

Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso

Values of resistin, adiponectin and leptin in overweight patients with asthma

Data de recepção / Received in: 15/08/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2011

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (2): 121-128

Carlos Loureiro¹, Anabela Mota Pinto², Magadalena Muc³, Sofia Vale Pereira², Filipa Angelo², Ana Todo-Bom^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

² Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

³ Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Nota: Prémio SPAIC – AstraZeneca 2011 (2.º Prémio)

RESUMO

Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento da prevalência de asma e obesidade. A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas. A obesidade corresponde a um desequilíbrio entre a energia ingerida e a despendida, que resulta em excesso de gordura corporal e em doença. O excesso de peso e a obesidade aumentam o risco de desenvolvimento de asma. Apesar do conhecimento desta associação entre asma e obesidade, os mecanismos subjacentes não estão, ainda, totalmente esclarecidos. O objectivo deste estudo foi avaliar os valores das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo – resistina, adiponectina e leptina – em doentes com excesso de peso e com peso normal, com e sem asma. Foram incluídos 28 indivíduos asmáticos com excesso de peso, 26 não asmáticos com excesso de peso e 26 asmáticos com peso normal. Foi calculado o índice de massa corporal, medido o perímetro abdominal, realizados testes cutâneos de alergia por picada e determinada a concentração sérica da resistina, adiponectina e leptina. A comparação dos três grupos revelou que os níveis de leptina são significativamente diferentes, sendo mais elevados nos asmáticos com excesso de peso. A presença de alergia associou-se a valores mais elevados de leptina, mas sem significado estatís-

tico. As concentrações de adiponectina foram mais próximas nos três grupos estudados. A resistina apresentou valores mais elevados nas mulheres com maior diâmetro abdominal. O conjunto de resultados aponta para uma modificação a nível sistémico de adipocinas em asmáticos com excesso de peso, particularmente no sexo feminino, com potencial repercussão na condição respiratória.

Palavras-chave: Adipocinas, adiponectina, asma, IMC, leptina, obesidade, resistina.

ABSTRACT

In recent years, there has been an increased prevalence of asthma and obesity. Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Obesity represents an imbalance between energy intake and the amount of energy expended, resulting in an excess of body fat that can affect health. Epidemiological studies have argued that obesity increases the risk of developing asthma, even for low values of excessive weight. Despite the knowledge of the association between asthma and obesity, the underlying mechanisms are not yet totally understood. The aim of this study was to evaluate the values of the adipokines produced by adipose tissue – resistin, adiponectin and leptin – in overweight and normal weight patients, with and without asthma. In this study, 28 asthmatic overweight, 26 non-asthmatic overweight and 26 asthmatics with normal weight were evaluated. The body mass index, the abdominal circumference, skin prick tests for allergy were performed in all the population, and it was also determined the serum concentration of resistin, adiponectin and leptin. The comparison between the three groups revealed that leptin levels are significantly different, being higher in overweight asthmatics. The presence of allergy was associated with higher levels of leptin, but without statistical significance. The concentrations of adiponectin were very similar among the three groups. The resistin was higher in women with greater abdominal diameter. The results indicate a change at the systemic level of adipokines in overweight patients with asthma, particularly in women with potential impact on respiratory status.

Key-words: Adipokines, adiponectin, asthma, BMI, leptin, obesity, resistin.

INTRODUÇÃO

A asma afecta em todo o mundo cerca de 300 milhões de pessoas e estima-se que provoque 250 000 mortes por ano¹. A sua prevalência tem vindo a aumentar². É uma doença multifactorial, estando relacionada com vários factores ambientais e genéticos³.

O excesso de gordura / obesidade é uma consequência de sucessivos balanços energéticos positivos, em que a quantidade de energia ingerida é superior à quantidade

de energia despendida. Este desequilíbrio resulta em excesso de gordura corporal acumulado e em doença, conduzindo a uma diminuição da esperança de vida e/ou aumento de problemas de saúde⁴, nomeadamente diabetes mellitus tipo 2, osteoartrite, doenças cardiovasculares e respiratórias crónicas^{5,6}. Os factores que determinam este desequilíbrio são complexos e podem ter origem genética, metabólica, ambiental e comportamental.

A obesidade e a pré-obesidade são avaliadas pelo índice de massa corporal (IMC). Este índice mede a corpu-

lência, que se determina dividindo o peso (quilogramas) pela altura (metros) elevado ao quadrado. O valor de IMC encontrado permite, segundo a Organização Mundial de Saúde, distribuir as pessoas por diferentes categorias: magreza (IMC < 18,49 kg/m²), peso normal (IMC 18,5-24,99 kg/m²), excesso de peso (IMC 25-29,99 kg/m²) e obesidade (IMC > 30 kg/m²)⁷.

O tecido adiposo é um órgão que desempenha várias funções, contrariamente ao conceito de há uma década, em que se acreditava que o tecido adiposo era um compartimento inerte do corpo. Desempenha funções endócrinas com secreção de proteínas e péptidos designados genericamente por adipocinas, tem uma larga actividade biológica, desde o isolamento térmico, barreira física ao trauma, sendo considerada a sua função principal o armazenamento e a libertação de energia⁴.

Embora a possibilidade da associação entre asma e obesidade seja controversa⁸, uma revisão de mais de 40 estudos transversais e casos-controlo, desde os anos 90, confirmou que em quase todos se encontra uma relação entre estas duas patologias⁹. A literatura suporta que não só os obesos, mas também as pessoas com excesso de peso, apresentam maior propensão para o desenvolvimento de asma⁹. Existem vários mecanismos que podem contribuir para a associação da asma e da obesidade, nomeadamente factores mecânicos. Entre eles estão os baixos volumes pulmonares dos doentes obesos que estão, por sua vez, relacionados com um aumento da hiperreactividade brônquica, e o aumento da carga elástica que provoca broncoconstricção, aumentando a dispneia nestes doentes. No entanto, apesar dos factores mecânicos terem um papel importante na patogenia e na apresentação clínica de asma em obesos¹⁰, outros mecanismos estão na origem deste problema. Entre eles, a inflamação sistémica e os factores derivados do adipócito, como as adipocinas, que incluem a resistina, a adiponectina e a leptina⁸. A acção destas proteínas e o seu envolvimento na asma e na obesidade são, ainda, pouco conhecidos.

A resistina é uma proteína que contém 108 aminoácidos e pertence à família das moléculas *resistin-like*. Apesar

de não se conhecer bem a função potencial da resistina, tem sido sugerido que tem efeitos na regulação positiva da adesão molecular, tendo uma acção pró-inflamatória⁸. Esta proteína pode ser encontrada predominantemente em macrófagos e adipócitos. Foi demonstrado que a resistina pode induzir inflamação vascular através do aumento da expressão de moléculas de adesão celular vascular (*vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM-1), de moléculas de adesão intercelular (*inter-cellular adhesion molecule 1* – ICAM-1), bem como da pentraxina longa 3 (ptx3) no endotélio vascular. A exposição de macrófagos à resistina mostrou induzir a expressão do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), da interleucina (IL)-6 e da IL-12, o que sugere que a resistina é mais do que um simples marcador de inflamação. A relação da concentração desta adipocina nos doentes asmáticos é controversa, uma vez que alguns estudos apontam para um aumento da concentração de resistina no plasma destes doentes¹¹, mas outros indicam uma relação negativa dos dois factores⁸.

A adiponectina é uma proteína envolvida na homeostase da glicose e lípidos, sendo também uma adipocina anti-inflamatória⁸ que, actuando nas paredes dos vasos sanguíneos e no tecido adiposo, pode inibir a proliferação do músculo liso vascular. Parece, também, proteger o endotélio da adesão de macrófagos e dos danos por eles causados. Ao mesmo tempo, parece aumentar a oxidação de ácidos gordos nos tecidos periféricos, prevenindo, assim, a acumulação ectópica de gorduras¹². Níveis baixos de adiponectina têm sido associados a asma em estudos populacionais. No entanto, a sua relevância não é clara. Os níveis de adiponectina em circulação estão diminuídos em doentes obesos, não estando ainda esclarecidos os factores que contribuem para esta diminuição.

A leptina é uma proteína que tem um papel-chave na regulação do peso, do apetite e do balanço energético corporal, tendo também uma acção nos linfócitos T e na sua relação com a inflamação na asma⁸, sendo-lhe reconhecidos efeitos sistémicos pró-inflamatórios nesta patologia. Para além do adipócito, a leptina é também produzida noutros tecidos humanos, como estômago, coração

e epitélio brônquico⁴. A leptina exerce também efeitos proliferativos e antiapoptóticos nos linfócitos T^{13,14}. Esta proteína está aumentada na obesidade. A associação entre asma e a concentração de leptina no soro é também controversa, havendo estudos com resultados contraditórios e que não explicam totalmente esta associação¹⁵.

O objectivo deste estudo foi analisar a relação entre asma e obesidade através da comparação dos níveis de três adipocinas – resistina, adiponectina e leptina – em doentes asmáticos com e sem excesso de peso e em indivíduos com excesso de peso sem asma.

MÉTODOS

O estudo foi realizado em 2010 a partir de uma amostra disponível de base populacional e incluiu 2200 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 74 anos seleccionados de forma aleatória, conforme preconizado pelo protocolo do *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN). Os potenciais participantes receberam um questionário a ser preenchido e enviado pelo correio, sendo realizadas até três tentativas para obter uma resposta. O questionário recolheu informações sobre idade, género e presença de sintomas de asma.

Uma subamostra de doentes asmáticos seleccionados de forma aleatória realizaram testes cutâneos de alergia por picada a uma bateria de 12 aeroalergénios (bétula, mistura de gramíneas, erva timótea, gato, cão, barata, oliveira, artemísia, parietária, alternária e ácaros – *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*). A selecção dos extractos foi efectuada de acordo com as recomendações do GA²LEN¹⁶. Como controlo positivo foi incluído cloridrato de histamina (10 mg/mL) e como controlo negativo uma solução glicero-salina. Os extractos alergénicos foram colocados na face anterior dos antebraços e a picada foi realizada com lancetas metálicas do tipo Morrow-Brown. Após 20 minutos foram efectuadas as leituras dos diâmetros médios das pápulas em milímetros, sendo considerados positivos os testes com diâmetro da pápula superior a 3 mm.

Conforme recomendado pelo GA²LEN foram considerados com asma os indivíduos que referiram ter asma com sintomas característicos conforme preconizado pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA).

Todos os doentes foram pesados (com roupa leve e descalços), medida a altura, calculando-se o IMC. Foi também medido o perímetro abdominal em toda a população estudada.

Foram incluídos neste estudo indivíduos com e sem asma com excesso de peso – IMC acima de 25 kg/m² e ainda indivíduos com asma com peso normal. Excluíram-se todos os indivíduos nascidos antes de 1945 por se considerarem idosos e poderem por esta condição apresentar alterações a nível das adipocinas (não relacionadas com asma, nem excesso de peso).

Foi obtido consentimento informado de todos os participantes antes da sua inclusão no estudo, após aprovação pela comissão de ética da instituição onde foi efectuado este estudo.

Medição das concentrações das adipocinas no soro

A medição das concentrações de resistina, adiponectina e leptina no soro foram realizadas com kits de ELISA (Phoenix Pharmaceuticals®, Burlingame, Estados Unidos). O protocolo não especificava a necessidade de diluir as amostras, deixando isso ao critério de cada laboratório. Assim, para a resistina não foi feita qualquer diluição, para a adiponectina foi feita uma diluição de 1:2 e para a leptina uma diluição de 1:20. Os limites mínimos de detecção da resistina, adiponectina e leptina eram 0,016 ng/mL, 0,15 ng/mL e 0,313 ng/mL, respectivamente.

Análise estatística

Foram feitas comparações entre grupos divididos por IMC e diagnóstico de asma utilizando o teste de Kruskal-Wallis, dado que a distribuição das variáveis não era normal. O nível de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$. Foi utilizado o software PASW Statistics 18 e o Numbers'09.

RESULTADOS

Dos 80 participantes seleccionados da amostra inicial, foram criados três grupos de acordo com o IMC e o diagnóstico de asma:

- Grupo 1: 28 indivíduos asmáticos com IMC > 25 kg/m² (30,4 ± 4,3);
- Grupo 2: 26 indivíduos não asmáticos com IMC > 25 kg/m² (28,9 ± 4,2);
- Grupo 3: 26 indivíduos asmáticos com IMC < 25 kg/m² (21,6 ± 1,9).

Os valores de concentração das adipocinas obtidos nos grupos 1 e 3 estão descritos no Quadro 1.

Os valores de resistina, adiponectina e leptina nos indivíduos com testes cutâneos de alergia por picada positivos e negativos foram respectivamente 0,71±0,06 vs

0,70±0,06, 23,1±0,5 vs 22,9±1,1 e 72,5±50,3 vs 58±41,4, não se tendo encontrado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados.

Verificou-se que dentro do grupo de indivíduos com IMC > 25 a diferença nos valores das concentrações das três adipocinas entre asmáticos (Grupo 1) e não asmáticos (Grupo 2) não era significativa (p > 0,05), conforme descrito no Quadro 2.

Foram igualmente comparados os valores das concentrações das adipocinas dos indivíduos com IMC > 25 (n=53) com os de IMC < 25 (n=26). Verificou-se que os doentes com IMC > 25 tinham níveis de concentração de leptina no soro significativamente mais elevados (Quadro 3).

Os valores de resistina, adiponectina e leptina na população total com e sem excesso de perímetro abdominal foram respectivamente de 0,7±0,05 vs 0,7±0,06 (p não

Quadro 1. Valores de adipocinas em asmáticos: população total e população feminina

	População total				População feminina		
	Grupos	n	Valor médio (DP)	p	n	Valor médio (DP)	p
Resistina	IMC ≥25 com asma	23	0,70±0,06	0,456	15	0,73±0,05	0,160
	IMC ≤25 com asma	21	0,69±0,07		16	0,69±0,06	
	Total	44			31		
Adiponectina	IMC ≥25 com asma	9	22,9±1	0,587	4	23,2±0,3	0,448
	IMC ≤25 com asma	6	23,3±0,16		5	23,3±0,17	
	Total	15			9		
Leptina	IMC ≥25 com asma	28	78,1±44,6	0,006	17	106,7±29,7	<0,001
	IMC ≤25 com asma	26	39,7±28,3		20	45±29,5	
	Total	54			37		

DP – desvio-padrão; IMC – índice de massa corporal

Quadro 2. Valores de adipocinas em indivíduos com excesso de peso: asma e grupo-controlo

	Grupos	n	Valor médio (DP)	P
Resistina	IMC ≥25 com asma	23	0,70±0,06	0,496
	IMC ≥25 sem asma	22	0,70±0,05	
	Total	45		
Adiponectina	IMC ≥25 com asma	9	23,1±0,4	0,719
	IMC ≥25 sem asma	18	22,9±1	
	Total	27		
Leptina	IMC ≥25 com asma	28	78,1±44,6	0,943
	IMC ≥25 sem asma	25	78,1±54,6	
	Total	53		

Quadro 3. Valores de adipocinas em indivíduos com e sem excesso de peso: população total e população feminina

	População total				População feminina		
	IMC	n	Valor médio (DP)	P	n	Valor médio (DP)	P
Resistina	Peso normal	21	0,69±0,07	0,228	17	0,69±0,06	0,074
	Excesso de peso	45	0,71±0,05		26	0,72±0,5	
	Total	66			43		
Adiponectina	Peso normal	6	23,3±0,2	0,338	5	23,3±0,17	0,865
	Excesso de peso	27	23±0,85		11	23,3±0,2	
	Total	33			16		
Leptina	Peso normal	26	39,7±28,3	0,001	21	45,1±28,8	<0,001
	Excesso de peso	53	78,1±49,1		28	110±37,6	
	Total	79			49		

significativo), $23 \pm 0,95$ vs $23,2 \pm 0,36$ (p não significativo), $80,6 \pm 49,8$ vs $51,4 \pm 39,6$ ($p=0,007$) e nas mulheres com e sem excesso de perímetro abdominal foram na mesma ordem $0,69 \pm 0,06$ vs $0,73 \pm 0,04$ ($p=0,032$), $23,3 \pm 0,2$ vs $23,3 \pm 0,2$ (p não significativo), $108,1 \pm 45,3$ vs $62,7 \pm 38,2$ ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Adipocinas são mediadores proteicos secretados pelo tecido adiposo. Recentemente, as adipocinas também foram envolvidas na regulação da inflamação e reações alérgicas, aumentando o risco de asma, especialmente em doentes obesos e do sexo feminino.

Neste trabalho, das adipocinas avaliadas – resistina, adiponectina e leptina – observaram-se valores elevados de leptina nos doentes asmáticos com excesso de peso comparativamente aos doentes com peso considerado dentro dos valores normais, sendo essa diferença ainda mais marcada no sexo feminino. Ao compararmos os valores dos indivíduos asmáticos e não asmáticos com excesso de peso, as diferenças observadas foram reduzidas e sem significado estatístico. No entanto, níveis elevados de leptina têm sido associados a doença mais grave, sugerindo alguns autores que a ligação entre leptina e asma não seja restrita à obesidade¹⁷.

A atopia também parece estar relacionada com a obesidade, tal como tem sido referido para a asma. Existem correlações positivas entre os níveis de leptina e IgE em doentes com atopia, e a obesidade pode ser um factor de risco para alergia. A presença de alergia associou-se a valores mais elevados desta adipocina, mas a diferença observada não teve significado estatístico, parecendo, por isso, ter um contributo modesto nestes doentes, ao contrário do que tem sido referido noutros trabalhos¹⁸.

A leptina está aumentada na maioria dos indivíduos obesos, tal como tem sido referido noutros estudos. Os níveis circulantes de leptina em doentes com patologia respiratória inflamatória crónica e com alterações dieté-

ticas correlacionam-se com níveis de leptina na expectoração induzida^{19,20}.

Os níveis elevados de leptina podem constituir deste modo um factor potencial de agravamento da asma em doentes com excesso de peso, particularmente nos alérgicos.

A resistina é igualmente uma adipocina com funcionalidades pró-inflamatórias que tem aparecido aumentada na obesidade e em diversas doenças crónicas. O grupo de indivíduos com excesso de peso estudado tinha valores de resistina semelhantes ao observado no grupo com peso normal. No grupo de mulheres com maior perímetro abdominal foram observados valores de resistina significativamente mais elevados.

A adiponectina tem propriedades anti-inflamatórias, supondo-se que possa ter uma influência positiva na regulação de patologia crónica. Os asmáticos com excesso de peso apresentaram os valores mais reduzidos desta proteína, seguidos pelos indivíduos com excesso de peso sem patologia e, finalmente, pelos asmáticos sem excesso de peso. Apesar desta tendência, que sugere uma acção protectora mais limitada quando existe peso excessivo, a proximidade de valores encontrada nos diferentes grupos não permite uma discussão mais elaborada deste resultado.

CONCLUSÕES

O conjunto de resultados deste trabalho aponta para uma modificação a nível sistémico de proteínas produzidas principalmente por adipócitos em indivíduos asmáticos com excesso de peso. As alterações observadas são predominantemente na leptina e determinadas pela condição de excesso de peso e aumento do perímetro abdominal, particularmente no sexo feminino, com potencial repercussão na condição respiratória.

Procurámos neste trabalho analisar indivíduos considerados com excesso de peso, ou seja, definimos como critério de selecção o $IMC > 25$, que corresponderá provavelmente melhor à realidade portuguesa. Este facto pode minimizar as diferenças entre grupos. Não obstante as

diferenças observadas, particularmente a nível da leptina e, em menor grau, da resistina, podem suscitar a persistência da resposta inflamatória e consequentemente da asma.

Declaração de conflitos de interesses: Nenhum.

Contacto:

Carlos Loureiro
Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra
E-mail: acnl@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002-14.
2. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-67.
3. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 2007;29:179-84.
4. Arslan N, Erdur B, Aydin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr* 2010;47:829-39.
5. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
6. Kushner RF. Obesity management. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:191-210.
7. World Health Organization – BMI classification (2011). World Health Organization. URL:http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
8. Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES, Sohn MH, Kim KE. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:535-40.
9. Lugogo NL, Kraft M, Dixon AE. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J Appl Physiol* 2010;108:729-34.
10. Dixon AE. Adipokines and asthma. *Chest* 2009;135:255-6.
11. Larochelle J, Freiler J, Dice J, Hagan L. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. *J Asthma* 2007;44:509-13.
12. John L. Obesity: Gut hormones neuropeptides and adipokines. 2011, URL:<http://adipocyte.co.uk>
13. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;199:15-24.
14. Fujita Y, Murakami M, Ogawa Y. Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 2002;128:21-6.
15. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300-5.
16. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA²LEN skin test study I: GA²LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009; 64:1498-1506.
17. Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, Nieminen R, Kankaanranta H, Saarelainen S, et al. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma. *J Inflamm* 2011;26:12.
18. Matsuda K, Nishi M, Okamoto M, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:705-6.
19. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006;110:83-102.
20. Sood A, Ford ES, Camargo CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61:300-5.