



## Investigación original

# Niveles de leptina sérica en pacientes con osteoartritis primaria de mano

Renán Alberto Morales Abaunza<sup>a</sup>, Ángela P. Rojas<sup>a,c</sup>, Cilia Rojas<sup>d</sup>, Orfa Motta<sup>a,\*</sup>, Javier Atuesta<sup>a</sup>, Juan Pablo Alzate<sup>e</sup> y Federico Rondón Herrera<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Biología Celular y Autoinmunidad, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup> Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, CAYRE, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup> División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Hospital de San José, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 21 de mayo de 2019

Aceptado el 10 de diciembre de 2019

On-line el 18 de febrero de 2020

### Palabras clave:

Osteoartritis

Obesidad

Sobrepeso

Leptina

Índice de masa corporal

Mano

## R E S U M E N

**Introducción:** Varios estudios han documentado la asociación estadística entre leptina y osteoartritis (OA), en especial en las articulaciones que soportan peso, como caderas y rodillas, y han demostrado concentraciones elevadas de leptina en plasma y líquido sinovial. Pocos estudios abordan la posible relación entre leptina y obesidad/sobrepeso con la OA de mano.

**Objetivos:** Determinar la relación entre el nivel sérico de leptina y la severidad de la OA en manos. Establecer la asociación entre obesidad/sobrepeso con la severidad de OA mediante escalas radiográficas.

**Métodos:** Medición del nivel de leptina por técnica de ELISA en 44 pacientes con OA primaria de mano y 30 controles sanos. Análisis de radiografías de manos mediante el sistema de clasificación de Kellgren y Lawrence y toma de medidas antropométricas para el cálculo del índice de masa corporal.

**Resultados:** El nivel sérico de leptina en el grupo de pacientes con OA primaria de manos fue mayor que el de los controles sanos ( $p=0,046$ ). No se encontraron asociaciones significativas entre los diferentes grados de severidad de la enfermedad medidos por escala radiológica de Kellgren y Lawrence y los niveles medios de leptina ( $p=0,94$ ), ni tampoco con la categorización de obesidad/sobrepeso de acuerdo con el índice de masa corporal ( $p=0,88$ ).

**Conclusiones:** El nivel sérico de leptina en el grupo de pacientes con OA de manos primaria de este estudio fue mayor que el de los controles sanos, con una diferencia estadística significativa. Esta diferencia no se mantuvo con relación al género, como tampoco en el subgrupo de pacientes con obesidad o sobrepeso.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [omotta@unal.edu.co](mailto:omotta@unal.edu.co) (O. Motta).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.12.002>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Levels of serum leptin in patients with primary hand osteoarthritis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Osteoarthritis  
Obesity  
Overweight  
Leptin  
Body mass index  
Hand

**Introduction:** Several studies have documented the statistical association between leptin and osteoarthritis (OA) especially in joints that support weight, such as hips and knees, demonstrating high concentrations of plasma leptin and synovial fluid. Few studies address the possible relationship between leptin and obesity/overweight with OA hand.

**Objectives:** To determine the relationship between serum leptin levels and the severity of OA in hands. Establish the association between obesity/overweight with the severity of OA, using radiographic scales.

**Methods:** Measurement of leptin levels by ELISA technique to 44 patients with primary OA of hand and 30 healthy controls. Analysis of hand radiographs using the classification system of Kellgren and Lawrence, and anthropometric measurements for the calculation of body mass index.

**Results:** Serum leptin levels in the group of patients with primary hand OA were higher compared to healthy controls ( $P=0.046$ ). No significant associations were found between the different degrees of severity of the disease measured by radiological scale of de Kellgren and Lawrence with the average leptin levels ( $P=0.94$ ) as well as the obesity/overweight categorization according to the body mass index ( $P=0.88$ ).

**Conclusions:** Serum leptin levels in the group of patients with primary hand OA in this study were higher compared to healthy controls, with a significant statistical difference. This difference was not maintained in relation to gender, as well as in the subgroup of patients with obesity or overweight.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

## Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad articular crónica, frecuente en personas de mediana edad y en mayores, con prevalencias que han venido en aumento: se considera uno de los trastornos articulares más frecuentes y sin una cura establecida. Considerada en el pasado como un simple proceso «de desgaste», la OA fue conocida como enfermedad degenerativa de las articulaciones. Sin embargo, hoy día se reconoce un proceso de patogenia mucho más complejo que converge en un proceso inflamatorio organizado<sup>1</sup>.

Un número de hormonas secretadas por tejido adiposo conocidas como adipocinas, con efecto inicialmente restringido a las actividades metabólicas, representan una nueva familia reconocida de compuestos que pueden ser considerados como actores clave de la compleja red de mediadores solubles implicados en la fisiopatología de enfermedades reumáticas: en el caso de la OA, mediante efectos inflamatorios y de catabolismo de cartílago<sup>2,3</sup>. Una hipótesis ampliamente conocida es cómo la obesidad aumenta la carga mecánica a través del cartílago articular, lo que conduce a su degeneración. Sin embargo, la obesidad también se asocia con OA en articulaciones que no soportan peso, como articulaciones de los dedos y muñecas, lo que indica que hay factores metabólicos que también contribuyen a la alta prevalencia de OA en sujetos obesos por mecanismos no mecánicos<sup>4-6</sup>.

Varios estudios han propuesto una posible relación entre leptina y la OA de articulaciones que soportan peso, como caderas y rodillas, con variadas relaciones estadísticas

significativas<sup>7-18</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios que aborden la posible relación entre leptina y obesidad/sobrepeso con la OA en articulaciones que no soportan peso, como las manos, y que revelen asociaciones o posibles factores de riesgo para la OA que afecta estas zonas<sup>19,20</sup>. El estudio NHANES III<sup>19</sup>, realizado en población norteamericana, no encontró asociación entre leptina y OA de mano; vale mencionar que en Latinoamérica y, en especial, en Colombia, no se han realizado estudios que determinen la asociación transversal entre leptina y OA de manos, de tal forma que, ante la limitada evidencia epidemiológica al respecto, suponemos que la leptina podría ser un vínculo importante entre OA de manos con obesidad o sobrepeso.

El objetivo de este estudio es determinar si la concentración de leptina en suero de un grupo de pacientes con OA primaria de mano es mayor que en individuos controles sanos y, así mismo, determinar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso y la severidad de la enfermedad mediada por una escala radiológica.

## Metodología

Se realizó un estudio de corte transversal, analítico, en pacientes colombianos mayores de 18 años, que cumplieran criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología para OA de manos<sup>21</sup>, e individuos sanos, denominados controles. Se recolectaron muestras de sangre y se hicieron radiografías de mano tanto a los enfermos como a los controles siguiendo protocolos idénticos.

Los criterios de inclusión para los pacientes con OA de mano incluyeron: a) una puntuación  $\geq 2$  en escala radiológica de severidad de Kellgren y Lawrence (KL)<sup>22</sup>; b) autorización de participación mediante firma del consentimiento informado. Para los controles sanos: a) pacientes sin evidencia clínica de OA; b) autorización de participación mediante firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para los 2 grupos de pacientes fueron: a) pacientes con OA secundaria (antecedente de cirugía, traumatismo o lesión del ligamento en articulación para evaluar); b) infección activa; c) diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis reactiva, espondiloartritis, artropatía por depósito de cristales; d) clínica que indique cualquier otra condición inflamatoria crónica a criterio del médico tratante; e) historia de uso de corticoides en los últimos 3 meses y f) pacientes con sobrepeso u obesos que estén en algún programa de reducción de peso.

Las radiografías anteroposteriores de mano se hicieron 6 meses antes de la toma de la muestra de sangre y fueron analizadas por 2 médicos entrenados de acuerdo con el sistema de clasificación de KL: grado 0, sin cambios radiológicos; grado 1, estrechamiento dudoso del espacio de las articulaciones y posibles formaciones osteofíticas; grado 2, osteofitos definidos y posible estrechamiento del espacio articular; grado 3, osteofitos múltiples moderados, estrechamiento definitivo del espacio articular, esclerosis y posible deformidad de los contornos óseos; grado 4, osteofitos grandes, marcado estrechamiento del espacio articular, esclerosis severa y deformidad definida de los contornos óseos<sup>22</sup>. Se tomaron medidas de peso y talla en un instrumento calibrado para el cálculo del índice de masa corporal (IMC), según la fórmula de  $IMC = \text{peso en kg} / \text{talla en cm}^2$ . Se consideró obesidad o sobrepeso un  $IMC \geq 25$ .

Para la cuantificación de leptina, se tomaron muestras de sangre (5 ml) por paciente, recolectadas en tubos separadores de suero. El nivel de leptina se determinó mediante técnica de ELISA usando el kit Diasource Leptin Elisa 96 Tests, de acuerdo con los protocolos de manufactura del fabricante (doble medición en cada muestra para evitar valores erróneos asociados con el procesamiento). Con una sensibilidad de 0,1 ng/ml y rangos de detección entre 1 y 55 ng/ml.

El análisis estadístico de la información se hizo utilizando un software Stata 13.0. La descripción de variables clínicas en cuanto a edad, sexo, IMC y cambios radiológicos articulares se procesó a través de frecuencias relativas, totales y medidas de dispersión y resumen, según su distribución estadística. Se empleó la prueba de rangos de Wilcoxon para evaluar de

forma exploratoria la significación estadística de la diferencia de los valores de leptina sérica entre los 2 grupos, el de enfermos y el de controles sanos. Así mismo, se aplicó una prueba de Kruskal-Wallis para evaluar la relación entre leptina y severidad de la OA por radiografía. Por último, se empleó la prueba de chi-cuadrado para evaluar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la OA por radiografía. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

Este protocolo fue aprobado por los comités de ética de los hospitales donde se seleccionó a los pacientes. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

## Resultados

Fueron recolectadas muestras de sangre y radiografías de mano de un grupo de 44 pacientes con OA primaria de mano, así como muestras de sangre y radiografías de 30 controles sanos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Las características clínicas de los grupos se presentan en la [tabla 1](#). Se encontró un predominio del sexo femenino, con edad promedio de 62 años para los 2 grupos al momento del estudio, un IMC similar para los 2 grupos, además de porcentajes similares de distribución de obesidad o sobrepeso; todos los pacientes fueron de raza mestiza y solo se encontró un paciente con factor de riesgo mecánico.

El nivel sérico de leptina en el grupo de pacientes comparado con el de los controles fue mayor, con evidencia estadística significativa ( $p = 0,046$ ) ([tabla 1](#)). La diferencia entre la mediana y los rangos intercuartílicos del nivel sérico de leptina en las mujeres fue mayor en el grupo de pacientes, con una diferencia no significativa ( $p = 0,81$ ) ([tabla 2](#)). En el subgrupo de hombres, la diferencia del nivel promedio de leptina entre pacientes con OA y controles sanos no permite establecer un análisis estadístico por el bajo número incluido. El nivel de leptina en el grupo de pacientes con obesidad o sobrepeso fue mayor que el de los pacientes con IMC normal, mediana y rangos intercuartílicos de 19,05 (9,8-27,3) y 2,6 (0,9-10,4) respectivamente; con un valor de  $p < 0,05$  en la prueba de rangos de Wilcoxon ([tabla 3](#)).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de leptina según los diferentes grados de severidad de la enfermedad clasificada por escala radiográfica de KL ( $p = 0,94$ ), tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa según la categorización de

**Tabla 1 – Características clínicas del grupo de pacientes con OA primaria de mano y controles sanos. Niveles séricos de leptina en ambos grupos**

	Pacientes con OA de mano (n = 44)	Grupo control (n = 30)	p
Sexo femenino n (%)	42 (95)	19 (63)	
Edad en años mediana (RIQ)	63 (57-68)	61,5 (57-67)	
IMC mediana (RIQ)	25,15 (23,38-28,05)	25 (24-29)	
Obesidad o sobrepeso n (%)	22 (50)	13 (43)	
Leptina ng/ml mediana (RIQ)	10,1 (2,6-21,4)	4,4 (1,6-21-4)	0,046
Raza mestiza n (%)	44 (100)	30 (100)	
Factor de riesgo mecánico n (%)	1 (2,27)	0 (0)	

**Tabla 2 – Nivel sérico de leptina en el subgrupo de mujeres del grupo de OA primaria de mano y grupo control**

	Pacientes con OA de mano mujeres (n=41)	Grupo control mujeres (n=19)	p
Leptina ng/ml mediana (RIQ)	10,4 (2,9-22,3)	6,5 (2,9-25)	0,81

**Tabla 3 – Niveles promedio de leptina de los grupos OA primaria de mano y controles sanos, respecto a obesidad/sobrepeso y peso normal**

	Obesidad o sobrepeso (n=40) ng/ml mediana (RIQ)	Peso normal (n=34) ng/ml mediana (RIQ)
Pacientes*	19,05 (9,8-27,3)	2,6 (0,9-10,4)
Controles	9,05 (2,9-25)	(1,5-9,15)

\*  $p < 0,05$  en la prueba de rangos de Wilcoxon.

**Tabla 4 – Niveles medios de leptina, según los grados de severidad de la OA primaria de mano clasificada por escala radiográfica Kellgren y Lawrence**

Pacientes n=44 (%)	Leptina ng/ml mediana (RIQ)
KL grado 2 n=5 (11)	19,9 (4,5-20,5)
KL grado 3 n=23 (52)	10,4 (2,3-19,2)
KL grado 4 n=16 (37)	8,15 (2,2-22,95)

obesidad/sobrepeso o peso normal de acuerdo con el IMC y los diferentes grados de severidad de la enfermedad por dicha escala radiográfica ( $p=0,88$ ) (tabla 4).

## Discusión

La OA es considerada una enfermedad crónica e incapacitante, de alta prevalencia en la población mundial, sin un tratamiento definido debido a la complejidad de su etiopatogenia. Se postulan factores mecánicos y metabólicos y se establece una asociación epidemiológica con la obesidad y el síndrome metabólico, con la participación de citocinas liberadas del tejido adiposo conocidas como adipoquinas, las cuales generan actividad proinflamatoria y, a su vez, alteran el metabolismo de la matriz del cartílago y ocasionan daño estructural. Diversos estudios han encontrado una relación estadísticamente significativa entre niveles circulantes de leptina en líquido sinovial de rodillas y caderas (articulaciones que soportan peso). De la misma forma, otros muestran una gran heterogeneidad en sus desenlaces primarios, incluyendo valoraciones radiológicas, escalas de dolor y funcionalidad<sup>14,16,23</sup>.

Stannus et al.<sup>9</sup> encontraron que el nivel en suero de leptina se relacionó con reducciones en el espesor del cartílago en las rodillas en diferentes compartimentos, medido por resonancia magnética nuclear en secuencias STIR (*short tau inversión recovery*) y T1 en casos de OA en un grupo de 163 pacientes, en su mayoría mujeres, lo que indicaba que estos desenlaces fueron mediados por leptina. Karnoven-Guteriez et al.<sup>10</sup>, en un estudio de base poblacional de una cohorte de Michigan, hallaron que el nivel sérico de leptina se asociaba con OA: un aumento de 5 ng/ml en el nivel sérico de leptina se asoció con una mayor probabilidad de prevalencia en OA de rodilla. Lubekke et al.<sup>24</sup> realizaron un estudio transversal que incluyó a 219 pacientes con OA primaria de cadera y rodilla tratados

mediante reemplazo articular y midieron en líquido sinovial la concentración de leptina obtenida el día de la cirugía. El resultado principal fue la gravedad del dolor medido antes del procedimiento utilizando las escalas de dolor WOMAC (*The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) y VAC (*Visual Analog Scale*), además de encontrar que el dolor articular se asociaba con concentración de leptina elevada. Zhang et al.<sup>25</sup>, en un metaanálisis de 11 estudios clínicos, con un total de 3.625 pacientes, revelaron que el aumento del nivel de expresión de leptina estaba asociado con la severidad de la enfermedad en pacientes con OA, especialmente entre las pacientes femeninas.

A diferencia de la gran cantidad de estudios realizados que muestran la asociación de leptina con OA en articulaciones que soportan peso, existen pocos estudios *in vivo* que sean concluyentes en demostrar la relación de la OA en manos con la leptina. Nuestro estudio demostró que la OA de manos es más prevalente en el sexo femenino, con presentación tardía en la historia natural de la enfermedad, con un promedio de edad de 63 años, igual que los resultados epidemiológicos mundiales. Los promedios de los niveles séricos de leptina en el grupo de pacientes con OA de manos primaria fueron mayores que en los controles sanos, con una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,046$ ), igual a lo demostrado por Kroon et al.<sup>26</sup> en su trabajo expuesto en la reunión del Colegio Americano de Reumatología en San Diego (California) del año 2017, cuando concluyeron que la leptina interviene de forma parcial en la relación entre el IMC y la OA de mano, en controversia con estudios previos como los de Yusuf et al.<sup>27</sup> y Massengale et al.<sup>19</sup> en su estudio de base poblacional (Encuesta Nacional de Exámenes de Salud y Nutrición, NHANES III), quienes no encontraron evidencia estadística que apoyara la hipótesis de que la leptina sérica estaba asociada con la OA de mano. En este estudio no encontramos asociaciones significativas entre los diferentes grados de severidad de OA de mano medida con la escala radiológica de KL con los niveles medios séricos de leptina ( $p=0,94$ ), como tampoco una asociación estadística positiva entre el nivel sérico de leptina de los pacientes con la caracterización obesidad/sobrepeso de acuerdo con el IMC ( $p=0,88$ ), hallazgos también descritos por Yusuf et al.<sup>27</sup>.

Queremos resaltar que este trabajo es el primer estudio en una población de pacientes colombianos y latinoamericanos que incluye a pacientes con OA primaria de mano en el que se evalúa de forma transversal el nivel sérico de leptina

y su posible asociación con la enfermedad. De igual forma, nos llama la atención que la OA de manos no es ocasionada solamente por factores mecánicos sino que hay factores metabólicos que estarían involucrados en su patogénesis, como se ha demostrado en la OA de articulaciones de rodilla y cadera.

Somos conscientes de las limitaciones de este estudio, entre las que se incluye el bajo número de pacientes, situación que puede influir en la detección de algunas otras variables epidemiológicas con diferencias significativas entre pacientes y controles. Al tratarse de un estudio de diseño con corte transversal, solo se pueden establecer asociaciones, mas no una relación de causalidad. Se requerirán estudios posteriores con el suficiente poder estadístico y con diseños adecuados para confirmar el probable papel etiopatogénico de la leptina en la OA de mano. Llama la atención que la diferencia entre los niveles promedio de leptina entre los 2 grupos no se mantuvo estadísticamente significativa al comparar a los pacientes y los controles según su categorización de obesidad/sobrepeso o peso normal, por lo que a partir de estos hallazgos no pudimos apoyar la hipótesis demostrada recientemente de la relación positiva entre estos factores metabólicos y enfermedad. Por último, este estudio no reveló asociación entre la severidad de la enfermedad medida por escala radiológica y los niveles de leptina ni, de forma indirecta, con la presencia de obesidad o sobrepeso, hallazgo limitado por el diseño de corte transversal.

## Conclusiones

En conclusión, los niveles séricos de leptina en el grupo de pacientes con OA de manos primaria de nuestro estudio fueron mayores comparados con los controles sanos, con una asociación estadísticamente significativa. Esta diferencia no se mantuvo en el subgrupo de mujeres, ni en el subgrupo de pacientes con obesidad o sobrepeso. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los diferentes grados de severidad de la enfermedad por escala radiográfica KL y los niveles medios de leptina, ni con la condición de obesidad/sobrepeso o peso normal. Estos hallazgos podrían proporcionar una idea de la importancia potencial de la leptina en la OA de manos. Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela a la luz de las limitaciones del estudio. También se pone de manifiesto la necesidad de abordar nuevas investigaciones.

## Financiación

Convocatoria de investigación traslacional relacionada con enfermedades no transmisibles de la Facultad de Medicina 2017. Universidad Nacional de Colombia. Código Hermes 40474.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Agradecimientos

A los pacientes e individuos sanos que participaron voluntariamente en este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015;11:35-44.
2. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - A link between obesity and osteoarthritis: Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114:103-8.
3. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5468023.
4. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond fat mass: Exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Sci World J* [Internet]. 2011;11:1932-47.
5. Scotece M, Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci* [Internet]. 2015;140:75-8.
6. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-facsinay A, Stojanovic-susulic V, Degroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;761-5.
7. Hussein NA, Gihan S. Correlation between serum leptin, cytokines, cartilage degradation and functional impact in obese knee osteoarthritis patients. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2016;38:117-22.
8. Mutabaruka M-S, 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* [Internet]. 2010;12:R20.
9. Stannus OP, Cao Y, Antony B, Blizzard L, Cicuttini F, Jones G, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:82-8.
10. Karvonen-Gutiérrez CA, Harlow ND, Mancuso P, Jacobson J, Mendes de León CF, Nan BI, et al. Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of midlife women. *Arthritis Care Res*. 2013;65:936-44.
11. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavidou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1077-83.
12. Lübbecke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Lädermann A, Bas S, et al. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop*. 2013;37:2071-9.
13. Gross JB, Guillaume C, Gégout-Pottie P, Mainard D, Presle N. Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: Association with local factors of inflammation and cartilage maintenance. *Biomed Mater Eng*. 2014;24 1 Suppl:17-25.
14. Perruccio AV, Mahomed NN, Chandran V, Gandhi R, Perruccio AV, Gandhi R. Plasma adipokine levels and their association with overall burden of painful joints among individuals with hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2014;41:334-7.
15. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, Lübbecke A. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: Different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014;38:2577-83.
16. Van Spil WE, Welsing PM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW, Mastbergen SC, et al. Cross-sectional and

- predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: Data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:1278-85.
17. Pallu S, Francin P, Guillaume C, Gegout-Pottie P, Netter P, Mainard D, et al. Obesity affects the chondrocyte responsiveness to leptin in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R112.
  18. Hussein NA. Egyptian Society of Rheumatic Diseases: Correlation between serum leptin, cytokines, cartilage degradation and functional impact in obese knee osteoarthritis patients. *Egypt Rheumatol*. 2016;38:117-22.
  19. 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* [Internet]. 2012;14:R132.
  20. 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* [Internet]. 2011;70:1282-4.
  21. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1990;33:1601-10.
  22. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
  23. Lübbecke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Lädermann A, Bas S, et al. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop*. 2013;37:2071-9.
  24. Zhang P, Zhong Z, Yu H, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2015;10:e0123224.
  25. Veenbrink A, Kroon F, de Mutsert R, Visser W, le Cessie S, Rosendaal F, et al. Leptin and adiponectin mediate the association between body mass index and hand and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 2 Suppl.
  26. 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.