

# *Possível papel das adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide*

Vitalina de Souza Barbosa<sup>1</sup>, Jozelia Rêgo<sup>2</sup>, Nílzio Antônio da Silva<sup>3</sup>

## RESUMO

Nos últimos anos têm sido descritos mediadores sintetizados no tecido adiposo, chamados adipocinas. Eles apresentam ação hormonal, regulando o apetite e o metabolismo da glicose, mas também atuam como citocinas, com efeitos sobre o sistema imune, incluindo efeitos na autoimunidade. As adipocinas mais importantes são: leptina, adiponectina, visfatina e resistina. Algumas delas vêm sendo estudadas nas doenças autoimunes reumáticas, particularmente no lúpus eritematoso sistêmico (LES) e na artrite reumatoide (AR). Estudos mostram níveis elevados de leptina e de adiponectina no LES, porém a correlação com a atividade da doença ainda é discutida. Na AR, os estudos também mostram aumento dos níveis de leptina e de adiponectina, observando-se correlação com a atividade da doença e a erosão articular; os resultados, porém, são conflitantes. Esta revisão descreve os papéis da leptina e da adiponectina no sistema imune e suas atuações no LES e na AR.

**Palavras-chave:** adipocinas, leptina, adiponectina, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

O sistema imune requer um balanço energético adequado para suas funções fisiológicas. Nos últimos anos, uma importante via de ligação tem sido identificada entre esse sistema e o metabolismo,<sup>1</sup> com a verificação da existência de obesidade predispondo o indivíduo ao desenvolvimento de vários distúrbios, tais como aterosclerose, *diabetes mellitus* e algumas doenças imunomediadas.

O tecido adiposo não é um tecido inerte, e vem sendo considerado um órgão com funções neuroendócrinas e imune. Esse tecido produz vários mediadores, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 1 (IL-1), a quimiocina ligante 2 (CCL2), o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e as frações do complemento, todos participantes da resposta imune inata como mediadores pró-inflamatórios.<sup>1</sup>

Embora os macrófagos no tecido adiposo sejam a principal fonte de TNF, os adipócitos contribuem com quase 1/3 da concentração de IL-6 na circulação dos pacientes obesos, e a CCL2, produzida pelos adipócitos, é um fator importante na infiltração

de macrófagos nesse tecido. A presença dos macrófagos ativos, juntamente com os adipócitos e outras células do tecido imune, pode perpetuar um círculo vicioso, com recrutamento de mais macrófagos e produção de mais citocinas pró-inflamatórias.<sup>1</sup> Todas essas citocinas estão também implicadas nas doenças autoimunes.

A inter-relação entre o tecido adiposo e o sistema imune está cada vez mais evidente. Recentemente, demonstrou-se que o receptor NLRP3 inflamassoma, presente nas células imunes inatas, detecta sinais de perigo associados à obesidade e leva à ativação da caspase-1 e à produção de interleucina 1b e interleucina 18, contribuindo para a inflamação crônica induzida pela obesidade.<sup>2</sup>

Atualmente, o tecido adiposo branco é considerado o maior órgão endócrino, secretor de uma variedade de mediadores denominados adipocinas (adipocitocinas). Os mais importantes são a leptina, a adiponectina, a visfatina e a resistina, que atuam como hormônios na homeostasia da glicose e na regulação do apetite e como citocinas, promovendo a ligação da obesidade e a resistência à insulina com o sistema imune e o processo inflamatório.<sup>1,3,4</sup> Algumas adipocinas, como a leptina, atuam de

Recebido em 31/03/2011. Aprovado, após revisão, em 14/12/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – FM/UFG.

1. Professora-Assistente do Serviço de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – FM/UFG; Doutoranda em Ciências da Saúde, FM/UFG

2. Professora Adjunta de Reumatologia, FM/UFG

3. Professor Titular de Reumatologia do Departamento de Clínica Médica, FM/UFG

Correspondência para: Vitalina de Souza Barbosa. Instituto Médico Cora Coralina. Rua 1124, nº 469 – Setor Marista. CEP: 74175-080. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: vitalina.barbosa@gmail.com

forma semelhante às citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a IL-1.<sup>5</sup> Outras, como a adiponectina, atuam com efeitos antidiabético, antiaterogênico e anti-inflamatório.<sup>1,4,6</sup>

Com a compreensão da natureza e do mecanismo de ação das adipocinas, torna-se claro que o tecido adiposo não é apenas um órgão endócrino, mas também um órgão imune. A leptina e a adiponectina são as adipocinas produzidas mais abundantemente nos adipócitos, estudadas em doenças autoimunes reumáticas como a artrite reumatoide (AR),<sup>7,8</sup> a doença de Behçet<sup>9</sup> e o lúpus eritematoso sistêmico (LES).<sup>10</sup> Assim, o conhecimento da participação desses mediadores nos mecanismos patogênicos das doenças reumáticas autoimunes pode contribuir para melhor compreensão desse grupo de doenças.

Torna-se oportuna uma revisão das atuações da leptina e da adiponectina no sistema imune e seus possíveis papéis no LES e na AR.

## LEPTINA E O SISTEMA IMUNE

A leptina (do grego *leptos* = magro) foi a primeira adipocina identificada. Ela é uma proteína (16kDa) de 167 aminoácidos codificada pelo gene *obese* (*ob*) no cromossomo 7q31.3,<sup>11</sup> com estrutura tridimensional semelhante à citocina da família da IL-6. Atua por meio de receptores OBR,<sup>12,13</sup> membros da superfamília de receptores das citocinas classe 1, codificados pelo gene *diabetes*, expressos em diferentes tecidos, como o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular, e as células do sistema imune, como os monócitos, as células *natural killer* (NK)<sup>14</sup> e os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>. Sua concentração sérica é medida em ng/mL, e seus níveis correlacionam-se com a massa corporal.

A leptina atua no controle do apetite no eixo intestino-SNC, promovendo saciedade por ação em receptores no hipotálamo.<sup>15</sup> Os camundongos com mutação no gene *ob* (camundongo *ob/ob*)<sup>16</sup> ou com deficiência do receptor para leptina (camundongo *db/db*) desenvolvem obesidade grave por falta dessa sinalização. Outras anormalidades secundárias também são observadas na reprodução,<sup>17</sup> na hematopoiese,<sup>18</sup> na angiogênese,<sup>19</sup> na secreção de insulina,<sup>20</sup> no metabolismo ósseo,<sup>21</sup> nos metabolismos lipídicos e da glicose<sup>20</sup> e no sistema imune inato e adaptativo.<sup>5,22,23</sup> Trata-se, portanto, de uma molécula pleiomórfica com várias ações biológicas.

Essa citocina possui atividade pró-inflamatória, atuando como proteína de fase aguda<sup>5</sup> de modo semelhante à IL-1 e ao TNF- $\alpha$ . Nos monócitos e nos macrófagos, ela aumenta a função fagocítica e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a interleucina 12 (IL-12),<sup>24</sup> e estimula a proliferação e a ativação dos monócitos. Nos neutrófilos, aumenta a expressão de CD11b, bem como a quimiotaxia e a explosão oxidativa,<sup>25</sup> e está envolvida no desenvolvimento, na diferenciação, na proliferação, na ativação e na citotoxicidade das células NK.<sup>26</sup>

A leptina está aumentada durante a infecção aguda, o que sugere seu papel na resposta imune inata.<sup>5,27</sup> A deficiência humana congênita é rara e está associada a maior incidência de morte por infecções durante a adolescência.<sup>28</sup> Está associada também a uma diminuição do linfócito T CD4<sup>+</sup> circulante e suas citocinas.<sup>29</sup> Essas alterações podem ser revertidas com a administração de leptina recombinante, concluindo-se por um efeito protetor contra a infecção. Porém, o obeso tem maior incidência de infecções, apesar do nível aumentado de leptina, o que poderia indicar um estado de resistência em tais indivíduos.

A presença de receptores OBR nos linfócitos T e B indica o possível papel da leptina na ativação do sistema imune adaptativo.<sup>23</sup> A principal ação parece ocorrer na regulação do linfócito T CD4<sup>+</sup>,<sup>22,29</sup> promovendo diferenciação do linfócito T auxiliar 1 (Th1). Em cultura de linfócitos, observou-se que a leptina induz a proliferação do linfócito T CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> e inibe a proliferação do linfócito T CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> (células de memória). A leptina aumenta a produção de citocinas Th1, como a interleucina 2 (IL-2) e o interferon gama (IFN- $\gamma$ ), e suprime a produção de citocinas do linfócito T auxiliar 2 (Th2), como a interleucina 4 (IL-4);<sup>30</sup> protege o linfócito T da apoptose induzida pelo corticosteroide<sup>31</sup> e aumenta a expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1) e a *very late antigen 2* (VLA2), o que pode contribuir para a ativação e a migração das células imunes para o sítio da inflamação.<sup>5</sup>

Em humanos, o aumento da leptina está associado a várias condições inflamatórias crônicas, como hepatite não alcoólica,<sup>32</sup> inflamação pulmonar crônica,<sup>33,34</sup> doença inflamatória intestinal,<sup>35</sup> nefrite,<sup>36</sup> doença de Behçet,<sup>9,37</sup> doença de Graves,<sup>38</sup> *diabetes mellitus* tipo 1,<sup>39</sup> AR<sup>7,8,40</sup> e LES.<sup>10,41</sup>

Camundongos com deficiência de leptina têm uma grave atrofia do timo, sugerindo a importância da proteína na timopoiese e na resposta imune adaptativa.<sup>16,22,42</sup> A administração exógena de leptina previne a imunossupressão<sup>22</sup> e a atrofia do timo e aumenta sua celularidade.<sup>42</sup> Esses camundongos também apresentam resistência às doenças autoimunes do tipo encefalomielite autoimune experimental,<sup>43-45</sup> *diabetes mellitus* tipo 1,<sup>46</sup> colite experimental,<sup>47</sup> artrite induzida por antígeno<sup>48</sup> e glomerulonefrite experimental.<sup>49</sup> A administração de leptina estabelece a suscetibilidade à autoimunidade.

Outro indicador do envolvimento da leptina na autoimunidade é a concentração sérica duas a três vezes mais elevada em mulheres que em homens,<sup>50,51</sup> bem como a potencialização de encefalomielite experimental em camundongos fêmeas.<sup>45</sup> A leptina é um dos hormônios que favorece a maior predisposição das mulheres ao desenvolvimento de doenças autoimunes.

## ADIPONECTINA E O SISTEMA IMUNE

A adiponectina é uma proteína monomérica globular com 244 aminoácidos que formam um trímero (30 kDa), o qual se polimeriza e forma um grande polímero complexo variando de 180 kDa a 400–600 kDa.<sup>1,6,52</sup> Possui estrutura semelhante aos colágenos VIII e X e à fração do complemento C1q, é sintetizada principalmente pelos adipócitos, mas também é produzida nos músculos esqueléticos, nos miócitos cardíacos e nas células endoteliais.<sup>1</sup> O gene da adiponectina humana localiza-se no cromossomo 3q27. Possui três receptores: AdipoR1, AdipoR2<sup>53</sup> e T-caderina,<sup>54</sup> dos quais o primeiro é expresso mais abundantemente no músculo esquelético, o segundo no fígado, e o terceiro no coração e nas artérias. No soro, a adiponectina pode ser encontrada como polímeros ou como fragmentos proteolíticos.<sup>6</sup> Sua concentração sérica humana está entre 5–10 mg/mL.<sup>4</sup>

A adiponectina está diminuída no sangue em casos de obesidade visceral e naqueles com resistência à insulina, bem como na esteatose hepática não alcoólica e no *diabetes mellitus* tipo 2.<sup>55</sup> Animais obesos tratados com adiponectina diminuem a hiperglicemia e o nível de lipemia e melhoram a sensibilidade à insulina.<sup>56</sup> Portanto, admite-se uma atividade de proteção contra a resistência à insulina e um efeito antidiabético.

Enquanto a leptina tem atividade pró-inflamatória, a adiponectina parece apresentar atividade anti-inflamatória,<sup>4,6</sup> com efeito sobre as células endoteliais pela inibição da expressão das moléculas de adesão induzidas pelo TNF.<sup>57</sup>

No sistema imune inato, a adiponectina suprime o aumento da atividade citotóxica das células NK pela IL-2 e também a

produção de IFN- $\gamma$ .<sup>58</sup> Ela exerce efeito anti-inflamatório por reduzir a produção e a atividade do TNF- $\alpha$  e da IL-6, e também por induzir a produção de mediadores anti-inflamatórios como a interleucina 10 (IL-10) e o antagonista do receptor da interleucina 1 (IL-1 RA).<sup>59</sup> Inibe, ainda, a proliferação e a atividade fagocítica dos monócitos, e reduz a capacidade fagocítica do macrófago.<sup>59</sup> Entretanto, promove a fagocitose das células apoptóticas pelos macrófagos, cujo acúmulo é capaz de desencadear inflamação ou disfunção do sistema imune.<sup>60</sup>

Embora a adiponectina atue de forma contrária à leptina, inibindo a ativação e a proliferação dos linfócitos T e a linfopoiese do B,<sup>61</sup> seu efeito na produção das citocinas parece depender da isoforma,<sup>62</sup> do tipo e da ativação da célula-alvo, bem como da presença de citocinas pró-inflamatórias que possam modificar sua expressão.<sup>1</sup>

## ADIPOCINAS E AS DOENÇAS AUTOIMUNES REUMÁTICAS

Nos últimos anos houve esforços para esclarecer o papel das adipocinas, principalmente da leptina e da adiponectina, nas doenças autoimunes, particularmente nas doenças reumáticas como AR<sup>63–67</sup> e LES.<sup>68</sup>

### Adipocinas e lúpus eritematoso sistêmico

As adipocinas estão aumentadas no LES,<sup>10,68–71</sup> porém a maioria dos artigos não mostra correlação das mesmas com a atividade da doença (Tabela 1).

**Tabela 1**

Dosagem de adipocinas no lúpus eritematoso sistêmico

Autor e ano	Tipo de estudo	Pacientes	Controles	*Dosagem de leptina	*Dosagem de adiponectina	Atividade da doença	Observações
Garcia-Gonzalez et al., 2002 <sup>10</sup>	Transversal	41	23	Aumentada (sérica)	Não realizada	Não houve correlação	
Sada et al., 2006 <sup>69</sup>	Transversal	37	80	Aumentada (sérica)	Aumentada (sérica)	Não avaliada	
Al et al., 2009 <sup>71</sup>	Coorte	105	77	Aumentada (sérica)	Não houve diferença	Não houve correlação	
Wisłowska et al., 2008 <sup>41</sup>	Transversal	30	30	Não houve diferença (sérica)	Não realizada	Não houve correlação	A leptina sérica foi menor nos pacientes com artrite e envolvimento do SNC
Rovin et al., 2005 <sup>70</sup>	Coorte	47 (ativos) 33 (inativos)	28	Não realizada	Aumentada (sérica e urinária)	Correlação com atividade renal	A adiponectina urinária pode ser um marcador renal
Chung et al., 2009 <sup>68</sup>	Transversal	109	78	Aumentada (sérica)	Aumentada (sérica)	Não houve correlação	A leptina sérica correlacionou-se com resistência à insulina

\*Dosagem de leptina ou adiponectina em comparação aos controles. SNC: sistema nervoso central.

Em 2002, Garcia-Gonzalez *et al.*<sup>10</sup> avaliaram 41 mulheres com LES com níveis aumentados de leptina quando comparadas aos controles, embora sem correlação com a atividade ou a duração da doença ou com a idade das pacientes.

Estudo de Sada *et al.*<sup>69</sup> mostrou maior concentração de leptina e de adiponectina em pacientes com LES. A adiponectina foi significativamente elevada nas pacientes lúpicas sem resistência à insulina, sugerindo um papel dessa adipocina na resistência à insulina.

Al *et al.*,<sup>71</sup> avaliando crianças lúpicas, observaram maior concentração da leptina (34%) em comparação aos controles, porém nenhuma diferença na concentração da adiponectina. Foram avaliados 105 pacientes com LES (21 do gênero masculino e 84 do gênero feminino) com média de idade de 14,98 anos, que foram comparados com crianças saudáveis. Como nos estudos em adultos, não houve correlação da leptina com os índices de atividade da doença. Os autores sugeriram, então, que as adipocinas não são marcadores de atividade.

Wisłowska *et al.*,<sup>41</sup> avaliando 30 pacientes lúpicas e 30 controles, mostraram que não houve diferença no nível sérico de leptina entre pacientes com LES e o grupo-controle. Porém, o nível de leptina foi menor nas pacientes com artrite e envolvimento do SNC que naquelas sem essas manifestações. Os autores sugeriram que a inflamação crônica ativa poderia diminuir a concentração de leptina.

Rovin *et al.*<sup>70</sup> relataram que o nível plasmático de adiponectina estava aumentado nos pacientes com LES com envolvimento

renal, quando comparados aos pacientes sem envolvimento renal e aos controles saudáveis. O nível urinário da adiponectina aumentava significativamente na atividade renal, sugerindo que a adiponectina urinária poderia ser um marcador de atividade renal.

Chung *et al.*<sup>68</sup> investigaram a concentração de resistina, visfatina, leptina e adiponectina em 109 pacientes com LES e suas correlações com aterosclerose coronariana, resistência à insulina e inflamação. As pacientes com LES apresentaram maior concentração de adiponectina, leptina e visfatina em comparação ao grupo-controle, porém nenhuma adipocina correlacionou-se com aterosclerose coronariana. A baixa concentração de adiponectina e a alta concentração de leptina foram associadas à resistência à insulina, ao índice de massa corporal (IMC) e à proteína C-reativa (PCR). Os autores sugeriram que as adipocinas promovem a ligação entre a resistência à insulina e a inflamação.

### Adipocinas e artrite reumatoide

Com relação à AR, os trabalhos mostram resultados conflitantes em relação ao papel das adipocinas.<sup>72</sup>

### Leptina e artrite reumatoide

Em vários estudos, a dosagem de leptina em pacientes com AR tem-se mostrado maior que em controles,<sup>40,63–65,73,74</sup> e alguns trabalhos demonstram correlação com atividade de doença<sup>40,63,64,73</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2**

Dosagem de leptina na artrite reumatoide

Autor e ano	Tipo de estudo	Pacientes	Controles	*Dosagem de leptina	Atividade da doença	Observação
Bokarewa <i>et al.</i> , 2003 <sup>40</sup>	Transversal	76	34	Aumentada (sérica e sinovial)	Houve correlação	Menor nível no líquido sinovial foi associado à doença não erosiva
Otero <i>et al.</i> , 2006 <sup>73</sup>	Transversal	31	18	Aumentada (sérica)	Houve correlação	
Lee <i>et al.</i> , 2007 <sup>63</sup>	Transversal	50	Não	Aumentada (sérica)	Houve correlação	
Targonska-Stepniak <i>et al.</i> , 2008 <sup>64</sup>	Transversal	37	Não	Aumentada (sérica)	Houve correlação	Correlação com AR erosiva e longa duração
Salazar-Paramo <i>et al.</i> , 2001 <sup>75</sup>	Transversal	30	30	Aumentada (sérica)	Não houve correlação	
Gunaydin <i>et al.</i> , 2006 <sup>74</sup>	Transversal	50	34	Aumentada (sérica)	Não houve correlação	
Seven <i>et al.</i> , 2009 <sup>65</sup>	Transversal	20	25	Aumentada (sérica e sinovial)	Não houve correlação	
Anders <i>et al.</i> , 1999 <sup>8</sup>	Transversal	58	16	Não houve diferença (sérica)	Não houve correlação	
Popa <i>et al.</i> , 2005 <sup>78</sup>	Transversal	31	18	Não houve diferença (sérica)	Correlação inversa	Anti-TNF- $\alpha$ não alterou os níveis de leptina
Hizmetli <i>et al.</i> , 2007 <sup>77</sup>	Transversal	41	25	Não houve diferença (sérica)	Não houve correlação	
Wisłowska <i>et al.</i> , 2007 <sup>76</sup>	Transversal	30	30	Não houve diferença (sérica)	Não houve correlação	

\*Dosagem de leptina em comparação aos controles. AR: artrite reumatoide.

Em 2003, Bokarewa *et al.*<sup>40</sup> avaliaram o nível de leptina sérica e no líquido sinovial de 76 pacientes com AR e os correlacionaram com duração, atividade e alterações radiológicas. Os autores encontraram aumento significativo de leptina no sangue dos pacientes em comparação aos controles saudáveis, e esse nível foi maior que o sinovial. Não houve correlação com a duração da doença, e o menor nível de leptina no líquido sinovial foi associado à doença não erosiva. Os autores sugeriram que o menor nível encontrado no líquido sinovial deveu-se ao consumo local, e que ele poderia exercer efeito protetor para o dano articular.

Otero *et al.*<sup>73</sup> também observaram maior nível plasmático de leptina, adiponectina e visfatina em pacientes com AR que nos controles, sugerindo papel modulador da inflamação nesses pacientes.

Lee *et al.*<sup>63</sup> investigaram se os níveis de leptina estavam elevados nos pacientes com AR em atividade e se esses níveis correlacionavam-se com a atividade da doença. Os autores encontraram aumento significativo da leptina nos pacientes com alta atividade da doença e correlação positiva entre a leptina, o DAS28 e a PCR. Nos pacientes com alta atividade de doença, que foram acompanhados e tiveram redução do DAS28, também houve redução significativa do nível da leptina. Os autores concluíram que os níveis de leptina correlacionaram-se com a atividade da doença.

Targonska-Stepniak *et al.*<sup>64</sup> avaliaram 37 pacientes com AR e encontraram aumento significativo da concentração de leptina na doença erosiva e nos pacientes com doença de longa duração. O nível de leptina correlacionou-se positivamente com o valor do DAS28, com a velocidade de hemossedimentação (VHS) e com o número de articulações dolorosas, sugerindo que a leptina está associada à atividade da doença e a um risco de destruição progressivo da articulação.

Em outros estudos,<sup>65,74,75</sup> embora o nível de leptina estivesse mais elevado nos pacientes com AR em comparação aos controles, não foi observada correlação clínica e laboratorial com a atividade da doença.

Em 2001, Salazar-Paramo *et al.*<sup>75</sup> observaram que a média do nível de leptina foi duas vezes maior nos pacientes com AR que nos controles, e não observaram nenhuma associação a números de articulações edemaciadas, duração da rigidez matinal e VHS. Comparando-se o nível de leptina dos pacientes com atividade de doença ao dos pacientes em remissão, não houve diferença significativa.

Gunaydin *et al.*<sup>74</sup> avaliaram os níveis séricos de leptina nos pacientes com AR e os correlacionaram com os parâmetros clínicos e laboratoriais de atividade da doença. Embora o nível sérico tenha sido maior nos pacientes com AR, não houve correlação entre o nível de leptina e a duração da doença, contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, DAS28, PCR, VHS,

TNF- $\alpha$  e uso de corticoide e metotrexato (MTX). Não houve diferença significativa entre o nível de leptina nos pacientes com alta ou baixa atividade de doença. O nível de leptina foi significativamente mais elevado nos pacientes com AR que nos controles, porém sem correlação clínica e laboratorial com a atividade da doença.

Em 2009, Seven *et al.*<sup>65</sup> encontraram níveis significativamente maiores de leptina sérica e no líquido sinovial nos pacientes com AR comparados aos controles, e nos pacientes com moderada atividade comparados aos com baixa atividade. Os níveis séricos de leptina foram independentes da idade e dos marcadores de inflamação. Os autores sugeriram que os níveis não poderiam ser usados para avaliar a atividade da doença.

Apesar desses achados, alguns estudos<sup>8,76,77</sup> mostram que a concentração da leptina nos pacientes com AR é similar aos controles saudáveis.

Em 1999, Anders *et al.*<sup>8</sup> determinaram o nível sérico da leptina em 58 pacientes com AR e em 16 controles, e não encontraram diferença significativa entre os grupos. A leptina correlacionou-se com a porcentagem de gordura corporal, mas não com a atividade da doença.

Popa *et al.*<sup>78</sup> tentaram correlacionar a leptina com a inflamação e investigaram se o anti-TNF- $\alpha$  modulava sua concentração. Os autores não encontraram diferença na concentração de leptina entre os pacientes com AR e os controles, e ainda encontraram correlação inversa com a inflamação. Após duas semanas de tratamento com anti-TNF- $\alpha$ , não foi observada mudança na concentração de leptina. Os autores sugeriram que a inflamação crônica poderia diminuir os níveis de leptina.

Hizmetli *et al.*<sup>77</sup> não encontraram diferença significativa do nível de leptina entre os pacientes com AR e os controles saudáveis. Tanto o nível sérico quanto o do líquido sinovial não se correlacionaram com duração da doença, VHS, PCR, fator reumatoide e erosões articulares. Os autores concluíram que a leptina não se correlaciona com a atividade de doença.

Wislowska *et al.*<sup>76</sup> também não encontraram diferença significativa da leptina sérica entre pacientes com AR e os controles com osteoartrite.

### Adiponectina e artrite reumatoide

O aumento da adiponectina, observado nos pacientes com AR,<sup>79-81</sup> tem sugerido uma atividade pró-inflamatória, mais que anti-inflamatória (Tabela 3).

Senolt *et al.*<sup>79</sup> encontraram nível sérico de adiponectina significativamente maior nos pacientes com AR que nos controles saudáveis, comparável ao nível dos pacientes com osteoartrite – a concentração no líquido sinovial nos pacientes com AR, porém, foi maior que naqueles com osteoartrite. Os

autores concluíram que o aumento da adiponectina do líquido sinovial dos pacientes com AR pode contrapor ao processo inflamatório local.

Em 2009, Laurberg *et al.*<sup>80</sup> compararam o nível de adiponectina em pacientes com AR inicial sem DMARDs a pacientes com AR crônica, com osteoartrite e indivíduos saudáveis. Eles também avaliaram a mudança do nível de adiponectina durante o tratamento com MTX em um subgrupo de AR crônica. A adiponectina foi significativamente menor nos indivíduos saudáveis em comparação aos pacientes com AR inicial, AR crônica ou osteoartrite. Nos pacientes com AR crônica tratados com MTX houve aumento de 13% no nível da adiponectina.

Ebina *et al.*<sup>81</sup> compararam os níveis séricos de adiponectina em pacientes com AR severa, leve e em controles, e observaram que houve correlação da adiponectina com o grau de severidade da doença, mas não houve correlação com marcadores inflamatórios (PCR e DAS28), sugerindo associação entre o número de articulações destruídas e a elevação da proteína.

No estudo de Targonska-Stepniak *et al.*,<sup>82</sup> a adiponectina correlacionou-se com a doença de longa duração (> 10 anos), apresentando relação positiva com o aumento da idade e

o tempo de doença e relação negativa com a atividade da doença.

Ao contrário da leptina, cujos níveis não se alteram com o uso do anti-TNF- $\alpha$ ,<sup>78</sup> alguns estudos têm demonstrado ação dessa droga sobre os níveis de adiponectina.<sup>83-85</sup> No trabalho de Härle *et al.*,<sup>86</sup> no entanto, essa correlação não foi evidenciada.

Nagashima *et al.*<sup>83</sup> observaram que o nível de adiponectina não apresentou diferença significativa entre os controles saudáveis e os pacientes com AR. Porém, no grupo de mulheres tratadas com infliximabe e etanercepte, o nível de adiponectina foi significativamente maior.

No estudo de Komai *et al.*,<sup>84</sup> os autores observaram aumento significativo do nível de adiponectina na segunda e na sexta semanas de aplicação do infliximabe, e sugeriram um papel do TNF- $\alpha$  na expressão dessa adipocina.

Nashida *et al.*<sup>85</sup> avaliaram 97 pacientes com AR ativa tratados com infliximabe a cada oito semanas, por 52 semanas, e observaram aumento significativo da adiponectina e melhora da atividade da doença e dos marcadores inflamatórios. Os autores sugeriram que essa proteína e o TNF- $\alpha$  têm efeitos opostos, e o bloqueio do TNF- $\alpha$  pode interferir na aterosclerose, direta ou indiretamente, por meio da adiponectina, melhorando a morbimortalidade cardiovascular da doença inflamatória crônica.

**Tabela 3**  
Dosagem de adiponectina na artrite reumatoide

Autor e ano	Tipo de estudo	Pacientes	Controles	*Dosagem de adiponectina	Atividade da doença	Observações
Senolt <i>et al.</i> , 2006 <sup>79</sup>	Transversal	20	21 (OA) 23 (sadios)	Aumentada (sérica e LS)	Não houve correlação	No LS houve correlação negativa com a contagem de leucócitos do LS na AR
Laurberg <i>et al.</i> , 2009 <sup>80</sup>	Coorte	114	35 (OA) 45 (sadios)	Aumentada (sérica)	Não houve correlação	Aumento maior nos pacientes tratados com MTX
Ebina <i>et al.</i> , 2009 <sup>81</sup>	Coorte	37 (AR leve) 53 (AR severa)	42	Aumentada (sérica)	Não houve correlação	Houve correlação com o grau de severidade
Targonska-Stepniak <i>et al.</i> , 2010 <sup>82</sup>	Transversal	80	Não	Não avaliado	Correlação negativa	Correlação com doença de longa duração
Nagashima <i>et al.</i> , 2008 <sup>83</sup>	Coorte	46 (IFX) 28 (etanercepte) 37 (sem anti-TNF- $\alpha$ )	19	Não houve diferença (sérica)	Não demonstrado	Aumento da dosagem sérica após tratamento com anti-TNF- $\alpha$
Komai <i>et al.</i> , 2007 <sup>84</sup>	Coorte	15 (IFX)	Não	Não avaliado	Correlação negativa	Aumento da dosagem sérica após tratamento com anti-TNF- $\alpha$
Nashida <i>et al.</i> , 2008 <sup>85</sup>	Coorte	97 (IFX)	Não	Não avaliado	Não houve correlação	Aumento da dosagem sérica após tratamento com anti-TNF- $\alpha$
Härle <i>et al.</i> , 2006 <sup>86</sup>	Coorte	32 (ADA)	Não	Não avaliado	Não houve correlação	Não alterou a dosagem sérica com o tratamento com anti-TNF- $\alpha$

\*Dosagem de adiponectina em comparação aos controles. OA: osteoartrite; LS: líquido sinovial; AR: artrite reumatoide; MTX: metotrexato; IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe.

Härle *et al.*<sup>86</sup> avaliaram os níveis de leptina e de adiponectina em 32 pacientes com AR tratados com adalimumabe por 12 semanas, e não encontraram mudança durante o tratamento. Nos 16 pacientes previamente tratados com prednisona os níveis de adiponectina foram significativamente menores que nos pacientes sem corticoide, e essa diferença permaneceu durante todo o período. Os autores concluíram que nos pacientes com AR os níveis séricos de leptina e de adiponectina não são ligados à inflamação e não diminuem após 12 semanas de tratamento com anti-TNF- $\alpha$ .

O aumento da adiponectina observado nos pacientes com AR após o tratamento com anti-TNF- $\alpha$  sugere sua atividade anti-inflamatória. Portanto, o efeito (pró-inflamatório ou anti-inflamatório) da adiponectina na AR ainda permanece em aberto.

## ADIPOCINAS E DANO ARTICULAR

Alguns trabalhos<sup>14,87,88</sup> mostram que a obesidade protege contra o dano articular na AR. Embora o mecanismo não seja bem conhecido, as adipocinas parecem estar envolvidas.

No estudo de Giles *et al.*<sup>66</sup> a adiponectina mostrou forte associação ao dano radiológico. O mesmo, porém, não foi observado com a resistina e a leptina. Os autores concluíram que a adiponectina pode representar a ligação entre a menor massa gordurosa e o dano radiológico e também pode ser uma nova estratégia terapêutica para atenuação do mesmo.

Rho *et al.*<sup>67</sup> avaliaram a concentração sérica de leptina, resistina, adiponectina e visfatina em 167 pacientes com AR e encontraram maior concentração de todas as adipocinas, quando comparadas aos controles. A visfatina mostrou associação positiva com maior dano radiológico, enquanto a leptina mostrou associação negativa. Os autores sugerem que as adipocinas estão aumentadas nos pacientes com AR e que podem modular o dano articular.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A descoberta das adipocinas revelou o importante papel das células adiposas na homeostasia, e que seus produtos, citocinas e hormônios, exercem ação no sistema imune. Contudo, ainda são controversos os resultados dos estudos desses mediadores nas enfermidades reumáticas. Julgamos necessários mais estudos comparativos, em diferentes fases das doenças, em diferentes populações, com métodos reprodutíveis, para compreender melhor a função e a importância dessas substâncias nesse subgrupo de pacientes.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

1. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10):772–83.
2. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL *et al.* The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17(2):179–88.
3. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18(3-4):313–25.
4. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4):505–28.
5. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(5):371–9.
6. Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* 2010; 37(1):11–26.
7. Ellis TM, Hardt NS, Atkinson MA. Antipolymer antibodies, silicone breast implants, and fibromyalgia. *Lancet* 1997; 349(9059):1173.
8. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999; 48(6):745–8.
9. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E *et al.* Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002; 147(2):331–6.
10. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar-Paramo M, González-Ortiz M *et al.* Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 22(4):138–41.
11. 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.
12. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R *et al.* Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83(7):1263–71.
13. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(10):6093–6.
14. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11):3575–82.
15. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55(1 Pt 2):137–54.
16. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T *et al.* Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269(5223):540–3.
17. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12(3):318–20.
18. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6(9):1170–80.

19. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE *et al.* Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33(2):95–102.
20. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704):763–70.
21. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT *et al.* Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100(2):197–207.
22. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394(6696):897–901.
23. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(1):11–9.
24. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A *et al.* Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(25):14564–8.
25. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174(6):3137–42.
26. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298(3):297–302.
27. Blanco-Quirós A, Casado-Flores J, Arranz E, Garrote JA, Asensio J, Pérez A. Influence of leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002; 91(6):626–31.
28. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3686–95.
29. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110(8):1093–103.
30. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI. Leptin inhibits the anti-CD3-driven proliferation of peripheral blood T cells but enhances the production of proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol* 2002; 72(2):330–8.
31. Trotter-Mayo RN, Roberts MR. Leptin acts in the periphery to protect thymocytes from glucocorticoid-mediated apoptosis in the absence of weight loss. *Endocrinology* 2008; 149(10):5209–18.
32. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Erdil A, Yaman H, Saka M *et al.* Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12):3584–9.
33. Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, Campfield LA, Saris WH, Wouters EF. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4):1220–6.
34. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Hino T, Saito H, Yuki H *et al.* Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1):1215–9.
35. Stein RB, Lichtenstein GR, Rombeau JL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2(5):367–71.
36. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(7):1303–9.
37. Yalçındağ FN, Kisa U, Batioğlu F, Yalçındağ A, Özdemir O, Çağlayan O. Serum leptin levels in patients with ocular and non ocular Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:31986.
38. Sera N, Yokoyama N, Abe Y, Ide A, Imaizumi M, Usa T *et al.* Thyroid hormones influence serum leptin levels in patients with Graves' disease during suppression of beta-adrenergic receptors. *Thyroid* 2000; 10(8):641–6.
39. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1188–93.
40. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(10):952–6.
41. Wisłowska M, Rok M, Stepień K, Kuklo-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2008; 28(5):467–73.
42. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Gbatei MA, Ritter MA *et al.* Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104(8):1051–9.
43. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A *et al.* Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2001; 166(10):5909–16.
44. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S *et al.* Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest* 2003; 111(2):241–50.
45. Matarese G, Sanna V, Di Giacomo A, Lord GM, Howard JK, Bloom SR *et al.* Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males. *Eur J Immunol* 2001; 31(5):1324–32.
46. Matarese G, Sanna V, Lechler RI, Sarvetnick N, Fontana S, Zappacosta S *et al.* Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes* 2002; 51(5):1356–61.
47. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122(7):2011–25.
48. Busso N, So A, Chobaz-Péclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D *et al.* Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168(2):875–82.
49. Tarzi RM, Cook HT, Jackson I, Pusey CD, Lord GM. Leptin-deficient mice are protected from accelerated nephrotoxic nephritis. *Am J Pathol* 2004; 164(2):385–90.
50. Nakanishi T, Li R, Liu Z, Yi M, Nakagawa Y, Ohzeki T. Sexual dimorphism in relationship of serum leptin and relative weight for the standard in normal-weight, but not in overweight, children as well as adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(11):989–93.

51. Martin LJ, Mahaney MC, Almasy L, MacCluer JW, Blangero J, Jaquish CE *et al.* Leptin's sexual dimorphism results from genotype by sex interactions mediated by testosterone. *Obes Res* 2002; 10(1):14–21.
52. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(4):525–46.
53. 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):762–9.
54. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(28):10308–13.
55. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1):79–83.
56. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(2):84–9.
57. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100(25):2473–6.
58. Kim KY, Kim JK, Han SH, Lim JS, Kim KI, Cho DH *et al.* Adiponectin is a negative regulator of NK cell cytotoxicity. *J Immunol* 2006; 176(10):5958–64.
59. 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; 323(2):630–5.
60. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS *et al.* Adiponectin modulates inflammatory reactions via calcitriol receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest* 2007; 117(2):375–86.
61. 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.
62. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J *et al.* Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79(4):803–8.
63. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27(6):537–40.
64. Targóńska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int* 2008; 28(6):585–91.
65. Seven A, Güzel S, Aslan M, Hamuryudan V. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29(7):743–7.
66. Giles JT, Allison M, Bingham CO 3rd, Scott WM Jr, Bathon JM. Adiponectin is a mediator of the inverse association of adiposity with radiographic damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(9):1248–56.
67. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T *et al.* Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7):1906–14.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ *et al.* Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9):1198–201.
74. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006; 99(10):1078–83.
75. Salazar-Páramo M, González-Ortiz M, González-López L, Sánchez-Ortiz A, Valera-González IC, Martínez-Abundis E *et al.* Serum leptin levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(1):57–9.
76. Wisłowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27(10):947–54.
77. Hizmetli S, Kisa M, Gokalp N, Bakici MZ. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int* 2007; 27(4):335–8.
78. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8):1195–8.
79. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Haluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006; 35(5-6):247–52.
80. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jørgensen A, Tarp U *et al.* Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol* 2009; 36(9):1885–91.
81. Ebina K, Fukuhara A, Ando W, Hirao M, Koga T, Oshima K *et al.* Serum adiponectin concentrations correlate with severity of rheumatoid arthritis evaluated by extent of joint destruction. *Clin Rheumatol* 2009; 28(4):445–51.
82. Targóńska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010; 30(6):731–7.

83. Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T *et al*. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(5):936–8.
84. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17(5):385–90.
85. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocr J* 2008; 55(1):213–6.
86. Härle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M, Straub RH. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumour necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(7):970–1.
87. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(11):2350–5.
88. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6):769–74.