

Інсулін, адипокіни та псоріатичний артрит. Огляд



В. Є. Кондратюк, А. П. Стахова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Псоріатичний артрит (ПсА) — це гетерогенне хронічне імуніопосередковане захворювання, що характеризується насамперед запаленням опорно-рухового апарату (артрит, ентезит, спондиліт і дактиліт), яке зазвичай, але не обов'язково, виникає в пацієнтів із псоріазом [1]. Окрім псоріатичних уражень шкіри та нігтів, які трапляються в 85 % пацієнтів, можуть спостерігатися периферичні й аксіальні вияви захворювань опорно-рухового апарату. До периферичних маніфестацій належать поліартикулярний, олігоартикулярний, дистальний і мутилюючий підтипи артритів, а також періартикулярні вияви, зокрема дактиліт й ентезит. Аксіальний ПсА, також відомий як підтип спондиліту, може обмежуватися залученням хребта й крижово-клубових суглобів, а також може вражати периферичні структури [2]. Псоріатичний артрит може асоціюватися з увеїтом та запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) [1]. Отже, широкий діапазон клінічних виявів ПсА потребує мультиморбідного підходу як до діагностики, так і до лікування.

Псоріатичний артрит вражає 0,1—1,0 % загальної популяції та 20—30 % пацієнтів із псоріазом. Останніми роками спостерігається зростання частоти діагностування ПсА [3, 4]. За даними дерматологів, псоріаз може передувати розвитку ПсА у 80 % пацієнтів [5], іноді ПсА розвивається в пацієнтів без псоріатичних уражень шкіри. Основним чинником ризику розвитку псоріазу є ожиріння, яке також збільшує ймовірність розвитку ПсА [6]. Підтверджено співіснування із ПсА таких захворювань, як ожиріння,

цукровий діабет 2 типу (ЦД2), артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром (МС), метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), серцево-судинні події (насамперед інфаркт міокарда) та фіброміалгія [7—9].

Інсулінорезистентність (ІР) — це стан зниженої чутливості тканин до високих фізіологічних рівнів інсуліну. Її вважають патогенним чинником багатьох захворювань (МС, МАСХП, атеросклероз і ЦД2) [10]. За сучасними уявленнями, в основі ІР можуть лежати ектопічне накопичення ліпідів у печінці та скелетних м'язів, стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) і запалення [11].

Метою статті є аналіз ролі жирової тканини та порушень вуглеводного обміну в патогенезі ПсА, пошук нових фармакологічних підходів до лікування ПсА.

ВНЕСОК ОЖИРІННЯ В ПАТОГЕНЕЗ ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ

Патогенез ПсА є складним і багатогранним (генетична схильність, чинники довкілля, що запускають процеси активації вродженої та адаптивної імунної системи, автозапалення). Псоріатичний артрит характеризується стійким хронічним запаленням й активацією оксидативного стресу [12]. Провідну роль у патогенезі ПсА відіграють кілька імунно-запальних шляхів, які характеризуються підвищенням синтезу цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-23, ІЛ-17, фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α)) [1]. Основним чинником вважають активацію антигенпрезентаційних дендритних клітин, що продукують ІЛ-23, який активує Т-клітини (CD4- та

Кондратюк Віталій Євгенович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового інституту стоматології. E-mail: kondratiuk_v@ukr.net.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4891-2338>; Стахова Аліна Петрівна, доктор філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини інституту стоматології навчально-наукового інституту стоматології.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1514-7377>

CD8-позитивні), що індують вивільнення цитокинів родини ІЛ-17, найважливішими з яких є ІЛ-17А та ІЛ-17F [6].

Ожиріння, яке раніше вважали лише супутнім захворюванням, нині розглядають як незалежний чинник ризику розвитку псоріазу та ПСА [13, 14]. Результати когортних досліджень у галузі баріатричної хірургії в Данії та Швеції засвідчили, що зростання індексу маси тіла (> 30 кг/м² та > 40 кг/м² відповідно) удвічі підвищує ризик розвитку псоріазу [15, 16]. Оскільки судинне запалення підсилюється при ожирінні, надмірну масу тіла визнано важливим чинником ризику розвитку ПСА [17].

Псоріаз тісно пов'язаний з ожирінням: у пацієнтів з ожирінням підвищений рівень адипокінів, які секретуються жировою тканиною, що запускає механізми дії, подібні до тих, що лежать в основі розвитку псоріазу [13]. При збільшенні маси тіла в жировій тканині виникає виразна запальна реакція, яка змінює профіль адипокінів у бік метаболічного фенотипу (підвищення рівня лептину й резистину та зменшення вмісту адипонектину). Спостерігається більше вивільнення ІЛ-6 та ФНП- α , що призводить до системного запалення [6]. Нещодавно виявлено клітинні зміни, насамперед у системі регуляторних Т-клітин (Treg), які мають проти-запальні та регуляторні властивості як доповнення до цитокинової регуляції запалення [18]. Дієта, багата на калорії та довголанцюгові жирні кислоти, знижує кількість Treg і стимулює утворення γ/δ -Т-клітин, що продукують ІЛ-17 [18].

При ожирінні розвивається дисфункція жирової тканини, що відіграє провідну роль у розвитку ІР. Зміни в жировій тканині мають негативний вплив на метаболічне здоров'я та пов'язані з ключовими аспектами обмінних захворювань, такими як ІР, ліпідне перевантаження, запалення, стрес органел клітини. Відмінності в розподілі жирових депо та характеристиках жирової тканини пов'язані з різними ступенями метаболічної дисфункції, виявленими як у метаболічно здорових осіб, так і в осіб з ожирінням [19]. При збільшенні маси тіла за рахунок жирової тканини адипоцити збільшуються в розмірі, виникає їхня дисфункція. Потім залучаються макрофаги, які в подальшому поляризуються до прозапального фенотипу [20, 21]. Збільшена в об'ємі жирова тканина вивільняє надлишок вільних жирних кислот (ВЖК), активних форм кисню (АФК) і прозапальних цитокинів [20]. Надлишок системних ВЖК і харчових ліпідів потрапляє всередину клітин нежирових

органів, таких як печінка, м'язи, підшлункова залоза, та відкладається у вигляді ектопічного жиру, що спричинює ліпотоксичність [20]. Токсичні ліпіди порушують регуляцію клітинних органел (мітохондрій, ЕПР і лізосом). Дисрегульовані органели вивільняють надлишок АФК та прозапальні чинники, що призводить до системного запалення [20]. Термогенні адипоцити збільшують витрати енергії шляхом роз'єднання мітохондрій або футильні цикли, що споживають аденозинтрифосфати, водночас функціонуючи як метаболічний поглинач [19].

Тривале системне запалення низької активності, відоме як метазапалення, перешкоджає дії інсуліну, порушує гомеостаз глюкози та призводить до системної дисрегуляції, розвитку ІР [20]. Метазапалення лежить в основі таких негативних наслідків ожиріння, як ІР та ЦД2. У стані метазапалення інфільтрація макрофагів та їхня метаболічна активація сприяють складній паракринній та аутокринній сигналізації, яка підтримує прозапальне мікросередовище [21]. Ключовим сигнальним шляхом, що опосередковує реакцію макрофагів й адипоцитів на мікросередовище з надмірним вмістом поживних речовин, є сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)/протеїнкінази В (Akt), що не лише передає метаболічну інформацію, а й регулює внутрішньоклітинні зміни макрофагів, які відповідають за їхній фенотипічний перехід у бік прозапального стану [21].

Дисфункція жирової тканини при ожирінні може спричинити метаболічні захворювання через численні механізми (запалення, підвищення рівня ВЖК у крові та ектопічне накопичення ліпідів, зміну секретому жирової тканини) [19]. Жирова тканина зазнає значного ремоделювання, яке охоплює не лише збільшення розміру та кількості адипоцитів, але й інфільтрацію тканин імунними клітинами, гіпоксію тканин, накопичення компонентів поза-клітинного матриксу та дисфункцію на рівні органел в ЕПР адипоцитів, мітохондріях і ліпідних краплях [22]. Припускають, що коли фізіологічна здатність білої жирової тканини до утримання надлишку ліпідів порушується, це викликає стрес органел і пов'язані з ним дезадаптивні реакції [22].

Запалення всебічно вивчали в контексті патогенезу ІР. В експериментальному дослідженні за участі мишей, яких тримали на дієті з високим вмістом жирів, визначена індукція запальних генів у жировій тканині, що пов'язано з інфільтрацією імунних клітин [23]. Макрофаги, які беруть участь у цьому процесі, характеризуються прозапальним профілем

і традиційно класифікуються як макрофаги типу M1, тоді як макрофаги типу M2, розташовані в нормальній жировій тканині, мають протизапальні та захисні властивості [24]. Перемикання фенотипу макрофагів з M2 на M1 у жировій тканині пов'язане зі збільшенням секреції прозапальних медіаторів [19]. Саме нові підтипи макрофагів, зокрема метаболічно активовані та окиснені макрофаги, беруть участь у розвитку ІР [24].

Окрім макрофагів, Т-клітини, що містяться в жировій тканині, зазнають фенотипових змін при ожирінні [25]. Нещодавно показано, що специфічна популяція В-клітин (В-клітини, що експресують фактор транскрипції T-bet (T-bet+)) збільшується при ожирінні та секретує прозапальний хемокіновий ліганд С-Х-С мотиву 10 (CXCL10), що має негативні метаболічні наслідки [26]. При ожирінні адипоцити й імунні клітини, що містяться в жировій тканині, виділяють багато прозапальних чинників, зокрема ФНП- α та ІЛ-6, які впливають на функцію жирової тканини й викликають системні ефекти через активацію стрес-кіназ [27, 28] та сприяють розвитку ІР шляхом пригнічення передачі сигналу інсуліну [29].

ФНП- α запускає вивільнення прозапальних цитокінів й активацію сигнальних шляхів мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) та ядерного фактора каппа В (NF- κ B), активуючи с-Jun N-термінальну кіназу (JNK), яка фосфорилує субстрат інсулінового рецептора-1 (IRS-1) та блокує передачу сигналів інсуліну в м'язових клітинах [30, 31]. ФНП- α впливає на численні аспекти біології жирової тканини, такі як ліпогенез, ліполіз, адипогенез, термогенез, мітохондріальна функція та стрес ЕПР [32]. Нещодавно в експериментальному дослідженні вивчали Akt (ключовий білок сигнального шляху інсуліну) для розуміння впливу ФНП- α на ймовірне підсилення ІР. Установлено, що зниження експресії білка ФНП- α поліпшило стимульоване інсуліном фосфорилування Akt у клітинній лінії HepG2 (лінія клітин раку печінки людини) та зменшило ліпідіндуковану ІР діабетичних гепатоцитів, що підтвердило ключову роль ФНП- α при ІР [33].

Аналіз цитокінового профілю пацієнтів із ЦД2 виявив функцію ІЛ-17 як регулятора запалення, з огляду на його роль в індукції шляху NF- κ B: у тканинах хворих на ЦД2 ІЛ-17 індукує експресію запальних цитокінів і хемокінів, може погіршувати передачу сигналу інсуліновим шляхом та функцію β -клітин, активуючи шлях JNK та індукуючи інфільтрацію нейтрофілів в острівцях підшлункової залози відповідно

[34]. При МАСХП ІЛ-17 синтезується переважно CD4⁺ Т-клітинами (TH17) і CD8⁺ Т-клітинами (Tc17), хоча інші клітини (макрофаги, натуральні клітини-кілери, нейтрофіли, γ/δ -Т-клітини) також сприяють синтезу ІЛ-17. У гепатоцитах ІЛ-17 опосередковує системне запалення та міграцію запальних клітин до печінки, а також бере участь у розвитку фіброзу й ІР. Рівень ІЛ-17 корелює з прогресуванням МАСХП до стеатогепатиту, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [35], тому ІЛ-17 є важливим маркером прогнозування наслідків ІР. Варіанти генів ІЛ-12B, ІЛ-23R та ІЛ-23A можуть опосередковувати підвищення ризику розвитку ЦД2 [36], тобто ІЛ-23 є ще одним важливим чинником ІР. Ця гіпотеза підтверджується даними перехресного дослідження концентрації ІЛ-23 та ІЛ-17 у сироватці крові, яка значно підвищена в жінок з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) 30—48 кг/м²) порівняно з жінками з нормальною масою тіла (ІМТ 18—25 кг/м²) [37]. Таким чином, прозапальні цитокіни підсилюють ІР у печінці шляхом пригнічення передачі сигналу інсуліну [38].

АДИПОКІНИ: МЕДІАТОРИ МІЖ МЕТАБОЛІЗМОМ Й ІМУНІТЕТОМ

З адипоцитів у великій кількості вивільняються не лише високоактивні молекули, такі як лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, а й цитокіни. Найважливішими цитокінами, що інфільтрують жирову тканину при ожирінні, є ФНП- α , ІЛ-6, хемоатрактантний білок моноцитів-1 (MCP-1) та ІЛ-1 [38]. Усі молекули, синтезовані адипоцитами, діють на імунні клітини, викликаючи місцеве (а потім системне) запалення. У розвитку запалення жирової тканини є три метаболічні шляхи: сигнальний шлях Toll-подібного рецептора-4 (TLR4)/PI3K/Akt, стрес-індукований сигнальний шлях розгорнутого білка (UPR) Ер і шлях інгібітора NF- κ B кінази β (IKK β)-NF- κ B [38].

Після відкриття лептину проведено низку досліджень патологічних змін, що відбуваються в жировій тканині при ожирінні. Однією із суттєвих змін є порушення регуляції синтезу адипокінів, які є невід'ємною ланкою між метаболізмом й оптимальною функцією імунної системи, а порушення їхньої регуляції при ожирінні призводить до хронічного запалення низького ступеня [39]. Окрім контролю енергетичного балансу, лептин відіграє роль у багатьох аспектах імунної функції. Так, під час голодування рівень лептину знижується [40], що призводить до порушень клітинного імунітету, зокрема до реакції гіперчутливості уповільненого типу та мітогенних відповідей

Т-клітин [41]. Лептин підсилює проліферацію моноцитів та індукує експресію ФНП- α , ІЛ-6 і маркерів поверхневої активації [42]. Він сприяє хемотаксису нейтрофілів: внутрішньочеревне введення лептину мишам спричиняло міграцію нейтрофілів до очеревини, хоча механізм, імовірно, є непрямим ефектом індукції лептином ФНП- α і синтезу хемокінів моноцитами та макрофагами [43].

Резистин переважно експресується в білих адипоцитах у мишей, у людей його виявляють переважно в резидентних запальних клітинах жирової тканини [44]. Рівень резистину в крові в експериментальних мишачих моделях при ожирінні підвищений, що може бути індуковано дієтою або генетично детерміновано [45]. Це свідчить про те, що підвищений рівень резистину може бути тісно пов'язаний з ожирінням і метаболічними дисфункціями. Лікування рекомбінантним резистином *in vitro* індукує ІР у різних клітин, зокрема в адипоцитів, клітин скелетних м'язів і гепатоцитів [45]. Окрім периферичних метаболічних тканин, резистин також впливає на імунні клітини, відіграючи регуляторну роль у запальних реакціях людини. Обробка макрофагів людським резистином *in vitro* підвищує рівень прозапальних цитокінів (ФНП- α та ІЛ-1) шляхом активації сигнального шляху NF- κ B [46]. Кілька досліджень виявили прозапальний ефект осі резистин-Toll-подібний рецептор (TLR) 4: резистин зв'язується з TLR4 та активує NF- κ B у людських і мишачих клітинах гіпоталамуса через шляхи JNK та p38 MAPK [47, 48].

Отже, при ожирінні шляхом активації імунних клітин у жировій тканині вивільняються прозапальні адіпокіни (лептин і резистин) та ІЛ-18, які підсилюють автоімунні реакції, розвиток та прогресування ІР. Лептин сприяв диференціації клітин Th1 та Th17 [49], а резистин стимулює активацію макрофагів для секреції прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-21 [45, 50].

Адипонектин — це гормон, що може бути посередником між жировою тканиною та імунною системою, володіючи протизапальним ефектом [51]. Установлено, що він має потужну протизапальну дію при низці системних запальних захворювань [52]. У метаболічно здорових осіб адипонектин зазвичай міститься в високих титрах і допомагає поліпшити реакцію периферичних тканин на інсулін, толерантність до глюкози та окиснення жирних кислот [53]. Адипонектин пригнічує М1, що викликає запалення та ІР, активуючи М2, що підсилює протизапальну реакцію та окисний метаболізм [54, 55]. Протизапальні цитокіни, насамперед ІЛ-10, стимулюються, а прозапальні

чинники, зокрема ФНП- α , інтерферон- γ і молекула адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1)), пригнічуються адипонектином [56]. Останній пригнічує синтез глюкози печінкою, сприяє її утилізації та окисненню жирних кислот скелетними м'язами шляхом стимуляції аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK) і рецепторів, активованих проліфератором пероксисом α (PPAR α) [57, 58].

Функціональна передача сигналу адипонектину потребує наявності принаймні одного з його рецепторів (AdipoR1 або AdipoR2), а також Т-кадгерину (глікозилфосфатидилінозитол(GPI)-анкорований білок клітинної адгезії) [59]. Надмірне вживання їжі призводить до зниження синтезу адипонектину та підвищення рівня ферменту GPI-фосфоліпази D (GPI-PLD) у крові, що спричиняє гідроліз Т-кадгерину. Функціональним наслідком гідролізу Т-кадгерину є зниження секвестрації адипонектину чутливими тканинами, підвищення рівня адипонектину в крові та подальше зниження передачі сигналу [59]. Цей процес створює парадоксальну ситуацію, коли рівень адипонектину підвищується, а передача його сигналу та чутливість до інсуліну залишаються значно нижчими [59]. Механізм такого парадоксального зв'язку не зрозумілий, але встановлено, що низькі концентрації адипонектину в крові (гіпоадипонектинемія, < 4 мкг/мл) пов'язані з різними захворюваннями, зокрема з порушенням метаболізму (ЦД2, ІР, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, МС, гіперурикемія), атеросклерозом (ішемічна хвороба серця, інсульт, захворювання периферичних артерій), нічним апное, МАСХП, гастритом і гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, запальними захворюваннями кишечника, панкреатитом, остеопорозом, онкопатологією (рак ендометрію, постменопаузальний рак молочної залози, лейкоз, рак товстої кишки, шлунка, передміхурової залози) [60].

У літературі недостатньо даних щодо ролі адіпокінів у розвитку псоріазу та ПсА. У більшості публікацій відзначено нижчі рівні адипонектину при ПсА, що може бути зумовлене його парадоксальним зниженням. При ПсА часто реєструють зниження рівня оментину — «нового» адіпокіну із потенційним протизапальним ефектом [61]. Нижчий рівень адипонектину може бути пов'язаний із високою активністю артриту в пацієнтів із ПсА [62] та підвищенням чутливості до інсуліну [63, 64]. У разі суглобових уражень низькомолекулярна ізоформа адипонектину має виразнішу протизапальну дію [65]. У пацієнтів із псоріазом порівняно зі здоровими особами

контрольної групи нижчі рівні адипонектину та вищі — лептину [66, 67]. Лептин позитивно, а адипонектин — негативно корелюють із тяжчим перебігом псоріазу [68], що може вказувати на потенційні відповідні зміни при ПсА.

Немає переконливих доказів наявності зв'язку між адипоцитокінами та активністю захворювання, хоча рівні резистину та вісфатину в сироватці крові є вищими в пацієнтів із ПсА. Є поодинокі дані про підвищення рівня адипонектину [69]. Припускають, що дисбаланс адипокінів, зокрема підвищені рівні лептину та резистину й низький вміст адипонектину, підтримує прозапальні шляхи та призводить до метаболічних порушень у пацієнтів із ПсА [70, 71], а пригнічення адипонектину при ПсА спричиняє розвиток ІР та ендотеліальної дисфункції [72]. Підтверджено, що в пацієнтів із ПсА лептин має прозапальну дію, сприяючи синтезу цитокінів (ФНП- α та ІЛ-6), які беруть участь у розвитку та прогресуванні ПсА [63]. Підвищений рівень лептину в пацієнтів із ПсА корелює з активністю та тяжкістю захворювання [63, 64].

У пацієнтів із ПсА та псоріазом підвищується рівень резистину, який тісно пов'язаний з ІР і компонентами МС, такими як гіперглікемія та дисліпідемія [73]. Концентрація резистину корелює з тяжкістю захворювання як при псоріазі, так і при ПсА, що додатково вказує на його роль у хронічному запаленні [64]. Варті уваги результати дослідження, в якому взяли участь 41 пацієнт із ПсА, 20 пацієнтів із псоріазом та 24 здорові особи контрольної групи [74]. У пацієнтів із ПсА виявлено вищі показники ФНП- α , ліганда активатора рецептора NF- κ B (RANKL), попередників остеобластів, лептину й оментину, а також знижені рівні адипонектину та хемерину. Вищі рівні ФНП- α , RANKL, лептину й оментину в сироватці крові позитивно корелюють з кількістю попередників остеобластів. Вміст адипонектину в сироватці крові низький у пацієнтів із ПсА та негативно корелює з кількістю попередників остеобластів. Лептин, ФНП- α й RANKL прямо пов'язані з активністю ПсА [74]. Ці нечисленні дані вказують на роль адипокінів не лише в розвитку запалення суглобів і системного запалення, а й у процесах деструкції суглобів, тому дослідження ролі адипокінів у цьому аспекті є важливими. Отже, «нові» адипокіни — вісфатин, хемерин й оментин — відіграють суттєву роль у руйнуванні суглобового апарату, тоді як роль адипонектину, лептину та резистину є важливою в патогенезі запальних і дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату, насамперед ПсА й ерозивного остеоартриту (ОА) кистей [75—77].

У дослідженні із залученням 80 осіб із псоріазом, 40 осіб із ПсА та 60 здорових осіб контрольної групи виявлено, що підвищені рівні оментину й вісфатину можуть бути пов'язані насамперед із МС, а не з псоріазом чи ПсА, значущих зв'язків з активністю цих патологій не встановлено [78]. Є також дані про те, що при аксіальному спондилоартриті вісфатин є потенційним маркером рентгенологічного прогресування ерозування, тоді як лептин й адипонектин можуть негативно впливати на рентгенологічне прогресування [75]. У нещодавно проведеному італійському дослідженні, в якому взяли участь 50 пацієнтів з ерозивним ОА кистей, 50 — із ПсА та 50 здорових осіб, у пацієнтів із ПсА зареєстровано значно вищі рівні адипонектину, хемерину, лептину, резистину та вісфатину порівняно зі здоровими особами, а в пацієнтів з ерозивним ОА кистей — вищі рівні адипонектину, хемерину та резистину. Вміст лептину, резистину та вісфатину є значно більшим при ПсА, ніж при ерозивному ОА кистей [79].

Хемерин може стимулювати міграцію лейкоцитів до місць запалення та підсилювати запальну сигналізацію в хондроцитах, знижувати проліферацію клітин синовіальних фібробластів, що свідчить про його важливу роль не лише в розвитку синовіту, а й у подальшому руйнуванні хряща [80].

Попри обмеженість даних, можна дійти таких висновків.

По-перше, головними прозапальними адипокінами можна вважати лептин і резистин, а адипонектин — протизапальним. До імунних функцій лептину можна віднести порушення клітинного імунітету, а саме підсилення проліферації моноцитів, сприяння хемотаксису нейтрофілів, диференціації клітин Th1 та Th17, індукцію експресії ФНП- α , ІЛ-6 і маркерів поверхневої активації. Резистин може активувати сигнальний шлях NF- κ B і стимулювати синтез ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-21 макрофагами. Адипонектин пригнічує М1, активує М2, стимулює синтез протизапальних цитокінів (ІЛ-10) і пригнічує прозапальні фактори (TNF- α , інтерферон- γ та VCAM-1), а також за рахунок стимуляції AMPK і PPAR α пригнічує синтез глюкози печінкою, сприяє її утилізації та окисненню жирних кислот скелетними м'язами.

По-друге, рівень адипонектину в крові не завжди є показовим, адже функціональна передача його сигналу потребує наявності принаймні одного з рецепторів (AdipoR1 або AdipoR2) і Т-кадгерину, який може гідролізуватися ферментом GPI-PLD (вміст якого зростає при надмірному харчуванні).

Таким чином, у пацієнтів із ПСА підвищення рівня лептину та резистину в поєднанні зі зменшенням вмісту адипонектину можуть вказувати на підтримку прозапального стану (стимуляція синтезу ФНП- α та ІЛ-6).

По-третє, резистин та «нові» адипокіни (вісфатин, хемерин, оментин) можуть бути чинниками деструкції суглобів, лептин й адипонектин — сповільнювати прогресування. Механізми руйнування суглобів недостатньо вивчені.

ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА ПЕРЕБІГ ПСОРИАТИЧНОГО АРТРИТУ

Попри недостатню кількість даних щодо впливу ІР на перебіг ПСА, певні закономірності можуть бути встановлені на підставі результатів досліджень псоріазу та запальних артритів (як ПСА, так і ревматоїдного артрити (РА)). Інсулінорезистентність може опосередковувати збільшення тяжкості шкірних виявів при псоріазі, що має певні ідентичні патогенетичні механізми з ПСА. В обсерваційному дослідженні за участю пацієнтів із псоріазом з визначенням індексу тяжкості псоріазу (PASI) та ураженої псоріазом площі поверхні тіла (BSA) підтверджено зниження ІР у разі зменшення тяжкості псоріазу [81]. У дослідженні за участю 69 хворих на псоріаз у поєднанні з ЦД2 та 120 пацієнтів із ЦД2 не продемонстровано статистично достовірних розбіжностей за індексом PASI між досліджуваними групами, що вказує на ймовірну однорідність патогенетичного впливу ІР на пацієнтів в обох когортах хворих [82]. Зниження тяжкості псоріазу може бути пов'язано зі зниженням рівня адипонектинів, що підтверджено в дослідженні за участю 35 пацієнтів із псоріазом та 50 осіб контрольної групи (зразки крові отримано двічі: один — на початку 12-тижневого періоду спостереження/лікування, другий — наприкінці) [83]. Поліпшення показників PASI супроводжувалося значним зниженням рівня високочутливого С-реактивного білка (С-РБ), оментину та хемерину в сироватці крові [83]. У нещодавньому проведеному одноцентровому перехресному обсерваційному дослідженні за участю 43 пацієнтів із гістопатологічно підтвердженим хронічним бляшковим псоріазом, з МС та без нього (клінічну тяжкість оцінювали як за допомогою PASI, так і при визначенні BSA), перебіг псоріазу був тяжчим у групі осіб із МС (PASI вищий (5—6) у 66,7% пацієнтів). Хоча ця різниця статистично незначуща, помірний (3—10%) ступінь ураження за визначенням BSA значно частіше визначали в пацієнтів із МС

(66,7% пацієнтів), тоді як більшість пацієнтів без МС мали легке ураження (< 3%, $p = 0,036$) [84].

Інсулінорезистентність може бути пов'язана з активністю артриту (як ПСА, так і РА), що впливає на оцінку індексу активності (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA)/Disease Activity Score 28 (DAS28)). У проведеному в 2023 р. дослідженні за участю 31 пацієнта з ПСА встановлено сильну позитивну кореляцію між активністю, визначеною за допомогою DAPSA, та ІР ($r = 0,768$; $p = 0,000$). У пацієнтів із симетричним поліартритом зареєстровано найвищу активність (DAPSA — $(21,55 \pm 3,50)$ бала) та ІР (індекс Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) $2,913 \pm 0,5392$) [85]. В іншому дослідженні за участю 150 пацієнтів із РА та 75 пацієнтів із ПСА виявлено вищі показники С-РБ, сильніший біль у суглобах та вищу активність захворювання згідно з DAS28 (визначали в обох групах пацієнтів) в осіб із МС. У жодного з пацієнтів із нормальним ІМТ не виявлено припухлості суглобів, але в 20,4% пацієнтів із надмірною масою тіла наявна припухлість принаймні одного суглоба [86].

Є дані про те, що гіперінсулінемія може бути фактором проліферації кератиноцитів й остеопроліферації. Інсулін є одним із основних регуляторів росту та диференціації кератиноцитів, а саме індуктором їхньої проліферації [87]. Це продемонстровано в експериментальному дослідженні на мишачих моделях, в яких топічний інсулін стимулював міграцію кератиноцитів до рани [88]. В іншому експерименті на прикладі хвороби Хейлі-Хейлі встановлено, що саме інсулінактивованій сигнальний шлях PI3K- Akt-субстрат 1 ботулотоксину С3, споріднений із Ras (Rac1), є необхідним для міграції кератиноцитів [89]. У пацієнтів із псоріазом зроблено спробу визначити точні молекулярні механізми схильності до розвитку МС і, відповідно, до тяжкого перебігу псоріазу. Лептин індукує ІР шляхом підвищення регуляції супресора сигналізації цитокінів-3 (SOCS3), що призводить до порушення диференціації кератиноцитів [90]. Jeun Oh та співавт. проаналізували вплив адипонектину на біологію клітин шкіри, зокрема було показано, що він стимулює проліферацію та міграцію кератиноцитів шляхом активації позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK), впливає на їхню диференціацію шляхом підсилення синтезу ліпідів та сповільнює процес старіння шляхом зниження регуляції сигналізації p38 та мітоген-активованих протеїнкіназ JNK [91].

Інше дослідження продемонструвало, що інсулін сприяє проліферації та остеогенній диференціації

мезенхімальних стовбурових клітин альвеолярного кісткового мозку (ABM-MSC). Індукована інсуліном остеогенна диференціація ABM-MSC залежить від сигнального шляху механістичної мішені рапаміцину (mTOR), симульованої інсуліном, що свідчить про прямий анаболічний ефект інсуліну на ABM-MSC [92]. За даними літератури, інсулін індукує IP у стовбурових клітинах пульпи зуба людини та ефективно сприяє їхній проліферації, остеогенній диференціації та здатності до формування кісткової тканини шляхом поступового зниження регуляції осі сигнального шляху IIS/PI3K/AKT/mTOR при IP [93].

Таким чином, можна припустити, що в пацієнтів із ПСА інсулін може впливати на формування синдесмофітів за рахунок стимуляції остеопроліферації, але потребує проведення подальших досліджень.

ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ: ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ

Відомий факт, що лікування інгібіторами ФНП- α пацієнтів із псоріазом поліпшує метаболічний профіль шляхом зниження рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької густини [94]. Тому вплив терапії імунобіологічними препаратами (інгібітори ФНП- α , ІЛ-17, ІЛ-23) на IP викликає особливий інтерес. Існують дані щодо клінічної ефективності біологічних препаратів у зниженні IP як у пацієнтів із запальними артритами, так і з псоріазом. Вони ґрунтуються на результаті метааналізу 12 статей (10 публікацій — поздовжні дослідження із залученням 297 пацієнтів з активним РА). Установлено значний позитивний вплив терапії інгібіторів ФНП- α на IP (зниження об'єднаної стандартизованої середньої різниці (SMD) від вихідного значення НОМА-IR на 0,82 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,25—1,38)) [95]. У дослідженні, в якому взяли участь 40 пацієнтів із псоріазом та 40 осіб контрольної групи, продемонстровано, що через 2 міс лікування інфліксимабом (інгібітором ФНП- α) значно знижувався не лише вміст С-РБ, а й рівні хемерину та резистину. Отже, протизапальний ефект інфліксимабу поєднується з поліпшенням метаболічного профілю [96]. Показовим є дослідження за участі 28 пацієнтів із РА, в яких через 6 міс лікування адалімумабом установлено зменшення індексу НОМА-IR (з 1,5 (1,1—1,8) до 1,4 (1,1—1,7), $p=0,17$) та значне поліпшення функції β -клітин (зі 133% (115—151) до 118% (109—130), $p<0,05$), що особливо виражене в пацієнтів із РА з найбільшим зниженням С-РБ та швидкості осідання

еритроцитів (ШОЕ) [97]. У проспективному дослідженні взяли участь 80 пацієнтів із бляшковим псоріазом середнього та тяжкого ступеня, яких розподілили на чотири групи залежно від препарату, який призначали для лікування (інгібітори ФНП- α етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб та інгібітор ІЛ-12/23 устекінумаб). Найнижчі рівні лептину, адипонектину й оментину зареєстрували в групі прийому етанерцепту, хоча частота відповіді на лікування була нижчою в цій групі. У цій роботі акцентовано увагу на ефекті біологічної терапії на масу тіла, а не на IP. На відміну від інгібіторів ФНП- α лише устекінумаб не спричиняє значних коливань маси тіла [98]. В опублікованому в 2020 р. італійському дослідженні за участю пацієнтів із ПСА та ЦД2 припущено, що інгібітори ФНП- α й інгібітор фосфодіестерази 4 типу апреміласт можуть мати нейтральний ефект або зменшувати IP [99]. У корейському загальнонаціональному когортному дослідженні за участю пацієток із запальним захворюванням кишечника, в яких у період з 2010 до 2021 р. зареєстровано вагітність (3695 випадків), 338 (9,2%) жінок отримували інгібітори ФНП- α . У цих пацієток зареєстрували меншу частоту виявлення гестаційного діабету (у 7,1% випадків вагітностей порівняно з 11,0% у тих, хто не отримував інгібітори ФНП- α) [100], що підтверджує протективний механізм інгібування ФНП- α щодо розвитку IP.

У дослідженні впливу секукінумабу (інгібітора ІЛ-17) на різні адипокіни 28 пацієнтам із ПСА проведено аналіз зразків сироватки крові (для визначення рівнів резистину, хемерину, адипонектину та С-РБ) на початку дослідження, на 1-й, 3-й і 6-й місяць терапії. Лікування секукінумабом незначно вплинуло на рівень адипокінів протягом перших 6 міс лікування, хоча було виявлено, що терапія мала різний вплив на чоловіків і жінок із метаболічного погляду (у чоловіків на 6-й місяць вміст як резистину, так і хемерину, значно зменшився порівняно з початковим) [101]. Ще одне дослідження вказує на те, що хоча терапія секукінумабом не сприяла відновленню адипогенезу та інсуліновій відповіді, вона може відігравати певну роль у зменшенні поширення запалення на адипоцити [102].

При визначенні ролі метаболічної терапії (метформіну, інгібіторів натрій залежного котранспортера глюкози 2 (ІНЗКТГ-2), агоністів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)) у комплексному лікуванні ПСА варто дослідити їхній вплив як на прозапальні цитокіни, так і на потенційну деструкцію суглобів. Є багато публікацій щодо ролі метаболічної терапії у хворих

на псоріаз та деякі артрити, проте даних щодо її позитивного впливу на перебіг ПсА недостатньо. У метааналізі трьох рандомізованих контрольованих досліджень встановлено, що додавання метформіну поліпшує ефективність терапії псоріазу, а саме знижує індекс PASI на 75 % (відношення шансів (ВШ) 22,02; 95 % ДІ 2,12—228,49; $p=0,01$) [103]. У дослідженні, в яке було залучено 209 пацієнтів з ЦД2, оцінювали рівень ФНП- α . Встановлено, що особи, які приймали вищі дози метформіну, мали значно нижчий рівень ФНП- α ($\beta = -0,0297$; 95 % ДІ $-0,005 \dots -0,002$; $p < 0,001$). Отже, дозування метформіну незалежно детермінує зниження рівня ФНП- α на 14,4 % [104]. Метформін може поліпшувати перебіг РА, а саме зменшувати запалення та руйнування суглобів: остеокластогенез пригнічується на тлі прийому метформіну за рахунок зниження експресії остеокластоспецифічних генів, а індуквана ФНП- α експресія запальних цитокінів знижується на тлі прийому метформіну [105]. Останній може пригнічувати проліферацію фібробластоподібних клітин синовії при РА, що зменшує деструкцію суглобів [106]. Прийом метформіну може також запобігти розвитку РА, хоча цей механізм потребує детальнішого вивчення [107].

В експериментальному дослідженні на мишачій моделі вторинного ОА (одразу після травми суглоба) метформін спричинив значне зниження деградації хряща, зменшив експресію фосфорильованої та загальної АМРК у тканині суглобового хряща [108]. Призначення метформіну зменшує запалення та біль у колінному суглобі пацієнтів із ОА, що продемонстровано на прикладі 54 пацієнтів, яким було призначено метформін у дозі 2000 мг/добу порівняно з плацебо ($n=53$) упродовж 6 міс. Зареєстровано більше зменшення болю за візуальною аналоговою шкалою в групі метформіну порівняно з плацебо (різниця між групами — 11,4 мм, 95 % ДІ 2,6—20,1 мм, $p=0,01$) [109]. Даних літератури щодо впливу метформіну на запалення чи деструкцію суглобів у пацієнтів із ПсА немає.

Для зниження рівня глюкози в крові незалежно від рівня інсуліну широко використовують іНЗКТГ-2. Хоча даних щодо його впливу в пацієнтів із ПсА немає, можна припустити його ефективність. В експериментальному дослідженні встановлено, що канагліфлозин може полегшити перебіг псоріазу за рахунок виразної протизапальної активності, а саме зниження рівнів ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-23 і ФНП- α в шкірі [110]. При вивченні впливу 1, 3 або 6-місячної терапії канагліфлозином на скелет 6-місячних

генетично гетерогенних мишей UM-HET3 виявлено зниження показників ремоделювання кортикальної кістки [111], що може свідчити про його антиостеопроліферативний ефект і є потенційним напрямом подальших досліджень.

Окрім добре задокументованого зниження маси тіла на тлі прийому агоністу ГПП-1 семаглутиду, є дані про зменшення запалення шкіри та судин при псоріазі [112]. У дослідженні, опублікованому в 2025 р., за участю 31 пацієнта з псоріазом та ЦД2 (порівнювали дві групи: одна отримувала семаглутид протягом 12 тиж, друга — контрольна). Тяжкість клінічної картини псоріазу за PASI значно знижувалася на тлі застосування семаглутиду (медіана PASI на початку терапії становила 21 (міжквартильний розмах (IQR) = 19,8), через 12 тиж терапії — 10 (IQR = 6; $p=0,002$)) [113]. Застосування семаглутиду сприяло значному зниженню рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-6), С-РБ ($p < 0,05$) [113]. Аналіз клінічних досліджень виявив, що прийом агоністів ГПП-1 знижує інтенсивність болю та виразність функціональних порушень при ОА за рахунок зниження оксидативного стресу та рівня прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6) [114]. Прийом агоністів ГПП-1 (семаглутид або тирзепатид) сприяв виразнішому зниженню активності РА та болю, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) [115]. Таким чином, при лікуванні пацієнтів із ПсА агоністами ГПП-1 слід очікувати схожий протизапальний ефект.

ВИСНОВКИ

Інсулінорезистентність може бути справжнім викликом при терапії пацієнтів із запальними артритами, насамперед ПсА, через виразну міжсистемну інтеграцію. При менеджменті пацієнтів із ПсА варто враховувати можливий вплив метаболічних порушень як на активність захворювання, так і на деструкцію суглобового апарату.

Використання адипокінів як біомаркерів активності ПсА є перспективним напрямом: лептин і резистин є прозапальними адипокінами, а адипонектин — протизапальним.

Вісфатин, хемерин й оментин можна розглядати як чинники, що пов'язані з деструкцією суглобів. Терапія імунобіологічними препаратами, поряд із протизапальною дією, може поліпшити метаболічний профіль пацієнтів із ПсА.

Метформін, разом із гіпоглікемічною ефективністю, може зменшити активність запалення та прогресування руйнування суглобів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — В. Є. Кондратюк; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — А. П. Стахова

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 3;24(5):4901. doi: 10.3390/ijms24054901. PMID: 36902329; PMCID: PMC10003101.
- Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, Komagata Y, Kaname S. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Jun;35(2):101670. doi: 10.1016/j.berh.2021.101670. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33744078.
- Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Jun;35(2):101692. doi: 10.1016/j.berh.2021.101692. Epub 2021 May 18. PMID: 34016528.
- FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, Leung YY, deWit M, Scher JU, Mease PJ. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Aug 12;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y. PMID: 34385474.
- Perez-Chada LM, Elman S, Villa-Ruiz C, Armstrong AW, Gottlieb AB, Merola JF. Psoriatic arthritis: A comprehensive review for the dermatologist part I: Epidemiology, comorbidities, pathogenesis, and diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2025 May;92(5):969-982. doi: 10.1016/j.jaad.2024.03.058. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38857765.
- Mrowietz U, Lauffer F, Sondermann W, Gerdes S, Sewerin P. Psoriasis as a Systemic Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2024 Jul 12;121(14):467-472. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0064. PMID: 38657176; PMCID: PMC11635804.
- Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, Gladman DD. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Dec;63(12):1729-35. doi: 10.1002/acr.20627. PMID: 21905258.
- Maharaj AB, Eder L, Ogdie A. The impact of dietary interventions in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2023 Nov 1;35(6):414-422. doi: 10.1097/BOR.0000000000000949. Epub 2023 May 16. PMID: 37339523.
- Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Jul;29(4):304-310. doi: 10.1097/BOR.0000000000000388. PMID: 28394827.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):782-7. doi: 10.1038/414782a. PMID: 11742409.
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022 Jan;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34965646; PMCID: PMC8831809.
- Kupczyk D, Bilski R, Szeleszczuk Ł, Mądra-Gackowska K, Studzińska R. The Role of Diet in Modulating Inflammation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis. *Nutrients.* 2025 May 7;17(9):1603. doi: 10.3390/nu17091603. PMID: 40362911; PMCID: PMC12073256.
- Vata D, Tarcau BM, Popescu IA, Halip IA, Patrascu AI, Gheuca Solovastaru DF, Mocanu M, Chiriac PC, Gheuca Solovastru L. Update on Obesity in Psoriasis Patients. *Life (Basel).* 2023 Sep 22;13(10):1947. doi: 10.3390/13101947. PMID: 37895330; PMCID: PMC10608303.
- Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):492-7. doi: 10.2340/00015555-0711. PMID: 19734975.
- Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric Surgery and the Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the Swedish Obese Subjects Study. *Obesity (Silver Spring).* 2017 Dec;25(12):2068-2073. doi: 10.1002/oby.21955. PMID: 29178583; PMCID: PMC5725727.
- Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, Knop FK, Skov L. Incidence and Prognosis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *JAMA Surg.* 2017 Apr 1;152(4):344-349. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4610. Erratum in: *JAMA Surg.* 2018 Jul 1;153(7):692. doi: 10.1001/jamasurg.2018.0253. PMID: 28002543.
- Zabotti A, De Marco G, Gossec L, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Sep;82(9):1162-1170. doi: 10.1136/ard-2023-224148. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37295926.
- Sivasami P, Elkins C, Diaz-Saldana PP, et al. Obesity-induced dysregulation of skin-resident PPAR γ + Treg cells promotes IL-17A-mediated psoriatic inflammation. *Immunity.* 2023 Aug 8;56(8):1844-1861.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2023.06.021. Epub 2023 Jul 20. PMID: 37478855; PMCID: PMC10527179.
- An SM, Cho SH, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes Metab J.* 2023 Sep;47(5):595-611. doi: 10.4093/dmj.2023.0011. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482656; PMCID: PMC10555533.
- Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561645.
- Acosta-Martinez M, Cabail MZ. The PI3K/Akt Pathway in Meta-Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 5;23(23):15330. doi: 10.3390/ijms232315330. PMID: 36499659; PMCID: PMC9740745.
- Giroud M, Jodeleit H, Prentice KJ, Bartelt A. Adipocyte function and the development of cardiometabolic disease. *J Physiol.* 2022 Mar;600(5):1189-1208. doi: 10.1113/JP281979. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34555180.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003 Dec;112(12):1821-30. doi: 10.1172/JCI19451. PMID: 14679177; PMCID: PMC296998.
- Ni Y, Ni L, Zhuge F, Xu L, Fu Z, Ota T. Adipose Tissue Macrophage Phenotypes and Characteristics: The Key to Insulin Resistance in Obesity and Metabolic Disorders. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Feb;28(2):225-234. doi: 10.1002/oby.22674. Epub 2020 Jan 5. PMID: 31903735.
- Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009 Aug;15(8):921-9. doi: 10.1038/nm.2001. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19633657; PMCID: PMC3063199.

26. Hägglöf T, Vanz C, Kumagai A, et al. T-bet+ B cells accumulate in adipose tissue and exacerbate metabolic disorder during obesity. *Cell Metab.* 2022 Aug 2;34(8):1121-1136.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2022.07.002. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35868310; PMCID: PMC9357106.
27. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes.* 1994 Nov;43(11):1271-8. doi: 10.2337/diab.43.11.1271. PMID: 7926300.
28. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009 Nov;58(11):727-36. doi: 10.1007/s00011-009-0060-4. Epub 2009 Jun 19. PMID: 19543691.
29. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Feb;16(2):81-90. doi: 10.1038/s41574-019-0286-3. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31836875; PMCID: PMC8315273.
30. Lee YH, Giraud J, Davis RJ, White MF. c-Jun N-terminal kinase (JNK) mediates feedback inhibition of the insulin signaling cascade. *J Biol Chem.* 2003 Jan 31;278(5):2896-902. doi: 10.1074/jbc.M208359200. Epub 2002 Nov 1. PMID: 12417588.
31. Park JE, Kang E, Han JS. HM-chromanone attenuates TNF- α -mediated inflammation and insulin resistance by controlling JNK activation and NF- κ B pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Pharmacol.* 2022 Apr 15;921:174884. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174884. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35288193.
32. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. *FEBS Lett.* 2008 Jan 9;582(1):117-31. doi: 10.1016/j.febslet.2007.11.051. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18037376; PMCID: PMC4304634.
33. Alipourfard I, Bakhtiyari S, Gheysarzadeh A, Di Renzo L, De Lorenzo A, Mikeladze D, Khamoushi A. The Key Role of Akt Protein Kinase in Metabolic-Inflammatory Pathways Cross-Talk: TNF- α Down-Regulation and Improving of Insulin Resistance in HepG2 Cell Line. *Curr Mol Med.* 2021;21(3):257-264. doi: 10.2174/1566524020666200427102209. PMID: 32338219.
34. Elahi R, Nazari M, Mohammadi V, Esmaeilzadeh K, Esmaeilzadeh A. IL-17 in type II diabetes mellitus (T2DM) immunopathogenesis and complications; molecular approaches. *Mol Immunol.* 2024 Jul;171:66-76. doi: 10.1016/j.molimm.2024.03.009. Epub 2024 May 24. PMID: 38795686.
35. Oliveira A, Augustin S, Benlloch S, et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life (Basel).* 2023 Feb 2;13(2):419. doi: 10.3390/life13020419. PMID: 36836776; PMCID: PMC9963792.
36. Eirís N, González-Lara L, Santos-Juanes J, Queiro R, Coto E, Coto-Segura P. Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* 2014 Sep;75(3):167-72. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.05.010. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24957500.
37. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, Jorga J, Simic M, Stamenkovic-Pejkovic D, Starcevic V, Trajkovic V, Micic D. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond).* 2009 Jan;33(1):151-6. doi: 10.1038/ijo.2008.216. Epub 2008 Nov 4. PMID: 18982006.
38. Engin A. Reappraisal of Adipose Tissue Inflammation in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:297-327. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_10. PMID: 39287856.
39. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond).* 2021 Mar 26;135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895. PMID: 33729498; PMCID: PMC7969664.
40. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):3861-3. doi: 10.1210/jcem.81.11.8923829. PMID: 8923829.
41. Cason J, Ainley CC, Wolstencroft RA, Norton KR, Thompson RP. Cell-mediated immunity in anorexia nervosa. *Clin Exp Immunol.* 1986 May;64(2):370-5. PMID: 3742879; PMCID: PMC1542327.
42. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol.* 1999 May 25;194(1):6-11. doi: 10.1006/cimm.1999.1490. PMID: 10357875.
43. Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida PE, et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. *Front Immunol.* 2018 Feb 6;9:111. doi: 10.3389/fimmu.2018.00111. PMID: 29467755; PMCID: PMC5808117.
44. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan 17;300(3):674-8. doi: 10.1016/s0006-291x(02)02864-4. Erratum in: *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Mar 21;302(4):917-8. PMID: 12507502.
45. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001 Jan 18;409(6818):307-12. doi: 10.1038/35053000. PMID: 11201732.
46. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Sep 9;334(4):1092-101. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.202. PMID: 16039994.
47. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med.* 2010 Jun;14(6B):1419-31. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00899.x. Epub 2009 Sep 14. PMID: 19754671; PMCID: PMC3829009.
48. Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crépin D, Ould Hamouda H, Riffault L, Taouis M. Central resistin overexposure induces insulin resistance through Toll-like receptor 4. *Diabetes.* 2013 Jan;62(1):102-14. doi: 10.2337/db12-0237. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22961082; PMCID: PMC3526022.
49. Bielach-Bazyluk A, Bossowski F, Skorupska M, Mysliwiec H, Bossowski AT, Flisiak I. Psoriasis in Obese Adolescents with Diabetes-From Common Molecular Background to Vicious Circle of Metabolic Syndrome-Case Report and Review of Literature. *Cells.* 2025 Apr 17;14(8):610. doi: 10.3390/cells14080610. PMID: 40277935; PMCID: PMC12026325.
50. El-Boghdady NA, Ismail MF, Abd-Alhameed MF, Ahmed AS, Ahmed HH. Bidirectional Association Between Psoriasis and Obesity: Benefits and Risks. *J Interferon Cytokine Res.* 2018 Jan;38(1):12-19. doi: 10.1089/jir.2017.0105. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29252076.
51. Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardio-metabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 16;22(24):13529. doi: 10.3390/ijms222413529. PMID: 34948320; PMCID: PMC8707770.

52. Shi X, Zhu S, Jin H, Fang J, Xing X, Wang Y, Wang H, Wang C, Niu T, Liu K. The Anti-Inflammatory Effect of KS23, A Novel Peptide Derived From Globular Adiponectin, on Endotoxin-Induced Uveitis in Rats. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 12;11:585446. doi: 10.3389/fphar.2020.585446. PMID: 33510636; PMCID: PMC7835799.
53. Gianopoulos I, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Adiponectin and Adiponectin Receptors in Atherosclerosis. *Endocr Rev*. 2025 Jan 10;46(1):1-25. doi: 10.1210/edrv/bnae021. PMID: 39106421; PMCID: PMC11720176.
54. Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *J Mol Cell Biol*. 2016 Apr;8(2):120-8. doi: 10.1093/jmcb/mjw012. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26993045; PMCID: PMC4816149.
55. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab*. 2009 Sep;35(4):251-60. doi: 10.1016/j.diabet.2009.05.001. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19539513.
56. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Oct 15;323(2):630-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145. PMID: 15369797.
57. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1288-95. doi: 10.1038/nm788. Epub 2002 Oct 7. PMID: 12368907.
58. Schindler M, Pendzialek M, Grybel KJ, Seeling T, Gürke J, Fischer B, Navarrete Santos A. Adiponectin stimulates lipid metabolism via AMPK in rabbit blastocysts. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1382-1392. doi: 10.1093/humrep/dex087. PMID: 28472298; PMCID: PMC5850832.
59. Kalkman HO. An Explanation for the Adiponectin Paradox. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Dec 4;14(12):1266. doi: 10.3390/ph14121266. PMID: 34959666; PMCID: PMC8703455.
60. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;28(1):119-30. doi: 10.1016/j.beem.2013.08.006. Epub 2013 Aug 20. PMID: 24417951.
61. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Jun;7(2):271-285. doi: 10.1007/s40744-020-00206-7. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306243; PMCID: PMC7211212.
62. Pletikoscic I, Marasovic Krstulovic D, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Tandara L, Martinovic Kaliterna D. Association of inflammatory biomarkers and disease activity with subclinical myocardial dysfunction in psoriatic arthritis. *Sci Rep*. 2023 Jun 26;13(1):10371. doi: 10.1038/s41598-023-37412-6. PMID: 37365233; PMCID: PMC10293176.
63. Toussiro E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol*. 2014 Aug 12;5:368. doi: 10.3389/fimmu.2014.00368. PMID: 25161652; PMCID: PMC4129363.
64. Toussiro E, Aubin F, Desmarests M, Wendling D, Augé B, Gillard J, Messica O, Guillot X, Laheurte C, Monnet E, Dumoulin G. Visceral adiposity in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and its relationship with metabolic and cardiovascular risk. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun 18;60(6):2816-2825. doi: 10.1093/rheumatology/keaa720. PMID: 33232483.
65. Toussiro E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(10):1095-100. doi: 10.2174/092986707780362826. PMID: 17456023.
66. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1134-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08456.x. Epub 2008 Feb 22. PMID: 18294316.
67. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1207-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08823.x. Epub 2008 Sep 15. PMID: 18795929.
68. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):342-50. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08655.x. Epub 2008 Jun 28. PMID: 18547319; PMCID: PMC2757771.
69. Dikbas O, Tosun M, Bes C, Tonuk SB, Aksehirli OY, Soy M. Serum levels of visfatin, resistin and adiponectin in patients with psoriatic arthritis and associations with disease severity. *Int J Rheum Dis*. 2016 Jul;19(7):672-7. doi: 10.1111/1756-185X.12444. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25196858.
70. Atzeni F, Gerratana E, Francesco Masala I, et al. Psoriatic Arthritis and Metabolic Syndrome: Is There a Role for Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs? *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 30;8:735150. doi: 10.3389/fmed.2021.735150. PMID: 34527685; PMCID: PMC8435605.
71. Vachatova S, Andrys C, Krejssek J, et al. Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *J Immunol Res*. 2016;2016:5380792. doi: 10.1155/2016/5380792. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28097156; PMCID: PMC5209622.
72. Grygiel-Górniak B, Skoczek W. Molecular Background and Clinical Implications of Glucose Disorders in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Clin Med*. 2023 Sep 7;12(18):5814. doi: 10.3390/jcm12185814.
73. Schlenker SM, Munhoz SI, Busanello AR, Sanches MG, Kahlow BS, Nisihara R, Skare TL. Resistin serum levels and its association with clinical profile and carotid intima-media thickness in psoriasis: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2023 Nov-Dec;98(6):799-805. doi: 10.1016/j.abd.2022.10.011. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37355349; PMCID: PMC10589471.
74. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10):e46740. doi: 10.1371/journal.pone.0046740. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23144698; PMCID: PMC3483160.
75. Toussiro E. The Influence of Adipokines on Radiographic Damage in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Biomedicines*. 2023 Feb 13;11(2):536. doi: 10.3390/biomedicines11020536.
76. Zapata-Linares N, Eymard F, Berenbaum F, Houard X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Jan;33(1):84-93. doi: 10.1097/BOR.0000000000000763. PMID: 33186248.
77. Giardullo L, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Mansueto N, Cantatore FP. Adipokine role in physiopathology of inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211015034. doi: 10.1177/20587384211015034.
78. Dağdelen D, Karadag AS, Kasapoğlu E, Wang JV, Erman H. Correlation of metabolic syndrome with serum omentin-1 and visfatin levels and disease severity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14378. doi: 10.1111/dth.14378. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33029930.

79. Fioravanti A, Cheleschi S, Cavalier E, Reginster JY, Alokail M, Ladang A, Tenti S, Bedogni G. Can Circulating MicroRNAs, Cytokines, and Adipokines Help to Differentiate Psoriatic Arthritis from Erosive Osteoarthritis of the Hand? A Case-Control Study. *Int J Mol Sci*. 2025 May 12;26(10):4621. doi: 10.3390/ijms26104621. PMID: 40429765; PMCID: PMC12111288.
80. Eisinger K, Bauer S, Schäßler A, Walter R, Neumann E, Buechler C, Müller-Ladner U, Frommer KW. Chemerin induces CCL2 and TLR4 in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Exp Mol Pathol*. 2012 Feb;92(1):90-6. doi: 10.1016/j.yexmp.2011.10.006. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22037282.
81. Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, Bilgili SG, Celik HT, Takci Z, Balahoroglu R, Calka O. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a non-controlled study. *Dermatology*. 2013;227(2):103-8. doi: 10.1159/000351769. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24021889.
82. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, Ciolfi C, D'Angelo A, Tinelli C, Derosa G. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 23;8:605691. doi: 10.3389/fmed.2021.605691. PMID: 33834030; PMCID: PMC8021695.
83. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Tunç Ata M, Akın F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016 Feb;28(1):74-9. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.74. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26848221; PMCID: PMC4737839.
84. Shah S, Parikh K, Shah ML, Kothari A. Unveiling the Metabolic Burden: A Clinicopathological Study of Chronic Plaque Psoriasis and Its Association With Metabolic Syndrome. *Cureus*. 2025 Aug 3;17(8):e89289. doi: 10.7759/cureus.89289. PMID: 40909067; PMCID: PMC12406071.
85. Yuliasih Y, Handoyo M, Rahmawati LD, Wibisono S, Nisa N. Correlation Between Insulin Resistance and Psoriatic Arthritis Disease Activity: A Cross-Sectional Study. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2023 Oct;8(4):129-133. doi: 10.1177/24755303231180508. Epub 2023 May 31. PMID: 39301470; PMCID: PMC11361538.
86. Azevedo S, Santos-Faria D, Leite Silva J, et al. Obesity, metabolic syndrome and other comorbidities in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: influence on disease activity and quality of life. *Acta Reumatol Port*. 2019 Oct-Dec;44(4):322-324. English. PMID: 32281967.
87. Schüppel M, Kürschner U, Kleuser U, Schäfer-Korting M, Kleuser B. Sphingosine 1-phosphate restrains insulin-mediated keratinocyte proliferation via inhibition of Akt through the S1P2 receptor subtype. *J Invest Dermatol*. 2008 Jul;128(7):1747-56. doi: 10.1038/sj.jid.5701259. Epub 2008 Jan 24. PMID: 18219276.
88. Liu Y, Petreaca M, Yao M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing. *BMC Cell Biol*. 2009 Jan 12;10:1. doi: 10.1186/1471-2121-10-1. PMID: 19134226; PMCID: PMC2631465.
89. Gupta R, Chinchole A, Paul NP, Sarkar MK, Gudjonsson JE, Verma A, Rao R. Insulin-Regulated Actin Dynamics is Disrupted in a Human Keratinocyte Model of Hailey Hailey Disease. *bioRxiv [Preprint]*. 2025 Dec 17:2025.12.15.694174. doi: 10.64898/2025.12.15.694174.
90. Wang R, Yu C, Tang Z, Sun J, Wang Y, Zhao Z, Lin B, Li C. Leptin induces altered differentiation of keratinocytes by inducing insulin resistance: implications for metabolic syndrome-induced resistance of psoriatic therapy. *J Dermatolog Treat*. 2024 Dec;35(1):2309305. doi: 10.1080/09546634.2024.2309305. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38297481.
91. Oh J, Lee Y, Oh SW, Li T, Shin J, Park SH, Lee J. The Role of Adiponectin in the Skin. *Biomol Ther (Seoul)*. 2022 May 1;30(3):221-231. doi: 10.4062/biomolther.2021.089. PMID: 34615771; PMCID: PMC9047493.
92. E L, Lu R, Zheng Y, Zhang L, Ma X, Lv Y, Gao M, Zhang S, Wang L, Liu H, Zhang R. Effect of Insulin on Bone Formation Ability of Rat Alveolar Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Dev*. 2023 Oct;32(19-20):652-666. doi: 10.1089/scd.2023.0091. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37282516.
93. E L, Shan Y, Luo Y, Feng L, Dai Y, Gao M, Lv Y, Zhang C, Liu H, Wen N, Zhang R. Insulin promotes the bone formation capability of human dental pulp stem cells through attenuating the IIS/PI3K/AKT/mTOR pathway axis. *Stem Cell Res Ther*. 2024 Jul 29;15(1):227. doi: 10.1186/s13287-024-03843-9. PMID: 39075596; PMCID: PMC11287875.
94. Botelho KP, Pontes MAA, Rodrigues CEM, Freitas MVC. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Patients with Psoriasis Treated with TNF Inhibitors and the Effects of Anti-TNF Therapy on Their Lipid Profile: A Prospective Cohort Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Apr;18(3):154-160. doi: 10.1089/met.2019.0092. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928509.
95. Lim WS, Teoh SE, Tang ASP, Tan BJM, Lee JY, Yau CE, Thumboo J, Ng QX. The effects of anti-TNF- α biologics on insulin resistance and insulin sensitivity in patients with rheumatoid arthritis: An update systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2024 Apr;18(4):103001. doi: 10.1016/j.dsx.2024.103001. Epub 2024 Apr 3. PMID: 38604059.
96. Gisondi P, Lora V, Bonauguri C, Russo A, Lippi G, Girolomoni G. Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):749-55. doi: 10.1111/bjd.12118. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23110708.
97. van den Oever IAM, Baniaamam M, Simsek S, Raterman HG, van Denderen JC, van Eijk IC, Peters MJL, van der Horst-Bruinsma IE, Smulders YM, Nurmohamed MT. The effect of anti-TNF treatment on body composition and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021 Feb;41(2):319-328. doi: 10.1007/s00296-020-04666-6. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32776224; PMCID: PMC7835149.
98. Onsun N, Akaslan TÇ, Sallahoglu K, Gülcan AS, Bulut H, Yabacı A. Effects of TNF inhibitors and an IL12/23 inhibitor on changes in body weight and adipokine levels in psoriasis patients: a 48-week comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2022 May;33(3):1727-1732. doi: 10.1080/09546634.2021.1901845. Epub 2022 Mar 23. PMID: 33704001.
99. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020 Jun;7(2):271-285. doi: 10.1007/s40744-020-00206-7. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32306243; PMCID: PMC7211212.
100. Cho Y, Choi EY, Choi A, Han JY, Ye BD, Kim JH, Shin JY. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Gestational Diabetes in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jan 1;120(1):241-250. doi: 10.14309/ajg.0000000000003100. Epub 2024 Sep 24. PMID: 39315687.

101. Fassio A, Gatti D, Gisondi P, Girolomoni G, Viapiana O, Giollo A, Zamboni M, Rossini M, Idolazzi L. Effects of secukinumab on serum adipocytokines: preliminary data. *Reumatismo*. 2017 Sep 21;69(3):105-110. doi: 10.4081/reumatismo.2017.953. PMID: 28933132.
102. Pestel J, Chehimi M, Bonhomme M, Robert M, Vidal H, Eljaafari A. IL-17A contributes to propagation of inflammation but does not impair adipogenesis and/or insulin response, in adipose tissue of obese individuals. *Cytokine*. 2020 Feb;126:154865. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154865. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629101.
103. Huang Z, Li J, Chen H, Yu D, Sun S. The efficacy of metformin for the treatment of psoriasis: a meta-analysis study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023 Oct;40(5):606-610. doi: 10.5114/ada.2023.130524. Epub 2023 Aug 22. PMID: 38028405; PMCID: PMC10646712.
104. Amoani B, Sakyi SA, Mantey R, et al. Increased metformin dosage suppresses pro-inflammatory cytokine levels in systemic circulation and might contribute to its beneficial effects. *J Immunoassay Immunochem*. 2021 May 4;42(3):252-264. doi: 10.1080/15321819.2020.1862861. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33444083.
105. Matsuoka Y, Morimoto S, Fujishiro M, et al. Metformin repositioning in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jul-Aug;39(4):763-768. doi: 10.55563/clinexprheumatol/zn2u9h. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32828146.
106. Chen K, Lin ZW, He SM, Wang CQ, Yang JC, Lu Y, Xie XB, Li Q. Metformin inhibits the proliferation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through IGF-IR/PI3K/AKT/m-TOR pathway. *Biomed Pharmacother*. 2019 Jul;115:108875. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108875. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31028998.
107. Liang J, Cai Y, Zhang J, Jing Z, Lv L, Zhang G, Zhang R, Liu R, Nan K, Dang X. Metformin Treatment Reduces the Incidence of Rheumatoid Arthritis: A Two-Sample Mendelian Randomized Study. *J Clin Med*. 2023 Mar 23;12(7):2461. doi: 10.3390/jcm12072461. PMID: 37048545; PMCID: PMC10095374.
108. Li J, Zhang B, Liu WX, et al. Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):635-645. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216713. Epub 2020 Mar 10. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):e119. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216713corr1. PMID: 32156705; PMCID: PMC7213329.
109. Pan F, Wang Y, Lim YZ, Urquhart DM, Estee MM, Wluka AE, Wolfe R, Cicuttini FM. Metformin for Knee Osteoarthritis in Patients With Overweight or Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 May 27;333(20):1804-1812. doi: 10.1001/jama.2025.3471. PMID: 40274279; PMCID: PMC12022862.
110. Ridha-Salman H, Al-Zubaidy AA, Abbas AH, Hassan DM, Malik SA. The alleviative effects of canagliflozin on imiquimod-induced mouse model of psoriasis-like inflammation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2025 Mar;398(3):2695-2715. doi: 10.1007/s00210-024-03406-y. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39254877.
111. Poudel SB, Chlebek C, Ruff RR, et al. Canagliflozin-Induced Adaptive Metabolism in Bone. *Diabetes*. 2025 May 1;74(5):812-826. doi: 10.2337/db24-0955. PMID: 39932694; PMCID: PMC12015145.
112. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023 Aug 8;2023(3):23-0017. doi: 10.1530/EDM-23-0017. PMID: 37551923; PMCID: PMC10448542.
113. Petković-Dabić J, Binić I, Carić B, et al. Effects of Semaglutide Treatment on Psoriatic Lesions in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Biomolecules*. 2025 Jan 1;15(1):46. doi: 10.3390/biom15010046. PMID: 39858442; PMCID: PMC11763288.
114. Ryan M, Megyeri S, Nuffer W, Trujillo JM. The potential role of GLP-1 receptor agonists in osteoarthritis. *Pharmacotherapy*. 2025 Mar;45(3):177-186. doi: 10.1002/phar.70005. Epub 2025 Feb 20. PMID: 39980227.
115. Kellner DA, Dente E, Tran V, Welsh T, Tran V, Saha A, Baker JF, Elashoff DA, Ranganath VK. Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Patients With Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2025 Sep;7(9):e70103. doi: 10.1002/acr2.70103. PMID: 40932015; PMCID: PMC12423941.

РЕЗЮМЕ

Ожиріння та метаболічний синдром — поширена імуніопосередкована коморбідність при псоріатичному артриті, яка суттєво обтяжує та змінює його клінічний перебіг. Аналіз жирової тканини як активного ендокринного органа дає змогу по-новому оцінити системне метазапалення низької інтенсивності, що лежить в основі як метаболічних розладів, так і хронічного автозапалення опорно-рухового апарату.

Мета — аналіз ролі жирової тканини та порушень вуглеводного обміну в патогенезі ПсА, пошук нових фармакологічних підходів до лікування ПсА.

Інсулінорезистентність варто розглядати як фундаментальне ендокрино-метаболічне порушення, що через механізми гіперінсулінемії має прямий анаболічний вплив на проліферацію кератиноцитів й остеогенну диференціацію клітин, стимулюючи остеопроліферацію та ентезопатії. Профіль адипокінів (насамперед адипонектину, лептину та резистину), які секретують дисфункціональні адипоцити, є безпосереднім медіатором запалення. Перемикання жирової тканини на прозапальний фенотип макрофагів M1 зумовлює критичне зниження рівня захисного адипонектину та гіперпродукцію лептину й резистину. Через активацію сигнальних шляхів ядерного фактора κB (NF-κB) і c-Jun N-термінальної кінази (JNK) адипокіни потенціюють прозапальні імунні осі інтерлейкінів-23 та 17 і фактора некрозу пухлини α, які спільно впливають на формування та прогресування суглобового синдрому при псоріатичному артриті. Надлишок резистину стимулює остеокластогенез і деградацію хряща, тоді як застосування агоністів

глюкагоноподібного пептиду-1, метформіну й інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 дає змогу пригнічувати ці руйнівні процеси шляхом зниження системного оксидативного стресу та експресії прозапальних генів.

Висновки. Аналіз молекулярних взаємодій не лише поліпшує розуміння синергізму інсулінорезистентності й адипокінового дисбалансу, а й визначає нові терапевтичні мішені. Призначення препаратів метаболічної дії (метформіну, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2, агоністів глюкагоноподібного пептиду-1), що підвищують чутливість до інсуліну та знижують рівень системних цитокінів, є перспективним методом для одночасного лікування метаболічних і суглобових маніфестацій псоріатичної хвороби.

Ключові слова: адипокіни, запалення, інсулінорезистентність, метформін, псоріатичний артрит.

ABSTRACT

Insulin, adipokines and psoriatic arthritis. Review

V. E. Kondratiuk, A. P. Stakhova

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Obesity and metabolic syndrome (MS) are common immune-mediated comorbidities in psoriatic arthritis (PsA) that significantly aggravate and alter the clinical course of the disease. Considering adipose tissue as an active endocrine organ allows for a new perspective on low-grade systemic meta-inflammation, which underlies both metabolic disorders and chronic auto-inflammation of the musculoskeletal system.

Objective — to analyze the role of adipose tissue and carbohydrate metabolism disorders in the pathogenesis of PsA, as well as to identify new pharmacological approaches to the treatment of PsA.

IR should be considered a fundamental endocrine-metabolic disorder that, via hyperinsulinemia, exerts a direct anabolic effect on keratinocyte proliferation and osteogenic cell differentiation, thereby stimulating osteoproliferation and enthesopathies. The profile of adipokines (primarily adiponectin, leptin, and resistin) secreted by dysfunctional adipocytes acts as a direct mediator of inflammation. The shift of adipose tissue toward a pro-inflammatory M1 macrophage phenotype leads to a critical reduction in protective adiponectin and overproduction of leptin and resistin. Through the activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) and c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathways, these adipokines potentiate the pro-inflammatory immune axes of interleukins (IL)-23/IL-17 and tumor necrosis factor- α (TNF- α), which jointly influence the development and progression of articular syndrome in PsA. Concurrently, excess resistin stimulates directly osteoclastogenesis and cartilage degradation, whereas the administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, metformin, and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors allows for the suppression of these destructive processes by reducing systemic oxidative stress and pro-inflammatory gene expression.

Conclusions. The analysis of molecular interactions not only improves the understanding of the synergism between IR and adipokine imbalance but also identifies novel therapeutic targets. The prescription of metabolic agents (metformin, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists) that enhance insulin sensitivity and lower systemic cytokine levels represents a promising therapeutic approach for the simultaneous management of both metabolic and articular manifestations of psoriatic disease.

Keywords: adipokines, inflammation, insulin resistance, metformin, psoriatic arthritis.

Дата надходження до редакції 11.05.2026 р.

Дата рецензування 24.05.2026 р.

Дата підписання статті до друку 09.06.2026 р.

Опубліковано 30.06.2026 р.