

# FENILCETONÚRIA: INVESTIGAÇÃO SOBRE OS MARCADORES OXIDATIVOS E ADIPOCINAS

Patrícia Chrisóstomo Dias<sup>1</sup>, Ida Vanessa D. Schwartz<sup>1,2</sup>

(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 ± 4,00	13,52 ± 4,26	0,275
Peso (kg)	47,86 ± 15,95	52,74 ± 18,30	0,321
Altura (m)	1,52 ± 0,14	1,56 ± 0,15	0,559
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,05 ± 4,20	20,93 ± 4,32	0,425

Dados expressos em média ± 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 ± 0,8	15	5,29 ± 1,32	0,027*
Superóxido dismutase (U/mg proteína)	20	21,12 ± 7,33	17	23,57 ± 6,81	0,329
NADPH oxidase ( $\mu\text{mol}/\text{min}.\text{mg}$ proteína)	14	0,32 ± 0,09	16	0,18 ± 0,09	0,001*
Carbonilas (nmol/mg proteína)	9	24,76 ± 1,70	9	24,53 ± 1,41	0,627

Dados expressos em média ± 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), o que explica a redução da CAT, a qual atua na decomposição do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 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.