

FENILCETONÚRIA: INVESTIGAÇÃO SOBRE OS MARCADORES OXIDATIVOS E ADIPOCINAS

Patrícia Chrisóstomo Dias¹, Ida Vanessa D. Schwartz^{1,2}

(1) Laboratory Basic Research and Advanced Investigations in Neurosciences (B.R.A.I.N) (2) SGM-HCPA – Serviço de Genética Médica

INTRODUÇÃO

A fenilcetonúria (PKU) é um erro inato do metabolismo, caracterizada pela deficiência de hidroxilação da enzima hepática fenilalanina hidroxilase, que converte o aminoácido fenilalanina (Phe) em tirosina, levando ao acúmulo. O tratamento dietético consiste em uma alimentação restrita em Phe ao longo da vida, complementado por fórmula metabólica rica em aminoácidos e isenta em Phe. De acordo com a literatura atual, nos últimos anos, o estresse oxidativo (EO) tem sido associado ao desenvolvimento da PKU, embora não seja claro qual o mecanismo envolvido exatamente na relação entre o EO e a PKU. Além disso, as adipocinas aparecem associadas as alterações nos níveis de catecolaminas encontradas nos pacientes com PKU.

OBJETIVO

Avaliar as concentrações plasmáticas dos marcadores oxidativos (catalase-CAT, superóxido dismutase-SOD, NADPH oxidase-NADPH e carbonilas), das adipocinas (leptina e adiponectina) e o perfil antropométrico de pacientes com PKU e comparar com controles.

METODOLOGIA

Estudo transversal, com amostragem por conveniência e incluindo 27 pacientes com PKU acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idade superior a 5 anos. A análise das adipocinas e dos marcadores oxidativos incluíram 27 controles pareados por idade e sexo. Medidas de peso (kg) e altura (m) para a classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) foram realizadas no mesmo dia da coleta de sangue. A análise de adipocinas foi realizada por ELISA e análise dos marcadores oxidativos por Espectrofotometria. Concentração de Phe ao diagnóstico para classificação do tipo de PKU em clássica (>20 mg/dL) e leve (6-20 mg/dL) e concentração de Phe no momento da coleta de sangue foram obtidas do prontuário clínico dos pacientes. Análise estatística foi realizada com Software SPSS 18.0, considerando significativo $p < 0,05$.

RESULTADO

No grupo PKU, vinte e sete pacientes foram incluídos no estudo: 51,9% eram do sexo masculino e 48,1% do sexo feminino. Em relação ao tipo de PKU, a média dos níveis de Phe no dia da coleta nos pacientes com PKU clássica foi $11,32 \pm 5,65$ mg/dL e na PKU leve $11,0 \pm 6,0$ mg/dL. Já a média total da amostra de Phe no dia da coleta foi $11,14 \pm 5,66$ mg/dL. Sobre a classificação do IMC, o estudo demonstrou que 74,1% dos pacientes eram eutróficos, 14,8 % apresentaram sobrepeso e 11,1% eram obesos. Dados clínicos e antropométricos dos pacientes e controles são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados clínicos e antropométricos.

| Variáveis | Pacientes (n = 27) | Controles (n = 23) | Valor de p |
|--------------------------|--------------------|--------------------|------------|
| Idade (anos) | $14,45 \pm 4,00$ | $13,52 \pm 4,26$ | 0,275 |
| Peso (kg) | $47,86 \pm 15,95$ | $52,74 \pm 18,30$ | 0,321 |
| Altura (m) | $1,52 \pm 0,14$ | $1,56 \pm 0,15$ | 0,559 |
| IMC (kg/m ²) | $20,05 \pm 4,20$ | $20,93 \pm 4,32$ | 0,425 |

Dados expressos em média \pm desvio padrão. Teste de Mann – Whitney (valor significativo $p < 0,05^*$)

Os marcadores de estresse oxidativo são apresentados na tabela 2. A atividade da enzima CAT apresentou redução significativa nos pacientes ($4,34 \pm 0,8$ (pmol/mg proteína), quando comparada aos controles ($5,29 \pm 1,32$ (pmol/mg proteína). Já a enzima NADPH oxidase, os pacientes demonstraram maior atividade da enzima ($0,32 \pm 0,099$ $\mu\text{mol}/\text{min}.\text{mg}$ proteína) que os controles ($0,18 \pm 0,09$ $\mu\text{mol}/\text{min}.\text{mg}$ proteína).

Tabela 2. Biomarcadores de estresse oxidativo.

| Variáveis | n | Pacientes | n | Controles | Valor de p |
|--|----|------------------|----|------------------|------------|
| Catalase (pmol/mg proteína) | 16 | $4,34 \pm 0,8$ | 15 | $5,29 \pm 1,32$ | 0,027* |
| Superóxido dismutase (U/mg proteína) | 20 | $21,12 \pm 7,33$ | 17 | $23,57 \pm 6,81$ | 0,329 |
| NADPH oxidase ($\mu\text{mol}/\text{min}.\text{mg}$ proteína) | 14 | $0,32 \pm 0,09$ | 16 | $0,18 \pm 0,09$ | 0,001* |
| Carbonilas (nmol/mg proteína) | 9 | $24,76 \pm 1,70$ | 9 | $24,53 \pm 1,41$ | 0,627 |

Dados expressos em média \pm desvio padrão. Teste de Mann – Whitney (valor significativo $p < 0,05^*$)

Em relação a adipocinas, a adiponectina nos pacientes demonstrou aumento significativo (mediana = $12,79$ ng/mL; IIQ= $7,98$ - $23,44$ ng/mL) quando comparado aos controles (mediana = $7,58$ ng/mL, IIQ= $4,94$ - $13,91$ ng/ mL), $p = 0,044$. Já a leptina não demonstrou diferença significativa entre pacientes (mediana = $3,75$ ng/dL; IIQ = $1,35$ - $7,61$ ng/mL) e controles (mediana = $2,28$ ng/dL; IIQ = $1,34$ - $6,03$ ng/mL), $p = 0,728$.

CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem que alta atividade da enzima NADPH induz ao desequilíbrio redox, indicando aumento de espécies reativas de oxigênio, tais como superóxido e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o que explica a redução da CAT, a qual atua na decomposição do H_2O_2 . Já o aumento na concentração de adiponectina está associado à diminuição nos níveis das catecolaminas presente nos pacientes com PKU, a qual leva a maior produção e/ou liberação de adiponectina na corrente sanguínea.