboratorio espressione di un'attivazione del sistema immunitario (anticorpi anti nucleo, fattore reumatoide, immunoglobuline), sembrerebbe non avvalorare tale ipotesi.

Alcuni disordini metabolici come il diabete mellito, l'iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale cronica e l'ipofosfatasia associata a periartrite calcifica potrebbero favorire l'insorgenza dell'OAE. (64-69)

Per quanto riguarda i fattori genetici, ampiamente studiati nella OAN, per la quale diversi Autori hanno evidenziato una predisposizione familiare ed una frequente associazione con l'aplotipo A1 e B8 del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA), nell'OAE non è stata evidenziata un'associazione con particolari antigeni HLA, ma soltanto un'aumentata frequenza della forma allelica MS dell'alfa-1 antitripsina. Si tratta di una variante fenotipica che si associa ad una minore concentrazione sierica di inibitori degli enzimi proteasici, rispetto a quanto si osserva in soggetti con fenotipo MM, condizione questa che potrebbe contribuire alla genesi delle lesioni articolari tipiche della malattia. (70-73)

Le principali caratteristiche istopatologiche nella fase infiammatoria sono rappresentate da: sinovite proliferativa simile a quella presente in corso di AR, fibrosi subsinoviale e degradazione cartilaginea associata a presenza di tessuto di granulazione subcondrale e osteofibrosi lineare.

## *Clinica*

L'esordio clinico dell'OAE avviene spesso in maniera acuta con i segni classici dell'infiammazione cui possono associarsi parestesie acrali, soprattutto notturne e rigidità mattutina di durata uguale od inferiore ai 30 minuti. La sintomatologia si attenua nell'arco di pochi mesi, ma talvolta può perdurare producendo delle deformità articolari quali la "mano a zig zag" caratterizzata da sublussazione mediale della falange intermedia e laterale della falange distale, deformità in anchilosi o in flessione delle IFP e delle IFD e nodosità simili ai noduli di Heberden e Bouchard (Fig. 1). La storia naturale della malattia è poco chiara, il decorso è imprevedibile potendo interessare una singola articolazione o più articolazioni contemporaneamente in rapida successione con distribuzione bilaterale ma non strettamente simmetrica. (74-78)

Le articolazioni più frequentemente coinvolte sono le IFP, le IFD, la I metacarpo-falangea (MCF) e la trapezio-scafoidea (Tabella 2).

In tabella 3 sono riportati invece i caratteri clinici peculiari dell'OAE confrontati con i quadri non erosivi di OA della mano. (78-81)

Raramente sono colpite le interfalangee dei piedi, le ginocchia e le coxofemorali .

Le alterazioni radiologiche sono la caratteristica saliente di tale forma di artrosi e, fatta eccezione per le primissime fasi, la comparsa delle lesioni radiologiche tipiche ha luogo in tempo relativamente breve dall'insorgenza della malattia.

Erosioni, pseudocisti, collasso dell'osso subcondrale, disassamento, anchilosi e riduzione della rima articolare sono i segni radiologici più caratteristici; le erosioni sono localizzate in sede centrale a livello della testa della falange prossimale ed in sede laterale a livello della base della falange distale, l'interlinea risulta così deformata ad "ali di gabbiano" o a dente di sega" (Fig. 2-7). (82-90)

Gli aspetti erosivi si trovano associati a fenomeni di tipo proliferativo-ricostruttivo (osteofiti, sclerosi subcondrale) e spesso sono inseriti in un contesto artrosico, anche se l'assottigliamento della rima articolare appare più frequente dell'osteofitosi; gli aspetti di tipo francamente artrosico vengono a mancare quando il quadro radiologico corrisponde alle fasi iniziali della malattia o quando questo esordisce in una mano precedentemente indenne. (91-93)

Le erosioni che nell'OAE risparmiano le aree nude, devono essere differenziate da quelle dell' AR che sono marginali, ben definite ed interessano soprattutto lo stiloide ulnare, la I, II, III MCF e la II e III IFP e da quelle dell' artrite psoriasica (AP), poco definite e con neoformazione ossea circostante e localizzate preferibilmente alle IFD e alle MCF.

L'American College of Rheumatology (ACR) ha indicato come criteri per porre diagnosi di OAE, i criteri clinici dell'OA più l'osservazione radiologica delle erosioni articolari. Il dibattito è ancora aperto su quante erosioni devono essere presenti per porre diagnosi di OAE; alcuni autori suggeriscono tre altri invece sostengono che ne bastano due in due

differenti articolazioni IF per classificare la patologia come OAE. Per quanto riguarda le articolazioni carpo-metacarpali, secondo alcuni autori possono essere considerate patognomoniche per la diagnosi di OAE quando sono presenti due erosioni bilaterali che interessano queste articolazioni. (92-97)

### ***Indagini di laboratorio***

Sull' utilità delle indagini di laboratorio nella diagnosi di OAE ci sono ancora pochi studi.

Alcuni autori hanno evidenziato nel corso delle poussés infiammatorie tipiche di questa malattia l' aumento dei classici indici di flogosi: VES, PCR.

L' assenza del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-CCP in corso di OAE può supportare la diagnosi differenziale fra AR e OAE.

Un altro possibile marker biumorale è il C-telopeptide del collagene di tipo II (CTXII), i cui livelli ematici e urinari sono aumentati in corso di OAE. (36, 70-78, 98)

### ***Indagini strumentali***

Molti autori hanno indicato la scintigrafia ossea come tecnica con valore predittivo nell' ambito della progressione clinica e radiologica per l'OA con o senza erosioni.

Punzi et al. hanno indicato una possibile utilità di questa tecnica nell' identificazione delle lesioni articolari e nella diagnosi differenziale, per esempio con l'AP.

Grassi et al. hanno proposto l'uso della indagine ecografica ad alta frequenza per valutare l'interessamento delle falangi distali in alcune patologie articolari tra cui l'OAE. Tramite questa tecnica è possibile rilevare irregolarità dei margini ossei, dello spazio articolare e dei tessuti molli peritendinei e periarticolari. In tabella 4 sono riportati gli aspetti radiografici dell'OAE a confronto con i quadri non erosivi (99-104).

### ***Terapia***

Attualmente i presidi terapeutici disponibili per il trattamento dell'OAE sono limitati e si avvalgono di analgesici, come il paracetamolo, antinfiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi intraarticolari. Le terapie fisiche, occupazionali e l'utilizzo di splint possono coadiuvare la terapia farmacologica. L'idrossiclorochina può essere utile nell'alleviare il dolore e nel ridurre l'infiammazione in pazienti affetti da OAE. Tuttavia non esistono studi prospettici e controllati sull'effetto dell'idrossiclorochina nell'evoluzione clinica e radiologica della malattia. In un recente lavoro è stata evidenziata l'efficacia del condroitin-solfato sul dolore e sulla progressione radiologica (numero di erosioni) dell'OAE. (105-109).

### ***Prognosi***

La prognosi è variabile; alcuni Autori ritengono l'OAE una forma autolimitantesi con deformità residue risoluzione della fase acuta senza gravi deficit della funzionalità articolare.

Un' ulteriore evoluzione cui l'OAE può andare incontro è quella verso un'AR . In letteratura è riportata una frequenza di tale evoluzione fino al 15% dei casi entro 5 anni dall'esordio, sebbene i reali rapporti tra queste due patologie non sono ancora noti.

## Le adipocitochine

Tra i fattori di rischio dell'OA, senza dubbio l'obesità risulta uno dei più importanti. L'OA indotta da eccesso ponderale potrebbe essere legato ad un elevato stress meccanico applicato sulle articolazioni; questo meccanismo risulta essere valido per articolazioni portanti, sottoposte a forti carichi, come la coxo-femorale e quella del ginocchio. Ciò è inoltre confermato dal sollievo sintomatico risultante da un dimagrimento. (109-120)

Tuttavia, numerosi studi di coorte hanno dimostrato come l'obesità sia un fattore di rischio anche per articolazioni non portanti, come quelle delle mani; dal momento che lo stress meccanico non può spiegare questo fenomeno, numerosi studi negli ultimi anni si sono rivolti alla comprensione di un qualche fattore di rischio sistemico, legato all'obesità. Il tessuto adiposo (specialmente quello bianco) è un vero e proprio organo endocrino che rilascia citochine quali IL-1 e TNF- $\alpha$ , ma anche specifiche molecole chiamate adipocitochine, come leptina, adiponectina, resistina, visfatina, la cui scoperta risale all'inizio degli anni 90 (108-114)

La famiglia di adipocitochine mostra effetti pleiotropici, in maniera endocrina, paracrina ed autocrina, su numerosi processi fisiologici e fisiopatologici, inclusi il metabolismo lipidico e glucidico, il metabolismo osseo e cartilagineo, l'insulino-resistenza e l'infiammazione.

Per tali motivi le adipocitochine sono viste come possibile anello di congiunzione tra obesità ed OA. (111-118)

La produzione della maggioranza di adipocitochine è aumentata con l'obesità ad eccezione dell'adiponectina; i loro livelli sono dipendenti dal sesso, cioè maggiori in quello femminile che in quello maschile, anche dopo aggiustamento del BMI.

Le adipocitochine sono prodotte dal tessuto adiposo non solo addominale, ma anche quello del deposito infrapatellare delle ginocchia, dalla sinovia, dagli osteoclasti e dai condrociti.

Le informazioni sui livelli di adipocitochine sono riportati in tabella 5, mentre in tabella 6 sono riportati i possibili pleiotropici effetti di tali ormoni nella patogenesi dell'OA. In tabella 7 invece il ruolo delle adipocitochine in correlazione con alcuni biomarker dell'OA.

Le adipocitochine più studiate sono senza dubbio leptina, adiponectina e visfatina, ma non vanno tralasciate altre quali resistina, lipocalina-2, chemerina ed omentina. Studi ancor più recenti hanno mostrato come esista anche una nuova famiglia di adipocitochine, rappresentata da SERPINE-2, WISP-2, GPNMB e ITIH5.

Uno degli aspetti ad oggi ancor più intriganti, da un punto di vista scientifico, per quanto riguarda l'OA, è la ricerca di validi biomarcatori sierici. Per questo oltre a fattori quali il CTX-2, indici di flogosi come PCR e mieloperossidasi (indice di chemiotassi neutrofilica) ed altri (vedi tabella 8), le adipocitochine rivestono un ruolo sempre più interessante per le loro potenzialità, non solo patogenetiche, ma come marcatori di malattia.

## • **Leptina**

La leptina è una adipocitochina dal peso molecolare di 16 Kda codificata dal gene Ob e a cui vengono attribuite azioni molto diversificate:

- . la riduzione dell'appetito e l'aumento del consumo di energia;
- . la modulazione della risposta immune;
- . gli effetti sul metabolismo dell'osso e della cartilagine;

La leptina riveste un ruolo critico nel controllo del peso corporeo mediante la regolazione, a livello ipotalamico, dell'introito calorico e della spesa energetica. Questa adipocitochina è prodotta in proporzione alla massa grassa, per tale motivo gli individui obesi ne sintetizzano una quantità eccezionalmente alta, inoltre è stato dimostrato che le sue concentrazioni sono strettamente correlate con il BMI. I livelli di leptina diminuiscono in risposta a riduzioni dell'introito calorico (in maniera non proporzionale alla diminuzione di massa grassa), all'esercizio fisico e a tutti gli stati iperadrenergici, viceversa gli ormoni glucocorticoidi ne stimolano la secrezione, contrastandone però l'effetto anoressizzante a livello centrale. La secrezione di leptina può essere indotta anche da stimoli diversi come per esempio da alcune citochine pro-infiammatorie e condrolesive come il Tumor Necrosis- alpha (TNF- $\alpha$ ) e l'Interleuchina 1-beta (IL-1 $\beta$ ), suggerendo un suo possibile ruolo nell'induzione dello stato di cachessia che si accompagna ad

aumentati livelli di queste citochine (stati infiammatori cronici, stati avanzati di malattie neoplastiche, sindrome da immunodeficienza acquisita). Sono stati identificati effetti centrali e periferici della leptina, che per esercitare quelli centrali deve attraversare la barriera ematoencefalica. L'azione è mediata dall'area dell'ipotalamo che contiene i recettori specifici; delle sei isoforme del recettore identificate dal dattero, solo la lunga isoforma intracitoplasmatica del recettore per la leptina (Ob-Rb) sembra funzionale. Sono state identificate molte vie di segnale della leptina; le principali possono promuovere l'attivazione del sistema (Janus kinase/signaling transducer and activator of transcription (JAKSTAT) (STATs 1, 3, e 5); le STAT fosforilate possono attivare o disattivare genispecifici. Il segnale trasportato è di natura ormonale e dà informazioni sullo stato delle riserve lipidiche dell'organismo. Le anomalie nella secrezione della leptina o nel segnale sono state identificate in topi ob/ob che portano mutazioni nel gene della leptina e in topi db/db e ratti fa/fa caratterizzati da mutazioni nel recettore Ob-Rb. Queste mutazioni sono associate ad obesità grave, tuttavia, sono rare negli uomini. Un anormale recettore tronco della leptina può indebolirne la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. Tale meccanismo è tra le ipotesi proposte per spiegare la resistenza vista nei pazienti obesi. La leptina appare necessaria per l'induzione e il mantenimento della risposta immune Th1, evidenza che sottolinea il legame tra lo stato nutrizionale e l'immunità cellulo-mediata, ossia la stretta relazione esistente tra il sistema endocrino e il sistema immune. Il ruolo pro-infiammatorio della leptina è strettamente

connesso alla sua funzione di fattore immuno-inducente Th1, in parte sovrapponibile a quello del TNF- $\alpha$ . Recentemente è stata inoltre riscontrata l'espressione dell'mRNA di Ob-R anche all'interno dei linfociti B, suggerendo che la leptina possa intervenire direttamente anche nel controllo dell'immunità umorale. Per quanto riguarda il metabolismo osseo, nelle fasi precoci della maturazione ed in particolare durante il processo di ossificazione, che comincia in epoca fetale e prosegue fino al termine del periodo puberale, la leptina potrebbe svolgere principalmente un'azione locale, favorente la differenziazione in senso osteoblastico e la formazione di tessuto osseo di nuova generazione. In età adulta, quando prevale il fenomeno del rimodellamento osseo, la leptina potrebbe perdere la sua originale funzione, forse per la perdita dei relativi recettori a livello osteoblastico; a questo punto prevarrebbe l'azione indiretta della molecola, che attraverso il legame sui recettori ipotalamici indurrebbe una risposta inibitoria nei confronti della neoformazione ossea. Il potenziale ruolo della leptina nella patogenesi dell'OA è supportata dalla associazione positiva tra obesità e maggior rischio per OA; questa associazione non si osserva solo per le articolazioni portanti come le ginocchia, ma anche per le articolazioni non portanti, suggerendo che il primum movens per l'insorgenza dell'OA possa essere un disordine metabolico e che la successiva progressione di malattia sia dovuta a stress meccanici che agiscono su una cartilagine anormale. La leptina è stata identificata nel liquido articolare di pazienti con OA del ginocchio. Questa adipocitochina presenta un differente pattern di

distribuzione tra plasma e liquido sinoviale; i livelli del liquido sinoviale eccedono infatti rispetto a quelli plasmatici; il contrario succede per adiponectina e resistina (vedi dopo). La concentrazione di leptina nel liquido sinoviale di soggetti artrosici è inoltre strettamente correlata con il BMI, suggerendo che la citochina circolante possa raggiungere l'articolazione per diffusione attraverso la membrana sinoviale. La leptina è presente inoltre negli osteofiti osteoartrosici, nelle membrane sinoviali, e nel grasso ammortizzante infrapatellare. La leptina e il suo recettore sono stati inoltre identificati nei condrociti umani dove il segnale di trasduzione avviene tramite l'attivazione di STATs 1 e 5, ma non STAT 3. A livello cartilagineo la Leptina è in grado di indurre l'espressione di fattori di crescita come l'Insulin Growth Factor (IGF)-1 e il Transforming Growth Factor (TGF)- $\beta$ 1, di stimolare la sintesi dei Proteoglicani e del Collagene e dell'Ossido Nitrico (NO) da parte delle citochine pro-infiammatorie. Inoltre la leptina è in grado di indurre la degradazione cartilaginea attraverso l'induzione delle Metalloproteasi (MMP)-9 e 13. (119-128)

- **Adiponectina**

L'adiponectina, anche chiamata GBP-28, apM1, Acrp 30 o AdipoQ, è una proteina tessuto specifica di 244 aminoacidi, che ha una omologia strutturale con il collagene di tipo VIII e X e con il fattore del complemento C1q. Questa molecola appartiene alla super-famiglia dei C1q-TNF, i cui membri si ritiene siano derivati da una comune molecola ancestrale e condividono comuni proprietà pro infiammatorie. L'adiponectina è prodotta esclusivamente da adipociti maturi ed è stata

definita 'l'adipochina benefica'. I livelli di adiponectina sono ridotti nell'obesità, particolarmente nell'obesità viscerale, che si pensa porti alla diminuzione della sensibilità all'insulina e allo sviluppo dell'insulino-resistenza. L'azione insulino-sensibilizzante dell'adiponectina è mediata tramite un effetto diretto sui tessuti periferici. Riguardo gli effetti centrali dell'adiponectina, vari studi sui roditori hanno fornito dati contrastanti. Le azioni dell'adiponectina sono mediate tramite i recettori per l'adiponectina 1 e 2 (AdipoR1 e AdipoR2), entrambi sono espressi nell'ipotalamo. Ci sono, soprattutto, alcune riserve sul ruolo dell'adiponectina nell'encefalo, poichè questo ormone non sembra oltrepassare la barriera emato-encefalica. Nondimeno, regioni dell'encefalo che sono prive di barriera emato-encefalica, come il nucleo arcuato e l'area postrema, rispondono all'adiponectina, indicando che queste cellule possono essere coinvolte nella trasmissione del segnale dell'adiponectina ad altre regioni cerebrali. Così, se il trasporto attraverso la barriera emato-encefalica è deviato, l'adiponectina può influenzare le regioni cerebrali ipotalamiche associate alla regolazione dell'appetito e dell'omeostasi energetica. L'adiponectina circola nel sangue in larghe quantità e costituisce circa lo 0.01% del totale delle proteine plasmatiche. E' presente nel siero come isoforma oligomerica costituita prevalentemente da trimeri, esameri ma anche da isoforme di alto peso molecolare. L'adiponectina principalmente è stata studiata nel contesto del metabolismo del substrato energetico (acidi grassi e glucosio) e per il suo ruolo nel sistema cardiovascolare, dove è stato ipotizzato che agisca

come fattore antiaterosclerotico e che eserciti, in generale, proprietà anti-infiammatorie a livello endoteliale. Molto poco è conosciuto sul ruolo dell'adiponectina nel metabolismo cartilagineo e nella fisiopatologia dell'OA. L'adiponectina è presente nel liquido sinoviale di pazienti con OA, anche se con un rapporto rispetto alla concentrazione plasmatica diverso rispetto a quello della leptina. La sua secrezione è stimolata dalle citochine pro-infiammatorie. Alcune evidenze sembrano avvalorare la tesi che l'adiponectina a livello articolare possieda proprietà pro-infiammatorie e possa essere coinvolta nei meccanismi di degenerazione cartilaginea. *Lago et al.*, (73) recentemente hanno dimostrato che l'adiponectina induce l'espressione della Nitrossido sintetasi-2 (iNOS) e stimola la secrezione dell'IL-6, delle MMP-3 e 9 e della monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Tuttavia numerosi altri studi hanno mostrato la sua capacità di inibire l'IL-1 $\beta$  (e quindi la produzione di MMP), e di up-regolare la produzione di TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases). Questo ruolo protettivo potrebbe anche essere giustificato in maniera indiretta: partendo dall'ipotesi che la placche aterosclerotiche possano ostruire la vascolarizzazione sub-condrale e di fatto impedire il nutrimento per la cartilagine, si può sospettare che l'adiponectina, inibendo il processo aterogenico, prevenga il danno ipossico cartilagineo. L'apparente ruolo protettivo dell'adiponectina nell'OA sembra pure giustificato dai risultati di alcuni studi che hanno documentato livelli più alti di tale adipocitochina nel liquido sinoviale di soggetti sani rispetto a soggetti con OA. Il ruolo controverso dell'adiponectina appare tale anche negli

unici due studi clinici effettuati in pazienti con OA della mano; il primo lavoro, di *Filkova et al.* (74), ha mostrato come i livelli di adiponectina fossero significativamente più alti nei 48 pazienti con OAE (rispetto ai 20 non-erosivi e ai 20 controlli). Il secondo lavoro, di *Yusuf et al.* (75), ha evidenziato come i livelli di adiponectina fossero significativamente più bassi nei soggetti con OA della mano che, nel corso dello studio, presentavano maggior progressione radiologica di malattia. Uno dei possibili motivi che spieghino tali controversie, è il fatto che di adiponectine ne esistano varie isoforme circolanti; una trimerica a basso peso molecolare (PM), un'esamerica a medio PM, e una multimerica ad alto PM (la più biologicamente attiva); inoltre ne esiste un'altra isoforma, globulare, derivante dal clivaggio di un'altra isoforma. (18-133)

- **Visfatina**

La visfatina è una proteina di circa 471 aminoacidi, di 52kDa, anche chiamata PBEF (pre-B cell colony enhancing factor, poiché promuove insieme all'IL'-7 la differenziazione dei precursori delle cellule B) e NAMPT (nicotinammide phosphoribosyltransferase). Originariamente scoperta (con effetti insulino-mimetici) nel fegato, nel midollo osseo e nel muscolo, viene anche secreta dai macrofagi e dal tessuto adiposo. I suoi livelli sono direttamente proporzionali al BMI, e la sua produzione induce la produzione di IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , e IL-6, suggerendo il suo potenziale coinvolgimento nello "stato infiammatorio" legato all'obesità.

Ci sono inoltre indicazioni che la visfatina possa essere coinvolta nella patogenesi dell'artrite reumatoide (AR) e dell'OA; aumentata espressione della visfatina è stata dimostrata nel tessuto sinoviale, nel siero e nel liquido sinoviale di pazienti con AR, e i suoi livelli correlano significativamente con la severità di malattia.

A livello cartilagineo, condrociti umani artrosici producono visfatina, anche grazie allo stimolo dell'IL-1 $\beta$ ; quest'adipocitochina aumenta l'espressione di enzimi con effetto catabolico e degradativo sulla cartilagine, come MMP-3, MMP-13, ADAMTS4 e ADAMTS5, e specie reattive dell'ossigeno come l'ossido nitrico (NO). Inoltre, pazienti con OA hanno alte concentrazioni sinoviali di visfatina, correlate con down-regolazione di collagene II e aggrecano. Alcuni lavori hanno inoltre mostrato come i livelli di visfatina nel liquido sinoviale siano maggiori in OA radiograficamente più evidenti.

Queste evidenze supportano pertanto un ruolo catabolico sulla cartilagine da parte della visfatina, e pertanto un ruolo importante nella patogenesi di malattia. (133-139)

## **Scopo dello studio**

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli sierici di adiponectinae visfatina , PCR ultrasensibile, mieloperossidasi e CTX-II in 48 soggetti con OA nodale e 50 soggetti con OAE delle mani comparati ad un gruppo di 21 controlli.

## **Materiali e metodi**

Sono stati inclusi nel nostro studio 50 pazienti affetti da OAE e 48 pazienti con OA nodale delle mani (in accordo con i criteri classificativi stilati nel 1990 dall'American College of Rheumatology), di ogni età e sesso, afferenti all'ambulatorio di reumatologia del policlinico "Le Scotte" di Siena e dell'Istituto Rizzoli di Bologna, confrontati con 21 soggetti sani.

Sono stati valutati per ogni paziente:

- Sesso
- BMI
- Assetto lipidico
- Adiponectina
- Visfatina
- CTX-II
- Mieloperossidasi
- PCR ad alta sensibilità
- Esame radiografico standard delle mani (score radiologico di Kallman) (43)

I livelli plasmatici di adiponectina e visfatina sono stati misurati tramite

prelievo di sangue (6 ml), che veniva effettuato da una vena anticubitale, con il paziente in posizione supina. Il sangue è stato immediatamente centrifugato e il siero è stato conservato a -80°C.

I livelli plasmatici delle due adipocitochine sono stati determinati tramite il metodo di dosaggio ELISA utilizzando dei kit Quantikine® per l'immunodosaggio della leptina, adiponectina e visfatina umana (R&D Systems Europe, Abingdon, United Kingdom).

La PCR ultrasensibile è stata valutata tramite metodo immunonefelometrico (DADE Behring, Milan, Italy), su Analizzatore BN II. Il valore minimo era 0.175 mg/l (sensibilità analitica 0.04mg/l). (140)

La mieloperossidasi è stata determinate tramite kit ELISA (ELIZEN MPO, Zentech SA, Liège, Belgium) (140)

## Risultati

Tutti i pazienti arruolati nello studio hanno preventivamente firmato un consenso informato, in accordo con la dichiarazione di Helsinki.

Le caratteristiche basali dei pazienti sono riportate in Tabella 9.

In tabella 10 sono invece riportati i valori, espressi come  $\text{media} \pm \text{DS}$  dei parametri di laboratorio valutati.

Valutazione radiografica mirata, eseguita da specialista radiologo, con particolare esperienza in problematiche muscolo-scheletriche, è stata effettuata al basale, con valutazione dello score di Kalmann (43), la cui  $\text{media} \pm \text{DS}$  nei tre gruppi è stata così rappresentata:

- **OAE:  $97.6 \pm 20.2$**
- **OAN:  $66.2 \pm 17.3$**
- **Controlli:  $38.1 \pm 11.4$**

I valori delle 5 variabili dosate, espresse come diagrammi di Box-and-Whisker, sono riportati in appendice.

Il test di Nemeyi, con approssimazione di Tukey-Dist, ha mostrato le seguenti significatività tra i gruppi:

- i valori di visfatina sono significativamente più alti rispetto al gruppo di controllo sia nel gruppo OAE ( $p < 0.01$ ) che OAN ( $p \leq 0.001$ )
- i valori di MPO sono risultati significativamente maggiori ( $p < 0.001$ ) sia nel gruppo OAE che OAN, nei confronti dei controlli.
- i valori di CTX-II sono risultati significativamente più alti nel gruppo OAN rispetto al gruppo OAE ( $p < 0.05$ )

Le correlazioni di Spearman (Rho) hanno mostrato le seguenti significatività:

- nel gruppo OAE:
  - correlazione positiva tra visfatina e BMI ( $p < 0.05$ )
  - correlazione positiva tra MPO e BMI ( $p < 0.01$ )
  - correlazione positiva tra hs-CRP e BMI ( $p < 0.01$ )
  - correlazione positiva tra visfatina e hs-CRP ( $p < 0.05$ )
  - correlazione positiva tra visfatina e MPO ( $p < 0.001$ )
- nel gruppo OAN:
  - correlazione positiva tra hs-CRP e BMI ( $p < 0.01$ )
  - correlazione positiva tra visfatina e MPO ( $p < 0.01$ )

I grafici delle correlazioni significative secondo il test di Spearman sono riportate in appendice.

## Discussione

L'OA si manifesta come un'alterazione dell'intera struttura articolare, includendo progressivo danno della cartilagine, dei menischi, dei legamenti e dell'osso sub condrale. La diagnosi si basa su criteri radiografici (es. lo spessore dello spazio articolare) e clinici (dolore e limitazione funzionale). Anche in relazione al monitoraggio dei farmaci “disease-modifying”, sempre maggiore attenzione è stata rivolta alla ricerca di possibili biomarker.

Secondo l'NIH, un biomarker è “una caratteristica oggettivamente misurabile e valutata come indicatore di normali o patologici processi biologici, o di risposta a specifico intervento farmacologico”. (141)

Senza dubbio utili possono essere marcatori radiologici, come ad esempio la valutazione dello spessore cartilagineo tramite RMN; tuttavia tale metodica è di scarso impiego per costi, disponibilità e mancanza di score internazionalmente validati. Per questo, molto attrattivi risultano i biomarker ematici, urinari o sinoviali, che possono riflettere i cambiamenti dinamici e quantitativi delle articolazioni. Nel caso dell'OA, un biomarcatore biochimico (che sia valido, riproducibile e predittivo) potrebbe essere sia una molecola effettrice, la risultante di un danno articolare od entrambi. Questi marcatori risulterebbero importanti in fasi precoci della malattia, quando ancora il danno non fosse irreversibile.

Al momento attuale però, ancora non è stato individuato il marcatore gold standard in tal senso, nonostante ne siano stati studiati numerosi (vedi Tabella 11), in particolar modo da uno specifico gruppo OARSI-FDA.

Tra questo vasto elenco di potenziali biomarcatori, le adipocitochine sono state esaustivamente studiate, seppur con risultati alterni. Il motivo di questo preciso “sforzo” scientifico è da ricollegare all'obesità; poichè quest'ultima risulta essere uno dei fattori di rischio più importanti nella patogenesi dell'OA, ed essendo modificabile, la ricerca di un marcatore che unisse obesità e OA si è indirizzata verso le adipocitochine.

Ciò è risultato particolarmente interessante in articolazioni non soggette a carico, come quelle delle mani, dove in aggiunta esiste il particolare subset della forma erosiva, caratterizzata da un moderato quadro infiammatorio, simile a quello ormai universalmente riconosciuto nell'obesità.

Ad oggi i risultati dei lavori pubblicati hanno mostrato che differenti adipocitochine giocano ruoli diversi, da quello proinfiammatorio, a quello catabolico (leptina, visfatina, resistina) o anabolico (adiponectina).

Nell'OA della mano ad oggi, sono solamente 4 gli studi condotti sull'uomo, per la valutazione delle adipocitochine:

- ♣ Filkova et al (74), nel 2009 hanno mostrato come i valori di adiponectina (ma non di resistina) fossero significativamente maggiori in pazienti con OAE rispetto a OAN e controlli, mentre non sono state trovate correlazioni tra adipocitochine con PCR e BMI.
- ♣ Massengale et al (101), nel 2009, non hanno evidenziato correlazioni tra concentrazioni di leptina, adiponectina e resistina e progressione radiologica (score di Kallman) in 44 pazienti con OA della mano.
- ♣ Yusuf et al (75), nel 2011 ha mostrato come i livelli di adiponectina in 164 soggetti con OA della mano correlassero negativamente con la

progressione radiologica (misurata con il joint space narrowing), suggerendo quindi un ruolo protettivo dell'adipocitochina.

- ▲ Messengale et al (100), nel 2012 hanno invece mostrato, in uno studio cross-sectional come i valori di leptina non fossero legati all'OA della mano.

Il nostro studio si è proposto di valutare i livelli plasmatici di adiponectina e visfatina (oltre a CTX-II, MPO e hs-CRP) in due gruppi di soggetti con OAE e OAN della mano, comparati con dei controlli sani.

Per quanto riguarda l'adiponectina, i nostri risultati differiscono dal lavoro di Filkova, non mostrando differenze significative tra i gruppi studiati. Le possibili spiegazioni di tale andamento sono da ricercare nel fatto che di adiponectine circolanti ne esistono varie isoforme. Inoltre, un'altra spiegazione può essere ricercata nel fatto che il BMI della nostra popolazione in studio risulti piuttosto basso, mentre sappiamo come l'adiponectina correli (negativamente) con alti valori di BMI, essendo un'adipocitochina protettiva per il rischio cardiovascolare.

I dati più interessanti derivano dall'analisi della visfatina; in accordo con la letteratura esistente, che suggerisce un ruolo pro-catabolico cartilagineo, nel nostro studio, è evidente il significativo aumento di tale adipocitochina nei soggetti artrosici rispetto ai controlli; tuttavia non abbiamo rilevato modifiche tra soggetti con OAE e OAN. Il dato sulla visfatina risulta inoltre anche piuttosto interessante anche alla luce del fatto che i nostri soggetti non fossero diabetici, eliminando pertanto il possibile effetto di

confondimento, visto come tale adipocitochina presenti proprietà insulino-mimetiche.

Inoltre, in accordo con il ruolo negativo sulla cartilagine da parte della visfatina, appare il nostro risultato significativo dell'associazione positiva con MPO e con hs-PCR (solamente nell'OAE), che confermerebbe il quadro infiammatorio, seppur lieve, della malattia.

Per quanto riguarda i valori di CTX-II, nel nostro studio non abbiamo evidenziato differenze significative tra i soggetti artrosici e i controlli; pur con il limite del non aver dosato il CTX-II urinario, più sensibile e specifico, la risposta a questo dato potrebbe essere legata alla durata di malattia; in modelli di OA animale è stato dimostrato come i valori sierici di CTX-II siano maggiori in fasi di early OA, e tendano a decrescere nel decorso della malattia; nel nostro studio infatti tutti i pazienti artrosici erano pazienti con malattia long-standing.

L'MPO è un enzima specifico che riflette l'attivazione dei granulociti neutrofili; nell'OA il suo ruolo è ancora perlopiù non chiarito, anche se appare sempre più chiaro come i suoi aumentati livelli sierici riflettano uno stress ossidativo nella malattia. Non viene prodotto dai condrociti, ma è presente in ambiente articolare, essendo secreto dalle cellule sinoviali.

Nel nostro studio, è significativo l'aumento dell'MPO in OAE o OAN rispetto al gruppo di controllo; ciò riflette un grado di infiammazione sinoviale, pur con neutrofili circolanti normali. L'MPO risulta inoltre più specifico di altri marcatori, perché riflette lo stress ossidativo; ciò è confermato dalla non significatività nel nostro studio di un altro marcatore flogistico, come l'hs-PCR. Secondo i nostri dati però, al contrario di altri

lavori pubblicati, non è possibile utilizzare l'MPO per distinguere il subset infiammatorio (OAE) rispetto alla forma nodale.

Il ruolo della PCR è invece controverso; nei nostri risultati non sono emerse differenze significative tra i gruppi esaminati. Il gruppo padovano di Punzi nel 2005 invece aveva mostrato come i valori di PCR ultrasensibile fossero statisticamente maggiori in 67 pazienti con OAE rispetto a 31 soggetti artrosici non-erosivi. Il dato è sostanzialmente differente dai risultati di Olejarova (142), che nel 2000 aveva evidenziato un valore di PCR significativamente più alto nel gruppo non erosivo. L'ambiguità nell'andamento della PCR nell'OA è stata analizzata da una recente metanalisi (143), che ha giustificato i dati con l'eterogeneità di studi effettuata e l'eterogeneità nel modo di dosaggio del marker. Inoltre, non va trascurato il ruolo dell'obesità, poiché il rilascio di IL-6 nei pazienti obesi stimola la produzione epatica di PCR.

In conclusione, il nostro studio suggerisce come la visfatina giochi un ruolo nella patogenesi dell'OA della mano, pur non riuscendo a discriminare tra forma erosiva e nodale.

Inoltre il significativo aumento della MPO nei due gruppi di OA, potrebbe indicare come sia sempre più valida l'ipotesi di considerare l'osteoartrosi non come patologia meramente degenerativa, ma anche infiammatoria.

## **Bibliografia:**

[1] Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1270–85.

[2] Kalichman L, Cohen Z, Kobylansky E, et al. Patterns of joint distribution in hand osteoarthritis: contribution of age, sex, and handedness. *Am J Hum Biol* 2004;16:125–34.

[3] Kwok WY, Vliet Vlieland TP, Rosendaal FR, et al. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:334–6.

[4] Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601–10.

[5] Haugen IK, Lillegraven S, Slatkowsky-Christensen B, et al. Hand osteoarthritis and MRI: development and first validation step of the proposed Oslo Hand Osteoarthritis MRI score. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1033–8.

[6] Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, et al. Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2012.

[7] Rees F, Doherty S, Hui M, et al. Distribution of finger nodes and their association with underlying radiographic features of osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:533–8.

[8] Punzi L, Ramonda R, Deberg M, et al. Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in erosive and non-erosive osteoarthritis of the hands. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:557–61

[9] Filkova M, Senolt L, Braun M, et al. Serum hyaluronic acid as a potential marker with a predictive value for further radiographic progression of hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1615–9.

[10] Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, et al. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021–7.

[11] Carmona L, Ballina J, Gabriel R, et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040–5.

[12] Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, et al. Determinants of absence of osteoarthritis in old age. *Scand J Rheumatol* 2011;40:68–73.

[13] Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott Jr WW, et al. Obesity and osteoarthritis of the hands in women. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:129–35. 134 O. Gabay, C. Gabay / *Joint Bone Spine* 80 (2013) 130–134

[14] Denisov LN, Nasonova VA, Koreshkov GG, et al. Role of obesity in the development of osteoarthrosis and concomitant diseases. *Ter Arkh* 2011;82:34–7.

[15] Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221–6.

[16] Sayer AA, Poole J, Cox V, et al. Weight from birth to 53 years: a longitudinal study of the influence on clinical hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1030–3.

[17] Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. 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.

[18] Killock D. Osteoarthritis: the influence of obesity on OA-does size matter or is metabolic dysfunction more important? *Nat Rev Rheumatol* 2011;8:61.

[19] Magliano M, Obesity arthritis. *Menopause Int* 2008;14:149–54.

[20] Gabay OBF. Adipokines in arthritis: new kids on the block. *Curr Rheumatol Rev* 2009;5:226–32.

[21] Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3118–29.

[22] Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, et al. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2935–44.

[23] Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, et al. Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses* 2005;65:312–5.

[24] Wislowska M, Rok M, Jaszczyk B, et al. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:947–54.

[25] Lubbeke A, Garavaglia G, Barea C, et al. Influence of patient activity on femoral osteolysis at five and ten years following hybrid total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:456–63.

[26] Yammani RR, Loeser RF. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/visfatin) inhibits insulin-like growth

factor-1 signaling and proteoglycan synthesis in human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2012;14: R23.

[27] Gegout PP, Francin PJ, Mainard D, et al. Adipokines in osteoarthritis: friends or foes of cartilage homeostasis? *Joint Bone Spine* 2008;75:669–71.

[28] Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789–95.

[29] Choe JY, Bae J, Jung HY, et al. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: cross-sectional study. *Joint Bone Spine* 2011;79:160–5.

[30] Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, et al. 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;63:700–7.

[31] Rai MF, Sandell LJ. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2011;21:131–42.

[32] Bonet ML, Granados N, Palou A. Molecular players at the intersection of obesity and osteoarthritis. *Curr Drug Targets* 2011;12:2103–28.

[33] Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res* 2004:S16–21. Review.

[34] Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, et al. The epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population-based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 576-8.

[35] Altman R, Alarcon G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1601-10

[36] Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:377–88. [37] Livshits G. Genetic epidemiology of skeletal system aging in apparently healthy human population. *Mech Ageing Dev* 2005;126:269–79.

[38] Zhang F, Zhai G, Kato BS, et al. Association between KLOTHO gene and hand osteoarthritis in a female Caucasian population. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:624–9.

[39] Spector TD, Cicuttini F, Baker J, et al. Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study. *BMJ* 1996;312:940–3.

[40] Evangelou E, Chapman K, Meulenbelt I, et al. Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee, and hand. *Arthritis Rheum* 2009;60:1710–21.

[41] Nakki A, Kouhia ST, Saarela J, et al. Allelic variants of IL1R1 gene associate with severe hand osteoarthritis. *BMC Med Genet* 2011;11:50.

[42] Kamarainen OP, Solovieva S, Vehmas T, et al. Aggrecan core protein of a certain length is protective against hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:1075–80.

[43] Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Reijman M, et al. Does hand osteoarthritis predict future hip or knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2005;52:3520–7.

[44] Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, et al. Hand osteoarthritis severity is associated with total knee joint replacements independently of BMI. The AgesReykjavik Study. *Open Rheumatol J* 2011;5:7–12.

[45] Valdes AM, McWilliams D, Arden NK, et al. Involvement of different risk factors in clinically severe large joint osteoarthritis according

to the presence of hand interphalangeal nodes. *Arthritis Rheum* 2011;62:2688–95.

[46] Haugen IK, Cotofana S, Englund M, et al. Hand joint space narrowing and osteophytes are associated with magnetic resonance imaging-defined knee cartilage thickness and radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *J Rheumatol* 2011;39:161–6.

[47] Hill S, Dziedzic KS, Nio Ong B. Patients' perceptions of the treatment and management of hand osteoarthritis: a focus group enquiry. *Disabil Rehabil* 2011;33:1866–72.

[48] Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1263–8.

[49] Suk EK, Malkin I, Dahm S, et al. Association of ENPP1 gene polymorphisms with hand osteoarthritis in a Chuvasha population. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1082–90.

[50] Baraf HS, Gold MS, Petruschke RA, et al. Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;10:47–60.

- [51] Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63:3383–91.
- [52] Radics ND, Falas S. Methotrexate in erosive hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:2.
- [53] Bryant LR, des Rosiers KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1527–31.
- [54] Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, et al. Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Rheumatol Int* 2009;29:961–5.
- [55] Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 2007;34:1323–7.
- [56] Verbruggen G, Wittoek R, Cruyssen BV, et al. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012;71:891–8

[57] Baconnier LJC, Fabre S. Erosive osteoarthritis of the hand: clinical experience with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1078–9.

[58] Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1798–803

[59] Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:139–44.

[60] Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006; 33: 2271-2279

[61] Salihu HM, Bonnema SM, Alio AP. Obesity: What is an elderly population growing into? *Maturitas* 2009; 63: 7-12

[62] Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 1-9, 4 Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic

[63] V, DeGroot J, van Osch G, Middeldorp S, Huizinga TW, Kloppenburg M. Association between weight or body mass index and

hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 761-765

[64] Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1403-1405

[65] Presle N, Pottie P, Dumond H, Guillaume C, Lopicque F, Pallu S, Mainard D, Netter P, Terlain B. 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

[66] Gegout PP, Francin PJ, Mainard D, Presle N. Adipokines in osteoarthritis: friends or foes of cartilage homeostasis? *Joint Bone Spine* 2008; 75: 669-671

[67] de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, Mastbergen SC. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 846-853

- [68] Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118-3129
- [69] Gualillo O, Eiras S, Lago F, Diéguez C, Casanueva FF. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000; 67: 2433-2441
- [70] Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3424-3427
- [71] Karvonen-Gutierrez CA, Harlow S. Leptin Levels Are Associated with Knee Osteoarthritis among Mid-Aged Women. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: S189-S190
- [72] Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. 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
- [73] Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-289

- [74] Filková M, Lisková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, Pavelka K, Gay S, Müller-Ladner U, Senolt L. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 295-296
- [75] Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1282-4.
- [76] Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jørgensen A, Tarp U, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Hornung N, Poulsen JH, Flyvbjerg A, Stengaard-Pedersen K. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol* 2009; 36: 1885-1891
- [77] Distel E, Cadoudal T, Durant S, Poignard A, Chevalier X, Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3374-3377
- [78] 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; 28:445-451

[79] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430

[80] Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4702-4704

[81] Jurdana M, Petelin A, Černelič Bizjak M, Bizjak M, Biolo G, Jenko-Pražnikar Z. Increased serum visfatin levels in obesity and its association with anthropometric/biochemical parameters, physical inactivity and nutrition. *e-SPEN J* 2013;8: e59-e67

[82] Chen WP, Bao JP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1141-1145

- [83] Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, Sautet A, Pigenet A, Tahiri K, Jacques C. Crucial role of visfatin/pre-B cell colonyenhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1399-1409
- [84] Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Yusuf E, Kwekkeboom JC, El-Bannoudi H, Nelissen RG, Zuurmond A, Stojanovic-Susulic V, Van Osch GJ, Toes RE, Ioan-Facsinay A. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 851-857
- [85] Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-5455
- [86] Senolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, Anderlová K, Müller-Ladner U, Pavelka K, Haluzík M. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-463
- [87] Conde J, Scotece M, Gómez R, Lopez V, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis* 2011; 2011: 203901

- [88] Choe JY, Bae J, Jung HY, Park SH, Lee HJ, Kim SK. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: cross-sectional study. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 160-165
- [89] Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 18-23
- [90] Hu PF, Bao JP, Wu LD. The emerging role of adipokines in osteoarthritis: a narrative review. *Mol Biol Rep* 2011; 38:873-878
- [91] Toussiro E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1095-1100
- [92] Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1616-1621
- [93] 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: 3265-3272
- [94] 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: 5483-5492

[95] Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. 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

[96] Tong KM, Chen CP, Huang KC, Shieh DC, Cheng HC, Tzeng CY, Chen KH, Chiu YC, Tang CH. Adiponectin increases MMP-3 expression in human chondrocytes through AdipoR1 signaling pathway. *J Cell Biochem* 2011; 112: 1431-1440

[97] Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, Tsezou A. 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: 872-883

[98] Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, Johansen O, Sveinbjörnsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 190-197

- [99] Wang SJ, Li XF, Jiang LS, Dai LY. Leptin regulates estrogen receptor gene expression in ATDC5 cells through the extracellular signal regulated kinase signaling pathway. *J Cell Biochem* 2012; 113: 1323-1332
- [100] Massengale M, Reichmann WM, Losina E, Solomon DH, Katz JN. The relationship between hand osteoarthritis and serum leptin concentration in participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R132
- [101] Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One* 2012;7:e47860
- [101] Kishida Y, Hirao M, Tamai N, Nampei A, Fujimoto T, Nakase T, Shimizu N, Yoshikawa H, Myoui A. Leptin regulates chondrocyte differentiation and matrix maturation during endochondral ossification. *Bone* 2005; 37: 607-621
- [102] Stepan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92: 73-78 [PMID: 11024568]
- [103] Kume K, Satomura K, Nishisho S, Kitaoka E, Yamanouchi K, Tobiume S, Nagayama M. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 159-169

- [104] Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002; 85: 825-836
- [105] 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: R20
- [106] Otero M, Gomez Reino JJ, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 404-409
- [107] Gómez R, Scotece M, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2052-2054
- [108] Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päivärinta U, Moilanen T, Moilanen E. 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; 345838

[109] Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2935-2944

[110] Choi HM, Lee YA, Lee SH, Hong SJ, Hahm DH, Choi SY, Yang HI, Yoo MC, Kim KS. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R161

[111] Kang EH, Lee YJ, Kim TK, Chang CB, Chung JH, Shin K, Lee EY, Lee EB, Song YW. Adiponectin is a potential catabolic mediator in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R231

[112] Conde J, Gomez R, Bianco G, Scotece M, Lear P, Dieguez C, Gomez-Reino J, Lago F, Gualillo O. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 551-559

[113] Hao D, Li M, Wu Z, Duan Y, Li D, Qiu G. Synovial fluid level of adiponectin correlated with levels of aggrecan degradation markers in osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31:1433-1437

- [114] Connor JR, Dodds RA, Emery JG, Kirkpatrick RB, Rosenberg M, Gowen M. Human cartilage glycoprotein 39 (HC gp-39) mRNA expression in adult and fetal chondrocytes, osteoblasts and osteocytes by in-situ hybridization. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 87-95
- [115] Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1648-1656
- [116] 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: 4468-4478
- [117] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783
- [118] Challa TD, Rais Y, Ornan EM. Effect of adiponectin on ATDC5 proliferation, differentiation and signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 282-291
- [119] Yammani RR, Loeser RF. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/visfatin) inhibits insulinlike growth

factor-1 signaling and proteoglycan synthesis in human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R23

[120] Hong EH, Yun HS, Kim J, Um HD, Lee KH, Kang CM, Lee SJ, Chun JS, Hwang SG. Nicotinamide phosphoribosyltransferase is essential for interleukin-1beta-mediated dedifferentiation of articular chondrocytes via SIRT1 and extracellular signal-regulated kinase (ERK) complex signaling. *J Biol Chem* 2011; 286: 28619-28631

[121] Dvir-Ginzberg M, Gagarina V, Lee EJ, Hall DJ. Regulation of cartilage-specific gene expression in human chondrocytes by SirT1 and nicotinamide phosphoribosyltransferase. *J Biol Chem* 2008; 283: 36300-36310

[122] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748-1758

[123] McNulty AL, Miller MR, O'Connor SK, Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res* 2011; 52: 523-533

[124] Li Y, He X, Li Y, He J, Anderstam B, Andersson G, Lindgren U. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) affects the lineage fate determination of mesenchymal stem cells: a possible cause for reduced

osteogenesis and increased adipogenesis in older individuals. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2656-2664

[125] Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2007; 80: 201-210

[126] Lee JH, Ort T, Ma K, Picha K, Carton J, Marsters PA, Lohmander LS, Baribaud F, Song XY, Blake S. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 613-620

[127] Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, Grøsvik K, Tamburstuen MV, Kjøbli E, Lyngstadaas SP, Reseland JE, Syversen U. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006; 99: 824-834

[128] 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: 700-707

- [129] Ku JH, Lee CK, Joo BS, An BM, Choi SH, Wang TH, Cho HL. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28:1431-1435
- [130] Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R184
- [131] Van Spil WE, Welsing PM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW, Mastbergen SC, Lafeber FP. Crosssectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20:1278-1285
- [132] Gandhi R, Takahashi M, Virtanen C, Syed K, Davey JR, Mahomed NN. Microarray analysis of the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: relationship with joint inflammation. *J Rheumatol* 2011; 38: 1966-1972
- [133] Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res* 2010; 41: 593-598

- [134] Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One* 2012; 7: e47860
- [135] Gandhi R, Takahashi M, Smith H, Rizek R, Mahomed NN. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1223-1228
- [136] Auguet T, Terra X, Porras JA, Orellana-Gavaldà JM, Martinez S, Aguilar C, Lucas A, Pellitero S, Hernández M, Del Castillo D, Richart C. Plasma visfatin levels and gene expression in morbidly obese women with associated fatty liver disease. *Clin Biochem* 2013; 46: 202-208
- [137] Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716-724
- [138] Duan Y, Hao D, Li M, Wu Z, Li D, Yang X, Qiu G. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 985-990
- [139] Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Schölmerich J, Müller-Ladner U, Gay S. Adipocytokines insynovial fluid. *JAMA* 2003; 290: 1709-1710

- [140] Punzi L, Ramonda R, Deberg M, Frallonardo P, Campana C, Musacchio E et al. Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in erosive and non-erosive osteoarthritis of the hands. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:557-61.
- [141] Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyere O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1756-63.
- [142] Olejarova M, Kupka K, Pavelka K, Gatterova J, Stolfa J. Comparison of clinical, laboratory, radiographic, and scintigraphic findings in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. Results of a two-year study. *Joint Bone Spine* 2000;67:107-12.
- [143] Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, Ding C. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:703-10.

# Appendice:

**Tabella 1. Raccomandazioni EULAR per OA mano**

1	Risk factors for HOA include female sex, increasing age over 40, menopausal status, family history, obesity, higher bone density, greater forearm muscle strength, joint laxity, prior hand injury and occupation or recreation-related usage.	lb-IIb
2	Typical symptoms of HOA are pain on usage and only mild morning or inactivity stiffness affecting just one or a few joints at any one time; symptoms are often intermittent and target characteristic sites (DIPJs, PIPJs, thumb base, index and middle MCPJs). With such typical features, a confident clinical diagnosis can be made in adults aged over 40.	IIb
3	Clinical hallmarks of HOA are Heberden and Bouchard nodes and/or bony enlargement with or without deformity (eg, lateral deviation of IPJs, subluxation and adduction of thumb base) affecting characteristic target joints (DIPJs, PIPJs, thumb base and index and middle MCPJs).	lb-IV
4	Functional impairment in hand OA may be as severe as in rheumatoid arthritis. Function should be carefully assessed and monitored using validated outcome measures.	IIb
5	Patients with polyarticular HOA are at increased risk of knee OA, hip OA and OA at other common target sites (generalised OA) and should be assessed and examined accordingly.	IIa-IIb
6	Recognised subsets with different risk factors, associations and outcomes (requiring different assessment and management) include IPJ OA (with or without nodes), thumb base OA and erosive OA. Each may be symptomatic or asymptomatic.	IIa-IIb
7	Erosive hand OA targets IPJs and shows radiographic subchondral erosion, which may progress to marked bone and cartilage attrition, instability and bony ankylosis. Typically it has an abrupt onset, marked pain and functional impairment, inflammatory symptoms and signs (stiffness, soft tissue swelling, erythaema, paraesthesiae), mildly elevated CRP levels, and a worse outcome than non-erosive IPJ OA.	IIa-IIb
8	The differential diagnosis for HOA is wide. The commonest conditions to consider are psoriatic arthritis (which may target DIPJs or affect just one ray), rheumatoid arthritis (mainly targeting MCPJs, PIPJs, wrists), gout (which may superimpose on pre-existing HOA), and haemochromatosis (mainly targeting MCPJs, wrists).	lb-IIb
9	Plain radiographs provide the gold standard for morphological assessment of HOA. A posteroanterior radiograph of both hands on a single film/field of view is adequate for diagnosis. Classical features are joint space narrowing, osteophyte, subchondral bone sclerosis and subchondral cyst, and subchondral erosion occurs in erosive hand OA. Further imaging modalities are seldom indicated for diagnosis.	lb-IIb
10	Blood tests are not required for diagnosis of HOA but may be required to exclude coexistent disease. In a patient with HOA who has marked inflammatory symptoms and/or signs, especially involving atypical sites, blood tests should be undertaken to screen for additional inflammatory arthritides.	lb-IIb

**Tabella 2.** - Localizzazioni dell'OAE nelle articolazioni della mano

<b>Osteoartrosi Erosiva</b>	
<b>Localizzazioni (Mano)</b>	
<u>Articolazioni</u>	<u>Frequenza</u> <u>Coinvolgimento</u>
IFD	72%-83%
IFP	49%-53%
I CMC	36%-37%
IF I Dito	29%-35%

**Tabella 3.** Caratteristiche OAE, OAN e Artrite Psoriasica (AP)

CARATTERISTICHE	OAE	NON-OAE	AP
<b>Erosione</b>	Erosione centrale (ad ali di gabbiano)	Assente	Erosione marginale (a orecchie di topo)
<b>Articolazione coinvolta</b>	IFD, IFP, TMC	IFD, IFP, TMC	IFD
<b>Osteoporosi periarticolare</b>	Assente	Assente	A volte presente
<b>Anchilosi</b>	Frequente	Rara	Frequente
<b>Periostite</b>	A volte	Rara	Frequente

**Tabella 4.** Differenze tra OAE e OAN

	OAE	OA
<b>Esordio</b>	Acuto	Moderato
<b>Dolore</b>	Persistente e ricorrente al follow up per molti anni	Presente solo all'esordio, della durata di circa un anno, talvolta 2-3 anni
<b>Dolorabilità</b>	Persistente	Presente solo all'esordio
<b>Rossore</b>	Frequente, ricorrente durante i flare	Può essere presente all'esordio
<b>Calore</b>	Frequente, cronico, ricorrente	Frequente all'esordio
<b>Numero di articolazioni colpite</b>	Spesso più di una contemporaneamente	Tipo "monoartrite multipla"
<b>Parestesie</b>	Può essere presente	Rara
<b>Rigidità mattutina &lt;30 minuti</b>	Frequente	Frequente all'esordio
<b>Noduli di Heberden e di Bouchard</b>	Comuni, assenti in alcuni casi	Comuni
<b>Sublussazioni</b>	In alcuni casi	Meno frequentemente che nell'OAE
<b>Instabilità articolare delle IF</b>	In alcuni casi	Rara
<b>Anchilosi delle IF</b>	In alcuni casi	Rara

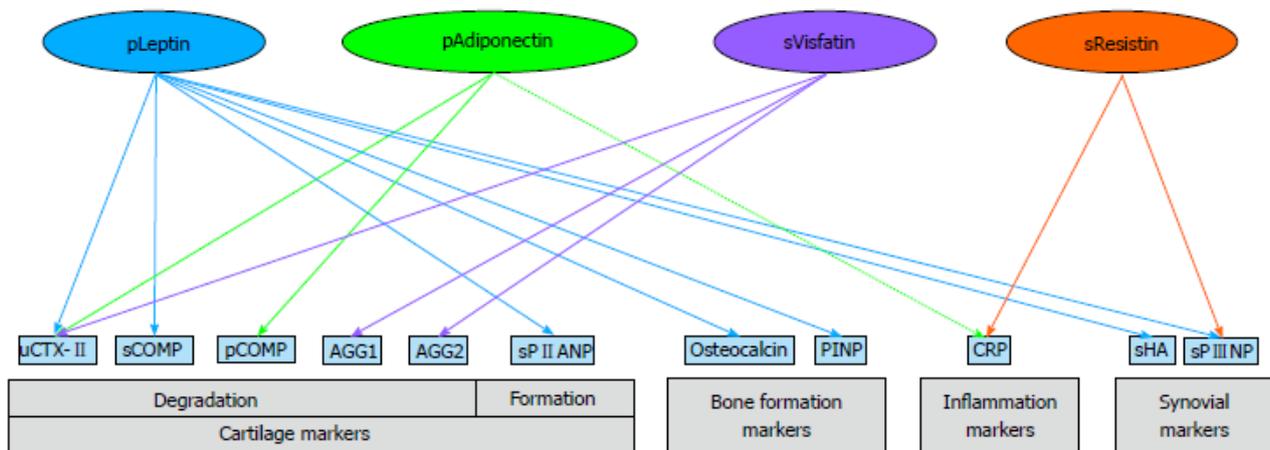
**Tabella 5.** Livelli di adipocitochine nell'OA

Adipokines	Association with BMI	Plasma levels between genders	Plasma levels between groups	Levels in OA patients
Leptin	positive	women > men	OA > control	SF > plasma
Adiponectin	negative	women > men	control > OA	plasma > SF
Visfatin	positive	unclear	OA > control	SF > plasma
Resistin	unclear	women > men	OA > control	plasma > SF

**Tabella 6.** Gli effetti pleiotropici delle adipocitochine

Adipokines	Proteases	Cytokines	Inflammation	Cartilage	Bone
Leptin	↑MMP-1	↑IL-1β	↑NOS2	↓Chondrocyte proliferation	↑Osteoblast proliferation
	↑MMP-3	↑IL-6	↑iNOS	↑Proteoglycan synthesis	↑Ossification
	↑MMP-9	↑IL-8	↑PGE2	↑Collagen synthesis	↑ALP
	↑MMP-13	↓FGF	↑COX-2		↑OC
	↑Cysteine proteases	↑TNF-α			
	↑ADAMTS-4	↑IGF-1			
	↑ADAMTS-5	↑TGF-β			
Adiponectin		↑GRO			
		↑MCP-1			
	↑MMP-1	↑IL-6	↑NOS2	↑Chondrocyte proliferation	↑Osteoblast proliferation
	↑MMP-3	↑IL-8	↑PGE2	↑Proteoglycan synthesis	↑Osteoclast differentiation
	↑MMP-9	↑MCP-1	↑VEGF	↑Collagen synthesis	↑RANKL
	↑↓MMP-13	↑VCAM-1		↑Matrix mineralization	↓OPG
Visfatin	↑TIMP-1				
	↑TIMP-2				
	↑MMP-3,	↑IL-1β	↑NO	↓Chondrocyte phenotype	↑Osteoblast proliferation
	↑MMP-13,	↑IL-6	↑PGE2	↓Proteoglycan synthesis	↓Osteoclast differentiation
	↑ADAMTS-4,	↑TNF-α		↓Collagen synthesis	
↑ADAMTS-5					
Resistin	↑MMP-1	↑IL-6	↑PGE2	↓Proteoglycan synthesis	↑Osteoblast proliferation
	↑MMP-13	↑TNF-α		↓Collagen synthesis	↑Osteoclast differentiation
	↑ADAMTS-4				

**Tabella 7.** Correlazione tra adipocitochine a alcuni biomarker



**Tabella 8.** Biomarker nell'OA

	Biomarkers	Samples	Expression
Unique characteristics of CTX-II	CTX-II	Urine	Cartilage, subchondral bone, osteophyte
Insight into the pathophysiology of OA revealed by biochemical biomarkers	UA	Joint fluid	Inflammation
	n-6 / n-3 PUFAs	Plasma	Synovitis
	COMP	Serum	Cartilage
	Adipokines	Serum	Inflammation
Candidates for novel biomarkers in OA revealed by proteomics	Hemopexin	Serum	Glycosylation
	Clusterin	Serum	
	AGP-2	Serum	
	MSP	Serum	
	Fib3-1, Fib3-2	Urine	Cartilage

AGP-2,  $\alpha$ 1 acid glycoprotein-2; COMP, cartilage oligometric matrix protein; CTX-II, C-terminal telopeptides of type II collagen; Fib, fibulin; MSP, macrophage stimulating protein; N-6/N-3 PUFAs,  $\omega$ 6/ $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids; OA, osteoarthritis; UA, uric acid.

**Tabella 9.** Caratteristiche basali dei pazienti in studio

	<b>Età (media)</b>	<b>Sesso</b>	<b>BMI (media ± DS)</b>	<b>Ipercolesterolemia (%)</b>
<b><u>OAE</u></b>	<b>72.2</b>	<b>F: 46</b> <b>M: 4</b>	<b>25.1±4.1</b>	<b>52%</b>
<b><u>OAN</u></b>	<b>67.2</b>	<b>F: 45</b> <b>M: 2</b>	<b>25.6±4.8</b>	<b>44.6%</b>
<b><u>Controlli</u></b>	<b>70.4</b>	<b>F: 21</b> <b>M: 0</b>	<b>23.8±2.9</b>	<b>51.9%</b>

**Tabella 10.**

	<b><u>OAE</u></b>	<b><u>OAN</u></b>	<b><u>Controlli</u></b>
<b><u>Adiponectina</u></b> (v.n: 4-15 µg/ml)	14±8.2	13±6.6	13.4±5.1
<b><u>Visfatina</u></b> (v.n: 0.2-1.5 ng/ml)	2±1.9	1.5±0.9	0.7±0.6
<b><u>CTX-II</u></b> (v.n: 0-1235-10 ng/ml)	3.5±2.8	15.8±75.3	4±2.2
<b><u>MPO</u></b> (v.n: 0.4-100 ng/ml)	110±98.9	69±60.3	13.2±6.1
<b><u>hs-PCR</u></b> (v.n: < 3mg/l)	4.9±4.13	4.22±3.9	5.7±4.3

## Tabella 11. Biomarcatori proposti nell'OA

### *Biomarkers related to collagen metabolism*

- ▶ C-terminal telopeptide of collagen type II (CTX-II)
- ▶ Type II collagen  $\alpha$  chains collagenase neoepitope ( $\alpha$ -CTX-II)
- ▶ Type II collagen propeptides (PIINP, PIIANP, PIIBNP, PIICP, CII)
- ▶ Pyridinoline and Glc-Gal-PYD
- ▶ Type II collagen cleavage product (C2C)
- ▶ Collagen type II-specific neoepitope (C2M)
- ▶ C-terminal telopeptide of collagen type I (CTX-I,  $\alpha$ -CTX-I)
- ▶ N-terminal telopeptide of collagen type I (NTX-I)
- ▶ Aminoterminal propeptide of collagen type I (PINP)
- ▶ Types I and II collagen cleavage neoepitope (C1,C2)

### *Biomarkers related to aggrecan metabolism*

- ▶ Core protein fragments (aggrecan neoepitopes, ARGS and FFGV fragments)
- ▶ Chondroitin sulfate epitope 846 and monoclonal antibody 3B3(-)
- ▶ Keratan sulfate

### *Biomarkers related to other non-collagenous proteins*

- ▶ Cartilage oligomeric matrix proteins (COMP and its deamidated form D-COMP)
- ▶ Fibulin (peptides of fibulin 3, Fib3-1, Fib3-2)
- ▶ Follistatin-like protein 1 (FSTL-1)
- ▶ Hyaluronan (hyaluronic acid)
- ▶ Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13 and TIMPs)
- ▶ YKL-40 (cartilage glycoprotein 39)
- ▶ Soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE)

### *Biomarkers related to other processes*

- ▶ Inflammatory biomarkers: hs-CRP, IL-1 $\beta$  and IL-6 and COX-2
- ▶ Factors indicating fibrosis and complement proteins
- ▶ Adipokines (adiponectin, leptin, visfatin)
- ▶ Soluble receptor for leptin (sOB-Rb)
- ▶ Cellular interactions in bone (periostin)
- ▶ Wnt inhibitors (DKKs and SOST)
- ▶ Uric acid

COMP, cartilage oligomeric protein; COX-2, cyclo-oxygenase-2; Glc-Gal-PYD, glucosyl-galactosyl-pyridinoline; hs-CRP, high sensitivity C reactive protein; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; PIIANP, N-propeptide IIA of type II collagen; PIIBNP, N-propeptide IIB of type II collagen; PIICP, C-propeptide of collagen type II; PIINP, N-propeptide II of type II collagen; SOST, sclerostin; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase.

**Figura 1:** Aspetto di mano con OAE (A-B) e OAN (C-D)





**Figura 2-6.** Aspetti radiografici dell'OAE



PROFETTI GILSON  
CNR 24/01/98

PROFESSOR  
20/01/11  
13/01/13  
9718/02

3

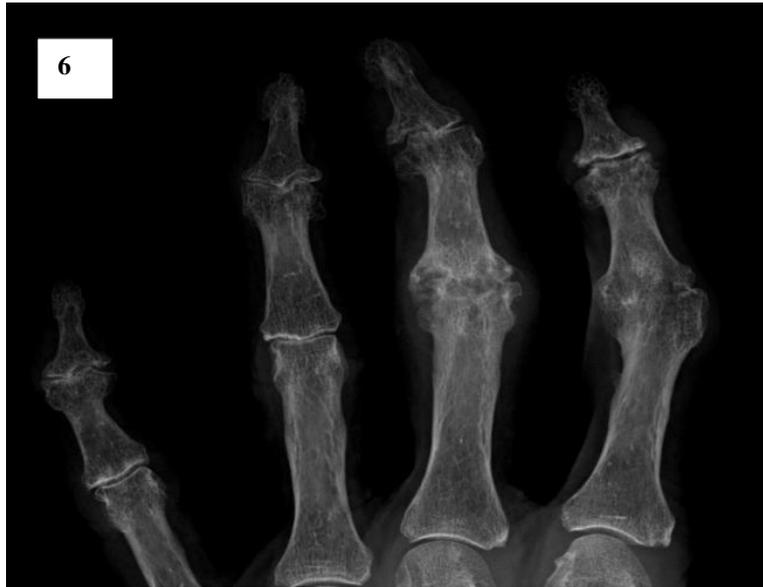


4

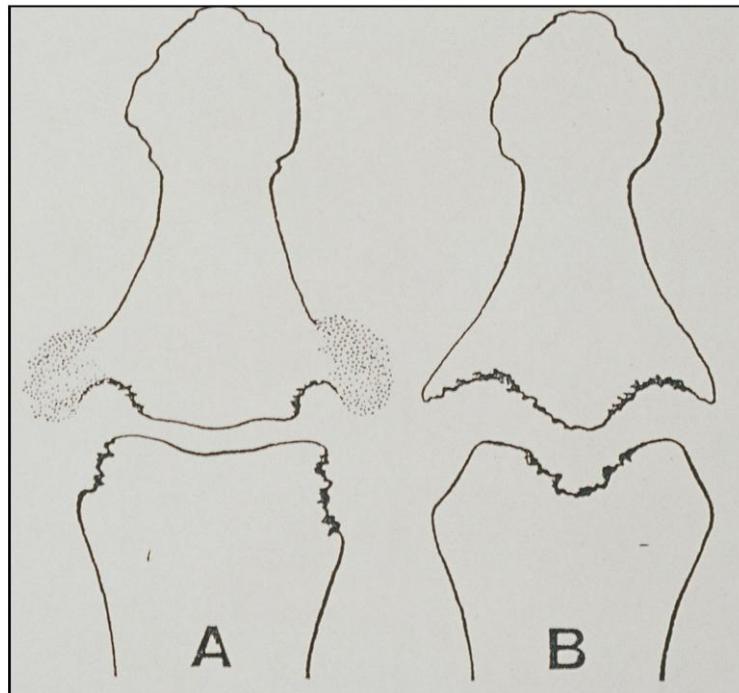
Dx





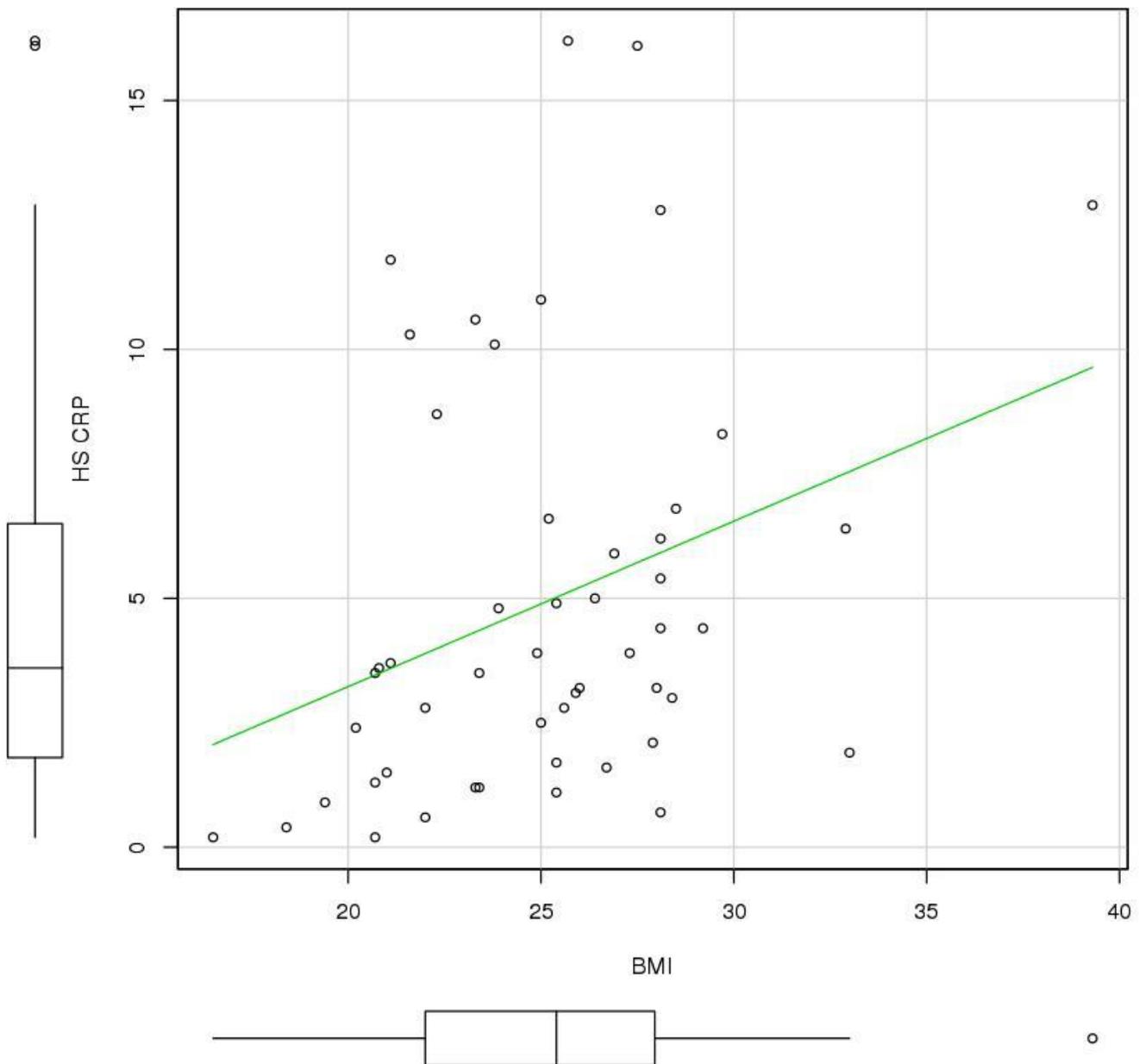


**Figura 7.** Differenze tra OAE e AP (Differenze radiografiche tra artrite psoriasica e osteoartrosi erosiva. A) Erosione ad “orecchio di topo” nell’AP; B) Erosione ad “ali di gabbiano” nell’OAE

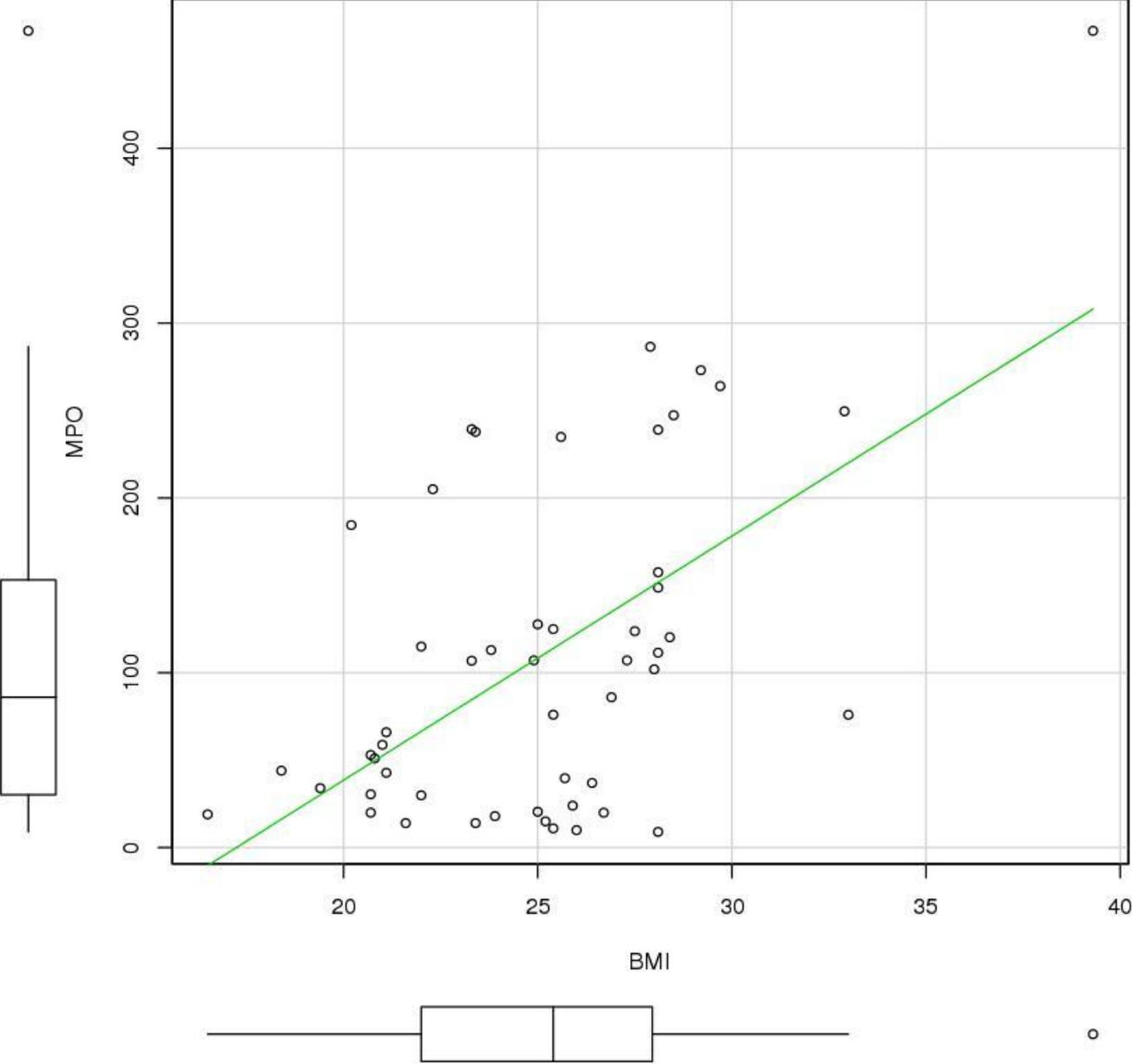


## Grafici di correlazioni significative (Rho di Spearman)

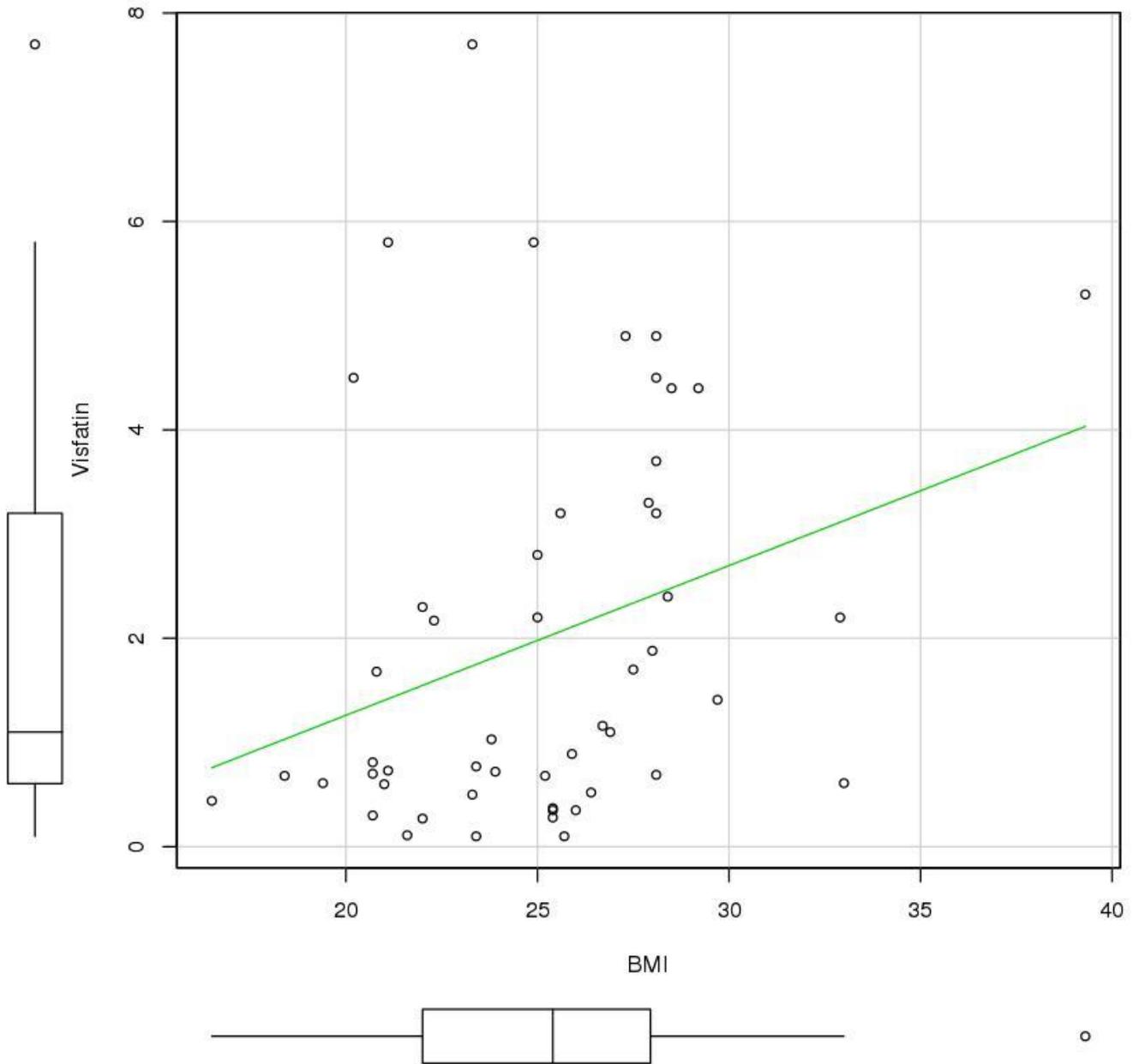
Gruppo OAE: hsPCR-BMI ( $\rho=0.38$ ;  $p<0.01$ )



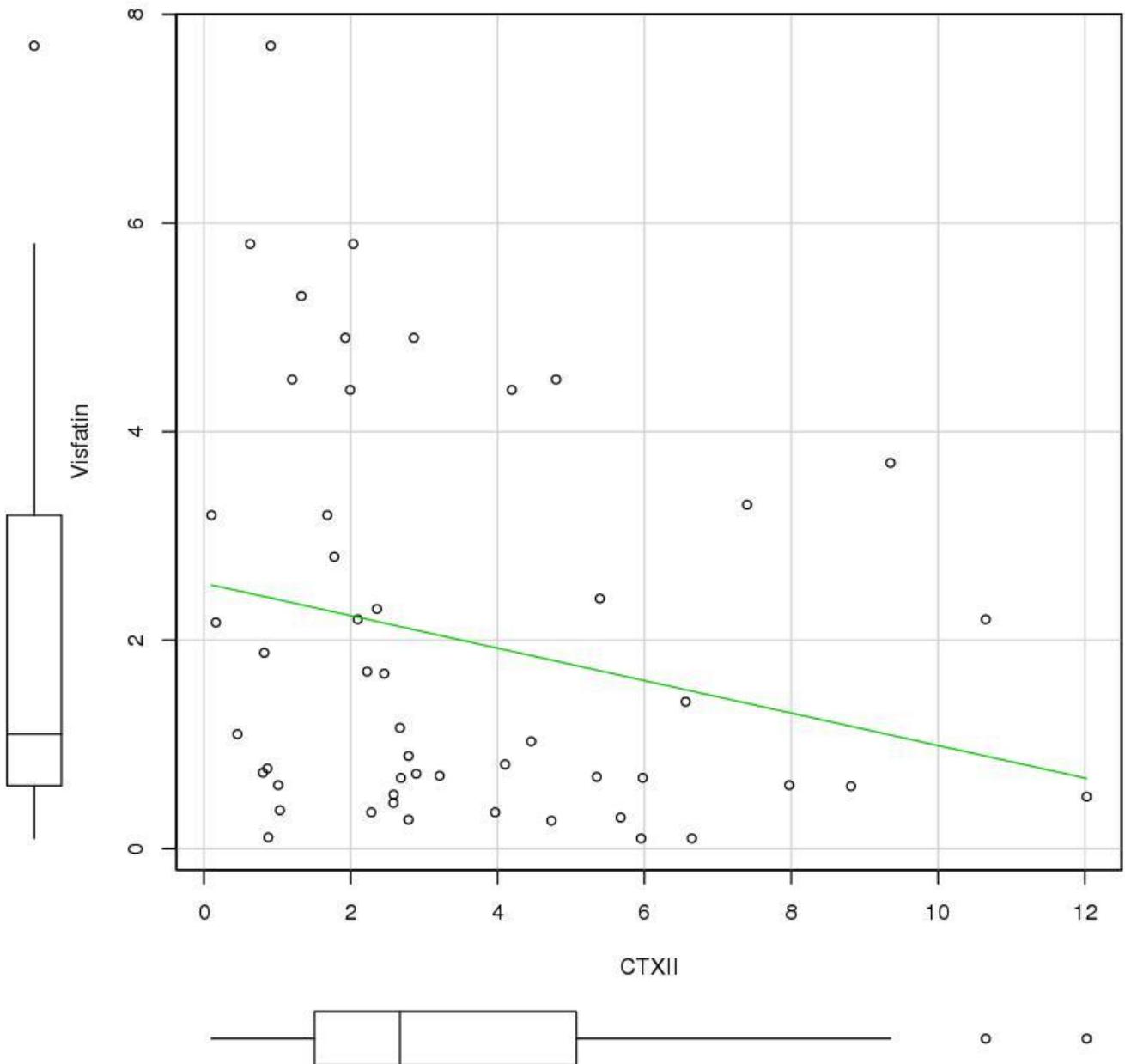
Gruppo OAE: MPO-BMI ( $\rho=0.423$ ;  $p<0.01$ )



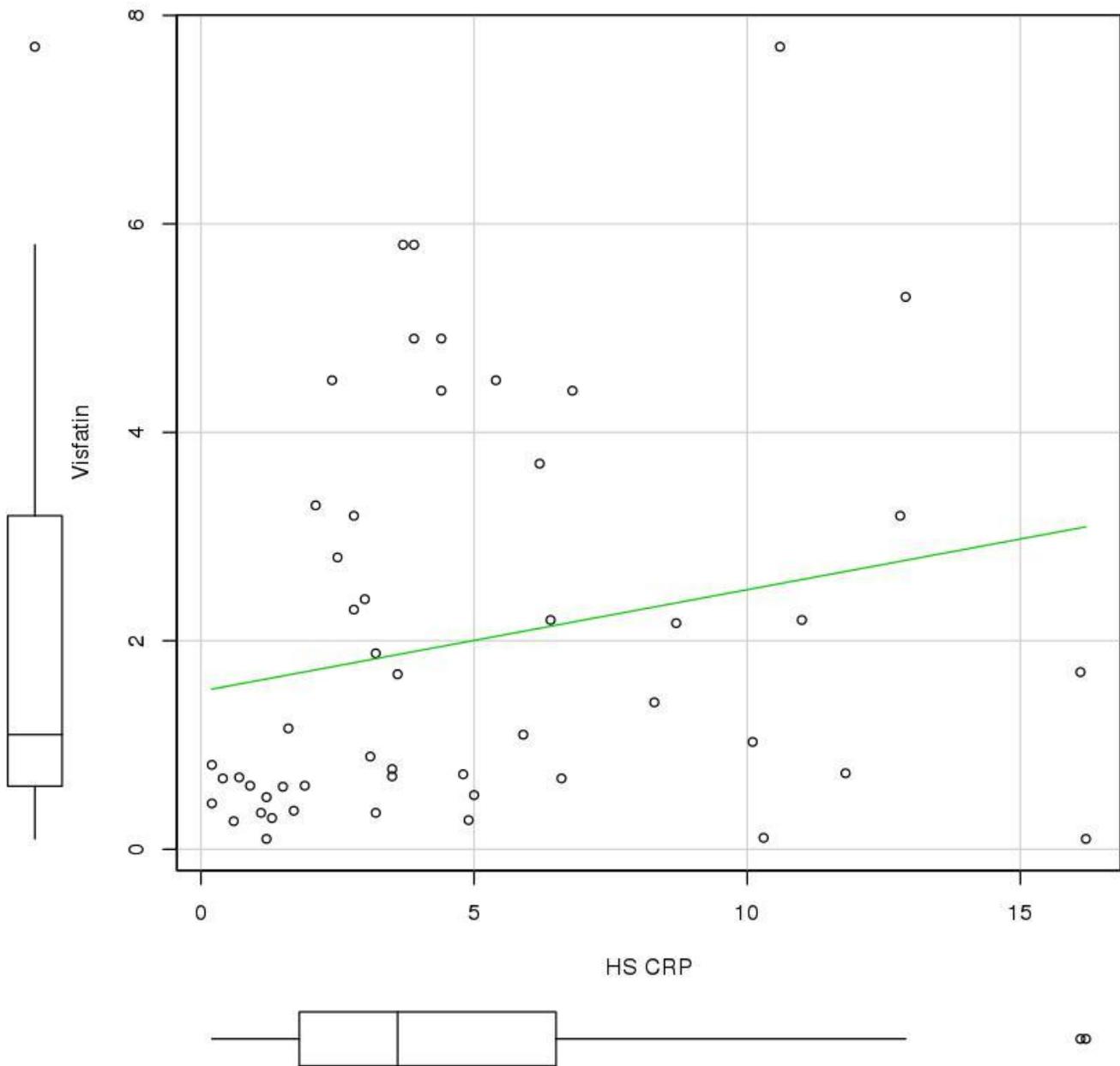
Gruppo OAE: visfatina-BMI ( $\rho=0.349$ ;  $p<0.05$ )



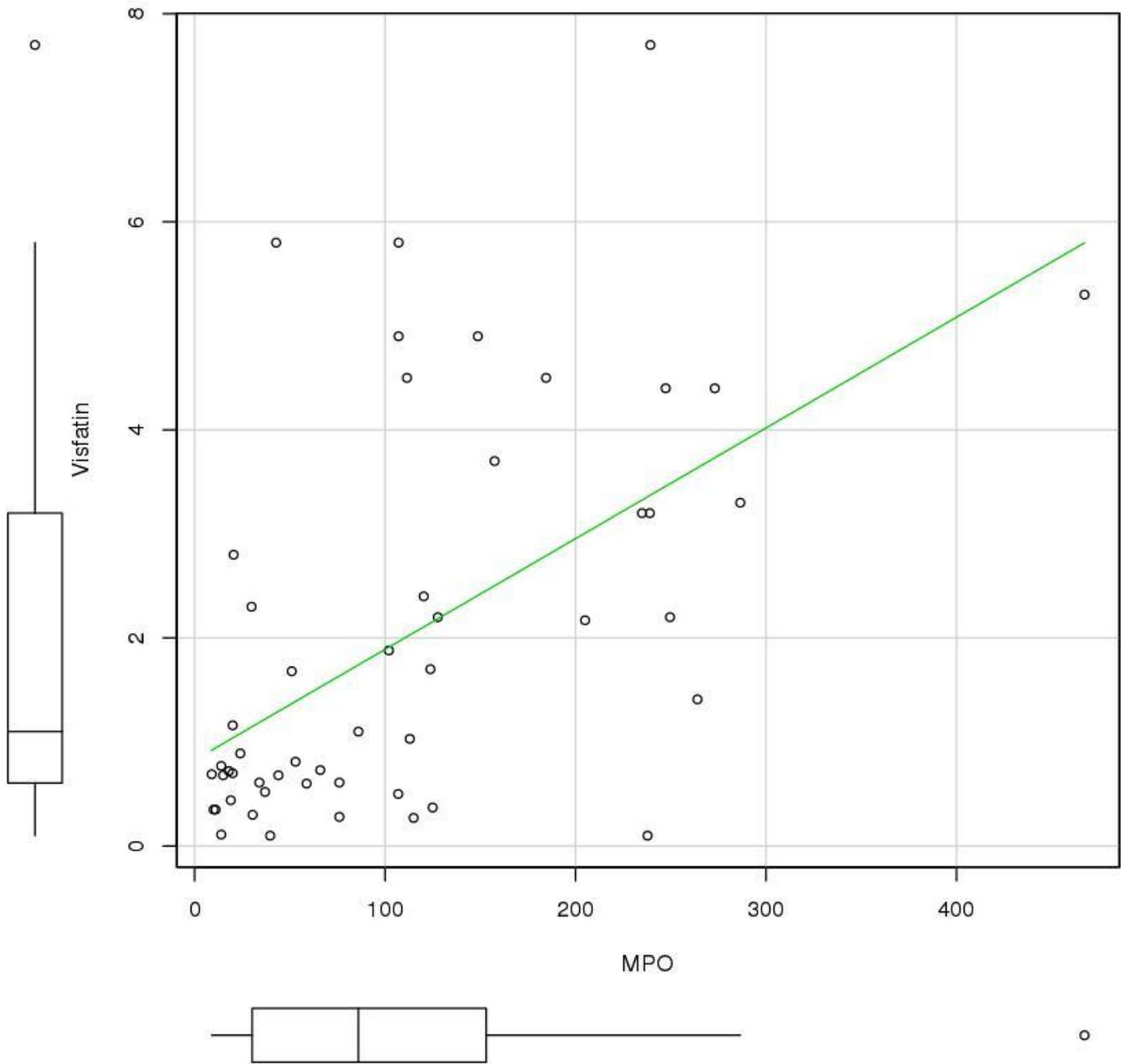
Gruppo OAE: visfatina-CTXII ( $\rho = -0.293$ ;  $p < 0.05$ )



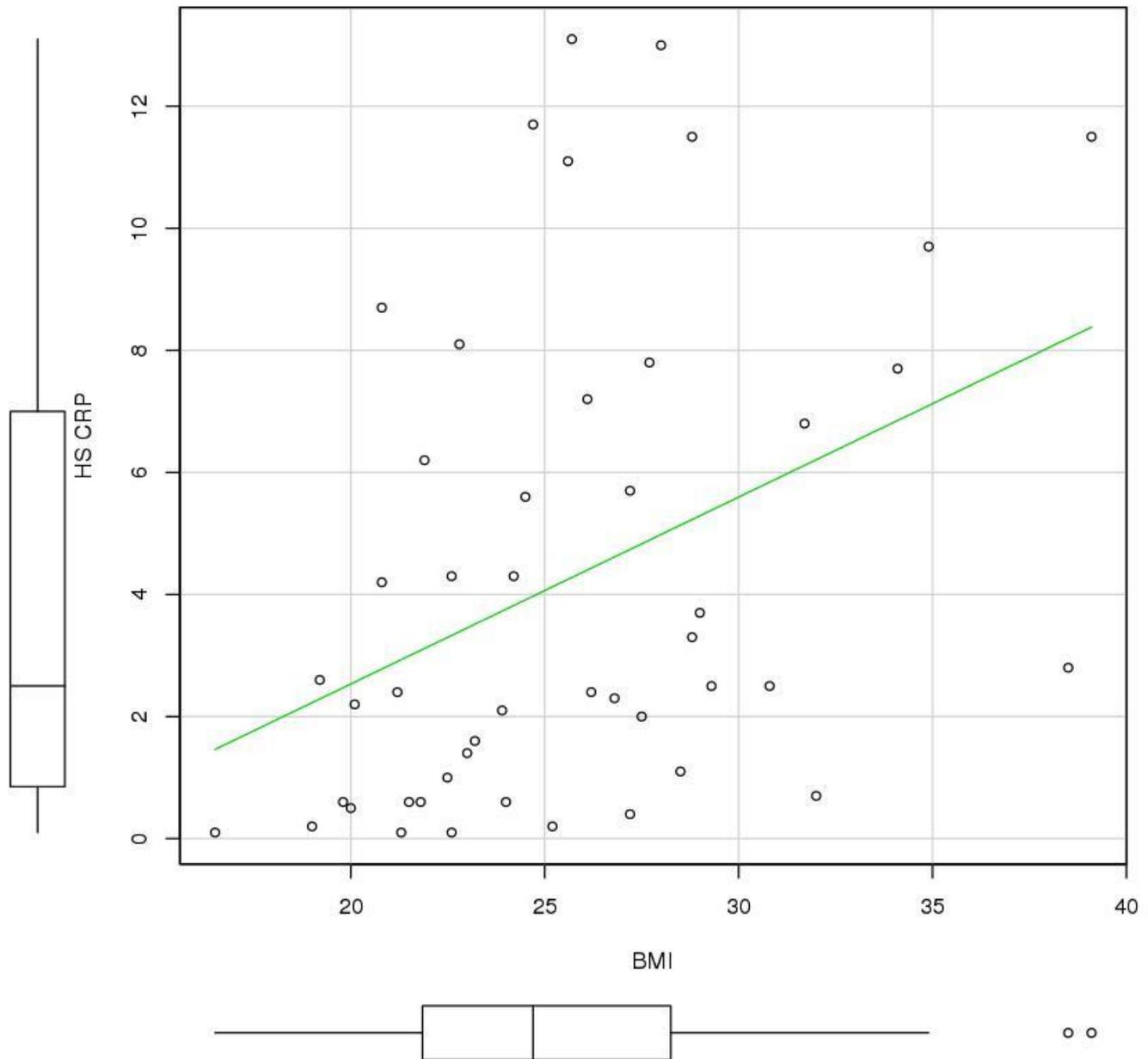
Gruppo OAE: visfatina-hsPCR ( $\rho=0.352$ ;  $p<0.05$ )



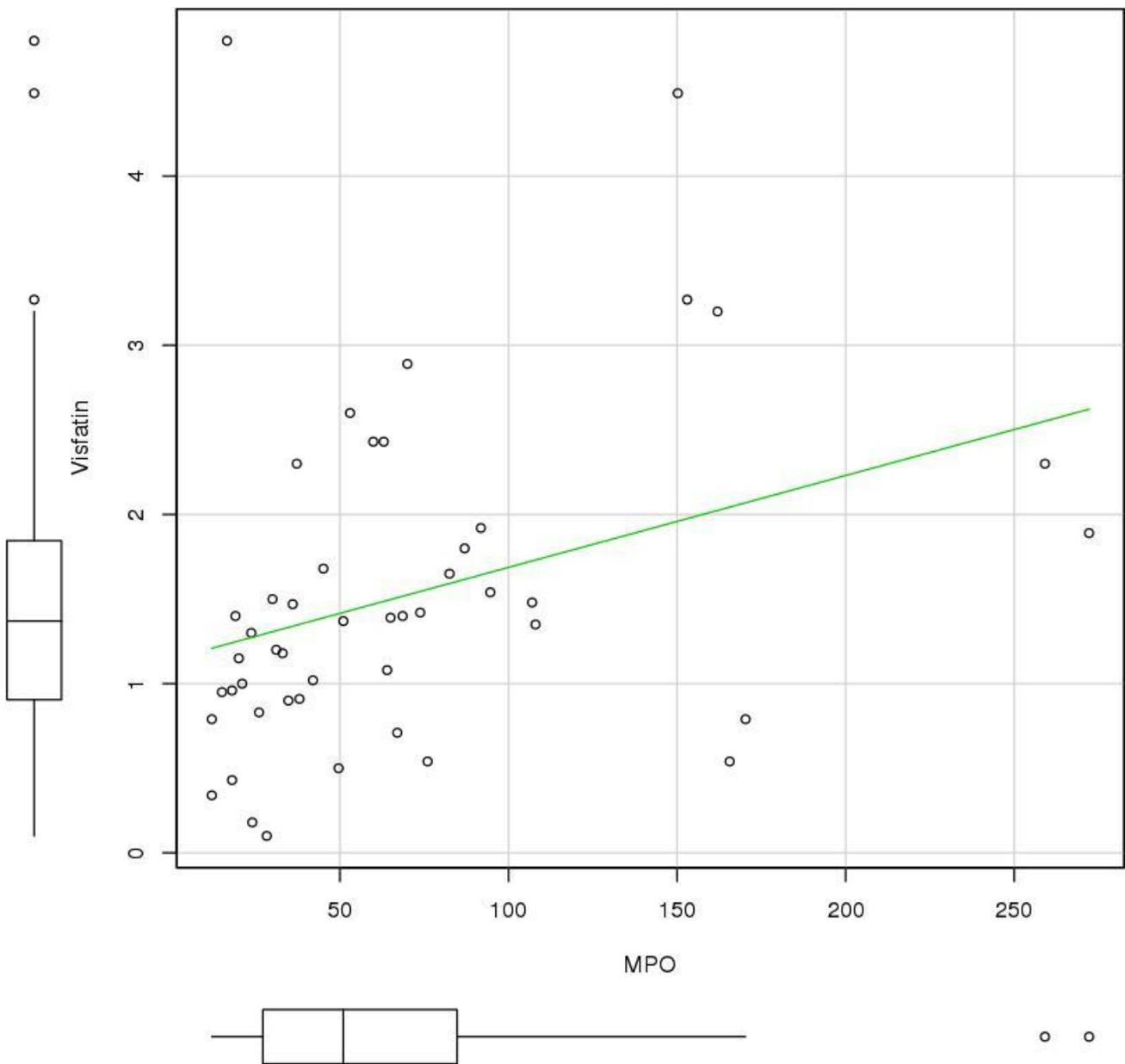
Gruppo OAE: visfatina-MPO ( $\rho=0.540$ ;  $p<0.001$ )



Gruppo OAN: hsPCR-BMI ( $\rho=0.380$ ;  $p<0.01$ )

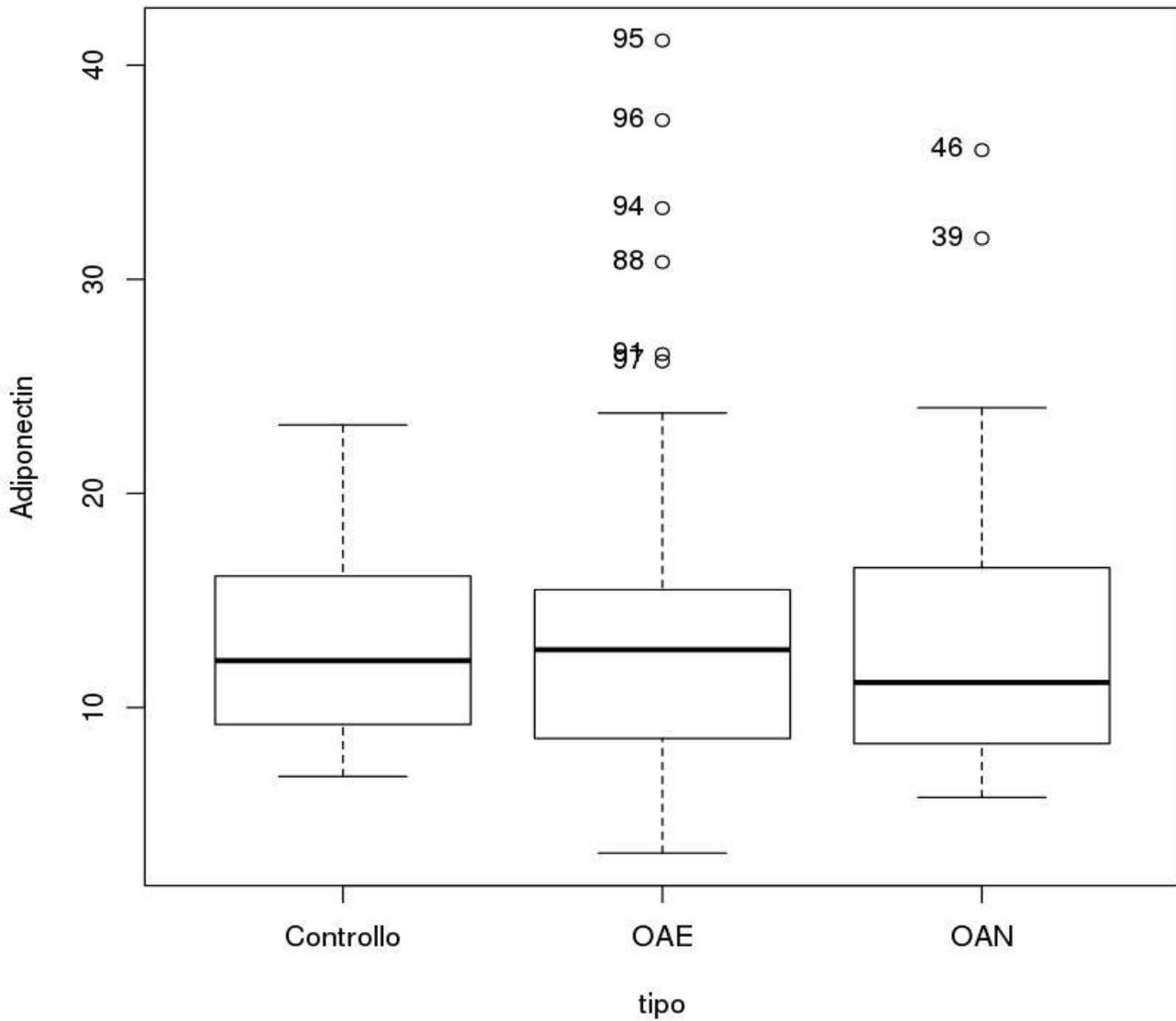


Gruppo OAN: visfatina-MPO ( $\rho=0.425$ ;  $p<0.01$ )

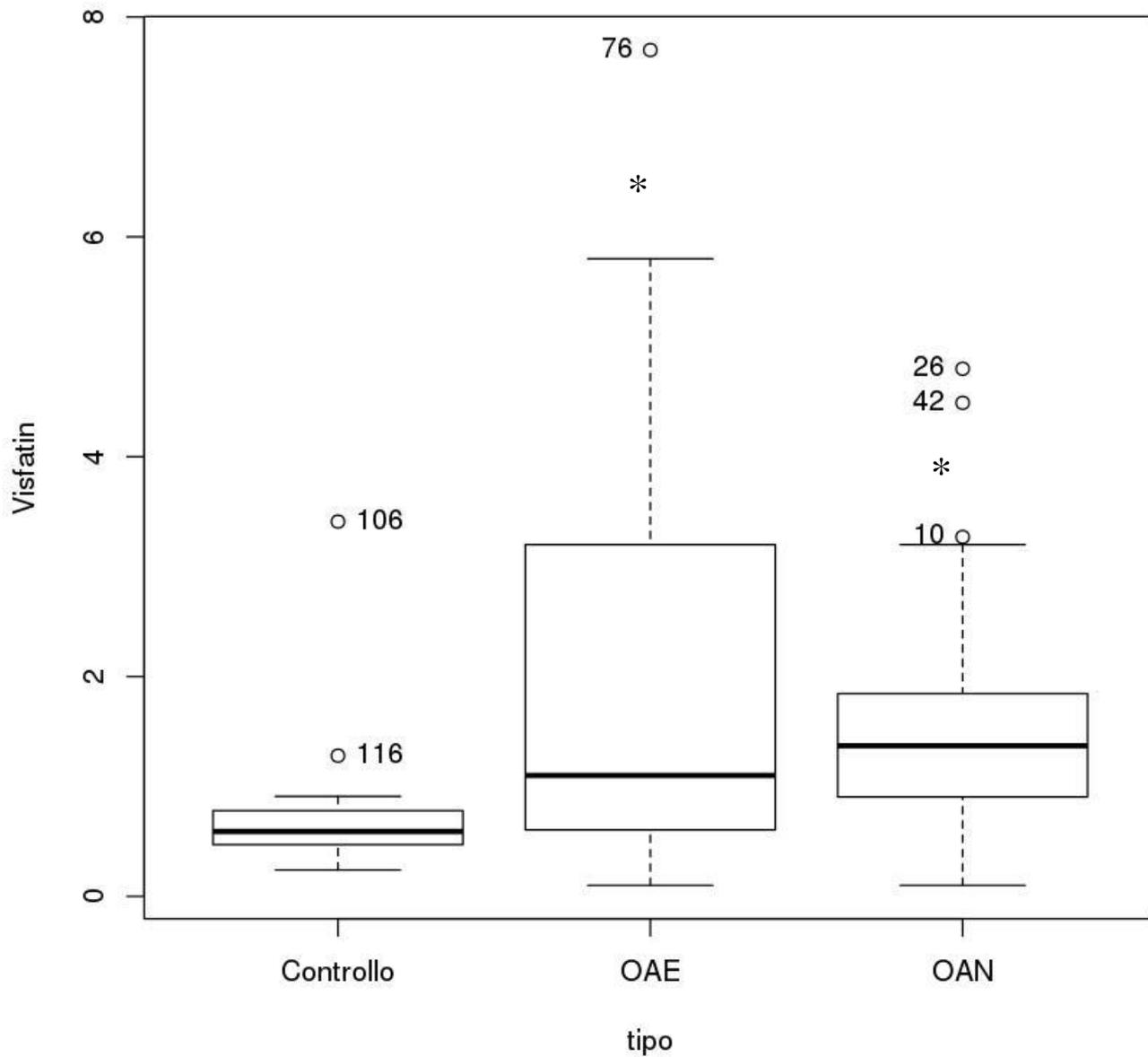


**Diagrammi di Box and Whisker per le variabili valutate nei 3 gruppi:**

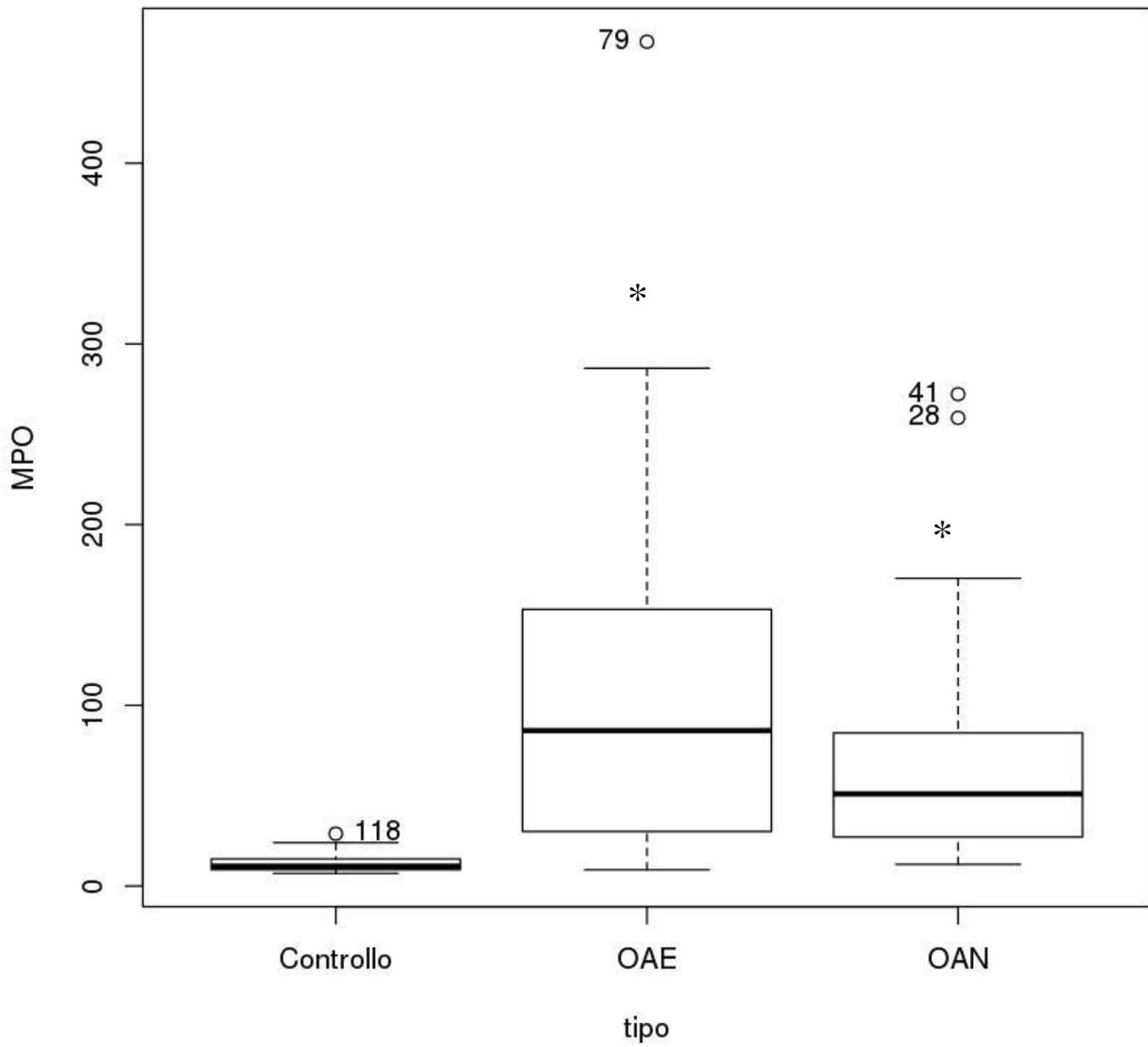
- Adiponectina



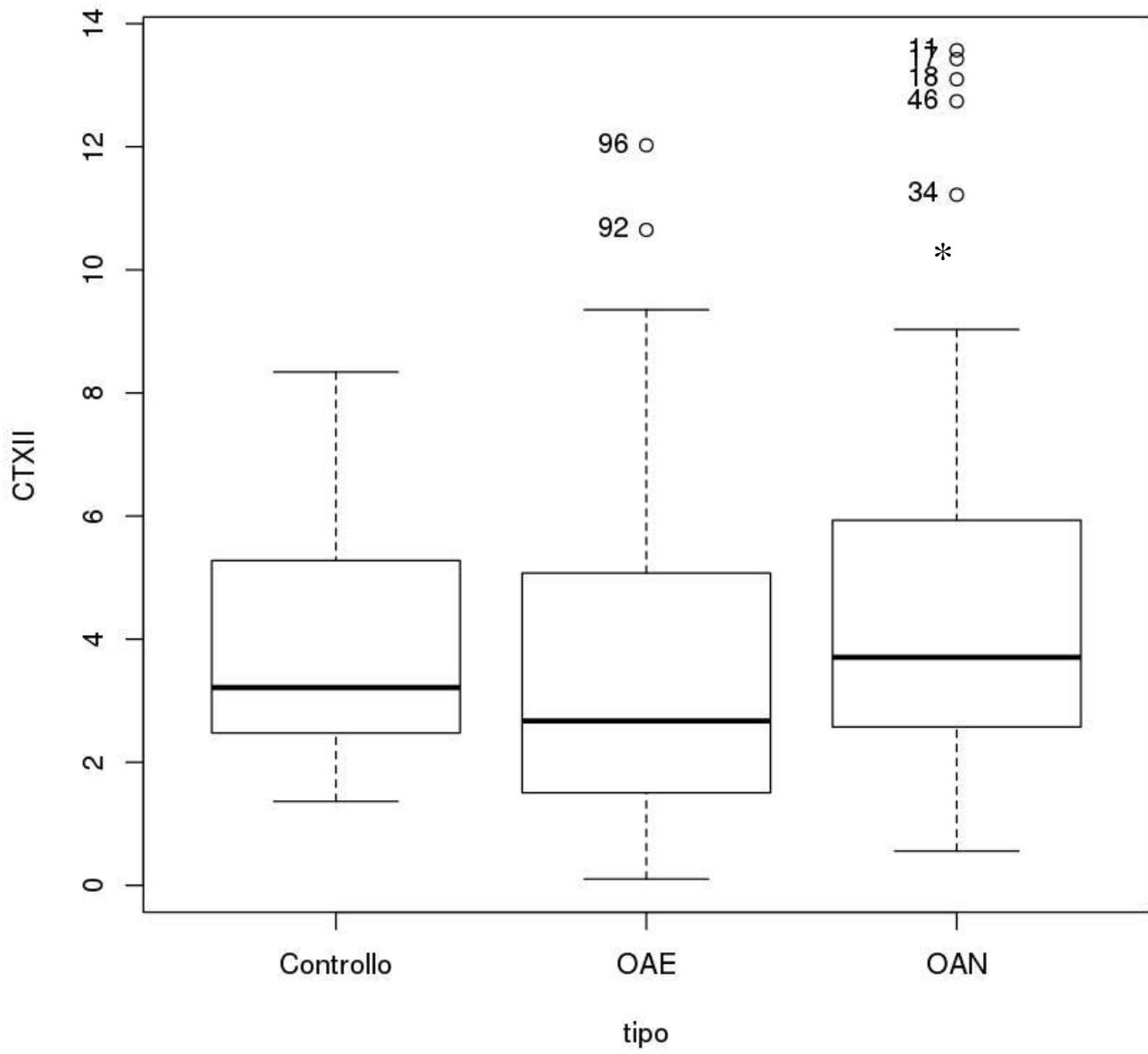
- Visfatina [ $p(\text{control-OAE}) < 0.01$ ;  $p(\text{control-OAN}) < 0.001$ ]



- Mieloperossidasi [ $p(\text{control-OAE}) < 0.001$ ;  $p(\text{control-OAN}) < 0.001$ ]



- CTX-II [p(OAE-OAN)<0.05]



- PCR ultra-sensibile

