



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE REUMATOLOGIA

Artigo original

Leptina e adiponectina no lúpus eritematoso sistêmico: correlações clínicas e laboratoriais



Vitalina de Souza Barbosa^{a,*}, Paulo Luiz Francescantônio^b e Nílzio Antônio da Silva^a

^a Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 19 de janeiro de 2014

Aceito em 26 de agosto de 2014

On-line em 24 de outubro de 2014

Palavras-chave:

Lúpus eritematoso sistêmico

Leptina

Adiponectina

R E S U M O

Objetivo: Avaliar os níveis séricos de leptina e adiponectina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e correlacionar seus níveis com atividade inflamatória, presença de autoanticorpos e manifestações clínicas.

Métodos: Foram avaliadas 52 mulheres com LES e 33 mulheres saudáveis. As pacientes foram divididas em dois grupos, o primeiro com LES ativo e o segundo com LES inativo. Foram consideradas em atividade as paciente com Sledai ≥ 3 . Os níveis séricos de leptina (ng/mL) e adiponectina (ug/mL) foram medidos por ensaio imunoenzimático.

Resultados: Houve diferença significativa nos níveis de leptina entre LES e controle ($20,7 \pm 17,1$ vs. $8,0 \pm 5,0$ ng/mL, $p < 0,001$), mas não houve diferença significativa nos níveis de adiponectina ($87,5 \pm 69,7$ vs. $118,1 \pm 70,6$ ug/mL, $p = 0,053$). Entre LES inativo e ativo, não houve diferença significativa dos níveis de leptina e adiponectina. Houve uma associação significativa entre os baixos níveis de leptina e positividade para anticardiolipina (aCL) ($p = 0,025$) e anticoagulante lúpico (LA) ($p = 0,003$) e uma associação significativa entre níveis elevados de leptina e da presença de manifestação renal ($p < 0,001$). No entanto, não houve associação entre adiponectina com autoanticorpos e características clínicas nas pacientes.

Conclusão: Pacientes com LES apresentaram nível elevado de leptina, com associação ao envolvimento renal. A leptina e a adiponectina não se correlacionaram com a atividade da doença. Baixos níveis de leptina foram associados com a presença de LA e aCL.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the serum levels of leptin and adiponectin in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and correlate their levels with disease activity, presence of autoantibodies and clinical manifestations.

Methods: 52 women with SLE and 33 healthy women were evaluated. The patients were divided into two groups, the first with active SLE and the second with inactive SLE. Patients with

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Leptin

Adiponectin

* Autor para correspondência.

E-mail: vitalina.barbosa@gmail.com (V.S. Barbosa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.014>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

SLEDAI ≥ 3 were considered active. Serum levels of leptin (ng/ml) and adiponectin ($\mu\text{g/ml}$) were measured by enzyme immunoassay.

Results: There was a significant difference in leptin levels between SLE and controls (20.7 ± 17.1 vs. 8.0 ± 5.0 ng/mL, $P < 0.001$), but no significant difference in adiponectin levels (87.5 ± 69.7 vs. 118.1 ± 70.6 pg/ml, $P = 0.053$). No significant difference in levels of leptin and adiponectin was noted between inactive and active SLE groups. There was a significant association between low levels of leptin and positivity for anticardiolipin (aCL) ($P = 0.025$) and lupus anticoagulant (LA) ($p = 0.003$) and a significant association between high levels of leptin and the presence of renal disease ($p < 0.001$). However, there was no association between adiponectin levels with autoantibodies and clinical features in SLE patients.

Conclusion: Patients with SLE had elevated leptin levels, with association with renal involvement. Leptin and adiponectin were not correlated with disease activity. Low levels of leptin have been associated with the presence of LA and aCL.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Nos últimos anos, uma importante via de ligação entre o metabolismo e o sistema imune tem sido descrita após a verificação de um estado inflamatório na obesidade.¹ O tecido adiposo é um órgão que desempenha funções neuroendócrinas e imunológicas e produz várias citocinas que incluem IL-6 e TNF- α , leptina, adiponectina e resistina conhecidas como adipocinas. Essas citocinas participam de uma grande variedade de processos fisiológicos, como a ingestão de alimentos, a sensibilidade à insulina, a aterosclerose, a imunidade e a inflamação.² Elas representam um novo grupo de proteínas liberadas pelos adipócitos, que atuam modulando o sistema imunológico.³ Estudos mostram suas participações nas doenças reumáticas e inflamatórias.⁴⁻⁷

A leptina atua no sistema imune como uma citocina pró-inflamatória. Em modelos animais, sua deficiência está associada a um aumento da susceptibilidade à infecção e a redução da inflamação.⁸ Ela promove a proliferação e ativação dos linfócitos T e induz a produção de citocinas Th1.^{1,9,10} Alguns estudos têm relatado o aumento dos níveis de leptina no LES.¹¹⁻¹³

Adiponectina tem uma ação anti-inflamatória.¹⁴ Ela inibe a proliferação e ativação de linfócitos T, bem como a linfopoiese e os linfócitos B.¹⁵ Níveis elevados de adiponectina foram encontrados em pacientes com LES^{12,16,17} embora haja controvérsias.

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis de leptina e adiponectina em pacientes com LES e sua possível correlação com a atividade da doença, presença de autoanticorpos e manifestações clínicas.

Pacientes e métodos

Foram avaliadas 52 pacientes do sexo feminino, que preenchiam os critérios de classificação para LES do Colégio Americano de Reumatologia (ACR – American College of Rheumatology),¹⁸ internadas e/ou em acompanhamento ambulatorial no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (HC/FM/UFG).

As pacientes foram divididas em dois subgrupos: um subgrupo com LES ativo ($n = 21$) e outro com doença inativa ($n = 31$). Como grupo controle, foram avaliadas 33 mulheres saudáveis pareadas por idade. Os critérios de exclusão foram: pacientes com menos de 18 anos, gravidez, história de infarto do miocárdio ou diabetes, hepatopatia, insuficiência renal, prednisona > 20 mg/d e índice de massa corporal superior a 30 kg/m^2 .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UFG e todas as participantes que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A avaliação das pacientes incluiu dados demográficos, idade de início da doença, duração da doença, manifestações clínicas e exame físico. Cada paciente também foi avaliada com o perfil lipídico, glicemia de jejum, provas de atividade inflamatória no momento da avaliação. Foram considerados os autoanticorpos encontrados no prontuário e para aquelas pacientes em que os autoanticorpos não foram encontrados, foram solicitados no momento da inclusão.

Para o perfil de autoanticorpos, usou-se o FAN e o anti-DNA executados no laboratório de Imunorreumatologia do HC/FM/UFG. O FAN foi feito pela técnica de imunofluorescência indireta em células HEP-2 (Hemagen Diagnostics, Inc.) e o anti-DNA pela imunofluorescência indireta em *Criethidia lucillae*. A pesquisa dos anticorpos para antígeno nuclear extraível (ENA), anti-Ro, anti-La, anti-Sm e anti-RNP, bem como anticardiolipina, foi executada no laboratório geral do HC/FM/UFG pela técnica de Elisa (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay).

A atividade da doença foi avaliada no momento da inclusão no estudo, com o uso do Sledai (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).¹⁹ Foram consideradas em atividade as pacientes com Sledai ≥ 3 . Nas pacientes em atividade foram considerados apenas o anti-DNA e a dosagem de complementos (C3 e C4) trazidos no momento da inclusão.

Para a determinação da leptina usou-se a técnica de Elisa, em um ensaio típico de captura em duas etapas ou “sanduíche”, de acordo com as instruções do fabricante (DBC Diagnóstico Biochem, Canadá). A sensibilidade do ensaio foi de 100 ng/mL . A dosagem de adiponectina também foi feita pela técnica de Elisa, em sanduíche quantitativo, de acordo com o protocolo do fabricante (MBL International Corporation, Woburn, MA, EUA), e a sensibilidade do ensaio foi de 100 pg/mL e uma recuperação média de 90%-105% da adiponectina.

Tabela 1 – Dados demográficos, clínicos e laboratoriais das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Variáveis	LES (n = 52)	Controle (n = 33)	p
Idade, anos ^a	33,4 (± 9,4)	32,5 (± 10,5)	0,670
Duração da doença, anos ^b	7,5		
IMC, kg/m ² ^a	23,8 (±3,5)	21,8 (± 2,5)	0,008
Glicemia, mg/dL ^a	76,2 (±9,9)	84,2 (± 8,5)	<0,001
Colesterol total, mg/dL ^a	178,1 (±41,7)	172,8 (± 43,7)	0,575
HDL, mg/dL ^a	50,6 (±15,9)	62,3 (± 19,2)	0,003
LDL, mg/dL ^a	98,2 (±26,4)	87,0 (± 35,6)	0,102
Triglicérides, mg/dL ^a	140,3 (±94,0)	93,1 (± 43,4)	0,008

LES, lúpus eritematoso sistêmico; IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

^a Dados apresentados como média (± desvio padrão).

^b Dados apresentados como média.

Análise estatística

As análises estatísticas foram feitas com o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL) para Windows, versão 18. Foi usado o teste t de Student para amostras independentes e variâncias equivalentes foram definidas pelo teste F de Levene. A verificação da normalidade de distribuição foi feita pelo teste de Kolmogorov e Smirnov. O teste de Mann-Whitney foi usado para as variáveis quantitativas que não apresentaram distribuição normal. As correlações foram calculadas pela correlação de Pearson. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (medida de associação). Para todas as avaliações estatísticas, $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Não houve diferença estatística entre a média de idade das pacientes lúpicas e os controles (33,4 ± 9,4 anos vs. 32,5 ± 10,5 anos, $p = 0,670$). O índice de massa corporal foi maior nas pacientes lúpicas em relação aos controles (23,8 ± 3,5 kg/m² vs. 21,8 ± 2,5 kg/m², $p = 0,008$). A avaliação metabólica entre os grupos não mostrou diferença na dosagem de colesterol total e LDL, porém houve diferença nos níveis de glicemia, HDL e triglicérides (tabela 1).

A tabela 2 apresenta as características das pacientes lúpicas com atividade de doença (n = 21). A média de idade no grupo das pacientes lúpicas em atividade foi semelhante ao grupo das pacientes com LES inativo (33,4 ± 9,9 anos vs. 33,6 ± 9,1 anos, $p = 0,861$). O IMC não mostrou diferença entre as pacientes com LES em atividade e as pacientes com doença inativa (24,0 ± 3,6 kg/m² vs. 23,7 ± 3,5 kg/m², $p = 0,760$). As pacientes com LES inativo e as pacientes em atividade não apresentaram diferença significativa no tempo de duração de doença (9 ± 6,4 anos vs. 6 ± 6,6 anos, $p = 0,110$). O tempo médio de atividade de doença foi de 5,6 meses. Com relação aos autoanticorpos (FAN, anti-ENA, anti-DNA, LA e aCL), não houve diferença estatística entre os grupos.

Os níveis de adiponectina foram menores no LES, entretanto não houve diferença significativa quando comparados com o controle (87,5 ± 69,7 vs. 118,1 ± 70,6 mcg/mL, $p = 0,053$). Também não houve diferença significativa entre as paciente

com LES ativo e inativo (88,8 ± 74,4 vs. 85,5 ± 95,9 mcg/mL, $p = 0,866$).

Os níveis de leptina nas pacientes lúpicas e nos controles são mostrados nas figuras 1 e 2. Os níveis de leptina foram significativamente maiores nas pacientes lúpicas quando comparadas aos controles (20,7 ± 17,1 vs. 8,0 ± 5,0 ng/mL, $p < 0,001$). Não houve diferença significativa dos níveis de leptina entre as pacientes com LES ativo e LES inativo (21,1 ± 19,8 vs. 20,4 ± 15,3 ng/mL, $p = 0,874$).

A correlação dos níveis de leptina com o perfil lipídico, a glicemia e o IMC mostraram uma associação positiva, entre os níveis de leptina e o HDL ($r = 0,34$; $p = 0,014$) e entre os níveis de leptina e o IMC ($r = 0,34$; $p = 0,014$), apenas nas pacientes lúpicas. Os níveis de adiponectina não se correlacionaram às variáveis estudadas nas pacientes lúpicas.

Não houve correlação significativa da leptina com VHS ($r = -0,062$; $p = 0,666$) ou Sledai ($r = -0,053$; $p = 0,710$), e também não houve correlação da adiponectina com essas variáveis (VHS, $r = 0,047$; $p = 0,743$ e Sledai, $r = 0,169$; $p = 0,230$).

Tabela 2 – Características das pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (n = 52), de acordo com a atividade da doença

	LES ativo (n = 21)	LES inativo (n = 31)	p
Idade, anos [*]	33,4 (±9,9)	33,6 (±9,1)	0,861 ^a
IMC, kg/m ² [*]	23,7 (±3,5)	24,0 (±3,6)	0,760 ^a
Duração da doença, anos [*]	6,0 (±6,6)	9,0 (±6,4)	0,110 ^a
VHS, mm/L ² h ⁻¹	64,7 (±35,4)	31,8 (±21,6)	<0,001 ^a
FAN positivo, %	90,5%	93,5%	0,170 ^b
Anti ENA, %	85,7%	61,3%	0,056 ^b
Anti DNA, %	52,4%	35,5%	0,223 ^b
LA, %	19%	9,7%	0,331 ^b
aCL, %	14,3%	9,7%	0,610 ^b
Sledai ^c	7,42 (±3,9)	0,20 (±0,8)	<0,001 ^c

LES, lúpus eritematoso sistêmico; IMC, índice de massa corporal; VHS, velocidade de hemossedimentação; FAN, Fator antinuclear; Anti ENA, anticorpo anti-antígenos nucleares extraíveis; LA, anti-coagulante lúptico; aCL, anticardiolipina; Sledai, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

* Dados apresentados como média (± desvio padrão).

^a Teste t.

^b Teste qui-quadrado.

^c Mann-Whitney.

Tabela 3 – Associação dos níveis de adiponectina com a presença de autoanticorpos e com as manifestações clínicas em 52 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Variáveis (n)	Apresentação (n)	Adiponectina		p
		Normal (< 11 ug/mL)	Alto (≥ 11 ug/mL)	
FAN (52)	Positivo (47)	13	34	0,136
	Negativo (5)	3	2	
Anti Ro (49)	Positivo (22)	5	17	0,280
	Negativo (27)	10	17	
Anti La (49)	Positivo (7)	1	6	0,310
	Negativo (42)	14	28	
Anti Sm (49)	Positivo (20)	7	13	0,580
	Negativo (29)	8	21	
Anti RNP (50)	Positivo (25)	6	19	0,355
	Negativo (25)	9	16	
Anti DNA (45)	Positivo (22)	6	16	0,815
	Negativo (23)	7	16	
aCL (37)	Positivo (6)	2	4	0,959
	Negativo (31)	10	21	
LA (41)	Positivo (6)	2	4	0,926
	Negativo (35)	11	24	
Manifestação clínica (21)	Renal (15)	5	10	0,472
	SNC (2)	0	2	
	Cut/art (4)	2	2	

FAN, fator antinuclear; anti Ro, anti-tigênio A; Anti La, anti-tigênio B; Anti Sm, anti-Smith; Anti-RNA, anti ácido ribonucleico; Anti-DNA, anti ácido desoxirribonucleico; aCL, Anticardiolipina; LA, anticoagulante lúpico. SNC, sistema nervoso central; Cut/art = cutâneo e articular. Teste qui-quadrado de Pearson.

Não se observou associação da adiponectina com os autoanticorpos e as características clínicas das pacientes lúpicas (tabela 3). Entretanto observou-se uma associação significativa entre níveis baixos de leptina e a positividade para a aCL e o LA, bem como uma associação significativa entre os níveis elevados de leptina e a presença de manifestação renal (tabela 4).

Discussão

A leptina é uma citocina pró-inflamatória, que parece contribuir para a inflamação sistêmica das doenças reumáticas autoimunes, entre elas o LES.^{4,5}

Tabela 4 – Associação dos níveis de leptina com a presença de autoanticorpos e com as manifestações clínicas em 52 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Variáveis (n)	Apresentação (n)	Leptina			p
		Baixa (< 3,7 ng/mL)	Normal (3,7-11,1 ng/mL)	Elevado (> 11,1 ng/mL)	
FAN (52)	Positivo (47)	11	8	28	0,200
	Negativo (5)	0	0	5	
Anti Ro (49)	Positivo (22)	5	1	16	0,210
	Negativo (27)	4	6	17	
Anti La (49)	Positivo (7)	1	1	5	0,830
	Negativo (42)	8	7	27	
Anti Sm (49)	Positivo (20)	5	3	12	0,394
	Negativo (29)	3	5	21	
Anti RNP (50)	Positivo (25)	6	3	16	0,465
	Negativo (25)	3	5	17	
Anti DNA (45)	Positivo (22)	5	6	11	0,120
	Negativo (23)	3	2	18	
aCL (37)	Positivo (6)	4	0	2	0,025
	Negativo (31)	5	8	18	
LA (41)	Positivo (6)	4	2	0	0,003
	Negativo (35)	5	5	25	
Manifestação clínica (21)	Renal (15)	4	0	11	< 0,001
	SNC (2)	0	2	0	
	Cut/art (4)	3	0	1	

FAN, fator antinuclear; anti Ro, anti-tigênio A; Anti La, anti-tigênio B; Anti Sm, anti-Smith; Anti-RNA, anti ácido ribonucleico; Anti DNA, anti ácido desoxirribonucleico; aCL, Anticardiolipina; LA, anticoagulante lúpico; SNC, sistema nervoso central; Cut/art, cutâneo e articular. Teste qui-quadrado de Pearson.

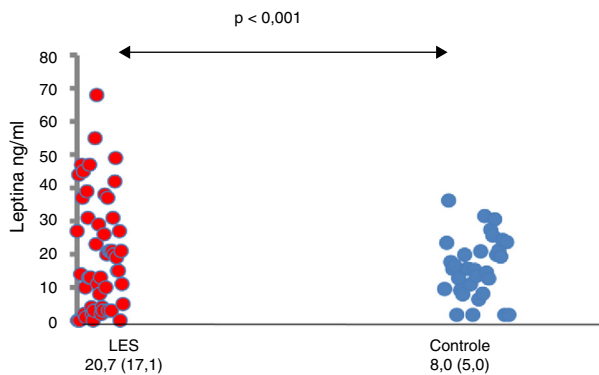


Figura 1 – Níveis séricos de leptina (DP) em pacientes com LES e controles.

No presente estudo, os níveis de leptina foram significativamente mais elevados quando comparados com o grupo controle, o que também foi observado em vários estudos.^{11-13,20-23}

No entanto, Wislowska et al.²⁴ não encontraram diferença na leptina sérica entre pacientes com LES e controles, enquanto De Sanctis et al.²⁵ observaram um nível de leptina significativamente menor em pacientes com LES.

Neste estudo, não houve diferença significativa nos níveis de adiponectina entre pacientes e controles, embora houvesse uma tendência para níveis mais baixos de adiponectina nas pacientes com LES, o que foi semelhante aos resultados encontrados por Vadacca et al.^{21,22} e McMahon et al.²³

Resultados diferentes foram encontrados por Sada et al.,¹² Chung et al.²⁰ e De Sanctis et al.,²⁵ que observaram um aumento significativo nos níveis de adiponectina em pacientes com LES. Como a adiponectina tem um papel anti-inflamatório, antiaterogênico e antidiabético,¹⁴ os estudos que encontraram um nível maior de adiponectina procuraram justificá-la como um efeito compensatório.^{20,26}

Uma possível explicação, para diferentes atividades da adiponectina, é que a de baixo peso molecular tem uma atividade anti-inflamatória, enquanto que a de alto peso molecular tem

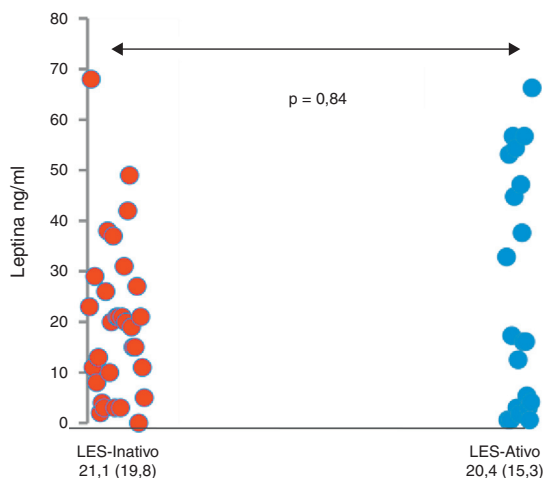


Figura 2 – Níveis séricos de leptina (DP) em pacientes lúpicas inativas e ativas.

ação pró-inflamatória, sendo essa última a mais comumente encontrada no plasma.^{14,27}

No presente estudo, houve uma associação positiva entre a leptina e o IMC nas pacientes com LES, mas não no grupo controle. O mesmo foi observado por Chung et al.²⁰ Nós observamos uma associação dos níveis de leptina com HDL-colesterol, mas não com o LDL-colesterol e o triglicérides, como encontrado por Chung et al.²⁰

Em relação à adiponectina, não houve correlação com nenhuma das variáveis estudadas, embora Chung et al.²⁰ tenham encontrado uma associação negativa da adiponectina com o IMC e uma associação positiva com a HDL-colesterol.

Neste estudo, não houve diferença estatística entre os níveis de leptina e adiponectina com a atividade da doença, assim como não foi observada associação entre leptina e adiponectina com Sledai e VHS. A falta de relação entre a atividade da doença e a leptina também foi observada em outros estudos.^{11,20,24,25,28}

Entretanto, nos estudos de Vadacca et al.,^{21,22} os autores observaram uma correlação dos níveis de leptina e os índices de atividade (Sledai e Eclam) no LES, mas nenhuma correlação desses índices com adiponectina. Embora os níveis de leptina sejam maiores em pacientes com LES, não parecem estar associados com a atividade da doença e, portanto, não seriam um marcador de atividade da doença.

A maioria dos estudos^{11-13,20,23-25} inclui pacientes com baixa atividade da doença, pois aqueles com alta atividade geralmente estão usando doses elevadas de corticosteroides e são excluídos. A relação da leptina em pacientes com atividade da doença (LES) pode ser mais bem esclarecida por estudos que incluam pacientes com Sledai alto e sem tratamento prévio.

Neste estudo, não houve associação entre o FAN e os auto-anticorpos, anti-ENA e anti-DNA, com os níveis de leptina e adiponectina, mas houve uma associação entre baixos níveis de leptina e a presença de LA e aCL. Nenhuma das pacientes incluídas no estudo apresentava síndrome do anticorpo antifosfolípide. Não encontramos em nosso levantamento bibliográfico estudos que apresentassem correlação entre a presença de anticorpos antifosfolípide e leptina em pacientes LES. Apenas Garcia-Gonzalez et al.¹¹ avaliaram a presença do anti-DNA e os níveis de leptina e não encontraram correlação.

Neste estudo, os níveis de adiponectina não se correlacionaram com nenhuma manifestação clínica, mas altos níveis de leptina se correlacionaram com o envolvimento renal. Wislowska et al.²⁴ mostraram um menor nível de leptina nas pacientes com artrite e envolvimento do SNC do que naquelas sem essas manifestações. Entretanto, Kim et al.¹³ não encontraram correlação entre os níveis de leptina com as manifestações clínicas. Também não foram encontrados estudos que correlacionassem o acometimento renal e os níveis de leptina.

Wang et al.²⁹ demonstraram que a via de sinalização de Jak/STAT desempenha um papel importante na progressão da nefrite em camundongos. Sendo essa via de sinalização ativada pela leptina, talvez poderia ser a explicação da correlação das manifestações renais e a leptina.

Nenhum dos pacientes neste estudo mostrou função renal alterada, embora na literatura fossem descritos níveis mais altos de leptina em indivíduos com doença renal crônica.³⁰ O presente estudo não avaliou o nível urinário de leptina e

mais estudos são necessários para determinar se o alto nível de leptina pode ser um marcador de atividade renal.

Atualmente, os avanços nas pesquisas relacionadas ao LES revelam que as adipocinas podem representar um grupo importante para a descoberta de citocinas que ajudem a compreender a fisiopatogenia dessa doença e que também possam servir como um marcador sorológico e auxiliar na identificação de pacientes com risco de desenvolver formas graves ou ser um preditor de atividade.

Conclusão

Os níveis de leptina são maiores em pacientes com LES e houve uma tendência para níveis menores de adiponectina. Níveis elevados de leptina parecem não refletir a atividade da doença. O envolvimento renal foi a única manifestação clínica que mostrou associação com nível aumentado de leptina e houve uma associação inversa do nível de leptina com a presença do anticoagulante lúpico e a anticardiolipina. O papel da leptina no LES precisa ser mais bem esclarecido e são necessários estudos que incluam maior número de pacientes, diferentes fases da doença e apresentações clínicas distintas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911-9, quiz 20.
- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):772-83.
- Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr.* 2012;51(5):513-28.
- Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):528-36.
- Scotece M, Conde J, Gomez R, Lopez V, Lago F, Gomez-Reino JJ, et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *Scientific World Journal.* 2011;11:1932-47.
- Lago F, Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Cardiometabolic comorbidities and rheumatic diseases: focus on the role of fat mass and adipokines. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(8):1083-90.
- Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol.* 2007;4(1):1-13.
- La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(5):371-9.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005;174(6):3137-42.
- Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Munoz EG, Salazar-Paramo M, Gonzalez-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2002;22(4):138-41.
- Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
- Kim HA, Choi GS, Jeon JY, Yoon JM, Sung JM, Suh CH. Leptin and ghrelin in Korean systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(2):170-4.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines – Novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(4):505-28.
- Yokota T, Meka CS, Kouro T, Medina KL, Igarashi H, Takahashi M, et al. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *J Immunol.* 2003;171(10):5091-9.
- 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.
- Reynolds HR, Buyon J, Kim M, Rivera TL, Izmirly P, Tunick P, et al. Association of plasma soluble E-selectin and adiponectin with carotid plaque in patients with systemic lupus erythematosus. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):569-74.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
- Uribe AG, Vila LM, McGwin G Jr, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Sledai), and a modified Sledai-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1934-40.
- Chung CP, Long AG, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P, et al. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. *Lupus.* 2009;18(9):799-806.
- 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. *J Rheumatol.* 2009;36(2):295-7.
- Vadacca M, Zardi EM, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Arcarese L, et al. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Intern Emerg Med.* 2011;30.
- McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, Grossman J, FitzGerald J, Ragavendra N, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1619-24.
- Wisłowska M, Rok M, Stepień K, Kukło-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008;28(5):467-73.
- De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, Garmendia JV, Rivas L. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2009;42(4):272-4.
- Toussiot 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.
- Song H, Chan J, Rovin BH. Induction of chemokine expression by adiponectin in vitro is isoform dependent. *Transl Res.* 2009;154(1):18-26.
- Al M, Ng L, Tyrrell P, Bargman J, Bradley T, Silverman E. Adipokines as novel biomarkers in paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(5):497-501.
- Wang S, Yang N, Zhang L, Huang B, Tan H, Liang Y, et al. Jak/STAT signaling is involved in the inflammatory infiltration of the kidneys in MRL/lpr mice. *Lupus.* 2010;19(10):1171-80.
- Shankar A, Syamala S, Xiao J, Muntner P. Relationship between plasma leptin level and chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2012, 2012:269532.