

Alexandre Casimiro de Macedo¹
 Patrícia Gigliotti²
 Jacy Gameiro³
 Vânia Nieto Brito de Souza⁴

QUANTIFICAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA NA HANSENÍASE

Quantification of serum leptin levels in leprosy

RESUMO

A leptina é uma adipocina com semelhanças estruturais e funcionais às citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a diferenciação de células Th1, e parece estar envolvida na resposta imune a agentes infecciosos. Na hanseníase, doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, cujas manifestações clínicas dependem da resposta imune do hospedeiro, não há relatos sobre o papel da leptina. Neste estudo piloto foram quantificados os níveis séricos de leptina em pacientes recém-diagnosticados com as diferentes formas clínicas da doença, pacientes hansenianos em reação tipo 1 e 2, contatos de pacientes hansenianos e controles saudáveis (237 amostras de soros: 165 homens e 72 mulheres). No sexo masculino, as formas TT e BB apresentaram concentrações próximas àquelas observadas nos controles enquanto os grupos I, BT, BV, VV, reação do tipo 1 e 2 apresentaram médias inferiores à observada nos controles e contatos, sendo que nos BV e VV foram observados os menores níveis de leptina. No sexo feminino verificamos uma grande variação entre os valores observados nos diferentes grupos. O grupo BV apresentou níveis maiores de leptina enquanto os grupos I, TT, BT e BB apresentaram média próxima àquela observada nos contatos e controles. Pacientes do grupo VV e em reação tipo 1 e 2 apresentaram médias inferiores ao observado nos contatos e controles. As diferenças observadas tanto em homens quanto em mulheres não foram es-

Macedo AC, Gigliotti P, Gameiro J, Souza VNB. Quantificação dos níveis séricos de leptina na hanseníase. *Hansen Int.* 2012; 37 (2): p. 40-46.

taticamente significantes. Em nossos achados há uma tendência a níveis mais baixos de leptina nas formas multibacilares, contudo, estes resultados não permitem associação desses níveis com qualquer forma clínica da hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase; Leptina; Sistema Imunológico

ABSTRACT

Leptin, an adipokine with structural and functional similarities to proinflammatory cytokines that contributes to the differentiation of T helper-1 cells, seems to be involved in the immune response to infectious agents. In leprosy, a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, whose clinical manifestations depend

Submetido em 15/03/2013

Aprovado em 19/09/2013

1 Alexandre Casimiro de Macedo: Farmacêutico / Universidade Federal do Ceará - (Aprimorando).

2 Patrícia Gigliotti: Especialização em Análises Clínicas e Moleculares / Faculdade Ceres - FACERES, UNICERES, Brasil..

3 Jacy Gameiro: Doutorado em Genética e Biologia Molecular / Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil. .

4 Vânia Nieto Brito de Souza: Doutorado em Genética e Biologia Molecular / Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

on the host immune response, there are no reports on the role of leptin. In this pilot study the serum leptin levels were quantified in newly diagnosed patients with different clinical forms of leprosy, patients with type 1 and 2 reaction, contacts of leprosy patients and healthy controls (237 serum samples:165 men and 72 women). In males, TT and BB patients showed concentrations close to those observed in controls while groups I, BT, BV, VV, type 1 and 2 reactional patients had lower means in comparison to controls and contacts, whereas in BV and VV patients it were observed the lowest levels of leptin. In females, we found a wide variation between the values observed in the different groups. The BV group had higher levels of leptin while groups I, TT, BT and BB had averages closed to that observed in contacts and controls. The differences observed in both men and women were not statistically significant. Our findings show a tendency to lower levels of leptin in multibacillary patients, however, these results do not allow any association of leptin with leprosy clinical forms.

Keywords: Leprosy; Leptin; Immune System

INTRODUÇÃO

A leptina é um hormônio protéico de 167 aminoácidos transcrito a partir do gene da obesidade (*ob*) cujo papel no balanço energético foi identificado em 1994^{1,2}. Esta adipocina foi descrita pela primeira vez como um fator de sinalização derivado dos adipócitos que induz uma resposta complexa incluindo o controle do peso corporal e do gasto energético. Nos mamíferos a leptina atua no hipotálamo suprimindo a ingestão de alimentos e aumentando o gasto calórico, e parece ainda ter papéis importantes na reprodução, angiogênese, formação óssea e sinalização neuroendócrina^{1,3}.

Além do envolvimento nas funções fisiológicas, a leptina é reconhecida como um hormônio semelhante a uma citocina de cadeia longa helicoidal, caracterizada por um conjunto de quatro α -hélices com semelhança estrutural a IL-6 e com múltiplas ações⁴. A expressão da forma longa do receptor de leptina (OBRb) pelo hipotálamo e por diferentes tecidos e células do sistema imunológico, incluindo diversas subpopulações de linfócitos T e B, células dendríticas, monócitos, neutrófilos, macrófagos e células NK justifica sua função pleiotrópica e indica um possível papel no sistema imunológico promovendo ativação celular e transdução de sinal^{3,4}.

No contexto da resposta imune, a leptina pode ser induzida por mediadores inflamatórios como TNF e

IL-1 e atua como uma proteína de fase aguda inicial, sendo produzida em níveis elevados durante a sepse³. Sua função imunológica tem sido demonstrada em camundongos deficientes de leptina (*ob/ob*) e deficientes de receptores de leptina (*db/db*), bem como em seres humanos geneticamente deficientes desta adipocina que desenvolvem obesidade profunda e uma série de anormalidades nos sistemas endócrino e imunológico⁵. Ademais, a diminuição da concentração de leptina parece ser responsável pela atividade reduzida dos linfócitos T durante o jejum⁶ enquanto que nos processos inflamatórios e infecciosos os níveis séricos de leptina encontram-se aumentados⁵.

Atestando o papel da leptina na proteção contra agentes infecciosos Nagajyothi *et al.*⁷ demonstraram uma elevada mortalidade nos camundongos *db/db* infectados pelo *Trypanosoma cruzi*. Também foi observado que camundongos *ob/ob* apresentam alta mortalidade, clearance bacteriano pulmonar deficiente e diminuição na quantidade de macrófagos alveolares e na fagocitose neutrofílica quando infectados com *Klebsiella pneumonia* por via intratraqueal⁵. Além disso, estes animais deficientes em leptina, também apresentam maior susceptibilidade a infecções sistêmicas por *Listeria monocytogenes*⁸ e *Mycobacterium tuberculosis* uma vez que a leptina contribui para uma resposta imune protetora contra patógenos intracelulares⁹.

Na tuberculose, a produção de leptina está suprimida e a baixa concentração desta contribui para o aumento da susceptibilidade à infecção¹⁰. Na tuberculose pulmonar, Santucci *et al.*¹¹ demonstram níveis mais altos de leptina nos contatos intradomiciliares e correlacionaram a gravidade da doença com a diminuição destes níveis. Prabha *et al.*⁶ observaram que os níveis séricos de leptina também são significativamente reduzidos nos indivíduos acometidos pela tuberculose na AIDS.

A hanseníase, causada pelo *Mycobacterium leprae*, é uma infecção granulomatosa crônica, de evolução lenta, que afeta a pele e os nervos periféricos^{12,13,14}. As manifestações clínicas incluem manchas e nódulos no rosto e membros, ulcerações nas plantas dos pés e nas mãos, alopecia, madarose, xerose e anidrose^{13,15}. O desenvolvimento da doença depende de aspectos imunológicos, genéticos e nutricionais do hospedeiro, fatores ambientais, vacinação com BCG e carga bacilar^{16,17} enquanto as formas clínicas da hanseníase são determinadas pelo padrão de resposta imune o qual pode ser influenciado por fatores genéticos e ambientais¹⁸.

O espectro clínico da hanseníase apresentado por Ridley & Jopling¹⁹ é compreendido inicialmente pelo

surgimento de uma ou várias manchas hipocrômicas ou simplesmente pelo aparecimento de áreas com distúrbios da sensibilidade e sem alteração da cor da pele caracterizando a hanseníase indeterminada (I)¹³. Neste estado inicial a resposta do hospedeiro é insuficientemente diferenciada e a doença pode evoluir para cura espontânea ou para uma forma paucibacilar com poucas lesões e intensa imunidade celular e hipersensibilidade tardia, chamada tuberculóide (TT) ou ainda para uma forma disseminada com incontáveis lesões repletas de bacilos e resposta imune predominantemente humoral denominada virchowiana ou lepromatosa (VV). Entre essas formas polares existem formas intermediárias com características mistas as quais são classificadas como borderline-tuberculóide (BT), borderline-borderline (BB) ou borderline-virchowiana (BV) de acordo com suas características imunológicas, baciloscópicas e histopatológicas²⁰.

As diferentes formas clínicas da doença refletem perfis de resposta imune ativadas pelo indivíduo que incluem os padrões T *helper* 1 (Th1) e T *helper* 2 (Th2)¹⁸. Na presença de IL-12 e ausência de IL-4, os linfócitos T *helper* CD4⁺ diferenciam-se em linfócitos Th1, mais encontrados no polo tuberculóide da hanseníase. Esta subpopulação secreta as citocinas IL-2, IFN- γ e linfotóxina as quais estão envolvidas diretamente na imunidade celular frente à infecções causadas por bactérias, vírus, fungos e protozoários. Na presença de IL-4, ocorre diferenciação em linfócitos Th2 os quais têm sido descritos na hanseníase virchowiana e produzem IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10, citocinas supressoras da atividade dos macrófagos e envolvidas na imunidade humoral. Linfócitos B também são esti-

mulados pela IL-4, tornando-se produtores de imunoglobulinas^{20,21,22}.

Sobre o espectro imunológico da hanseníase, impõem-se ainda as chamadas reações hansênicas ou estados reacionais, que podem ocorrer antes, durante ou após o tratamento com a poliquimioterapia. A relação com a carga bacilar e a resposta imune do hospedeiro marcam as reações hansênicas. Estas reações são classificadas, de acordo com Ridley & Jopling¹⁹, em reação tipo 1 ou reação reversa (RR) e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH)^{17,20}. A reação do tipo 1 é devida a antígenos liberados pela destruição bacilar²³, e está associada ao aumento abrupto da imunidade mediada por células. Já a reação tipo 2 caracteriza-se por uma reação inflamatória sistêmica relacionada à deposição de imunocomplexos¹⁷.

Tendo em vista o pujante papel da leptina como modulador da resposta imune e a inexistência de relatos sobre o papel deste hormônio na hanseníase, o presente estudo buscou avaliar os níveis séricos de leptina no espectro clínico da hanseníase e nos estados reacionais.

MATERIAL E MÉTODOS

Casuística

Como parte de um projeto multicêntrico financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT/MS, processo 576051/2008-0), pacientes hansenianos foram re-

Tabela 1 Caracterização das amostras incluídas no estudo.

I- indeterminado, TT- tuberculóide-tuberculóide, BT- borderline-tuberculóide, BB-borderline-borderline, BV-borderline virchowiano, VV-virchowiano-virchowiano.

GRUPOS	n	HOMENS n(%)	MULHERES n(%)	IDADE (MÉDIA)	OBSERVAÇÕES
I	18	9 (50,0)	9 (50,0)	40,0	
TT	28	19 (67,8)	9 (32,2)	35,3	
BT	35	26 (74,3)	9 (25,7)	41,3	
BB	20	13 (65,0)	7 (35,0)	43,3	
BV	10	7 (70,0)	3 (30,0)	42,2	
VV	11	8 (72,7)	3 (27,3)	41,1	
REAÇÃO TIPO 1	29	25 (86,2)	4 (13,8)	46,0	4 (TT), 15 (BT), 8 (BB), 2 (BV).
REAÇÃO TIPO 2	13	8 (61,5)	5 (38,5)	29,6	2 (BT), 2(BB), 4 (BV), 5 (VV).
CONTATO	31	22 (71,0)	9 (29,0)	39,0	
CONTROLE	42	28 (66,7)	14 (33,3)	43,6	
TOTAL	237	165 (69,6)	72 (30,4)	40,1	

crutados entre os casos prevalentes registrados em 2009 e 2010, no município de Rondonópolis - MT e classificados segundo Ridley & Jopling¹⁹, com base em exames clínicos e laboratoriais (baciloscopia, histopatologia, teste de Mitsuda e dosagem de anticorpos anti-PGL-I). Todos os pacientes eram casos novos recém-diagnosticados e virgens de tratamento específico para hanseníase. Como controles foram incluídos indivíduos saudáveis, sem história prévia de hanseníase no núcleo familiar, residentes no município de Rondonópolis-MT, bem como contatos intradomiciliares de pacientes com hanseníase.

Um volume de 10 mL de sangue periférico foi coletado em tubo sem anticoagulante e o soro foi obtido por centrifugação a 1200g, aliquotado, imediatamente congelado a -20°C, e mantido a -80°C até o momento da dosagem.

Amostras das diferentes formas clínicas da hanseníase, bem como dos estados reacionais, controles e contatos intradomiciliares foram selecionadas aleatoriamente no banco de amostras constituído no decorrer do projeto supracitado, conforme descrito na tabela 1. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru-SP, processo 201.040.

ELISA para dosagem de leptina sérica

A dosagem de leptina nas amostras de soro foi feita empregando-se um teste imunoenzimático do tipo captura ou sanduíche com limite mínimo de detecção de 0,5 ng/mL conforme protocolo do fabricante (Labor Diagnóstica Nord GmbH & Co.KG, Nordhorn, Germany).

Análise estatística

Os dados sobre a produção de leptina no soro, expressos em ng/mL, foram comparados entre os diferentes grupos pelo teste de análise de variância não-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste de Dunn para amostras independentes, com nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas pelo programa estatístico GraphPad InStat versão 3.0 (1997).

RESULTADOS

A faixa etária dos participantes foi de 5 a 86 anos com idade média de 40,1 anos. Inicialmente a avaliação da produção desta citocina foi feita em grupos compostos por homens e mulheres, nesta avaliação conjunta observamos que os dados apresentavam uma larga amplitude de valores em todos os grupos, e os valores observados nos diferentes grupos de pacientes eram similares aos observados nos grupos controles, representados pelos contatos intradomiciliares e controles saudáveis. Para um melhor entendimento destes dados, refinamos as análises estratificando os participantes de acordo com o sexo; foi notado que a amplitude observada anteriormente refletia a influência do gênero sobre a produção de leptina, sendo que as mulheres produzem níveis maiores do que os homens. Assim, os gráficos 1 e 2 correspondem aos resultados das concentrações séricas de leptina entre homens e mulheres, respectivamente.

Nos homens, as concentrações médias de leptina encontradas nos grupos TT (7,1 ng/mL) e BB (7,8 ng/mL) foram próximas àquelas observadas nos contro-

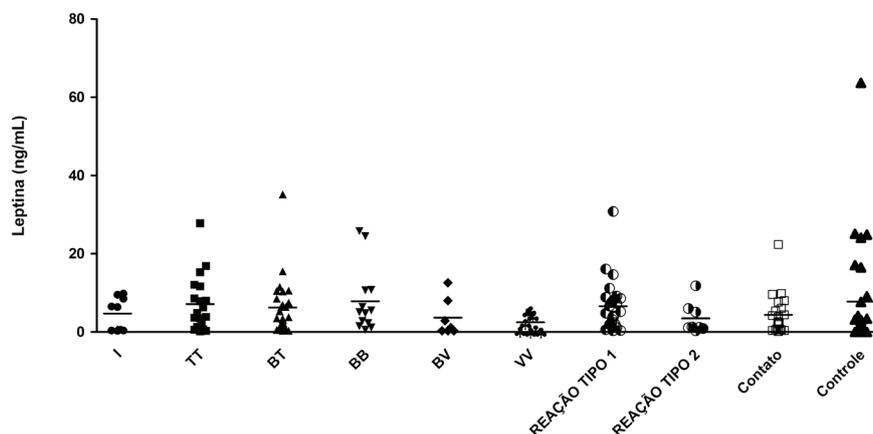


Gráfico 1 Níveis séricos de leptina em pacientes hansenianos do sexo masculino classificados quanto à forma clínica da hanseníase segundo Ridley & Jopling, pacientes hansenianos durante episódios reacionais dos tipos 1 e 2, contatos de pacientes hansenianos e controles. I- indeterminado, TT- tuberculóide-tuberculóide, BT- borderline-tuberculóide, BB-borderline-borderline, BV-borderline virchowiano, VV-virchowiano-virchowiano.

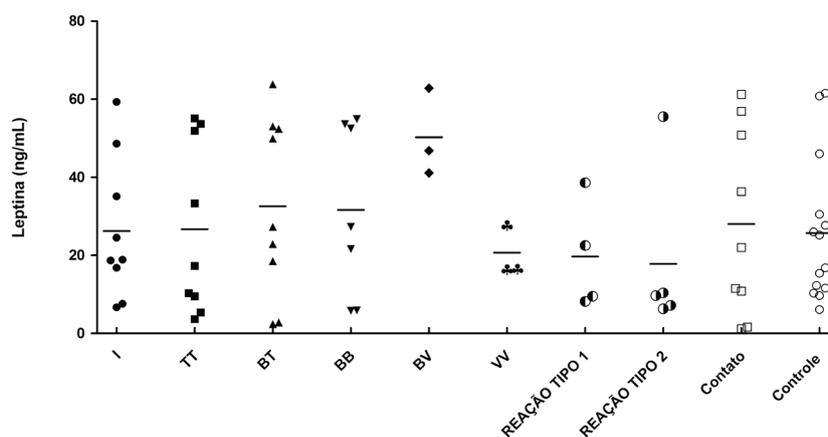


Gráfico 2 Níveis séricos de leptina em pacientes hansenianos do sexo feminino classificados quanto à forma clínica da hanseníase segundo Ridley & Jopling, pacientes hansenianos durante episódios reacionais dos tipos 1 e 2, contatos de pacientes hansenianos e controles. I- indeterminado, TT- tuberculóide-tuberculóide, BT- borderline-tuberculóide, BB-borderline-borderline, BV-borderline virchowiano, VV-virchowiano-virchowiano.

les (7,8 ng/mL) (Gráfico 1) enquanto as concentrações nos grupos I (4,7 ng/mL), BT (6,2 ng/mL), BV (3,6 ng/mL), VV (2,5 ng/mL), reação tipo 1 (6,6 ng/mL) e tipo 2 (3,5 ng/mL) e contatos intradomiciliares (4,4 ng/mL) apresentaram médias inferiores à observada nos controles. Contudo, as diferenças observadas não foram estatisticamente significantes.

Entre as mulheres, verificamos que a concentração de leptina no grupo BV (50,2 ng/mL) apresentou aumento, enquanto os níveis nos grupos I (26,2 ng/mL), TT (26,7 ng/mL), BT (32,6 ng/mL) e BB (31,7 ng/mL) apresentaram médias próximas àquela observada nos contatos (28,0 ng/mL) e controles (25,7 ng/mL) (Gráfico 2). Concentrações de leptina inferiores ao observado nos contatos e controles foram encontradas nos pacientes VV (20,7 ng/mL) e em reação tipo 1 (19,7 ng/mL) e tipo 2 (17,8 ng/mL). De forma semelhante ao observado entre os homens, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes.

Considerando-se a tendência a menor produção de leptina nos pacientes virchowianos, procedemos ao agrupamento dos pacientes em paucibacilares (I, TT e BT) e multibacilares (BB, BV e VV) e comparamos estes dois grupos com os controles saudáveis e contatos intradomiciliares. Contudo, não foram observadas diferenças estatísticas significantes (dados não demonstrados).

Levando-se ainda em conta que os pacientes virchowianos apresentam menores níveis de imunidade celular e altos títulos de anticorpos contra antígenos do bacilo, correlacionamos os níveis de leptina com os resultados do teste de Mitsuda que avalia a imunidade celular e com os níveis de anticorpos anti-PGL-I. Esses exames foram realizados no âmbito do projeto multicêntrico do qual foram oriundas as amostras (DECIT/MS, processo 576051/2008-0). Em ambos os

casos, não foi observada nenhuma associação com significância estatística (Dados não demonstrados).

DISCUSSÃO

Estudos recentes indicam que a leptina é muito mais que uma molécula envolvida na regulação do peso corporal através da inibição da ingestão alimentar ou da estimulação do gasto energético pelo aumento da termogênese⁴, confirmando sua importância não só como um hormônio implicado na obesidade. Sabe-se, atualmente, que as adipocinas, entre elas a leptina, contribuem para a regulação de uma variedade de processos que vão desde a sensibilidade à insulina e controle do apetite até a inflamação e aterogênese²⁴. Recentes trabalhos sugerem o envolvimento da leptina com o câncer de tireóide²⁵, resistência à amebíase²⁶, depressão somática²⁷, entre outros fenômenos patológicos.

Vários trabalhos têm buscado compreender o papel da leptina na fisiopatologia da resposta imune, descrevendo sua participação em doenças autoimunes, doença de Alzheimer, e em várias doenças infecciosas. Considerando que ainda não existem estudos enfocando a sua participação na imunologia da hanseníase, este estudo piloto visou avaliar a produção de leptina em diferentes formas clínicas da hanseníase, bem como em episódios reacionais.

Nossos dados revelam que o dimorfismo sexual observado fisiologicamente na produção desta adipocina⁴ é mantido nos pacientes hansenianos, ou seja, a condição de paciente hanseniano não resultou em aumento ou diminuição massivos da produção de leptina capazes de sobrepor as diferenças naturalmente observadas. Por conseguinte, optamos por analisar separada-

mente os valores encontrados em homens e mulheres, embora a estratificação tenha reduzido o número de indivíduos por grupo. Entre os homens, que representam o maior número de pacientes com hanseníase em geral, os valores das concentrações de leptina foram mais uniformes. Os pacientes com formas multibacilares, os quais são mais susceptíveis à infecção pelo *M. leprae* e apresentam fraca resposta imune celular com predomínio de citocinas IL-4, IL-5 e IL-10, características do perfil Th2¹⁷, demonstraram níveis menores de leptina. No polo tuberculóide de maior resistência à infecção pelo *M. leprae*, por outro lado, foi observado um discreto aumento nos níveis de leptina em comparação com o observado nos contatos. Esses achados eram esperados uma vez que a produção de leptina está vinculada a resposta imune celular com padrão de citocinas do tipo Th1^{3,4}. Cabe ressaltar que as diferenças encontradas não foram estatisticamente significantes, assim, os dados obtidos nesse estudo embora sugiram uma diminuição da leptina nas formas multibacilares não permitem nenhuma associação conclusiva entre a forma clínica da hanseníase e os níveis séricos desta adipocina.

Quanto à produção de leptina na reação do tipo 1, esta apresenta um discreto aumento em relação aos contatos intradomiciliares, mas não em relação aos controles. Na reação tipo 2 (ENH) caracterizada pela deposição de imunocomplexos e complemento associados aos antígenos do *M. leprae*, embora a participação da resposta imune com perfil Th1 tem sido sugerida pela presença de TNF- α e IL-6 associada à diminuição ou ausência de IL-4 nas lesões²⁸, não foi verificado nenhum indício de elevação nos níveis séricos de leptina, sugerindo que esta não tem qualquer papel neste fenômeno. Deste modo, a leptina não parece ter um papel preponderante no desencadeamento das reações hanseníicas.

Foi observado que as mulheres apresentaram níveis mais elevados de leptina e uma maior variação desses valores quando comparadas aos homens. Infelizmente, o número de amostras não pode ser ampliado dado ao limitado número de casos de hanseníase entre as mulheres examinadas pelo projeto, em particular, com as formas clínicas BB, BV, VV e em reação tipo 2.

Estudos futuros levando em conta dados relativos ao estado nutricional do indivíduo com base no índice de massa corpórea podem ser úteis para um melhor entendimento da participação desta molécula na doença uma vez que Santucci, *et al.*²⁹ estudando a relação entre o metabolismo e os sistemas imune e endócrino em pacientes com tuberculose correlacionaram positivamente o índice de massa corporal e os níveis de leptina, sendo que estes últimos estavam diminuídos nas formas graves da doença. Keicho *et al.*³⁰ abordando o evento inflamatório e o metabolismo, mostram níveis de leptina significativamente mais baixos em pacientes com tuberculose ativa e justificaram tal

fato pelo estado de desnutrição da população estudada corroborando com a susceptibilidade do paciente frente à infecção em decorrência da deficiente imunidade mediada por células.

Em conjunto, os resultados obtidos neste estudo não demonstraram associação dos níveis de leptina com as formas clínicas da hanseníase, embora uma tendência a níveis diminuídos tenha sido percebida nas formas multibacilares.

REFERÊNCIAS

- 1 Auwerx J, Staels B. Leptin. *The Lancet*. 1998;35,(9104):737-742.
- 2 Hossner KL. Cellular, molecular and physiological aspects of leptin: Potential application in animal production. *Can J Anim Sci*. 1998; 78:463-472.
- 3 Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol*. 2007 Feb;4(1):1-13.
- 4 La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004 May;4(5):371-9.
- 5 Hsu A, Aronoff DM, Phipps J, Goel D, Mancuso P. Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia. *Clin Exp Immunol*, 2007; 150(2):332-9.
- 6 Prabha C, Karthic S, Das SD, Swaminathan S, Subramaniam S, Sukumar B. Impact of tuberculosis on serum leptin levels in patients with HIV infection. *Horm Res*. 2005;63(5):228-33.
- 7 Nagajyothi F, Zhao D, Machado FS, Weiss LM, Schwartz GJ, Desruisseaux MS, et al. Crucial role of the central leptin receptor in murine *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain) infection. *J Infect Dis*. 2010 Oct 1;202(7):1104-13.
- 8 Ikejima S, Sasaki S, Sashinami H, Mori F, Ogawa Y, Nakamura T, et al. Impairment of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection in liver of db/db and ob/ob mice. *Diabetes*. 2005 Jan;54(1):182-9.
- 9 Wieland CW, Florquin S, Chan ED, Leemans JC, Weijer S, Verbon A, et al. Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in leptin-deficient ob/ob mice. *Int Immunol*. 2005 Nov;17(11):1399-408.
- 10 Buyukoglan H, Gulmez I, Kelestimur F. Leptin Levels in Various Manifestations of Pulmonary Tuberculosis. *Mediators of Inflammation*, 2007, 2007:64859.
- 11 Santucci N, D'Attilio L, Besedovsky H, Del Rey A, Bay ML, Bottasso O. A clinical correlate of the dysregulated immunoendocrine response in human tuberculosis. *Neuroimmunomodulation*. 2010;17(3):184-7.
- 12 Rees RJW, Young DB. The microbiology of leprosy. In: Hastings RC, editores. *Leprosy*. 2ed. Edinburg: Churchill.

- Livingstone; 1994. p.49-83.
- 13 Talhari S, Neves RG. Hanseníase. 3ªed Manaus: Tropical; 1997.
 - 14 Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *The Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1209-19.
 - 15 Cunha AZS. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002; 7(2):235-242.
 - 16 Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr;19(2):338-81.
 - 17 Mendonça VA, Costa RD, Melo GEBA, Antunes CM, Teixeira AL. Imunologia da hanseníase. *Um. Bras. Dermatol*. 2008; 83 (4): 343-350.
 - 18 Souza VNB, Pereira AC. Genética humana na susceptibilidade à hanseníase. *Hansen Int*. 2007; 32(1):81-93.
 - 19 Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int Lepr Other Mycobac Dis* 1966;34:255-73.
 - 20 Goulart IMB, Penna GO, Cunha, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta do imune hospedeiro ao mycobacterium leprae. *Rev. Soe. Bras. Med. Trop.*2002, 35, (4).
 - 21 Foss NT. Aspectos Imunológicos da hanseníase. In: *Simpósio:Hanseníase. Medicina Ribeirão Preto* 1997; 30: 335-9.
 - 22 Nogueira MES, Vilani-Moreno FR, Silva EA et al. Imunologia. In: *Noções de Hansenologia*. 2ed. Bauru, 2000.
 - 23 Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*.3ª Ed. Editora Artes Médicas. 2007.
 - 24 Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May;8(3):264-80.
 - 25 Zhang GA, Hou S, Han S, Zhou J, Wang X, Cui W. Clinicopathological implications of leptin and leptin receptor expression in papillary thyroid cancer. *Oncol Lett*. 2013 Mar;5(3):797-800.
 - 26 Mackey-Lawrence NM, Guo X, Sturdevant DE, Virtaneva K, Hernandez MM, Houpt E, et al. The effect of the leptin receptor Q223R polymorphism on the host transcriptome following infection with *E. histolytica*. *Infect Immun*. 2013 Feb 19.
 - 27 Chirinos DA, Goldberg R, Gellman M, Mendez AJ, Gutt M, McCalla JR, Llabre MM, Schneiderman N. Leptin and its association with somatic depressive symptoms in patients with the metabolic syndrome. *Ann Behav Med*. 2013 Feb 23.
 - 28 Kahawita IP, Lockwood DN. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Apr;102(4):329-37.
 - 29 Santucci N, D'Attilio L, Kovalevski L, Bozza V, Besedovsky H, del Rey A, et al. A multifaceted analysis of immune-endocrine-metabolic alterations in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2011;6(10):e26363. doi: 10.1371/journal.pone.0026363.
 - 30 Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38703. doi: 10.1371/journal.pone.0038703.