

بررسی سطح سرمی لپتین و ارتباط آن با فعالیت بیماری و برخی فاکتورهای التهابی در مبتلایان به لوپوس اریتماتوی سیستمیک

میر امیر آغداشی (MD)*، سیامک سلامی (PhD)†، آرش حاجیان (MD)‡

۱- گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
۲- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

دریافت: ۹۸/۶/۲۷، اصلاح: ۹۸/۹/۲۷، پذیرش: ۹۸/۱۰/۲۵

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری لوپوس سیستمیک یک بیماری اتوایمیون ناهمگن است که می تواند هر ارگانی از بدن را درگیر کند. لپتین بر روی فعال شدن، تمایز و تکثیر سلول های ایمنی موثر است. هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی لپتین و ارتباط آن با فعالیت بیماری و برخی فاکتورهای التهابی در زنان مبتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقطعی، ۴۰ بیمار زن مبتلا به لوپوس بصورت سرشماری که در نیمسال دوم سال ۹۶ در بخش روماتولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه بستری شده بودند و ۴۰ نفر به عنوان گروه کنترل به صورت نمونه گیری در دسترس بررسی گردیدند. غلظت لپتین سرم (ng/ml) به روش الایزا ساندویچی در دو گروه اندازه گیری شد. در بیماران مبتلا به لوپوس، امتیاز مربوط به فعالیت بیماری با استفاده از سیستم امتیازدهی شاخص فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز سیستماتیک محاسبه شد. فاکتورهای التهابی شامل CRP (C-reactive protein) و ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) در بدو بستری از پرونده بیماران استخراج گردید. **یافته ها:** سطح سرمی لپتین در بین بیماران (۴۴/۵۱±۲۵/۶) و گروه کنترل (۲۲/۳۷±۱۲/۵۸) تفاوت معنی دار آماری داشت ($p<0/001$). همچنین سطح سرمی لپتین در بیماران با بیماری فعال به صورت معنی داری بالاتر از بیماران با بیماری غیرفعال بود (گروه فعال: ۶۷/۱۳±۲۴/۸۸ و گروه غیرفعال: ۲۴/۸۸±۱۲/۳۷، $p<0/001$). همبستگی مثبت میان لپتین سرم و میزان فعالیت بیماری ($r=0/07$ ، $p<0/001$)، ESR ($r=0/53$ ، $p<0/001$) و CRP ($r=0/34$ ، $p=0/027$) وجود داشت.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک بالا بوده و با فعالیت بیماری ارتباط مثبت دارد.

واژه های کلیدی: لپتین، لوپوس سیستمیک اریتماتوز، فاز فعال، فاکتورهای التهابی.

مقدمه

بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک (Systemic Lupus Erythematosus= SLE)، یک بیماری مزمن التهابی خود ایمنی می باشد که می تواند بسیاری از ارگان های بدن را درگیر کند. این بیماری در زنان سنین باروری شایع تر بوده و تصور می شود عوامل ژنتیکی، ایمونولوژیکی، هورمونی و محیطی در پاتوفیزیولوژی آن نقش دارند (۱-۴). میزان شیوع SLE در نقاط مختلف جهان متفاوت می باشد و شیوع آن در کشورهای آسیایی و آفریقایی بالاتر است به طوریکه این میزان بین ۴۰ تا ۲۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر است (۵). شیوع آن در آمریکا از ۵/۸ تا ۱۳۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متغیر بوده و این میزان در ژاپن ۴۰/۷ و در چین بین ۳۱ تا ۷۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۶). لپتین یک هورمون ۱۶ کیلو دالتونی می باشد که از سلول های آدیپوسیت ترشح می شود و جزئی از خانواده سیتوکاین های حلقوی مانند اینترلوکین ۶ و ۱۱ می باشد (۷، ۸). این هورمون باعث ایجاد احساس سیری در بدن شده، وزن بدن را کنترل کرده و در هموستاز

گلوکز با تنظیم میزان ترشح انسولین و گلوکاگون، موثر است (۹). به علاوه این هورمون بر روی سیستم نورواندوکرین، تشکیل استخوان، آنژیوژنز و پاسخ التهابی و ایمنی موثر است (۱۰ و ۱۱). عوامل فیزیولوژیک مختلفی از قبیل ناشتایی، ورزش و قرار گرفتن در معرض سرما بر سطح سرمی لپتین اثر می گذارند که هر کدام از این موارد موجب کاهش در بروز ژن ob و در نتیجه کاهش سطح لپتین در گردش می شوند. غلظت لپتین سرم تحت شرایط اختلاف زیاد در انرژی دریافتی مانند گرسنگی یا پرخوری نیز تغییر می یابد. همچنین سطوح سرمی لپتین در طول شب بالاتر است (۱۲). سطح لپتین پلاسما ارتباط مستقیمی با نمایه توده بدنی (Body Mass Index= BMI) دارد (۱۳). اخیراً، نتایج مطالعات نشان می دهد که لپتین نقش تنظیم کننده در سیستم عصبی مرکزی ایفا می کند و با مکانیسم های پاتولوژیک و فیزیولوژیک بیماری های نوروفیزیولوژیک از جمله بیماری های عصبی و اختلالات رفتاری ارتباط دارد (۱۴ و ۱۵). در افراد چاق، سطح

این مقاله حاصل پایان نامه آرش حاجیان دانشجوی رشته پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره IR.UMSU.REC.1390.78 دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر میر امیر آغداشی

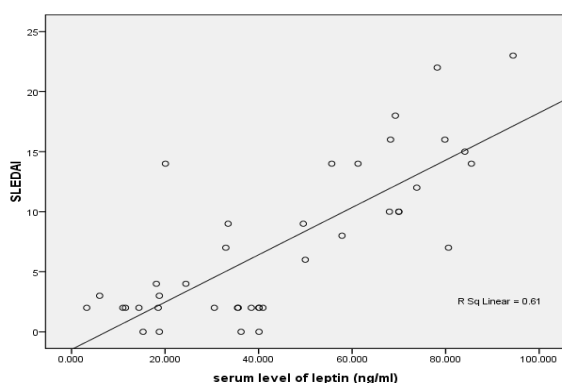
آدرس: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه روماتولوژی. تلفن: ۰۴۴-۳۱۹۸۸۲۹۳

E-mail: aghdashia@gmail.com

با استفاده از روش ایمنوواسی و کیت KA3640 Abnova, Taiwan اندازه‌گیری شد. اطلاعات دموگرافیک تمام شرکت کنندگان شامل سن، طول مدت بیماری در بیماران و فاکتورهای التهابی شامل ESR، CRP و سایر مقادیر آزمایشگاهی شامل C3، C4 و Anti-ds DNA) در بدو بستری از پرونده بیماران و در یک چک لیست ثبت گردید و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه میانگین سطح سرمی لپتین در بین بیماران (بیماری فعال و غیر فعال) و گروه کنترل از آزمون آنالیز واریانس (Anova) استفاده شد. برای بررسی ارتباط سطح سرمی لپتین با فعالیت بیماری و فاکتورهای التهابی و همچنین سایر فاکتورهای آزمایشگاهی در بیماران از آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که میانگین سن در بیماران ($29/68 \pm 7/86$ سال) و گروه کنترل ($28/78 \pm 8/86$ سال) اختلاف معنی دار آماری نداشت. سطح سرمی لپتین در بیماران ($44/51 \pm 25/6$) و گروه کنترل ($22/37 \pm 12/58$) تفاوت معنی دار آماری داشت ($P < 0.001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. همبستگی میان لپتین سرم و فعالیت بیماری بر اساس شاخص SLEDAI در بیماران مبتلا به SLE

بیماران مبتلا به لوپوس از نظر فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک به دو گروه (بیماری فعال و غیرفعال) تقسیم شدند. در بررسی مقدار لپتین سرم در دو گروه بیماران (بیماری فعال و غیرفعال)، میانگین لپتین سرم در گروه بیماران با بیماری فعال ($67/13 \pm 24/88$) به صورت معنی داری بالاتر از بیماران با بیماری غیرفعال ($24/88 \pm 12/37$) بود ($P < 0.001$) (جدول ۱). در بررسی همبستگی میان مقدار لپتین سرم با فاکتورهای التهابی و سایر متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به SLE، نتایج نشان داد که همبستگی مثبت معنی دار میان مقدار لپتین سرم و میزان فعالیت بیماری ($r = 0.7$ و $P < 0.001$)، ESR ($r = 0.53$ و $P < 0.001$)، CRP ($r = 0.34$ و $P = 0.027$) و مقدار سرمی Anti-ds DNA ($r = 0.33$ و $P = 0.03$) وجود داشت. درحالی‌که همبستگی منفی معنی دار میان مقدار لپتین سرم و طول مدت بیماری ($r = -0.38$ و $P = 0.041$) و مقدار C3 سرم بیماران ($r = -0.32$ و $P = 0.043$) به دست آمد. مقدار لپتین سرم بیماران مبتلا با مقدار C4 سرم ($r = 0.25$ و $P = 0.11$) همبستگی معنی دار آماری نداشت (جدول ۲).

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد IR.UMSU.REC.1390.78 بر روی بیماران مبتلا به لوپوس سیستمیک که در نیمسال دوم سال ۱۳۹۶ در بخش تخصصی روماتولوژی در بیمارستان امام خمینی ارومیه بستری بودند و برحسب معیارهای ACR (American college of Rheumatology) (۲۰) لوپوس قطعی داشتند، انجام گردید. بیماران در صورت ابتلا به دیابت ملیتوس و سایر بیماری‌های اندوکراین از مطالعه خارج شدند. گروه کنترل به روش نمونه‌گیری در دسترس از بین افراد سالم و بدون سابقه ابتلا به بیماری‌های التهابی، اندوکراین و یا متابولیک که به صورت سرپایی به بیمارستان مراجعه می‌کردند، انتخاب شدند و هر فرد از گروه بیمار از نظر سن با یک فرد در گروه کنترل همسان گردید و در نهایت ۴۰ بیمار زن مبتلا به لوپوس و ۴۰ نفر به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. در تمام بیماران مبتلا به لوپوس، امتیاز مربوط به فعالیت بیماری با استفاده از سیستم امتیاز دهی Lupus Erythematosus Disease Systemic) SLEDAI (Activity Index) (۲۱) محاسبه شد. پس از ناشتایی شبانه و اخذ رضایت نامه کتبی برای هر دو گروه، نمونه خون در ساعات اولیه صبح گرفته شد و سرم در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شده و غلظت لپتین سرم بر اساس روش الایزا ساندویچی با استفاده از یک کیت سازنده کارخانه abcam Plc, ab179884، کمبریج، بریتانیا اندازه‌گیری شد. آزمایشات طبق دستور العمل کارخانه سازنده انجام شد. طبق دستورالعمل نمونه‌های سرم با نرمال سالین به صورت ۱:۴۰ رقیق شد و کنترل‌ها و نمونه‌ها دوبار مورد سنجش قرار گرفتند. ۵۰ میکرولیتر از کل نمونه یا استاندارد و ۵۰ میکرولیتر کوکتل آنتی بادی به پلیت‌ها اضافه شد. پلیت‌ها به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق و در یک شاکر صفحه ۴۰۰ دور در دقیقه انکوبه شد. پس از آن، هر پلیت با 3×350 میکرولیتر شستشو شد. پس از آخرین شستشو، بشقاب معکوس شده و در برابر حوله‌های کاغذ تمیز برای خارج کردن مایع اضافی قرار داده شد. یک منحنی برای هر غلظت استاندارد در مقابل غلظت پروتئین هدف ترسیم شد. حداقل دوز قابل تشخیص برابر با $4/65 \text{ pg/mL}$ و میانگین ضریب تغییرات بین و درون آزمایش‌ها به ترتیب ۵/۱ و ۳/۵ درصد بود. روش استاندارد برای اندازه‌گیری ESR (Rate Erythrocyte Sedimentation) روش وسترن می باشد بنابراین با استفاده از این روش ESR توسط آنالیزور (Sussex Ltd, Japan) اندازه‌گیری شد. CRP (C-reactive protein) در بیماران

جدول ۱. مقایسه میانگین سن و لپتین سرم در بیماران SLE (بیماری فعال و غیر فعال) و گروه کنترل

متغیرها	گروه بیماران (Mean±SD)			P-value
	بیماری فعال	بیماری غیر فعال	کل بیماران	گروه کنترل
سطح سرمی لپتین (ng/ml)	۶۴/۱۳±۲۴/۸۸	۲۸/۸±۸/۱۴	۴۴/۵۱±۲۵/۶	۲۲/۳۷±۱۲/۵۸
سن (سال)	۳۰/۵۵±۷/۶۸	۲۸/۸±۸/۱۴	۲۹/۶۸±۷/۸۶	۲۸/۷۸±۵/۸۶

همسو با نتایج مطالعه حاضر در مطالعه ای که توسط Vadacca و همکاران انجام شده، نشان داده شد که سطح لپتین در بیماران SLE به طور معنی داری بالاتر از افراد در گروه کنترل بود. همچنین ارتباط مثبتی بین سطح لپتین و فعالیت بیماری مشاهده شد (۲۷). در مطالعه دیگری Afroze و همکاران نشان دادند که سطح سرمی لپتین در بیماران SLE به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود علاوه بر این نشان داده شد که بیماران SLE در چارک های بالای لپتین (≥ 32.5 ng/ml) به طور معنی داری BMI بالاتری داشتند (۲۸).

تفاوت مطالعه Afroze با مطالعه حاضر در این است که در مطالعه حاضر نمایه توده بدنی شرکت کنندگان در مطالعه بررسی نشده است و بالاتر بودن سطح لپتین در بیماران شاید به علت چاق تر بودن آنها نسبت به گروه کنترل باشد اما با توجه به اینکه در بین فاز فعال و غیر فعال بیماری نیز مقایسه انجام شده است بنابراین تا حدودی این ارتباط قابل تعمیم می باشد. مطالعه متآنالیز دیگری نشان داد که سطح لپتین در بیماران SLE بالاتر از گروه کنترل می باشد (۲۹). در مطالعه حاضر ارتباط مثبت بین سطح سرمی لپتین و فاکتورهای التهابی (ESR و CRP) مشاهده شد. همسو با مطالعه حاضر Badawi و همکاران نشان دادند که ارتباط مثبتی بین لپتین و ESR در بیماران SLE وجود داشت (۳۰). به طور کلی، لپتین دارای خواص و فعالیت های التهابی مانند سایر واکنش دهنده های فاز حاد است و ترشح چندین سیتوکین التهابی از جمله $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-1 را تنظیم می کند (۳۱).

به طور خلاصه می توان گفت به نظر می رسد که میزان سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک به طور معنی داری بالاتر از افراد سالم بوده و همچنین در فاز فعال بیماری به طور معنی داری افزایش می یابد که می تواند بیانگر کنترل بیماری از طریق کاهش میزان لپتین سرمی باشد ولی چون لپتین بر روی کنترل عفونت ها تاثیر مثبتی دارد، به کار بردن دارو های کاهش دهنده لپتین می تواند در بیماران مختلف تاثیرات متفاوتی داشته باشد. با توجه به اینکه لپتین با وزن بدن ارتباط دارد بنابراین از محدودیت های مطالعه حاضر نیز می توان به عدم اندازه گیری شاخص توده بدنی اشاره کرد. با توجه به بالاتر بودن سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ارتباط مثبت آن با فعالیت بیماری و فاکتورهای التهابی می توان از طریق کاهش لپتین فعالیت بیماری را در بیماران کنترل نمود. همچنین مطالعات دیگری با کنترل اثر مخدوش گرهای احتمالی از قبیل BMI پیشنهاد می گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمامی پرسنل آزمایشگاه بیمارستان در انجام آزمایشات و همچنین از مشاوره های آماری کارشناس پژوهشی واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی- درمانی امام خمینی ارومیه در مراحل تدوین مقاله، تقدیر و تشکر می گردد.

جدول ۲. ضریب همبستگی بین لپتین سرم و متغیر های اندازه گیری شده در

بیماران مبتلا به SLE		
متغیرها	سطح سرمی لپتین	P-value
طول مدت بیماری (ماه)	-۰/۳۸	۰/۰۱۴
فعالیت بیماری	۰/۷	<۰/۰۰۱
ESR	-۰/۵۳	<۰/۰۰۱
CRP	-۰/۳۴	۰/۰۲۷
C3 (mg/dl)	-۰/۳۲	۰/۰۴۳
C4 (mg/dl)	۰/۲۵	۰/۱۱
Anti-ds DNA	-۰/۳۳	۰/۰۳

بحث و نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس نسبت به گروه کنترل و در بین بیماران نیز در فاز فعال نسبت به بیماران در فاز غیر فعال بیماری به طور معنی داری بالاتر بود. همچنین همبستگی مثبتی میان مقدار لپتین سرم و میزان فعالیت بیماری، فاکتورهای التهابی ESR و CRP و مقدار سرمی Anti-ds DNA یافت شد. در مطالعه Reagan و همکاران نشان داده شد که سطح سرمی لپتین در بیماران SLE بالاتر از گروه کنترل بود ولی این اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود و ارتباط معنی دار بین لپتین و فعالیت بیماری مشاهده نشد (۱).

عدم ارتباط بین لپتین و فعالیت بیماری در مطالعه Reagan شاید به دلیل حجم نمونه کمتر نسبت به مطالعه حاضر باشد. میزان سطح سرمی لپتین نیز با میزان فعالیت بیماری همبستگی دارد در حالی که با میزان پرولیفراسیون سلول های T تنظیمی (سلول های CD4) ارتباط معکوس دارد (۱۹ و ۲۳ و ۲۴). لپتین باعث افزایش میزان پرولیفراسیون سلول های T و افزایش تمایز به سمت سلول های T helper 1 می شود به طوری که با تجویز گلوکوکورتیکوئید به بیماران مبتلا به لوپوس، میزان سلول های T helper 1 کاهش یافته و میزان سلول های T helper 2 افزایش می یابد (۲۴).

در مطالعه Mohammed و همکاران نیز سطح سرمی لپتین در بیماران SLE به صورت معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود (۲۵). سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس با ژنوتیپ های متفاوت از نظر ژن لپتین و ریسپتور آن تفاوت معنی داری وجود ندارد (۱۱). در مطالعه دیگری Li و همکاران به این نتیجه رسیدند که که سطح سرمی لپتین در بیماران مبتلا به لوپوس در مقایسه با افراد سالم به طور معنی داری بالا نیست ولی در یک جمعیت خاص آسیایی بالای ۴۰ سال که نمایه توده بدنی کمتر از ۲۵ داشتند، به طور معنی داری بالاتر بود (۲۶). لپتین در تنظیم وزن بدن و تعادل انرژی نقش دارد و در افراد چاق، سطح لپتین پلاسما با نشانگرهای التهابی (پروتئین واکنشی C، آمیلوئید سرم A و IL6) ارتباط دارد (۱۶).

Evaluation of Serum Leptin Level and Its Association with Disease Activity and Some Inflammatory Factors in Systemic Lupus Erythematosus

M.A. Aghdashi (MD)^{*1}, S. Salami (PhD)², A. Hajian (MD)³

1.Department of Rheumatology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran

2.Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

3.School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 156-161

Received: Sep 18th 2019, Revised: Des 18th 2019, Accepted: Jan 15th 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Systemic lupus disorder is a heterogeneous autoimmune disease that can affect any organ of the body. Leptin affects the activation, differentiation and proliferation of immune cells. This study aimed to evaluate the serum level of leptin and its relationship with disease activity and some inflammatory factors in women with systemic lupus erythematosus (SLE).

METHODS: In this cross-sectional study, 40 women with SLE who were admitted to the rheumatology ward of Urmia Imam Khomeini Hospital during the second semester of 2017 and 40 healthy controls were enrolled. Serum leptin concentration was measured by sandwich ELISA method in two groups. In SLE patients the disease activity was calculated using Systematic lupus erythematosus activity index (SLEDAI). Inflammatory factors including CRP (C-reactive protein) and ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) were extracted from the patient's records at the time of admission.

FINDINGS: Serum leptin level was significantly different in patients (44.51 ± 25.6) and controls (22.37 ± 12.58) ($p < 0.001$). Also, Serum leptin level was significantly higher in the active phase than inactive phase of the disease (active phase: 67.13 ± 24.88 , inactive phase: 24.88 ± 12.37) ($p < 0.001$). There was a positive correlation among serum leptin and activity level ($r = 0.7$, $p < 0.001$), ESR ($r = 0.53$, $p < 0.001$) and CRP ($r = 0.34$, $p = 0.027$).

CONCLUSION: Leptin serum level is high in patients with systemic lupus erythematosus and is positively associated with disease activity.

KEY WORDS: Serum Leptin, Systemic Lupus Erythematosus, Active Phase, Inflammatory Factors.

Please cite this article as follows:

Aghdashi MA, Salami S, Hajian A. Evaluation of Serum Leptin Level and Its Association with Disease Activity and Some Inflammatory Factors in Systemic Lupus Erythematosus. J Babol Univ Med Sci. 2020; 22: 156-61.

*Corresponding Author: M.A. Aghdashi (MD)

Address: Department of Rheumatology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I.R.Iran

Tel: +98 44 31988293

E-mail: : aghdashia@gmail.com

References

1. Reagan M, Salim NA, Junaidi, Hermansyah. Comparison of leptin serum levels between systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE patients at Mohammad Hoesin Hospital Palembang. J Phys: Conf Serie (Sriwijaya International Conference on Medical and Sciences). 2019;1246. Available from: <file:///C:/Users/pc/Downloads/Comparison of leptin serum levels between systemic.pdf>
2. Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2018;5:e000261.
3. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. PLoS One. 2018;13(5):e0196103.
4. Morillas-de-Laguno P, Vargas-Hitos JA, Rosales-Castillo A, Sáez-Urán LM, Montalbán-Méndez C, Gavilán-Carrera B, et al. Association of objectively measured physical activity and sedentary time with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus with mild disease activity. PLoS One. 2018;13(4):e0196111.
5. Pastore DEA, Costa ML, Parpinelli MA, Surita FG. A Critical Review on Obstetric Follow-up of Women Affected by Systemic Lupus Erythematosus. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40(04):209-24.
6. Yang H, Xie X, Song Y, Nie A, Chen H. Self-care agency in systemic lupus erythematosus and its associated factors: a cross-sectional study. Patient Prefer Adherence. 2018;12:607-13.
7. Kleinert M, Kotzbeck P, Altendorfer-Kroath T, Birngruber T, Tschöp MH, Clemmensen C. Time-resolved hypothalamic open flow micro-perfusion reveals normal leptin transport across the blood-brain barrier in leptin resistant mice. Mol Metab. 2018;13:77-82.
8. Oswald J, Büttner M, Jasinski-Bergner S, Jacobs R, Rosenstock P, Kielstein H. Leptin affects filopodia and cofilin in NK-92 cells in a dose-and time-dependent manner. Eur J Histochem. 2018;62(1):2848.
9. Su L, Qiao Q, Li R, Wu H. Leptin attenuates the growth of rabbit mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway. Exp Ther Med. 2018;15(5):4185-90.
10. Goto K, Kaneko Y, Sato Y, Otsuka T, Yamamoto S, Goto S, et al. Leptin deficiency down-regulates IL-23 production in glomerular podocytes resulting in an attenuated immune response in nephrotoxic serum nephritis. Int Immunol. 2016;28(4):197-208.
11. Chang M-L, Kuo C-J, Huang H-C, Chu Y-Y, Chiu C-T. Association between leptin and complement in hepatitis C patients with viral clearance: homeostasis of metabolism and immunity. PLoS One. 2016;11(11):e0166712.
12. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and breast cancer: role of leptin. Front Oncol. 2019;9:596.
13. Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. Leptin induces immunosenescence in human B cells. Cell Immunol. 2020;348:103994.
14. Zou X, Zhong L, Zhu C, Zhao H, Zhao F, Cui R, et al. Role of leptin in mood disorder and neurodegenerative disease. Front Neurosci. 2019;13:378.
15. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(2):100-9.
16. Zhou Y, Yu X, Chen H, Sjöberg S, Roux J, Zhang L, et al. Leptin deficiency shifts mast cells toward anti-inflammatory actions and protects mice from obesity and diabetes by polarizing M2 macrophages. Cell Metab. 2015;22(6):1045-58.
17. Li H-M, Zhang T-P, Leng R-X, Li X-P, Wang D-G, Li X-M, et al. Association of leptin and leptin receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. J Cell Mol Med. 2017;21(9):1732-41.
18. Lourenço EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113(38):10637-42.

- 19.Margiotta D, Navarini L, Vadacca M, Basta F, Lo Vullo M, Pignataro F, et al. Relationship between leptin and regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):636-41.
- 20.Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
- 21.Rodriguez-Gonzalez MG, Valero-Gaona GA, Vargas-Aguirre T, Amezcua Guerra LM. Performance of the Systemic lupus erythematosus disease activity score (SLE-DAS) in a Latin American population. *Ann Rheum Dis*. 2019.
- 22.Wang X, Qiao Y, Yang L, Song S, Han Y, Tian Y, et al. Leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus inversely correlate with regulatory T cell frequency. *Lupus*. 2017;26(13):1401-6.
- 23.Xu W-D, Zhang M, Zhang Y-J, Liu S-S, Pan H-F, Ye D-Q. Association between leptin and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2014;34(4):559-63.
- 24.Ma L, Li D, Sookha MR, Fang M, Guan Y, Sun X, et al. Elevated serum leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Pharmazie*. 2015;70(11):720-3.
- 25.Mohammed SF, Abdalla MA, Ismaeil WM, Sheta MM. Serum leptin in systemic lupus erythematosus patients: its correlation with disease activity and some disease parameters. *Egypt Rheumatol*. 2018;40(1):23-7.
- 26.Li H-m, Zhang T-p, Leng R-x, Li X-p, Li X-m, Pan H-f. Plasma/serum leptin levels in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2015;46(7):551-6.
- 27.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*. 2013;8(8):705-12.
- 28.Afroze D, Yousuf A, Ali R, Kawoosa F, Akhtar T, Reshi S, et al. Serum leptin levels, leptin receptor gene (LEPR) polymorphism, and the risk of systemic lupus erythematosus in Kashmiri population. *Immunol Invest*. 2015;44(2):113-25.
- 29.Lee YH, Song GG. Association between circulating leptin levels and systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(3):428-35.
- 30.Badawi AI, El-Hamid AMA, Mohamed NK, Darwish EM, Wassef M, Elfirgani H. Serum tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and leptin as biomarkers of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Egypt Rheumatol*. 2017;39(2):75-81.
- 31.La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-8.