

RELAÇÃO ADIPONECTINA / LEPTINA COMO MÉTODO PARA AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE INSULÍNICA

ADIPONECTIN / LEPTIN RATIO AS AN EVALUATION METHOD TO INSULIN SENSITIVITY

Erika Lawall Lopes Ramos*, Carla Valeria Alvarenga Antunes**, Karina Omairi***, Natália de Castro Pecci Maddalena#, Rogério Baumgratz de Paula##, Carla Márcia Moreira Lanna###

RESUMO

Nos últimos anos, ocorreram mudanças na compreensão da fisiopatologia de doenças que cursam com inflamação subclínica, entre elas a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2, condições que têm como substrato comum a resistência insulínica. A avaliação da sensibilidade à insulina (SI) é realizada por métodos indiretos como o cálculo do índice HOMA-IR que apresenta boa correlação com o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão ouro. Recentemente, a relação entre adiponectina/leptina (A/L), citocinas envolvidas na fisiopatologia da síndrome metabólica, tem sido proposta como método para avaliação da SI. Revisamos estudos sobre a relação A/L para avaliação da SI e os dados mostraram que, comparada ao HOMA-IR, a relação A/L constitui um marcador confiável de SI em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e em não diabéticos. Estes achados permitem sugerir a relação A/L como método de avaliação da SI, mas necessitam de confirmação em estudos com maior número de indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE

Sensibilidade insulínica. Síndrome metabólica. Leptina. Adiponectina. Relação A/L..

ABSTRACT

The knowledge of the pathophysiology of inflammatory diseases coursing with insulin resistance such as obesity and type 2 diabetes has changed. The assessment of insulin sensitivity (IS) is carried out through indirect methods such as the HOMA-IR which shows a good correlation with the euglycemic hyperinsulinemic clamp, the gold standard for IS. Recently, the ratio between adiponectin/leptin (A/L), cytokines involved in the pathophysiology of the metabolic syndrome, has been proposed as an alternative method for the assessment of the IS. In this paper the authors reviewed studies that examined the A/L ratio as a tool to estimate IS and the data showed that compared to HOMA-IR, the A/L ratio is a reliable marker for IS in obese patients with and without type 2 diabetes. These findings suggest that the ratio A/L could be used as an evaluation method to estimate IS but should be confirmed in studies with high number of individuals.

KEY-WORDS

Insulin resistance. Metabolic syndrome. Leptin. Adiponectin. Ratio adiponectin/leptin.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, mudanças expressivas ocorreram na compreensão da fisiopatologia e dos riscos de uma série de doenças crônicas com inflamação subclínica, entre elas a obesidade, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e as doenças cardiovasculares, que juntas

constituem uma crescente causa de morbimortalidade em todo o mundo (VOLP et al., 2008). Estima-se que o gasto relacionado à obesidade corresponda, nos países industrializados, de 2 a 8% do gasto total com saúde. Este gasto total pode ser direto incluindo consultas médicas, medicamentos, exames diagnósticos, internações hospitalares ou ainda pode ser indireto, relacionado ao impacto sobre a qualidade de vida, ao absenteísmo provocado pela obesidade e condições associadas (THORPE et al., 2005).

Em 1988, REAVEN descreveu a “Síndrome X”, hoje conhecida como síndrome metabólica (SM), caracterizada pela presença de resistência à insulina, hiperglicemia, elevação da lipoproteína de baixa densidade, diminuição da lipoproteína de alta densidade e hipertensão arterial sistêmica. Os fatores de risco e os mecanismos associados a SM são múltiplos e não estão totalmente esclarecidos, envolvendo uma complexa inter-relação entre fatores genéticos e adquiridos. Fatores ambientais relacionados ao estilo de vida têm sido fortemente implicados à fisiopatologia da SM. Dentre estes destacam-se os hábitos

Correspondence author: Erika Lawall Lopes Ramos. Rua: Espírito Santo-1115/1908 Centro –TEL/FAX: (32)-32156340. elawall@uol.com.br.

* Médica aluna da Pós-graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora. elawall@uol.com.br.

** Médica aluna da Pós-graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora. carlavaleria.aantunes@gmail.com.

*** Bióloga aluna da Pós-graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora. karinabiologa@hotmail.com.

Médica aluna da Pós-graduação em Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora. nataliacpm@yahoo.com.br.

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. rbaumgratz@msn.com.

Professora Adjunto III do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora. cmlanna@terra.com.br

Received: 05/2010

Accepted:06/2010

dietéticos e o sedentarismo, que contribuem de modo significativo para a obesidade, especialmente para o acúmulo do tecido adiposo na região abdominal, tecido diretamente envolvido com a fisiopatologia da resistência insulínica (RI) (BLOOMGARDEN, 2007; SARNO et al., 2009).

A SM é definida pela combinação de três ou mais dos seguintes parâmetros: obesidade abdominal, níveis de triglicérides maior ou igual a 150 mg/dL, níveis de colesterol HDL menor que 40 mg/dL nos homens e menor que 50 mg/dL nas mulheres, pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg ou diastólica maior ou igual a 85 mmHg e glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL [EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III), 2001].

Pacientes com SM apresentam risco para doença cardiovascular aterosclerótica e para desenvolvimento de DM 2, respectivamente 3 e 5 vezes maior que a população geral (CORREA et al., 2007; GELONEZE et al., 2006; MADEIRA et al., 2008; MEIGS et al., 2007).

A prevalência da SM ajustada à idade é de 23,7%, porém para a faixa etária de 20 a 29 anos, a prevalência é de 6,7% e esse valor aumenta de forma progressiva de acordo com o aumento da idade. Na faixa etária de 60 a 69 anos, a prevalência é de 43,5% e de 42% para a faixa etária acima de 69 anos. Não há diferença em relação à prevalência de acordo com o sexo (FORD; GILES; DIETZ, 2002).

Com a descoberta da leptina em 1994, o tecido adiposo passou a ser reconhecido como um órgão ativo que comunica com outros tecidos por receber sinais e secretar uma variedade de hormônios e metabólitos (WAKI; TONTONOZ, 2007). A leptina é secretada principalmente pelo tecido adiposo branco, sendo que o estômago, placenta e tecido adiposo marrom a produzem em menor quantidade. Sua sinalização no sistema nervoso central (SNC) é realizada através de receptores localizados nos núcleos hipotalâmicos arqueados, ventromedial e dorso medial, sendo caracterizada pelo aumento da termogênese, estimulação do sistema nervoso simpático e indução de saciedade (NEGRÃO; LICÍNIO, 2006).

Em humanos obesos, a hiperleptinemia correlaciona positivamente com a massa de gordura corporal total e RI. No entanto, nestes indivíduos, ocorre resistência às ações centrais da leptina, com consequente comprometimento da sensação de saciedade (CORREIA; RAHMOUNI, 2006; ZIGMAN; ELMQUIST, 2003).

Outra citocina identificada associada à obesidade é a adiponectina. Identificada em 1995, a adiponectina é reconhecida como um hormônio anti-inflamatório e antiaterogênico secretado exclusivamente pelos adipócitos. Este hormônio exerce importante papel na sensibilização das ações da insulina, uma vez que possui a propriedade de aumentar a

oxidação do tecido gorduroso e reduzir os níveis de ácidos graxos, efeitos sensibilizadores das ações da insulina. Em indivíduos obesos, apesar da massa de gordura aumentada, observa-se hipoadiponectinemia, que, frequentemente, se associa com RI, com DM2, hipertensão arterial e com doença cardiovascular (WAKI; TONTONOZ, 2007).

A RI é uma anormalidade metabólica característica de indivíduos portadores de DM2 e de obesidade (GELONEZE et al., 2006). Pode ser de origem genética ou adquirida e na sua fisiopatologia existe redução da sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos, principalmente fígado, músculo e tecido adiposo, resultando em aumento compensatório da secreção de insulina para manter a glicemia normal. À medida que a hiperinsulinemia compensatória torna-se ineficiente em manter o estado de euglicemia surgem a intolerância à glicose e ao DM2 (CAVAGHAN; EHRMANN; POLONSKY, 2000).

O diagnóstico laboratorial da RI pode ser realizado através de testes de avaliação direta ou indireta. Nos testes de avaliação direta são analisados os efeitos de uma dose de insulina exógena sobre o metabolismo da glicose. O clamp euglicêmico hiperinsulinêmico é considerado o padrão ouro, pois avalia tanto a sensibilidade tecidual à insulina quanto a capacidade secretória das células beta em situações de constância de glicemia e insulinemia. No entanto, os custos envolvidos para sua realização limitam sua aplicação na prática diária (GELONEZE et al., 2006). Portanto, são necessários testes de mais fácil realização e que tenham sensibilidade e especificidade semelhantes ao padrão ouro.

Como métodos alternativos para avaliação indireta da SI temos o HOMA-IR (Homeostasis model assessment), o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e o QUICKI - Quantitative insulin sensitivity check index.

O HOMA é um modelo matemático para cálculo da SI (HOMA-IR) e também da secreção de insulina (HOMA- beta), através de fórmulas que utilizam a insulinemia e a glicemia de jejum. Este apresenta boa correlação com o clamp, mostrando-se uma alternativa factível para a avaliação da SI (GELONEZE et al., 2006). Em nosso meio, no estudo BRAMS (Brazilian Metabolic Syndrome Study) foi determinado o valor de corte para o diagnóstico da RI quando o HOMA-IR for maior que 2,71 (GELONEZE et al., 2005).

Originalmente o HOMA-IR é o método para avaliar SI na situação onde existe secreção pancreática de insulina. Porém, em situações de falência pancreática secundária e de glicotoxicidade, causadas pelo nível elevado de glicose sérica, capaz de comprometer a secreção pancreática de insulina é difícil avaliar com precisão a SI pelo HOMA-IR (INOUE et al., 2006). Além disso, o HOMA-IR utiliza dosagens de glicose e insulina de jejum quando os tecidos insulino-independentes estão captando glicose. Portanto, outros métodos de avaliação da SI, mais confiáveis e sensíveis, têm sido buscados. Devido aos seus efeitos opostos em relação à sensibilidade insulínica, e por

exercerem um papel na fisiopatologia da síndrome metabólica, tem sido proposto que a relação A/L poderia refletir com mais precisão a SI que o HOMA-IR.

INOUE et al. (2005) avaliaram a correlação entre a razão A/L e os parâmetros clínicos e bioquímicos de RI tais como índice de massa corporal, triglicérides, HDL colesterol e lipase lipoproteica em 220 pacientes japoneses portadores de DM2. Os níveis de leptina e adiponectina correlacionaram com estes parâmetros de maneira oposta e a relação A/L representou um parâmetro melhor na avaliação comparado com a concentração sérica isolada de leptina ou adiponectina. Neste estudo a relação A/L mostrou ser um marcador mais sensível e confiável de RI do que o HOMA-IR.

Posteriormente estes autores avaliaram 411 pacientes adultos saudáveis e correlacionaram alguns parâmetros de RI com a relação A/L e o HOMA-IR. Os resultados mostraram correlação direta entre índice de massa corporal, triglicérides, colesterol total, níveis reduzidos de colesterol HDL e lipase lipoproteica com redução da razão A/L (INOUE et al., 2006).

Estes estudos sugerem que a relação A/L pode ser mais eficaz para a avaliação da SI quando comparada ao HOMA-IR. No entanto, estudos com um maior número de indivíduos, envolvendo populações diferentes e comparando esta relação A/L com o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico são necessários.

Diante do exposto consideramos, uma vez confirmada a eficácia da relação A/L, que a mesma poderá constituir um método de avaliação mais prático e sensível que o HOMA-IR para a avaliação da SI.

2 REFERÊNCIAS

- BLOOMGARDEN, Z.T. Insulin resistance concepts. **Diabetes Care**, United States, v. 30, n. 5, p. 1320-1326, 2007.
- CAVAGHAN, M.K.; EHRMANN, D. A.; POLONSKY, K.S. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 3, p. 329-333, 2000.
- CORREA, H.F.; NOGUEIRA, V.G.; GOMES, M.B. Avaliação da Secreção e Resistência Insulínica em Indivíduos com Diferentes Graus de Tolerância à Glicose - do Metabolismo Normal ao Diabetes Mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 9, p. 1498-1505, 2007.
- CORREIA, M.L.G.; RAHMOUNI, K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Derby, v. 8, n. 6, p. 603-610, 2006.
- Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.
- FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 287, n. 3, p. 356-359, 2002.
- GELONEZE, B.; REPETTO, E.M.; GELONEZE, S.R.; TAMBASCIA, M.A.; ERMETICE M.N. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 72, n. 2, p. 219-20, 2006.
- GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, n.2, p. 208-215, 2006.
- INOUE, M.; YANO, M.; YAMAKADO, M.; MAEHATA, E.; SUZUKI, S. Correlation between the adiponectin/leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Metabolism**, New York, v.54, n. 3, p. 281- 286, 2005.
- INOUE, M.; YANO, M.; YAMAKADO, M.; MAEHATA, E.; SUZUKI, S. Relationship between the adiponectin/leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. **Metabolism**, New York, v. 55, n. 9, p. 1248-1254, 2006.
- MADEIRA, I.R.; CARVALHO, C.N.M.; GAZOLLA, F.M.; MATOS, H.J.; BORGES, M.A.; BORDALLO, M.A.N. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insuline Resistance (HOMA-IR) avaliado pela Curva Recevier Operating Characteristic (ROC) na Detecção da Síndrome Metabólica em crianças pré púberes com excesso de peso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 9, p. 1466-1473, 2008.
- MEIGS, J.B.; RUTTER, M.K.; SULLIVAN, L.M. Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People With Metabolic Syndrome. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 30, n. 5, p. 1219-1225, 2007.
- NEGRÃO, A.B.; LICINIO, J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 205-214, 2000.
- SARNO, F.; JAIME, P.C.; FERREIRA, S.R.G.; MONTEIRO, C.A. Consumo de sódio e síndrome metabólica: uma revisão sistemática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 608-616, 2009.

THORPE, K.E.; FLORENCE, C.S.; HOWARD, D.H.; JOSKI, P. The Rising Prevalence of treated disease: effects on private health insurance spending. **Health Tracking Trends** - Web exclusive, 2005.

VOLP, A.C.P.; ALFENAS, R.C.G.; COSTA, N.M.B.; MINIM, V.P.R.; STRINGUETA, P.C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

WAKI, H.; TONTONOZ, P. Endocrine functions of adipose tissue. **Annual Review of Pathology: Mechanisms Disease**, Palo Alto, v. 2, p. 31-56, 2007.

ZIGMAN, J.M.; ELMQUIST, J.K. Minireview: From Anorexia to Obesity- The Yin and Yang of Body Weight Control. **Endocrinology**, Chevy Chase, v. 144, n. 9, p. 3749-3756, 2003.