



مقاله مروری

آدیپوکینازها: رزیستین و بیماریهای روماتیسمی

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۱۷ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۲۰

خلاصه

در سالهای اخیر، اپیدمی جهانی افزایش وزن منجر به افزایش توجه به شناخت بیولوژی بافت چربی سفید شده است. آدیپوسیت ها و ماکروفاژهای موجود در نسج چربی تولیدکننده چندین پروتئین واسطه ای تحت عنوان آدیپوکین ها است. آدیپوکین ها شامل انواع مختلفی از پپتیدها با خواص پیش التهابی از جمله لپتین، رزیستین، لیپوکالین ۲، اینترلوکین ۱۸ و اثرات ضد التهابی مثل آدیپونکتین می باشند. رزیستین یکی از این پپتیدهای جدید مشتق از آدیپوسیتها است که به طور قوی باعث ایجاد مقاومت به انسولین در نسج کبد می شود و در فرایندهای فیزیولوژیک و روندهای التهابی و خود ایمنی شرکت می کند. غلظت سرمی آن در برخی بیماریهای التهابی مثل کرون و بیماریهای بافت همبند از جمله آرتريت روماتوئید و لوپوس بالا بوده است. نقش آدیپوکین ها در تنظیم پروسه های التهابی این سوال مهم را مطرح می سازد که آیا مهار تولید غیر طبیعی آدیپوکین ها در بیماریهای اتوایمیون می تواند هدف بیولوژیک برای درمان این اختلالات باشد. این مقاله مروری به بحث در مورد نقش آدیپوکین ها بویژه رزیستین در بیماریهای التهابی و خود ایمنی پرداخته است.

کلمات کلیدی: آدیپوکین، بیماریهای روماتیسمی، بیماریهای التهابی، رزیستین، مقاله مروری

بی نوشت: این مقاله تضاد منافع ندارد.

^۱ نسترن هاشمی

^۲ سیده زهرا میرفیضی

^۳ مریم صاحباری

^۴ زهرا رضایی یزدی*

۱- متخصص بیماریهای داخلی، مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 ۲، ۳- دانشیار روماتولوژی مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 ۴- استاد روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
 *مشهد- مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱-۹۸-۱۲۷۵۳-۳۸۰

email:rezaieyazdiz@mums.ac.ir

جدول ۱- انواع آدیوکین و عملکرد آنها (۱)

عملکرد	گیرنده	منبع	آدیوکین
کنترل اشتها از طریق سیستم عصبی مرکزی	رِسپتور لپتین	آدیپوسیت	لپتین
ایجاد مقاومت به انسولین و التهاب از طریق ترشح TNF و اینترلوکین ۶ از ماکروفاژها	ناشناخته	سلولهای منونوکلر خون محیطی (انسان)، آدیپوسیت (موش)	رزیستین
مداخله در مقاومت به انسولین سیستمیک	دیتینول (ویتامین آ)، ترانس تیرتین	کبد، آدیپوسیت، ماکروفاژ	RBP4 ^۱
ایجاد مقاومت به انسولین و التهاب از طریق ترشح TNF از آدیپوسیتها	ناشناخته	آدیپوسیت، ماکروفاژ	لیپوکالین ۲
التهاب موضعی و عروقی	ناشناخته	آدیپوسیت، سایر سلولها	ANGPTL2 ^۲
التهاب، آنتاگونیست عملکرد انسولین	TNF رسپتور	سلولهای استرومای عروق، آدیپوسیت	TNF ^۳
متفاوت بسته به منبع و بافت هدف	رِسپتور اینترلوکین ۶	سلولهای استرومای عروق، آدیپوسیت، کبد، عضله	اینترلوکین ۶
التهاب	پروتئین باند شونده به اینترلوکین ۱۸، رسپتور اینترلوکین ۱۸	سلولهای استرومای عروق	اینترلوکین ۱۸
به کارگیری مونوسیتها	CCR2	سلولهای استرومای عروق، آدیپوسیت	CCL2 ^۴
آنتاگونیست عملکرد انسولین	CXCR2	سلولهای استرومای عروق (ماکروفاژها)	CXCL5 ^۵
فعالیت کموتاکسی مونوسیت	ناشناخته	آدیپوسیت، ماکروفاژ، سایر سلولها	NAMPT ^۶
حساس کننده به انسولین، ضد التهاب	Tکادهرین، رسپتورهای آدیپونکتین ۱ و ۲، کالرتیکولین	آدیپوسیت	آدیپونکتین
سرکوب پیامهای WNT پیش التهابی	WNT5a	آدیپوسیت	SFRP5 ^۷

¹ Retinol binding protein 4² Angiotensin-like protein 2³ Tumour necrosis factor⁴ CC- chemokine ligand 2⁵ CXC-chemokine ligand 5⁶ Nicotinamide phosphoribosyl Transferase⁷ Secreted frizzled-related protein 5

رزستین نامش را از القاء بارز مقاومت به انسولین در موشها گرفته است (۲).

منشا تولید رزستین

در موشها ساخت پروتئین رزستین محدود به بافت چربی است ولی در انسانها رزستین به طور عمده توسط ماکروفاژها و مونوسیت ها ساخته می شود و در آدیپوسیت ها دیده نشده است (۱).

غیر از تحقیقات اندکی که نتایج متناقضی داشتند تحقیقات مختلف و گوناگون در انسانها به طور استوار حضور رزستین در سلولهای میلوئید چه مشتق شده از مونوسیت های اولیه و یا ماکروفاژهای تمایز یافته را آشکار کرد (۱۲).

آدیپوسیت ها در انسان ژن مولد رزستین را بیان نمی کنند و منشاء آن در انسان، لکوسیت های خون و یا ماکروفاژهای مقیم بافت چربی هستند. به عبارت دیگر رزستین به طور اولیه در آدیپوسیت ها تولید نمی شود بلکه در سلولهای ایمنی بافت چربی سفید زیر پوستی در افراد چاق وجود دارند و همچنین در سلولهای ایمنی که در چربی اپیکاردیال در بیماران مبتلا به بیماری کرونری انفیلتره شده است، یافت می گردد و در شرایط التهابی ترشح قابل توجهی از سلولهای تک هسته ای دارد (۱۲). نقش چربی بافت اپی کاردیال انسان به عنوان بافت اندوکراین و یا پاراکراین بویژه در زمینه خطر قلبی عروقی روشن شده است. تعداد بسیاری ماکروفاژ در این چربی انفیلتره شده است که ممکن است به بیان ژنهای پاتوژنیک در این بافت کمک کند. بافت چربی اپیکاردیال بسیاری از آدیپوسیتو کین های کلیدی شامل رزستین و $TNF\alpha$ را می سازد (۱۳).

اخیرا مشخص شده است که بیان رزستین انسانی توسط کموسیت ها وابسته به فاکتور رونویسی هسته ای خاص میلوئید است. بالاترین سطح رزستین در مغز استخوان پیدا شده است (۱۲). در سلولهای تک هسته ای خون محیطی انسان به نظر می رسد که ترشح رزستین هم توسط IL-6 و TNF القا شده و هم تولید TNF و IL-6 را القا می کند (۲-۳). به علاوه رزستین به طور مستقیم در جهت مخالف اثرات ضد التهابی آدیپونکتین روی سلولهای اندوتلیال عروق عمل می کند به طوریکه باعث بیان مولکولهای VCAM-1 (Vascular cell adhesion

در دو مطالعه دکتر رضایی یزدی و همکاران که در مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد، IL-18 در بیماران مبتلا به لوپوس و مبتلایان به نفریت لوپوسی همراه با پروتئین اوری، به صورت بارزی بالاتر از گروه کنترل سالم و مبتلایان به لوپوس بدون نفریت و پروتئین اوری بود در حالیکه hs-CRP در بیماران مبتلا به لوپوس در مقایسه با افراد کنترل سالم بالاتر نبود (۷،۸).

آدیپوکتین ها در بیماریهای وابسته به چاقی نقش دارند و ممکن است نشانه ای از افزایش خطر ابتلا به بیماریهای کاردیوواسکولار باشند. بر اساس مطالعات اخیر تمام آدیپوکتینهای شناخته شده به وضوح در حضور تجمع چربی شکمی بی نظم شده و لذا بیماریهای متابولیک و کاردیوواسکولار را پیش می برند (۹).

تغییر الگوی ترشحی آدیپوکتینهای پیش التهابی از نسج چربی در بیماران روماتیسمی نیز می تواند ارتباط این بیماریها با بیماریهای قلبی عروقی را شرح دهد.

در دیابت تیپ II، سیتو کین های مترشحه از بافت چربی، احتمالا در پیشروی نابودی سلولهای B تولید کننده انسولین در پانکراس موثرند (۱۰).

شواهد اخیر دلالت بر فنوتیپ التهابی نسج چربی زیر پاتلا در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو دارد. نسج چربی با تولید موضعی سیتوکاینها و آدیپوکتینها در تغییرات پاتوفیزیولوژیک استئوآرتریت زانو سهیم است (۱۱).

نقش آدیپوکتین ها در تنظیم پروسه های التهابی این سوال مهم را مطرح می سازد که آیا مهار تولید غیر طبیعی آدیپوکتین ها در بیماریهای اتوایمیون می تواند هدفی برای درمان این اختلالات باشد (۳).

رزستین

رزستین یک عضو ۱۲/۵ کیلودالتون از پروتئینهای غنی از سیستئین به اسم مولکولهای مشابه رزستین یا RELMS^A یا FIZZ (پیدا شده در محل التهاب: Found in inflammatory zone است (۳). تریمر بیو اکتیو رزستین به طور قوی باعث ایجاد مقاومت به انسولین در کبد می شود (۱)

تحت تاثیر سیستم نورواندوکرین نیز در القاء التهاب در بیماریهای اتوایمیون نقش داشته باشد. رزیستین انسانی دارای فعالیتهای ایمنی متنوعی مثل القاء کموتاکسی سلولهای میلوئید است و به عنوان سیتوکین التهابی مثلا در آرتریت روماتوئید و اندوتوکسمی فعالیت می کند (۱۷). غلظت رزیستین در بیماریهای التهابی مثل آرتریت روماتوئید و بیماری کرون و لوپوس بالا گزارش شده است (۲). سطح رزیستین به طور معکوس با عملکرد کلیه رابطه دارد و احتمالا در بیماران با اختلال عملکرد مزمن کلیه به التهاب خفیف کمک می کند (۱۰).

رزیستین احتمالا مستقیما یا غیر مستقیم به واسطه (NF-KB) فاکتور هسته ای کاپا B در متابولیسم استخوان، تحریک استئوبلاست و تمایز استئوکلاست نیز موثر است (۱۸).

رزیستین و بیماریهای التهابی روماتیسمی

مطالعات مختلف در مورد سطح سرمی رزیستین در بیماران آرتریت روماتوئید نتایج گوناگونی داشته است. در مطالعه اوترو و همکاران، تفاوت بارزی بین رزیستین سرم بیماران و گروه کنترل وجود نداشت (۱۹). در حالیکه در مطالعه باربوزا و همکاران، سطح سرمی رزیستین در ۱۶۷ بیمار آرتریت روماتوئید در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود (۲۰) و در بررسی دیگر افزایش سطح سرمی رزیستین در بیماران آرتریت روماتوئید با افزایش CRP هماهنگی داشت و این می تواند نشان دهنده نقش این آدیوپکین در پاتوژنز آرتریت روماتوئید باشد (۲۱). رزیستین در مفاصل ملتهب بیماران آرتریت روماتوئید تجمع می یابد و قادر است که در موشها آرتریت ایجاد کند. سطح بالای رزیستین در پلاسما و مایع سینیال بیماران آرتریت روماتوئید یافت شده است و تزریق رزیستین به مفاصل موش باعث القای التهاب مفصلی شده، به طوریکه بافتهای سینیال بالکوسیت ها انقباض شده و تکثیر لایه سینیال و تشکیل پانوس دیده شده است (۲).

مطالعات متعددی ارتباط بین رزیستین و مارکرهای التهابی از جمله CRP (پروتئین فاز حاد)، سرعت رسوب سدیمان ESR، اینترلوکین ۶، رسپتور IL-1 و شمارش سلولهای سفید را در بیماران روماتوئید بیان میکند. سطح بالای ادیپوکاینها در مایع سینیال بیماران روماتوئید نسبت به بیماران استئوآرتریت نشانگر تولید رزیستین در مفصل ملتهب است. رزیستین تولید TNF-

(intercellular adhesion molecule 1) و ICAM-1 و پانتراکسین ۳ (Pentraxin3) در این سلولها می شود، بنابراین چسبندگی لکوسیت ها را تقویت می کند (۱). رزیستین هم سطح mRNA و هم سطح ترشح پروتئین IL-8 و IL-6 را در آدیوسیت های انسانی افزایش می دهد. رزیستین مشابه TNF باعث القا ژنهای CCL2 (cc motif ligand) نقش کموتاکسی برای مونوسیت دارد و MMP3 (Matrix metalloproteinase3) و PBEF1 (PreB CELL colony enhancing factor1) یا وسیفاتین، می شود که همگی با فرآیندهای التهابی در بافت چربی مرتبط هستند.

این یافته ها نشان می دهد که آدیوسیت های انسانی رزیستین تولید نمی کنند ولی سلولهای هدف برای این سیتوکین هستند که پروسه التهابی را در بافت چربی تقویت می کند، لذا رزیستین انسانی اگر چه خود به عنوان هورمون مترشح از بافت چربی تلقی نمی شود، بلکه یک سیتوکین ویژه مشتق از میلوئید است (۱۲).

عملکرد رزیستین در بیماریها

رزیستین علاوه بر اینکه باعث القاء مقاومت به انسولین در بافت عضله و کبد می گردد و بدین ترتیب اثرات مهمی در تنظیم اشتها و سطح خونی قند دارد (۱۰)، اثرات پیش التهابی و آتروژنیک داشته (۱) و با افزایش ریسک بیماریهای قلبی عروقی نیز مرتبط است (۳). رزیستین به عنوان فاکتور آتروژنیک مشتق از ماکروفاژ باعث اختلال عملکرد اندوتلیال و مهاجرت سلولهای عضله صاف عروق می شود و در مطالعات، غلظتهای بالای رزیستین با آترواسکلروز کروناری و حوادث عروق مرتبط بوده است (۴، ۱۲).

Ilcol YO و همکاران افزایش سطح رزیستین در شیر دهی در سرم و شیر مادر را گزارش نموده و تغییرات آنرا هم جهت با افزایش پرولاکتین و CRP ارزیابی نمودند (۱۴). نقش پرولاکتین بعنوان هورمون محرک سیستم ایمنی در بیماریهای التهابی و خودایمنی از جمله لوپوس در مطالعات متعدد از جمله مطالعه دکتر رضایی یزدی و همکاران مورد بحث قرار گرفته است (۱۵-۱۶). بنابر این احتمال می رود افزایش ترشح رزیستین

در مقایسه با کنترل تعداد چهارده مطالعه را مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که سطح سرمی رزیستین در روماتوئید بطور قابل توجه از سایرین بالاتر بود اما تفاوت مهمی در بیماران لوپوس با کنترل دیده نشد (۲۷).

در دو مطالعه افزایش سطح سرمی رزیستین در بیماران لوپوس با کلسیفیکاسیون عروق کرونری در مقایسه با موارد بدون کلسیفیکاسیون عروق کرونری نشان داده شد، لذا ممکن است یک مارکر مفید در ارزیابی ریسک بیماران لوپوس برای آترواسکلروز تحت بالینی باشد (۱۲) و از آنجا که سطوح رزیستین به طور مستقل با التهاب عروقی همراهی داشت، بیومارکرهای مفیدی در ارزیابی التهاب عروقی در نظر گرفته شد (۱۳).

رزیستین و سندروم متابولیک:

رزیستین ارتباط نامعلومی با سندرم متابولیک دارد که شامل دسته ای از ریسک فاکتورهای قلبی عروقی مثل عدم تحمل به گلوکز، چاقی مرکزی، مقاومت به انسولین، اختلالات چربی و پرفشاری خون است. در مطالعه واداکا (Vadacca) و همکاران سطح بالای رزیستین یک پیشگوی مستقل شیوع سندرم متابولیک بود (۶). بعضی مولفین نشان داده اند که افزایش سطح رزیستین همراه با افزایش چاقی و چربی احشائی، مقاومت به انسولین و دیابت تیپ ۲ است ولی سایر گروهها چنین ارتباطی را نشان نداده اند. از آنجایی که سندروم متابولیک خود همراه با التهاب است، این احتمال وجود دارد که رزیستین در این سندروم نقش پیش التهابی ایفا نماید (۱۱).

ارتباط بین سندروم متابولیک، آدیپوکاینها و بیماریهای روماتیسمی پیچیده است (۲۸).

متابولیک سندروم ارتباط تنگاتنگی با التهاب مزمن با درجه کم (Low grade inflammatory state) دارد (۱۱) که اثر عمیقی بر سیر بیماریهای روماتیسمی می گذارد لذا اولین برخورد برای مقابله با سندروم متابولیک پیشگیری از افزایش وزن در طول زندگی است که این رویکرد می بایست به یک اولویت فرهنگی و اجتماعی تبدیل گردد.

نقش آدیپوکینازها در درمان بیماریها

بسیاری از محققان به کاربرد درمانی آدیپوکین ها، آنالوگهای آنها و مشتقاتشان در درمان اختلالات متابولیک توجه کرده اند

IL-6 و α در سینیوسیتهها را بالا می برد. درمانهای ضد TNF سطح سرمی رزیستین را پایین می آورد اما هیچگونه شواهدی مبنی بر ارتباط بین غلظت رزیستین و پیشرفت رادیوگرافیک وجود ندارد (۱۱).

در یک مطالعه توسط گنزالس (Gonzalez) و همکاران کاهش سریع رزیستین سرم در بیماران آرتریت روماتوئید تحت درمان با ترکیبات آنتی TNF- α مشاهده شده که می تواند از نقش بالقوه این آدیپوکین در آبشار التهابی آرتریت روماتوئید حمایت کند (۲۲).

در بیماران مبتلا به لوپوس در بیشتر مطالعات انجام شده، سطح سرمی رزیستین بین بیماران و کنترل تفاوتی نداشت (۶۵) در مطالعه اخیر ما که در مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد بر روی ۷۳ بیمار مبتلا به لوپوس و ۶۵ فرد سالم صورت گرفت، سطح سرمی رزیستین بین بیماران و کنترل تفاوتی نداشت (اطلاعات در دست چاپ است). در مطالعه باکر و همکاران (Baker) سطح سرمی رزیستین در لوپوس بالاتر از گروه کنترل بود و با مارکرهای التهاب و کلسیفیکاسیون عروق کرونر مرتبط بود (۲۳) و در مطالعه کائو یولان و همکاران رزیستین سرم در بیماران با لوپوس غیر فعال به طور بارزی کمتر از بیماران با لوپوس فعال بود ولی از موارد کنترل بالاتر بود که بعد از درمان با کورتیکواستروئید، رزیستین سرم کاهش یافت (۲۴).

در مبتلایان به لوپوس، رزیستین با التهاب عمومی (۲۱) ، هموسیستئین (۲۵) ، hs-CRP (۱۷، ۲۵) و درمسان با کورتیکواستروئید (۲۱، ۲۴) و طول مدت بیماری (۲۱) و کاهش توده استخوانی مرتبط بود. همچنین رزیستین به عنوان شاخص اختلال عملکرد کلیوی و دفع پروتئین ادراری (۲۱، ۲۳، ۲۶) مطرح گردید. رزیستین با معیار فعالیت بیماری لوپوس (SLEDAI) مرتبط نبود (۲۱). در مطالعه ما نیز در مرکز تحقیقات بیماریهای روماتیسمی، رزیستین با SLEDAI مرتبط نبود ولی با hs-CRP و پروتئین اوری ارتباط مثبت داشت. (اطلاعات در دست چاپ است).

در متا آنالیز هوانگ (Huang) و همکاران (۲۰۱۵) با موضوع بررسی ارتباط سطح رزیستین سرم در بیمارام روماتوئید و لوپوس

بحث و نتیجه گیری

بافت چربی به عنوان یک ارگان اندوکرین محل تولید آدیپوکین ها می باشد که شامل بیش از ۵۰ سیتوکین و سایر مولکولها است. این مواد در فرایندهای ایمنی و التهاب دخیل می باشند و نقش آنها در بسیاری بیماریها از جمله دیابت تیپ ۲، آترواسکلروز و بیماریهای اتوایمیون و التهابی از جمله لوپوس و آرتریت روماتوئید شناخته شده است.

بررسی ارتباط این سیتوکین ها با بیماریها می تواند منجر به راهکارهایی برای ساخت داروهای بیولوژیک جدید و کنترل این بیماریها گردد.

در چندین مطالعه نقش و اثر درمان با آنتی TNF- α در بیماران آرتریت روماتوئید بر روی سطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و رزیستین بررسی شده است. در مطالعه گنزالس (Gonzalez) و همکاران، کاهش سریع رزیستین سرم در بیماران RA درمان شده با آنتی TNF- α مشاهده شد (۲۲). یکی از راهکارهای جالب در انتخابهای درمانی جدید برای بیماریهای بافت همبند، مهار سنتز، رهایی و عملکرد رزیستین با عوامل آنتی رزیستین ذکر شده است. بر اساس نتایج بسیاری از مطالعات، ایجاد تغییر در شبکه آدیپوکین ها یکی از انتخابهای درمانی آینده در بیماریهای بافت همبند در نظر گرفته خواهد شد (۳).

References:

- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease . Nat Rev Immunol. 2011 Feb;11(2):85-97.
- Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Dec;3(12):716-24.
- Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. Eur J Nutr. 2012;51(5):513-28.
- Chung CP, LA Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P, Stein CM. Adipocytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to inflammation, insulin resistance and coronary atherosclerosis. Lupus. 2009 18(9) 799 – 806.
- 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.
- Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A, Afeltra A. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. J Rheumatol. 2009;36(2):295-7.
- Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Hatef M, Abbasi B, Rafatpanah H, Afshari JT, et al. Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? Lupus. 2011;20(14):1494-500.
- Hatef MR, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Nakhjavani MR, Mahmoudi M. Stronger Correlation between Interleukin 18 and Soluble Fas in Lupus Nephritis Compared with Mild Lupus. ISRN Rheumatol. 2013;2013:850851.
- Smitka K1, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. Prague Med Rep. 2015;116(2):87-111.
- Dinarello CA. Historical insights into cytokines. European journal of immunology. 2007;37(S1):S34-S45.
- Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, Gómez-Reino JJ2, Gualillo O2. Adipokines, Metabolic Syndrome and Rheumatic Diseases. J Immunol Res. 2014;2014:343746. Epub 2014 Feb 26.
- Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, Smith U. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes. PLoS ONE. 2006;1(1):e31.
- Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, Kumar S, McTernan PG. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. Cardiovasc Diabetol. 2006 Jan 13;5:1.
- Ilool YO, Hizli ZB, Eroglu E. Resistin is present in human breast milk and it correlates with maternal hormonal status and serum level of C-reactive protein. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2008;46(1):118-24.
- Rezaieyazdi Z, Hesamifard A. Correlation between serum prolactin levels and lupus activity. Rheumatology international. 2006;26(11):1036-9.
- Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2012 11(6-7):A465-70.

17. Kunnari A, Ukkola O, Päivänsalo M, Kesäniemi YA. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(7):2755-60.
18. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(9):1198-201.
19. Barbosa Vde S1, Rêgo J, Antônio da Silva N. Possible role of adipokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Mar-Apr;52(2):278-87.
20. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Lago F, Gómez-Reino JJ, et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *The Scientific World Journal*. 2011;11:1932-47.
21. Almehed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H. Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1):R15.
22. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM, Martin J, Dessein PH, Llorca J. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):311-6.
23. Baker JF, Morales M, Qatanani M, Cucchiara A, Nackos E, Lazar MA, Teff K, von Feldt JM. Resistin levels in lupus and associations with disease-specific measures, insulin resistance, and coronary calcification. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2369-75.
24. Liu I, Wang JY, Lao L, Cao Yue L, Zheng M. Insulin resistance and serum Resistin in patients with systemic lupus erythematosus. *Chinese Journal of dermatology*. 2009;42(9):593-5.
25. Morales M, Qatanani M, Cucchiara A, Nackos E, Lazar M, Teff K, et al. Resistin Levels are Elevated and Associated with Coronary Artery Calcification in SLE Patients Compared to Age, Gender, and Race Matched Controls Annual Scientific Meeting. American College of Rheumatology; 2007.
26. Hutcheson J, Ye Y, Han J, Arriens C, Saxena R, Li QZ, Mohan C, Wu T. Resistin as a potential marker of renal disease in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2015 Mar;179(3):435-43.
27. Huang Q, Tao SS, Zhang YJ, Zhang C, Li LJ, Zhao W, Zhao MQ, Li P, Pan HF, Mao C, Ye DQ. Serum resistin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2015 Oct;34(10):1713-20.
28. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Aug 2;7(9):528-36.