

OBESIDAD, ADIPOQUINAS Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO*RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY, ADIPOKINES AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS***Tomás Urrego¹, Gloria Vásquez², José A. Gómez-Puerta²****Resumen**

La obesidad es un estado pro-inflamatorio crónico en el cual participan una serie de procesos celulares incluyendo cambios fenotípicos de macrófagos, alteraciones en el equilibrio de citoquinas, y un aumento en la expresión de moléculas reguladoras del sistema inmune derivadas de adipocitos y macrófagos residentes de tejido adiposo – también denominadas adipoquinas. Tales adipoquinas como la leptina, la adiponectina, y la resistina, son, entre otras, algunas de las más estudiadas hasta el momento. De igual manera, estas adipoquinas pueden tener un posible rol en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico, al promover diferentes procesos pro-inflamatorios; por lo tanto, representan también posibles dianas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras claves: Obesidad, Inflamación, Adipoquinas, Resistina, Lupus eritematoso sistémico

Abstract

Obesity is a pro-inflammatory state characterized by phenotypic changes in macrophages, alterations on cytokines balance, and increasing expression of regulatory molecules of the immune system derived from adipocytes and adipose tissue macrophages – also known as adipokines. Currently, leptin, adiponectin and resistin are, among others, one of the most known adipokines. These adipokines might play a possible role in systemic lupus erythematosus pathogenesis, by promoting different pro-inflammatory conditions. Adipokines represent a possible treatment target in patients with lupus.

Keywords: Obesity, Inflammation, Adipokines, Resistin, Systemic Lupus Erythematosus

1. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

2. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia

José A. Gómez-Puerta, MD, PhD, MPH

Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG). Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Carrera 53 #61-30, Torre 1, Laboratorio 510, Medellín, Antioquia, Colombia.

E-mail: jgomezpuerta@mail.harvard.edu

El Dr. José A Gómez -Puerta recibe apoyo de Conciencias (_Convocatoria 656 de 2014)

Introducción

El tejido adiposo está clasificado en dos tipos: el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco (TAB). El tejido adiposo pardo ejerce la función de generación de calor –termogénesis–, a través de la oxidación de ácidos grasos, lo cual ha sido atribuido a la presencia de la proteína mitocondrial UCP1 (también conocida como Termogenina)^[1]. Dicha función es observada predominantemente en los neonatos, para posteriormente disminuir a medida que avanza la edad^[2]. El TAB se subdivide a su vez en dos tipos: TAB visceral, el cual está alrededor de órganos internos; y el TAB subcutáneo, localizado debajo de la piel, en el área de los muslos, los glúteos y el abdomen principalmente^[3]. El TAB cumple funciones de almacenamiento de energía, en depósitos de triglicéridos y colesterol. Se ha observado que las células presentes en el tejido adiposo no son únicamente adipocitos, también se hallan células endoteliales, fibroblastos, leucocitos y macrófagos. Por lo tanto, se ha establecido una correlación directa entre la cantidad de tejido adiposo y el número de macrófagos residentes, los cuales liberan a su vez, perfiles específicos de moléculas moduladoras del sistema inmune^[4]. Estos eventos se han relacionado con la obesidad, entidad en la cual la expresión constante de dichas moléculas moduladoras, facilita un ambiente de inflamación crónica de baja intensidad^[5]. Aunque fue considerado que las funciones del TAB se reducían simplemente a tejido de reserva de energía, el paradigma cambió gracias al descubrimiento del tejido adiposo como un órgano endocrino, mediante la observación de expresión de factor de necrosis tumoral (TNF- α)^[6]. Múltiples productos de expresión derivados del tejido adiposo han sido caracterizados de acuerdo a su función en el organismo y su importancia en la regulación de factores fisiopatológicos presentes en múltiples entidades, tales como el síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y el cáncer^[7].

Obesidad e inflamación crónica

La obesidad ha sido asociada principalmente con múltiples patologías como la diabetes tipo 2, la hipertensión, la dislipidemia, las enfermedades cardiovasculares y la artrosis. En la obesidad hay una acumulación de tejido adiposo, lo que conlleva a un desequilibrio del metabolismo del individuo, ya que dicho tejido participa en funciones metabólicas, hormonales e inmunes.

La obesidad como estado pro-inflamatorio crónico

fue definido a partir del hallazgo de altos niveles de proteína C reactiva (marcador de inflamación sistémica de fase aguda) y de Interleucina 6, citoquina pro-inflamatoria en personas obesas^[8].

Por otro lado, la obesidad está involucrada en un mayor reclutamiento de macrófagos, debido a una infiltración mediada a través de la señalización del receptor de quimioquinas 2 (CCR2). Dicho receptor es expresado por los adipocitos, y se ha relacionado con inflamación del tejido adiposo y acumulación de macrófagos de este^[9].

-Cambio fenotípico de macrófagos en obesidad
Los macrófagos pueden activarse a través de dos diferentes vías: la vía M1 (también denominada clásica), es generalmente asociada a respuesta inmune microbiana, en la cual hay un estímulo del macrófago con interferón- γ (IFN- γ), citoquina producida por los linfocitos T ayudadores 1 (LTh1), y lipopolisacárido (LPS), componente lipídico presente en las membranas extracelulares de bacterias. Dicho estímulo genera una producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y citoquinas derivadas de macrófagos de naturaleza pro-inflamatoria como el TNF- α ; las interleucinas (IL) 1, 6, 10 y 12, la proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP 1 α) y la proteína quimio-atrayente de monocitos 1 (MCP-1)^[10].

La vía M2 (también denominada alternativa), asociada principalmente con actividad anti-inflamatoria, está fundamentalmente asociada a la reparación de tejidos, el crecimiento celular, la supresión de la inflamación y la actividad anti-parasitaria. En esta vía, el macrófago es estimulado principalmente por IL-4 e IL-13, producidas por los LTh2. Tal estímulo genera un aumento de la actividad endocítica del macrófago, un incremento de la producción de arginasa y un incremento de la expresión del receptor de manosa^[10, 11].

Según observaciones realizadas en modelos murinos, los ratones delgados, sin exceso de tejido adiposo, presentan principalmente macrófagos residentes de tejido adiposo M2. Además, estos macrófagos ejercen funciones como captación y oxidación de ácidos grasos y síntesis de nuevas mitocondrias, a través de señalización vía IL-4 y el receptor de IL-4 (IL-4R) quien transmite señales por medio de la Janus quinasa (JAK), y posteriormente la proteína transductora de señal y activadora de transcripción 6 (STAT-6), los cuales regulan la actividad del receptor activado por pro-

liferadores peroxisomales γ (PPAR- γ) y la proteína coactivadora PGC-1; mientras que el PPAR- δ se encarga de regular las características inmunes del macrófago, actuando como sensor de VLDL y contribuyendo en los cambios de fenotipo de dicha célula [11].

En ratones obesos, por el contrario, hay un predominio de expresión de moléculas pro-inflamatorias, ya que la acumulación de tejido adiposo induce el cambio de fenotipo M2 a M1, predominando entonces la secreción de TNF α , IL6 y la producción de óxido nítrico por medio de la iNOS, lo cual es consistente con el modelo propuesto de la obesidad como estado de inflamación crónica. Dicho estado pro-inflamatorio promueve además el reclutamiento de macrófagos M1, lo que disminuye aún más la capacidad anti-inflamatoria de los macrófagos M2 [12].

Adipoquinas

Algunos de los factores derivados del tejido adiposo tienen capacidad de modular la actividad del sistema inmune (denominados citoquinas), y de acuerdo a su origen del tejido adiposo se denominan adipoquinas.

-Leptina

La leptina es una adipoquina producida principalmente en los adipocitos cuyo peso molecular es de 16kD; involucrada en la regulación de la ingesta de alimentos (Ver Tabla 1), homeostasis de la energía y codificada por el gen Ob presente en el cromosoma 7^[13,14]. Ejerce una función predominantemente neuroendocrina a través de su receptor, ya que está relacionada directamente con el control del sistema nervioso central, específicamente en el núcleo arcuato^[15,16]; el receptor de leptina, también conocido como OBR, por el gen que codifica la leptina, el gen Ob. Dicho receptor hace parte de una vía de señalización en la cual están involucrados JAK 2 y STAT 3^[17], y ha sido relacionado con el receptor de la IL-6, ya que su vía de señalización es similar – a través de STAT- aunque difieren en el uso de la subunidad gp130^[18].

Por otro lado, la leptina ejerce efectos moduladores en el sistema inmune (Ver Tabla 1), entre los cuales están la modulación de los linfocitos T ayudadores y sus perfiles de citoquinas induciéndolos hacia un perfil de LTh1, ya que la leptina conlleva a un incremento de la expresión de IL-2 e IFN- γ y una disminución de la IL-4; además, regula la respuesta de los monocitos y los macrófagos, ya que en presencia de la leptina, se incrementa la producción de TNF- α , IL-6 e IL-12 inducida por LPS.

En modelos murinos deficientes de leptina, se ha observado un incremento en la sensibilidad al LPS. Otro efecto observado es que la leptina aumenta la proliferación de los linfocitos T e inhibe la apoptosis inducida por glucocorticoides, y la apoptosis de células leucémicas por retirada de citoquinas [19]. Se le ha asociado también con un incremento de la expresión de factores pro-inflamatorios, como MCP-1, y factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por medio de la vía de la señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B) y el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α)^[20].

-Adiponectina

Originalmente conocida como Acrp30 (proteína relacionada al complemento de adipocitos), la adiponectina es una proteína de 30kD de peso molecular, que tiene semejanzas estructurales con el colágeno y el TNF α y es sintetizada únicamente en el tejido adiposo. Dicha síntesis es incrementada bajo la acción de la insulina^[21].

La adiponectina se presenta en una estructura trimerizada, que posteriormente se puede unir a través de puentes disulfuro para formar hexámeros de bajo y alto peso molecular, los cuales son la forma más común en el suero, siendo sus concentraciones séricas más altas en mujeres que en hombres^[22].

La adiponectina ejerce sus diferentes funciones a través del receptor de adiponectina, AdipoR. Hay dos tipos de AdipoR, el tipo 1, que se encuentra principalmente expresado en el músculo esquelético, y el tipo 2, que se expresa principalmente en el hígado. Dichos receptores tienen una estructura inversa a la de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR), ya que presentan su extremo N terminal en la parte interna de la membrana, y su extremo C terminal en la parte externa de la membrana. Los AdipoR tipo 1 efectúan su señalización a través AMPK, la protein-quinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK) y el PPAR α ^[23].

La adiponectina tiene múltiples efectos protectores, como la supresión del paso de macrófago a célula espumosa y la acumulación de lípidos en la patogénesis de la aterosclerosis (Ver Tabla 1)^[24]; además, en modelos murinos obesos, se ha correlacionado la disminución de la adiponectina con un incremento de la resistencia a la insulina y una mayor gravedad de enfermedad cardiovascular^[25]. Otro efecto que ejerce la adiponectina es la inducción de sensibilidad a la insulina, puesto que se ha descrito que la insulina se correlaciona

Tabla 1. Papel de las adipoquinas en funciones fisiológicas, en el sistema inmune y en el LES

Adipoquina [Ref]	Función Fisiológica	Función Inmune	Efecto en LES
		↑ Expresión IL-2 y TNF α	↑ Supervivencia y proliferación de Linfocitos T Auto-reactivos
		↓ Expresión IL-4	↑ Respuesta LTh1
		↑ Proliferación linfocitos T	Disminuido en pacientes con artritis y afectación del SNC
Leptina [19, 43]	Regula ingesta de alimentos	↑ Expresión MCP-1	
		↓ Paso de macrófago-célula espumosa	Niveles de adiponectina incrementados en pacientes con afectación renal asociada a LES
		↓ Señalización endotelial del NF- κ B	
Adiponectina [25,48]	Determina sensibilidad a insulina	↓ Expresión TNF α	
		↑ Concentración AMPc	
		↑ Expresión IL-6 y TNF α	↑ Inflamación
Resistina [29,51]	Determina Resistencia a insulina	↑ Infiltración de macrófagos en aterosclerosis	↓ niveles de complemento
			↓ HDL

negativamente con los niveles de adiponectina en suero, ya que la adiponectina incrementa la acción inhibitoria de la gluconeogénesis que efectúa la insulina. Dicho mecanismo está determinado por un incremento de la oxidación de ácidos grasos por una activación de la protein quinasa activada por AMP (AMPK) y PPAR α [26].

En el sistema inmune (Ver Tabla 1), la adiponectina inhibe la señalización endotelial del NF- κ B –intermediario de las vías pro-inflamatorias de citoquinas como el TNF α - por medio del incremento de la concentración de AMP cíclico (AMPc), el cual activa la protein quinasa A (PKA), quien posteriormente realiza una transactivación del dominio c-terminal de la subunidad p65 del NF- κ B[27,28].

-Resistina

La resistina es una proteína de 12.5 kDa, rica en enlaces de cisteína. Su nombre se deriva de la función para la que fue descrita originalmente, en la que la resistina mediaba la resistencia a la insulina (Ver Tabla 1)[29]. Generalmente, la resistina se presenta en forma hexamérica de alto peso molecular, y menos frecuente en forma de bajo peso molecular [30].

Si bien la resistina del modelo murino y humano guardan semejanzas, hay diferencias claves entre ambas. En modelos murinos, la resistina es expresada principalmente por los adipocitos [29]. Mientras que en el modelo humano, la resistina

es expresada predominantemente por monocitos, y es directamente regulada por PPAR γ [31].

Hasta hace poco, no se conocían los receptores ni las posibles vías de señalización a través de los cuales la resistina ejercía su efecto. El receptor de la resistina es la proteína asociada a la adenil ciclasa 1 (CAP1), la cual se encuentra en monocitos. Dicha proteína regula positivamente la concentración de AMPc, la actividad de la PKA, y aumenta la transcripción a través de NF- κ B [32].

Entre los roles de la resistina en el sistema inmune (Ver Tabla 1), se ha observado que su expresión se ve aumentada ante el estímulo de adipocitos y monocitos con LPS [33]. Además, la resistina participa en el proceso de modulación de la progresión de la aterosclerosis, ya que induce la infiltración de macrófagos y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias, como IL-6, TNF α y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) [34].

Obesidad y Adipoquinas en Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad con compromiso múltiples órganos, siendo el riñón uno de los más frecuentemente afectados. El LES presenta mayor prevalencia en poblaciones afro-americanas, y se ha considerado que el sexo femenino y los estrógenos son factores de riesgo para el desarrollo de dicha enfermedad [35]. Se sabe que las personas obesas presentan un

estado subclínico pro-inflamatorio lo que conlleva a múltiples trastornos metabólicos. La obesidad ha sido relacionada recientemente con diversas enfermedades autoinmunes, debido al incremento de adipoquinas expresadas en el tejido adiposo, el aumento de macrófagos residentes, y el cambio de fenotipo de estos. Se atribuye dicha función a la proteína inhibidora de apoptosis secretada por los macrófagos (AIM), la cual promueve la supervivencia de la célula ante estímulos pro-apoptóticos. La AIM se produce en los macrófagos tisulares e inicialmente fue relacionada con la supervivencia de macrófagos contra diversos estímulos que inducen la apoptosis. Bajo condiciones de obesidad, las concentraciones elevadas de AIM inducen lipólisis lo cual promueve la liberación de ácidos grasos saturados desde los adipocitos. Dicho proceso promueve la producción de quimocinas mediante la activación de la vía de receptores tipo Toll 4 (TLR4), obteniendo como resultado un aumento en la infiltración de macrófagos tipo M1 en el tejido adiposo^[36]. La AIM forma complejos inmunes con autoantígenos autoreactivos tipo IgM. La AIM promueve la retención de dichos complejos en las células foliculares dendríticas y la presentación de autoantígenos a los linfocitos B foliculares, lo que conlleva a una producción de autoanticuerpos tipo IgG^[37].

Otro campo de investigación sobre la interrelación entre la obesidad y las enfermedades autoinmunes involucra el alto consumo de algunos nutrientes, particularmente la ingesta de grasas y de sal. En este sentido, estudios recientes sugieren que la dieta Occidental puede inducir disbiosis^[38]. Dichos cambios en la microbiota intestinal induce cambios profundos en la respuesta inmune, incluyendo un desequilibrio Th17/Treg^[39]. Otro posible participante en dicha interrelación es el déficit de vitamina D, el cual es común en los pacientes obesos. La vitamina D regula múltiples procesos, incluyendo diversas respuestas inmunes tales como el aumento de las células Treg y la inhibición de la diferenciación Th1 y Th17. Diversos estudios han descrito la asociación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de enfermedades autoinmunes^[40]. Hasta el momento, ningún estudio epidemiológico ha establecido una estrecha correlación entre la obesidad y un mayor riesgo de desarrollar LES. No obstante, diversos factores medioambientales como la exposición a tóxicos, a fármacos, el tabaquismo y factores hormonales entre otros han sido ampliamente investigados y relacionados con

el LES, por lo que no es de extrañar que la obesidad tenga también un papel en la patogénesis del LES.

Donde sí parece existir evidencia es en la relación que existe entre la obesidad y peores índices de funcionalidad y calidad de vida en pacientes con LES^[41,42].

-Leptina en LES

Se ha relacionado a la leptina con diversos procesos de la patogénesis del LES (Ver Tabla 1). La leptina está involucrada en promover respuestas de tipo Th1 por parte de los linfocitos, lo que podría hacer parte de la fisiopatología del LES, al aumentar los niveles de TNF- α y de interleucinas pro-inflamatorias. Además, la leptina se ha asociado con incremento en la supervivencia de linfocitos T, modulando su apoptosis a través del incremento de expresión de Bcl-2, lo que podría aumentar la proliferación de linfocitos T auto-reactivos^[43]. En modelos murinos de LES, se ha observado que la leptina ejerce efectos pro-inflamatorios, pro-aterogénicos y favorece la proteinuria^[44].

Se ha descrito también, que la vía de señalización JAK-STAT está relacionada con la progresión de la inflamación renal en modelos murinos, por lo que la leptina la cual utiliza esta vía podría ser un posible blanco en el tratamiento de nefritis lúpica^[44]. Los estudios clínicos de la leptina en pacientes con LES han arrojado resultados contradictorios [45]. La leptina ha sido correlacionada con los niveles de insulina, el índice de masa corporal y un mayor índice de actividad de lupus eritematoso sistémico (SLEDAI), apuntando a un posible rol de la leptina en enfermedades cardiovasculares relacionadas al LES [46]. Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con artritis y con afectación del sistema nervioso central en LES tienen concentraciones más bajas de leptina, por lo que la inflamación crónica podría ejercer un efecto reductor en las concentraciones de leptina^[47].

-Adiponectina en LES

Los niveles de adiponectina se han observado incrementados en pacientes con afectación renal en el LES, siendo mayores los niveles en plasma y orina de hombres caucásicos que los de hombres afro-americanos. Además, se ha observado que dichos niveles de adiponectina en plasma son mayores en pacientes con brote renal^[48].

Por otro lado, la disminución de adiponectina se ha correlacionado con un incremento del daño renal en modelos murinos de LES (Ver Tabla 1)^[49]. Dependiendo de la dosis administrada, los hexá-

meros de alto peso molecular de adiponectina inducen la expresión de IL-8 y MCP-1 en células mononucleares de sangre periférica y en células endoteliales de la microvasculatura. Los niveles de dichos hexámeros de adiponectina en plasma y en orina, fueron correlacionados con recaída de nefritis lúpica, lo que podría representar un blanco terapéutico en el tratamiento de dicha enfermedad^[50].

-Resistina en LES

La resistina es una adipoquina cuyos niveles alterados han sido observados en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea (AR), siendo dichos niveles hasta 10 veces más altos en AR que en otras enfermedades autoinmunes^[51]. De igual manera, la caracterización del posible papel de la resistina en LES ha sido estudiado con interés recientemente.

Los niveles de resistina en suero se han correlacionado directamente con mayor inflamación, con las concentraciones del complemento, el índice de masa corporal, la velocidad de sedimentación eritrocitaria, y los niveles de HDL en pacientes con LES (Ver Tabla 1)^[52].

De forma interesante, se ha descrito la posible utilidad de la resistina como biomarcador en la nefritis lúpica. La resistina ya se ha correlacionado directamente con disfunción renal en LES [53]. Recientemente, Hutcheson et al. [54] realizaron un estudio en el cual se evaluaron inicialmente los niveles de resistina en orina de 5 pacientes con nefritis lúpica y tres controles sanos; posteriormente, realizaron estudios de validación en 38 pacientes con nefritis lúpica por medio de la técnica de ELISA. La mayoría de pacientes eran de sexo femenino (84%) y afroamericanos (52%). Los autores reportaron una correlación positiva entre los niveles de resistina y diversos marcadores de disfunción renal, tales como la creatinina sérica, el nitrógeno uréico, y la tasa de proteínas en orina/creatinina. Se necesitan más estudios que repliquen y valoren el papel de la resistina como biomarcador en orina en nefritis lúpica.

Conclusiones

La obesidad es un estado crónico pro-inflamatorio, el cual puede estar involucrado en el desarrollo y empeoramiento del LES, debido a sus múltiples interacciones con el sistema inmunológico. Las adipoquinas son moléculas importantes en la modulación del sistema inmune, en estados normales, y posibles efectores de inflamación crónica en

estados de obesidad, lo que podría relacionarse directamente con las enfermedades autoinmunes, tales como el LES. Las adipoquinas participan en procesos de modulación de la progresión de la aterosclerosis, inducen la infiltración de macrófagos y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. Dicho estado pro-inflamatorio puede favorecer una mayor actividad de la enfermedad. Un control estricto del peso y la posible modulación del sistema de adipoquinas podría representar una nueva diana terapéutica en pacientes con LES.

Referencias

1. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
2. DiSilvestro D, Petrosino J, Aldoory A, Melgar-Bermudez E, Wells A, Ziouzenkova O. Enzymatic intracrine regulation of white adipose tissue. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2014;19(1):39-55.
3. Stanford K, Middelbeek R, Goodyear L. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Beiging and Metabolic Adaptations. *Diabetes.* 2015;64(7):2361-68.
4. Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante A. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
5. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014;222(3):R113-27.
6. Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.
7. Hyvönen M, Spalding K. Maintenance of white adipose tissue in man. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;56:123-32.
8. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA.* 1999;282(22):2131-35.
9. Neels J, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire?. *J Clin Invest.* 2006;116(1):33-35.
10. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):953-64.
11. Gordon S, Martinez FO. Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity.* 2010;32(5):593-604.
12. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):175-84.
13. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.*

- 1994;372(6505):425-32.
14. Green E, Maffei M, Braden V, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res.* 1995;5(1):5-12.
 15. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404(6778):661-71.
 16. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):13-23.
 17. Guo K, McMinn JE, Ludwig T, Yu YH, Yang G, Chen L et al. Disruption of Peripheral Leptin Signaling in Mice Results in Hyperleptinemia without Associated Metabolic Abnormalities. *Endocrinology.* 2007;148(8):3987-97.
 18. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *ProcNatlAcadSci USA.* 1996;93(16):8374-78.
 19. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46.
 20. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombaro S, Novo E et al. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2005;42(6):1339-48.
 21. Scherer P, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746-49.
 22. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T et al. Structure-Function Studies of the Adipocyte-secreted Hormone Acrp30/Adiponectin. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9073-85.
 23. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-69.
 24. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y et al. Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-63.
 25. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Prac Res ClinEndocrinolMetab.* 2005;19(4):525-46.
 26. Gilcampos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5):963-74.
 27. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an Adipocyte-Derived Plasma Protein, Inhibits Endothelial NF- B Signaling Through a cAMP-Dependent Pathway. *Circulation.* 2000;102(11):1296-301.
 28. Takahashi N, Tetsuka T, Uranishi H, Okamoto T. Inhibition of the NF-κB transcriptional activity by protein kinase A. *Eur J Biochem.* 2002;269(18):4559-65.
 29. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
 30. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-Dependent Multimeric Assembly of Resistin Family Hormones. *Science.* 2004;304(5674):1154-58.
 31. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPARγ activators. *BiochemBiophys Res Commun.* 2003;300(2):472-6.
 32. Lee S, Lee HC, Kwon YW, Lee SE, Cho Y, Kim J et al. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes. *Cell Metab.* 2014;19(3):484-97.
 33. Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* 2002;530(1-3):158-62.
 34. Cho Y, Lee SE, Lee HC, Hur J, Lee S, Youn SW et al. Adipokine Resistin Is a Key Player to Modulate Monocytes, Endothelial Cells, and Smooth Muscle Cells, Leading to Progression of Atherosclerosis in Rabbit Carotid Artery. *J Am CollCardiol.* 2011;57(1):99-109.
 35. Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, Vagelli R, De Luca R, Carli L. One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. *ClinExpRheumatol.* 2015;33(3):414-25.
 36. Kurokawa J, Nagano H, Ohara O, Kubota N, Kadowaki T, Arai S et al. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue. *ProcNatlAcadSci USA.* 2011;108(29):12072-77.
 37. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000.
 38. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Kleinewietfeld M. Role of “western diet” in inflammatory autoimmune diseases. *CurrAllergyAsthma Rep.* 2014;14(1):404.
 39. Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients.* 2012;4(11): 1552–3
 40. Yang C-Y, Leung PSC, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):217–26.
 41. Mina R, Klein-Gitelman MS, Nelson S, Eberhard BA, Higgins G, Singer NG, et al. Effects of obesity on health-related quality of life in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(2):191-7.
 42. Rizk A, Gheita TA, Nassef S, Abdallah A. The

- impact of obesity in systemic lupus erythematosus on disease parameters, quality of life, functional capacity and the risk of atherosclerosis.* *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):261-7.
43. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G. *Leptin in autoimmune diseases.* *Metabolism.* 2015;64(1):92-104.
44. Xu W, Zhang M, Zhang Y, Liu S, Pan H, Ye D. *Association between leptin and systemic lupus erythematosus.* *Rheumatol Int.* 2014;34(4):559-63.
45. Barbosa V, Rêgo J, da Silva N. *Possible role of adipokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.* *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):271-87.
46. Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A et al. *Adipokines and Systemic Lupus Erythematosus: Relationship with Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk Factors.* *JRheumatol.* 2009;36(2):295-97.
47. Wisłowska M, Rok M, Stępień K, Kukło-Kowalska A. *Serum leptin in systemic lupus erythematosus.* *Rheumatol Int.* 2008;28(5):467-73.
48. Rovin BH, Song H, Hebert LA, Nadasdy T, Nadasdy G, Birmingham DJ et al. *Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus.* *Kidney Int.* 2005; 68(4):1825-33.
49. Hutcheson J. *Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity.* *Cytokine.* 2015; 75(2):272-79.
50. Song H, Chan J, Rovin BH. *Induction of chemokine expression by adiponectin in vitro is isoform dependent.* *Transl Res.* 2009;154(1):18-26.
51. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. *The role of adipokines in connective tissue diseases.* *Eur J Nutr.* 2012;51(5):513-28.
52. Almhed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H. *Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus.* *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R15.
53. Baker JF, Morales M, Qatanani M, Cucchiara A, Nackos E, Lazar MA et al. *Resistin Levels in Lupus and Associations with Disease-specific Measures, Insulin Resistance, and Coronary Calcification.* *J Rheumatol.* 2011;38(11):2369-75.
54. Hutcheson J, Ye Y, Han J, Arriens C, Saxena R, Li Q et al. *Resistin as a potential marker of renal disease in lupus nephritis.* *ClinExpImmunol.* 2015;179(3):435-43.