



ARTIGO ORIGINAL

Nível sérico de adiponectina e polimorfismo do gene *ADIPOQ* em pacientes egípcios com alopecia areata^{☆,☆☆}



Azza Gaber Antar Farag^{id a}, Eman Abd-Elfatah Badr^{id b},
Banan Mohamed Gamal Abd-Elaty^{id c}, Nada Farag Elnaidany^{id d}
e Mai Medhat Mohamed Ghanem^{id a,*}

^a Departamento de Dermatologia, Andrologia e ISTs, Faculty of Medicine, Menoufia University, Shebin El-Kom, Menoufia, Egito

^b Departamento de Bioquímica Médica e Biologia Molecular, Faculty of Medicine, Menoufia University, Shebin El-Kom, Menoufia, Egito

^c Departamento de Dermatologia, Sers El-Lian General Hospital, Ministry of Health, Sers El-Lian, Menoufia, Egito

^d Departamento de Farmácia Clínica, Faculty of Pharmacy, Modern Sciences and Arts University, 6th October, Egito

Recebido em 29 de março de 2023; aceito em 25 de maio de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Adiponectina;
Alopecia em áreas;
Genética

Resumo

Fundamentos: A alopecia areata (AA) é uma forma autoimune adquirida de queda de cabelos não cicatricial. A adiponectina e seu polimorfismo genético foram relacionados a muitas doenças autoimunes.

Objetivo: Avaliar o nível sérico de adiponectina e o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs2241766 do gene da adiponectina (*ADIPOQ*) em pacientes com AA e correlacionar os resultados com a gravidade da doença nesses pacientes.

Métodos: Este estudo incluiu 75 pacientes com AA e 75 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo (controles). Foi realizada avaliação do escore Severity of Alopecia Tool (SALT) para determinar a gravidade da AA. Os níveis séricos de adiponectina foram avaliados por ELISA e SNP do gene *ADIPOQ* (rs2241766) por PCR.

Resultados: Os níveis séricos de adiponectina resultaram significativamente menor nos pacientes com AA do que nos controles ($p=0,001$). O genótipo *TG* do gene *ADIPOQ* (rs2241766) e o alelo *G* predominaram nos pacientes com AA, aumentando seu risco em cinco e quatro vezes ($OR=5,17$, $p=0,001$; $OR=3,82$, $p=0,001$), respectivamente. Os níveis séricos de adiponectina correlacionaram-se negativamente com o escore SALT ($r=-0,435$, $p=0,001$) e associado à alopecia total ($p=0,016$). O genótipo *TG* do gene *ADIPOQ* (rs2241766) foi significativamente associado aos menores níveis séricos de adiponectina e maior escore SALT ($p=0,001$).

Limitações do estudo: O pequeno tamanho da amostra.

Conclusões: O polimorfismo (rs2241766) do gene *ADIPOQ* (genótipo *TG* e alelo *G*) pode modular o risco de AA e contribuir para o desenvolvimento de AA em populações egípcias. A diminuição

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.05.003>

[☆] Como citar este artigo: Farag AGA, Badr EA, Abd-Elaty BMG, Elnaidany NF, Ghanem MMM. Adiponectin serum level and *ADIPOQ* polymorphism in alopecia areata Egyptian patients. An Bras Dermatol. 2024;99:181–8.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Andrologia e ISTs, e Departamento de Bioquímica Médica e Biologia Molecular, Faculdade de Medicina, Menoufia University, Menoufia, Egito.

* Autor para correspondência.

E-mail: mai_medhat251@yahoo.com (M.M. Ghanem).

dos níveis circulantes de adiponectina pode ter papel dinâmico na etiopatogenia da AA. A concentração sérica de adiponectina pode ser considerada marcador de gravidade da queda de cabelos na AA.

© 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A alopecia areata (AA) representa um tipo de queda de cabelo, em que o sistema imunológico ataca erroneamente os folículos pilosos.¹ A prevalência estimada de AA é de aproximadamente 1 em 1.000 pessoas, com risco ao longo da vida de cerca de 2%.² Tanto adultos quanto crianças são afetados pela AA, com taxa semelhante em mulheres e homens.³

A etiologia exata da AA é indefinida. AA é considerada doença autoimune – o sistema imunológico em sua totalidade é influenciado por muitos fatores genéticos e múltiplos fatores ambientais.⁴ A AA está associada a risco aumentado de comorbidades metabólicas, sugerindo que as adipocinas podem desempenhar papel na patogênese da AA.⁵

O tecido adiposo não é um tecido inerte e produz adipocinas ativamente. Essas adipocinas, além da regulação do gasto energético e da sensibilidade à insulina, desempenham papel importante como reguladores de muitos processos fisiológicos e patológicos, incluindo inflamação e imunidade.⁶

A adiponectina é uma adipocina circulante que aumenta a sensibilidade à insulina.⁷ É uma proteína com 224 aminoácidos. A estrutura da adiponectina é composta por trímeros de cadeia única; um domínio N-terminal variável, um domínio globular C-terminal e um domínio de colágeno. Esse trímero é envolvido por uma estrutura em forma de sino.⁸

A adiponectina exerce muitas ações pleiotrópicas; promove a sensibilidade à insulina, promove a apoptose em células carcinogênicas e tem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios.⁹

Foi encontrado nível diminuído de adiponectina no sangue na psoríase,^{10,11} acne vulgar¹²⁻¹⁴ e dermatite atópica.¹⁵ No entanto, apenas dois estudos recentes investigaram o nível sérico de adiponectina em pacientes com AA. Além disso, os dois estudos apresentaram resultados controversos.^{16,17}

O *ADIPOQ* está localizado no braço longo do cromossomo 3, locus 3q27.¹⁸ Esse gene tem 17 kb de comprimento e consiste em três éxons e dois íntrons.¹⁹ Os SNPs do *ADIPOQ* estão associados ao risco aumentado de muitas doenças, incluindo aterosclerose,²⁰ artrite reumatoide (AR),²¹ acne vulgar¹⁹ e dermatite atópica,²² mas não foram avaliados em AA até o momento.

O objetivo deste estudo foi elucidar o possível papel da adiponectina na AA por meio da avaliação do polimorfismo do gene *ADIPOQ* (rs2241766) em relação a seu nível sérico em amostra de pacientes egípcios portadores de AA, bem como correlacionar os resultados avaliados com aspectos clínicos da AA, incluindo o local, curso e gravidade da doença nesses pacientes.

Métodos

O atual estudo caso-controle foi conduzido em um número total de 150 indivíduos. Foram incluídos 75 pacientes com

AA (36 homens e 39 mulheres) e 75 voluntários aparentemente saudáveis pareados por idade e sexo (43 homens e 32 mulheres) como grupo de controle. Eles foram avaliados no Ambulatório de Dermatologia do Menoufia University Hospital durante o período de março de 2022 a fevereiro de 2023. A parte laboratorial do estudo foi realizada no Departamento de Bioquímica Médica e Biologia Molecular da Faculdade de Medicina, Menoufia University.

Design administrativo e ético

- O consentimento por escrito foi obtido de todos os participantes após serem informados sobre o objetivo e o processo do estudo, bem como os objetivos aplicáveis.
- O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local em pesquisa envolvendo seres humanos da Faculdade de Medicina de Menoufia. O número de aprovação ética é 3/2022 DERMA 19.
- Os procedimentos do estudo foram isentos de quaisquer efeitos nocivos para os participantes, bem como o serviço prestado.
- O investigador principal manteve os dados individuais como informações privadas de maneira segura. Não houve nenhuma taxa extra a ser paga pelos participantes, e o investigador cobriu todos os custos nesse sentido.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com grau variável de gravidade de AA, de ambos os sexos e com idade igual ou superior a 18 anos.

Qualquer indivíduo que apresentasse uma ou mais das seguintes características foi excluído do estudo: a) pacientes com histórico de uso de qualquer tratamento que pudesse impactar o estado metabólico nos três meses anteriores ao exame (p. ex., terapia hormonal e tratamento sistêmico, como terapia oral com prednisolona); b) pacientes com outras doenças autoimunes (p. ex., tireoidite de Hashimoto e vitiligo); e c) mulheres grávidas e lactantes.

Métodos

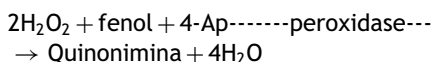
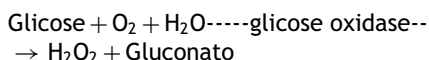
Cada um dos casos selecionados foi submetido a anamnese e exame geral completo. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado [IMC = peso (kg)/altura (m)²].²³

O diagnóstico de AA foi feito clinicamente por dois dermatologistas especializados. A distribuição das lesões de AA foi avaliada quanto a sua localização (couro cabeludo, barba, sobrancelha e/ou qualquer área pilosa do corpo). As variantes clínicas de AA (irregular, total, universal, ofiásica, ofiásica inversa) foram registradas. A avaliação clínica da gravidade e extensão da doença foi feita com base no escore SALT,²⁴ no qual o couro cabeludo é dividido em quatro regiões: direita (18%), esquerda (18%), posterior (24%) e superior (40%). Para cada região, foi estimada a

porcentagem da área de cabelos afetada e depois transformada em uma nota de S0 a S5. O escore SALT foi calculado multiplicando-se a porcentagem da perda de cabelo em cada um dos quatro quadrantes do couro cabeludo pela área da superfície do quadrante. Então, os quatro valores foram somados para obter-se o escore total. O escore SALT variou de 0% a 100%.

Após jejum de 12 horas, foram coletados 6 mL de sangue venoso de cada participante, sob completa assepsia. Cada amostra foi dividida em duas partes: uma parte (3 mL) para extração de DNA, que foi mantida em tubo de EDTA, e a outra parte (3 mL) colocada em um tubo simples, deixada coagular por 30 minutos em temperatura ambiente, depois submetida a centrifugação por 10 minutos a 4.000 rpm; o soro obtido foi armazenado a -80°C . até o momento da análise da glicemia de jejum (GJ), perfil lipídico e adiponectina sérica.

A glicemia foi determinada por teste colorimétrico enzimático. A glicose é oxidada pela glicose oxidase em ácido glucurônico e peróxido de hidrogênio. Em seguida, o peróxido de hidrogênio formado é detectado por um receptor de oxigênio cromogênico, fenol aminofenazona na presença de peroxidase, produzindo quinonimina, que é um composto colorido cuja intensidade da cor é diretamente proporcional à quantidade de glicose na amostra. A absorbância da amostra e do teste padrão foi medida por espectrofotometria e a concentração de glicose na amostra foi determinada.²⁵



A estimativa quantitativa de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides (TG) foi feita utilizando método enzimático colorimétrico, utilizando kits colorimétricos enzimáticos padrão (kit de diagnóstico Spinreact, Espanha) e a lipoproteína de baixa densidade foi medida pela equação modificada de Friedewald et al.²⁶

A detecção do nível sérico de adiponectina foi feita por ensaio imunoenzimático (ELISA). O kit (fabricado na China, Sun Red Company) usa um teste Sandwich ELISA com duplo anticorpo.

A avaliação das variantes genéticas do gene *ADIPOQ* (rs2241766) foi realizada por PCR em tempo real. A extração de DNA do sangue total foi realizada com o kit Quick-genomic DNA™ MiniPrep, Zymo Research. A genotipagem do gene *ADIPOQ* (rs2241766) foi completada por ensaio de discriminação alélica utilizando sondas TaqMan (Applied Biosystems, EUA). Uma mistura geral de 25 μL foi utilizada aplicando 5 μL de amostra de DNA a uma mistura de 12,5 μL de master mix de genotipagem, 1,25 μL de ensaio SNP e 6,25 μL de água livre de nuclease. As sondas TaqMan foram marcadas com corantes fluorescentes VIC e FAM. A sequência da sonda para *ADIPOQ* (rs2241766) foi TTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGG [T/G] CATGACCAGGA-AACCACGACTCAAG; a ciclagem foi realizada com: 95 $^{\circ}\text{C}$ inicialmente por 10 minutos como etapa de desnaturação primária seguida por 45 ciclos de 15 segundos a 95 $^{\circ}\text{C}$ e 60 segundos a 60 $^{\circ}\text{C}$ (ciclagem), e uma etapa de extensão final

por 60 segundos a 60 $^{\circ}\text{C}$. O sistema de detecção de sequência implementa a fluorescência emitida durante a leitura da placa e os valores de fluorescência (R_n) foram plotados dependendo dos sinais de cada poço. Cada poço da placa de reação de 96 poços é um ponto individual no gráfico. A detecção de fluorescência e a análise de dados foram realizadas pelo instrumento 7500 Real-Time PCR (Applied Biosystems) versão 2.0.1.

Análise estatística

Os dados foram coletados, tabulados e analisados estatisticamente usando um computador pessoal com o software SPSS, versão 22 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, EUA). Foram aplicadas as seguintes estatísticas: a) estatística descritiva: na qual os dados quantitativos foram apresentados na forma de média, desvio padrão (DP), variação e os dados qualitativos foram apresentados na forma de números e porcentagens; b) estatística analítica: utilizada para descobrir a possível associação entre os fatores estudados e a doença alvo. Os testes de significância utilizados incluíram: teste Qui-quadrado (χ^2),²⁷ teste t de Student (t),²⁸ teste de Mann-Whitney (U),²⁹ teste de Kruskal-Wallis³⁰; o valor de p foi considerado significativo se $\leq 0,05$.

Resultados

Dados pessoais e clínicos dos indivíduos investigados

Os pacientes com AA eram 36 (48%) homens e 39 (52%) mulheres, com proporção homem:mulher de 1:1,08. A idade variou de 22 a 53 anos, com $32,4 \pm 7,14$ anos como valor médio \pm DP. Os indivíduos controle eram 43 (57,3%) homens e 32 (42,7%) mulheres, com proporção homem:mulher de 1,34:1. A idade variou de 18 a 54 anos, com $32,7 \pm 9,11$ anos como valor médio \pm DP. Houve diferenças não estatisticamente significantes entre casos e controles em relação a idade ($p=0,956$) e sexo ($p=0,252$). A tabela 1 mostra os dados clínicos de pacientes com AA ($n=75$).

IMC, pressão arterial e exames laboratoriais dos indivíduos estudados

Houve diferenças não significantes entre os pacientes com AA e controles em relação ao IMC ($p=0,131$), pressão arterial sistólica ($p=0,665$), pressão arterial diastólica ($p=0,304$), glicemia de jejum ($p=0,171$), triglicérides ($p=0,097$) e lipoproteína de baixa densidade ($p=0,347$). Houve elevação significativa do colesterol total ($p=0,019$) e diminuição significativa da lipoproteína de alta densidade ($p=0,001$; tabela 2).

Nível sérico de adiponectina e polimorfismo (rs2241766) do gene *ADIPOQ* dos indivíduos estudados

O nível sérico de adiponectina foi significativamente menor nos pacientes com AA do que nos controles ($9,45 \pm 4,12$ vs. $13,8 \pm 5,62$ ng/mL; $p=0,001$; tabela 3).

Tabela 1 Dados demográficos e clínicos dos pacientes com AA (n = 75)

Variáveis estudadas	N	%
Pacientes com AA (N = 75)		
Sexo		
Masculino	36	48
Feminino	39	52
Idade/anos		
Média ± DP	32,4 ± 7,14	
Mediana	31,0	
Variação	22,0–53,0	
Início		
Repentino	95	78,7
Gradual	16	21,3
Curso da doença		
Progressivo	44	58,7
Estacionário	31	41,3
Duração/meses		
Média ± DP	11,3 ± 6,80	
Mediana	10,0	
Variação	2,00–36,0	
História familiar		
Positiva	9	12,0
Negativa	66	88,0
Tipo de alopecia		
Em placas	71	94,7
Total	3	4,00
Oftálica	1	1,30
Associações		
Ansiedade	53	70,7
Depressão	6	8,00
Atopia	1	1,30
Nº	15	20,0
Alterações ungueais		
Linha de Beau	3	4,00
Onicofagia	4	5,30
Sulcos nas unhas	3	4,00
Leuconiquia pontuada	3	4,00
Traquioniquia	2	2,70
Nº	60	80,0
Escore SALT		
Média ± DP	17,2 ± 31,9	
Mediana	1,80	
Variação	0,60–100,0	

Nº, número; %, porcentagem; DP, desvio padrão; AA, alopecia areata; SALT, Severity of Alopecia Areata Tool.

O estudo do polimorfismo do gene *ADIPOQ* (rs2241766) mostrou que houve diferença significativa entre pacientes com AA e controles. O genótipo *TG* estava presente em 31 (41,3%) pacientes com AA versus nove (12,0%) controles. A presença do genótipo *TG* aumentou significativamente o risco de AA em cerca de cinco vezes (OR = 5,17, $p = 0,001$). Além disso, o alelo G aumenta significativamente o risco de AA em cerca de quatro vezes (OR = 3,82, $p = 0,001$; tabela 3).

Nível sérico de adiponectina em relação aos dados estudados de pacientes com AA

Houve relações não significantes entre o nível sérico de adiponectina e os dados investigados de pacientes com AA, exceto para o tipo de alopecia (significamente menor na alopecia total [$p = 0,016$]) e o escore SALT [correlação negativa significativa ($r = -0,435$, $p = 0,001$; tabela 4)]. O nível sérico de adiponectina foi significamente menor em pacientes com AA com genótipo *TG* do que nos casos com genótipo *TT* ($5,33 \pm 2,02$ vs. $12,3 \pm 2,34$; $p = 0,001$; fig. 1A).

Relação entre genótipos do polimorfismo (rs2241766) do gene *ADIPOQ* e dados estudados de pacientes com AA

Houve relações não significantes entre os genótipos do polimorfismo (rs2241766) do gene *ADIPOQ* e os dados clínicos dos pacientes com AA estudados, exceto o escore SALT, que foi significamente maior nos portadores do genótipo *TG* do que nos portadores de *TT* ($p = 0,001$; fig. 1B).

Discussão

No presente estudo, o SNP do gene *ADIPOQ* (rs2241766) foi fortemente relacionado às concentrações séricas de adiponectina em pacientes com AA e associado à gravidade da doença. O presente estudo acrescenta dados a literatura crescente que sugere que o SNP (rs2241766) do gene *ADIPOQ* poderia modular o risco de AA e contribuir para o desenvolvimento de AA em populações egípcias que não haviam sido identificadas anteriormente, e confirma que a diminuição dos níveis circulantes de adiponectina pode ter papel ativo na etiopatogenia da AA. Estudos confirmatórios como o atual são necessários para garantir que as associações observadas sejam verdadeiras e não espúrias.

O metabolismo e o sistema imunológico estão conectados por meio de uma rede de numerosos mediadores solúveis conhecidos como adipocinas. Essas adipocinas podem ser boas e ruins. As adipocinas ruins são pró-inflamatórias e produzem resistência à insulina, disfunção vascular e reações inflamatórias locais que induzem inflamação cutânea. Por outro lado, as adipocinas boas têm propriedades opostas.³¹

Aqui, os autores consideraram a adiponectina uma boa adipocina, já que foi encontrada diminuição significativa em seu nível circulante nos pacientes com AA em relação aos controles, e essa baixa concentração foi observada mais frequentemente em casos mais graves e na alopecia total.

Confirmando essas observações, Stochmal et al.¹⁷ demonstraram diminuição significativa no nível sérico de adiponectina em pacientes com AA em relação a seus pares. Eles também relataram que o nível sérico de adiponectina foi negativamente correlacionado com o escore SALT e tinha concentração mais baixa em pacientes com alopecia universal. Níveis diminuídos de adiponectina sérica também foram descritos em pacientes com síndrome de Sjögren, artrite psoriásica e esclerose múltipla.³²

A adiponectina, uma proteína sérica, é produzida principalmente pelos adipócitos. Porém, outras células como os fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e leucócitos

Tabela 2 Comparação entre pacientes com AA e controles em relação ao IMC, pressão arterial e exames laboratoriais (n = 150)

Variáveis estudadas	Pacientes com AA (N = 75)	Controles (N = 75)	Teste de Mann Whitney	p-valor
IMC (kg/m²)				
Média ± DP	24,7 ± 3,96	22,3 ± 2,04		
Mediana	24,0	22,0	1,51	0,131
Variação	18,0-35,0	19,0-26,0		
Pressão arterial sistólica (mmHg)				
Média ± DP	118,5 ± 10,0	118,4 ± 9,65		
Mediana	120,0	120,0	0,432	0,665
Variação	90,0-135,0	90,0-135,0		
Pressão arterial diastólica (mmHg)				
Média ± DP	80,9 ± 5,85	79,8 ± 5,60		
Mediana	80,0	80,0	1,02	0,304
Variação	60,0-90,0	60,0-90,0		
Glicemia de jejum (mg/dL)				
Média ± DP	88,3 ± 8,22	91,6 ± 11,7		
Mediana	89,0	90,0	1,36	0,171
Variação	73,0-103,0	73,0-125,0		
Triglicerídeos (mg/dL)				
Média ± DP	128,7 ± 13,9	123,4 ± 21,3		
Mediana	129,0	125,0	1,65	0,097
Variação	100,0-152,0	89,0-170,0		
Colesterol Total (mg/dL)				
Média ± DP	149,8 ± 24,0	140,5 ± 22,4		
Mediana	150,5	140,0	2,34	0,019*
Variação	111,0-196,0	110,0-200,0		
HDL-c (mg/dL)				
Média ± DP	66,2 ± 4,15	73,7 ± 6,69		
Mediana	66,0	75,0	6,86	0,001*
Variação	60,0-77,0	60,0-88,0		
LDL-c (mg/dL)				
Média ± DP	87,8 ± 9,09	85,8 ± 10,6		
Mediana	90,0	87,0	0,941	0,347
Variação	69,0-102,0	47,0-104,0		

DP, desvio padrão; U, teste de Mann-Whitney; IMC, índice de massa corporal; GJ, glicemia de jejum; TG, Triglicerídeo; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; AA, alopecia areata.

Tabela 3 Comparação entre pacientes com AA e controles em relação ao nível sérico de adiponectina e ao SNP rs1077398 do gene da adiponectina (n = 150)

Variáveis estudadas	Pacientes com AA (N = 75)		Controles (N = 75)		Teste Mann-Whitney	p-valor	OR (IC95%)
Nível sérico de adiponectina (ng/mL)							
Média ± DP	9,45 ± 4,12		13,8 ± 5,62		4,38	0,001 ^a	-
Mediana	9,60		12,6				
Variação	2,80-15,3		6,89-29,5				
SNP rs2241766 do gene da adiponectina							
	Nº	%	Nº	%	χ ²		
TT	44	58,7	66	88,0			Referência 5,17 (2,24-11,9)
TG	31	41,3	9	12,0	16,5	0,001	
Alelos							
	N = 150	%	N = 150	%	χ ²		
T	119	79,3	141	94,0	13,9	0,001	Referência 3,82 (1,75-8,35)
G	31	20,7	9	6,00			

AA, alopecia areata; N, número; %, porcentagem; χ², teste de qui-quadrado; OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança.

^a Significante.

Tabela 4 Relação entre nível sérico de adiponectina e dados estudados de pacientes com AA (n = 75)

Variáveis estudadas	Adiponectina sérica Média ± DP (ng/mL)	Teste estatístico	p-valor
Sexo			
Masculino	9,07 ± 3,82	U	0,373
Feminino	9,81 ± 4,39	0,891	
Início			
Repentino	9,55 ± 4,12	U	0,605
Gradual	9,11 ± 4,22	0,518	
Curso da doença			
Progressivo	8,93 ± 4,70	U	0,287
Estacionário	10,2 ± 3,02	1,06	
História familiar			
Positiva	10,4 ± 3,75	U	0,546
Negativa	9,32 ± 4,17	0,603	
Tipo de alopecia			0,016*
Ofiásica	11,4 ± 0,00	K	8,31
Em placas	9,69 ± 4,01	8,31	
Total	3,10 ± 0,26		
Associações			
Ansiedade	9,90 ± 3,68		0,088
Depressão	6,48 ± 4,98	K	
Atopia	3,40 ± 0,00	6,55	
Alterações ungueais			
Linha de Beau	13,8 ± 0,92		0,229
Onicofagia	9,85 ± 6,28	K	
Sulcos nas unhas	11,2 ± 2,82	5,62	
Leuconiquia pontuada	3,70 ± 0,51		
Traquioníquia	8,25 ± 4,45		
Idade/anos	r		p-valor
	0,183		0,115
Duração da doença/meses	0,025		0,833
IMC (kg/m²)	0,110		0,348
PAS (mmHg)	-0,080		0,497
PAD (mmHg)	0,122		0,340
Glicemia de jejum (mg/dL)	0,171		0,143
Triglicerídeos (mg/dL)	-0,085		0,471
Colesterol Total (mg/dL)	0,143		0,220
HDL-c (mg/dL)	0,048		0,685
LDL-c (mg/dL)	-0,032		0,787
Escore SALT	-0,435		0,001^a

DP, desvio padrão; K, teste de Kruskal-Wallis; U, teste de Mann-Whitney; *r, correlação de Spearman; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; SALT, Severity of Alopecia Areata Tool.

^a Significante.

também podem sintetizar a adiponectina.³³ A adiponectina tem efeito anti-inflamatório, reduz a linfopoiese das células B e a capacidade de resposta das células T, bem como a síntese de TNF- α . Também estimula a produção de IL-10.³²

A patogênese da AA não é completamente entendida. Parece que a ativação do sistema imunológico é considerada um dos principais processos biológicos ligados à patogênese da AA.³⁴ Na AA, foram confirmados níveis incomuns de muitas citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e anti-inflamatórias, como IL-10.^{35,36} Parece que o desequilíbrio na produção de citocinas, com um excesso relativo de citocinas pró-inflamatórias versus baixas citocinas anti-inflamatórias, poderia ter papel ativo no desenvolvimento de AA.³⁷

O TNF- α é um inibidor normal *in vitro* do crescimento do folículo piloso. O TNF- α , juntamente com IL-1 α e β , induz a vacuolização das células da matriz dentro do bulbo do folículo piloso e a diminuição do tamanho da matriz. Também desorganiza os melanócitos foliculares e induz a diferenciação anormal na bainha radicular interna e nas células pré-corticais.³⁸ Foi relatado que os níveis séricos³⁹ e teciduais³⁸ de TNF- α em pacientes com AA foram significativamente maiores que nos controles.

Assim, foi levantada a hipótese de que na AA, a adiponectina poderia atuar como molécula anti-inflamatória, e os baixos níveis séricos de adiponectina demonstrados em pacientes com AA no presente estudo podem ser traduzi-

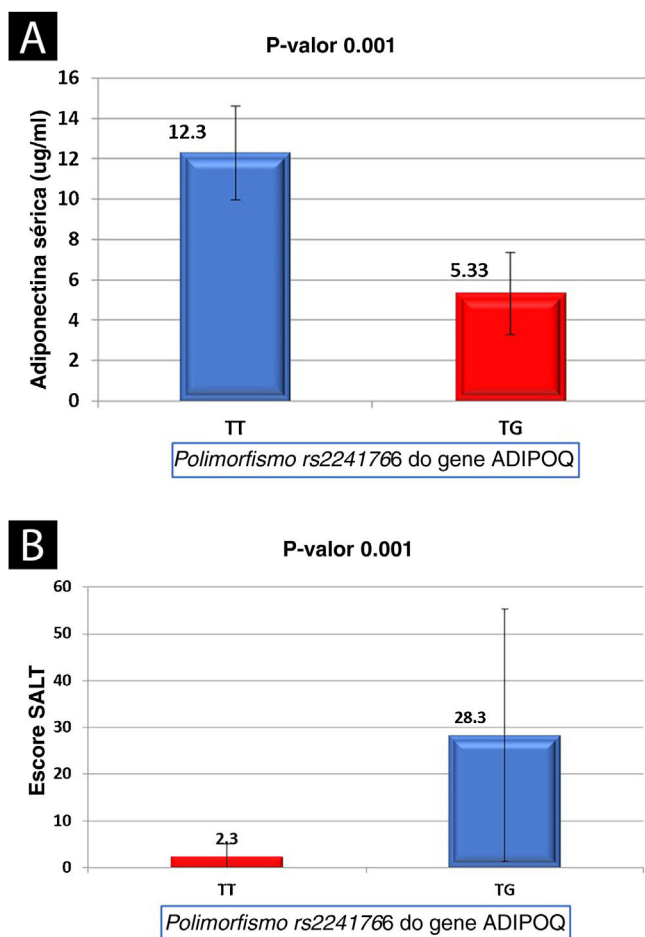


Figura 1 Genótipos do polimorfismo (*rs2241766*) do gene *ADIPOQ* em relação a: nível sérico de adiponectina entre os pacientes com AA estudados (A); escore SALT dos pacientes com AA estudados (B).

dos em uma atividade anti-inflamatória reprimida. Níveis prejudicados de adiponectina podem influenciar vários processos no ambiente do folículo piloso, levando a uma resposta autoimune local, resultando em perda exacerbada de cabelos.

Entretanto, Serarlsan et al.¹⁶ não mostraram diferenças significantes na concentração de adiponectina em pacientes com AA em comparação com controles saudáveis. Além disso, os autores demonstraram níveis séricos mais elevados de adiponectina em pacientes com queda de cabelo no couro cabeludo em comparação com aqueles com AA isolada em barba e sobrancelha. Esses autores afirmaram que o resultado foi uma descoberta inesperada. Eles acrescentaram que, assim como na AR, onde os níveis séricos e sinoviais de adiponectina estavam aumentados, sugere-se que a adiponectina aumente a produção de mediadores inflamatórios.⁴⁰ Esses resultados controversos precisam de mais estudos semelhantes em grande escala para serem verificados.

No presente trabalho, analisamos, pela primeira vez, o SNP (*rs2241766*) do gene *ADIPOQ* em pacientes com AA e correlacionamos os genótipos com a gravidade, local, progressão e duração da AA, bem como com o nível sérico de adiponectina. Os resultados mostraram que o genótipo TG estava significativamente presente em pacientes com AA,

aumentando seu risco em cerca de cinco vezes, enquanto o alelo G aumenta significativamente o risco em cerca de quatro vezes. Além disso, os portadores do genótipo TG do polimorfismo (*rs2241766*) do gene *ADIPOQ* demonstraram níveis séricos de adiponectina significativamente baixos e forma grave de AA. Portanto, sugere-se que o polimorfismo (*rs2241766*) do gene *ADIPOQ* contribui não apenas para o desenvolvimento da AA, mas também para sua gravidade. Isso é mediado pela desregulação da transcrição da adiponectina.

Apoiando esses resultados, Saleh et al.⁴¹ revelaram que os alelos mutantes do polimorfismo (*rs2241766*) do gene *ADIPOQ* estavam ligados à diminuição dos níveis circulatórios de adiponectina em casos de infarto do miocárdio. Além disso, Al-Shaheri et al.²² descobriram que os SNPs *rs2241766* e *rs3774261* do gene *ADIPOQ* aumentam o risco de dermatite atópica. Anteriormente, Wassel et al.⁴² relataram que os SNPs da adiponectina *rs17300539*, *rs182052*, *rs822393*, *rs9882205* e *rs3774261* estavam fortemente associados às concentrações séricas de adiponectina em indivíduos brancos.

As limitações do estudo foram: a) o pequeno tamanho da amostra; b) estudo ser estruturalmente um estudo de caso-controle; e c) ter sido avaliada apenas uma única adipocina em vez de múltiplas.

Conclusão

Parece que o polimorfismo (*rs2241766*) do gene *ADIPOQ* (genótipo TG e alelo G) pode modular o risco de AA e contribuir para o desenvolvimento de AA em populações egípcias. A diminuição dos níveis circulantes de adiponectina pode ter papel dinâmico na etiopatogenia da AA, que poderia ser mediada por seus efeitos anti-inflamatórios. A concentração sérica de adiponectina pode ser considerada um marcador de gravidade da queda de cabelos na AA.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Azza Gaber Antar Farag: Revisão crítica da literatura; concepção e planejamento do estudo.

Eman Abd-Elfatah Badr labeeb: Análise e interpretação dos dados.

Banan Mohamed Gamal Abd-Elaty: Obtenção dos dados

Nada Farag Elnaidany: Análise estatística.

Mai Medhat Mohamed Ghanem: Análise e interpretação dos dados.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimento

Agradecemos às equipes técnicas e administrativas do Departamento de Dermatologia e Bioquímica da Faculdade de Medicina, Menoufia University, que gentilmente ajudaram ao longo deste trabalho.

Referências

- Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia areata: an update on etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61:403–23.
- Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsong C. Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther.* 2021;29:299–312.
- Waśkiel A, Rakowska A, Sikora M, Olszewska M, Rudnicka L. Trichoscopy of alopecia areata: an update. *J Dermatol.* 2018;45:692–700.
- Simakou T, Butcher JP, Reid S, Henriquez FL. Alopecia areata: a multifactorial autoimmune condition. *J Autoimmun.* 2019;98:74–85.
- Conic RZ, Tamashunas NL, Damiani G, Fabbrocini G, Cantelli M, Young Dermatologists Italian Network, et al. Comorbidities in pediatric alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:2898–901.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:911–9.
- Ruiz M, Ståhlman M, Borén J, Pilon M. AdipoR1 and AdipoR2 maintain membrane fluidity in most human cell types and independently of adiponectin. *J Lipid Res.* 2019;60:995–1004.
- Polito R, Nigro E, Messina A, Monaco ML, Monda V, Scudiero O, et al. Adiponectin and Orexin-A as a potential immunity link between adipose tissue and central nervous system. *Front Physiol.* 2018;9:982.
- Chen YL, Tao J, Zhao PJ, Tang W, Xu JP, Zhang KQ, et al. Adiponectin receptor PAQR-2 signaling senses low temperature to promote *C. elegans* longevity by regulating autophagy. *Nat Commun.* 2019;10:2602.
- Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka MA, Li R, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;9:1266–78.
- Bulur I, Erdogan HK, Kocatürk E, Saracoglu ZN, Alataş Ö, Yıldız P, et al. The role of irisin in the relationship between psoriasis and insulin resistance. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153:477–82.
- Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glyceic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:155–62.
- Aydin K, Çetinözman F, Elcin G, Aksoy DY, Ucar F, Yıldız BO. Suppressed adiponectin levels and increased adiponectin response to oral glucose load in lean women with severe acne normalizes after isotretinoin treatment. *Dermatology.* 2017;233:314–9.
- Chang HC, Lin MH, Huang YC. Association between circulating adipokines and acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *Australas J Dermatol.* 2019;60:e361–4.
- Jaworek AK, Szepietowski JC, Szafraniec K, Jaworek M, Hałubiec P, Wojas-Pelc A, et al. Adipokines as biomarkers of atopic dermatitis in adults. *J Clin Med.* 2020;9:2858.
- Serarslan G, Özcan O, Okyay E, Ünlü B, Karadağ M. Role of adiponectin and leptin in patients with alopecia areata with scalp hair loss. *Ir J Med Sci.* 2021;190:1015–20.
- Stochmal A, Waśkiel-Burnat A, Chrostowska S, Zaremba M, Rakowska A, Czuwara J, et al. Adiponectin as a novel biomarker of disease severity in alopecia areata. *Sci Rep.* 2021;11:13809.
- Yu J, Liu L, Li Z, Wang Y, Zhang W, Jin Y, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in ADIPOQ gene with risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2021;12:90–101.
- Garba M, Khabour OF, Alzoubi KH, Abu-Siniyeh A, Al-Qarqaz F. The association between adiponectin single nucleotide polymorphisms and side effects of isotretinoin in acne patients. *Dermatol Res Pract.* 2020;2020:3176521.
- Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta.* 2004;344:1–12.
- Zhao YL, Zhang TP, Wu J, Li BZ, Li XM, Pan HF, et al. Association of adiponectin and adiponectin receptor gene polymorphisms with rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Postgrad Med J.* 2020;96:149–55.
- Al-Shaheri F, Khabour OF. Associations between rs2241766 and rs3774261 polymorphisms in ADIPOQ gene and atopic dermatitis. *Acta Biochim Pol.* 2022;69:637–77.
- Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670–5.
- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines-Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:440–7.
- Burtis E, Santos-Rosa M, Bienvenu J, Whicher J. Role of the clinical laboratory in diabetes mellitus. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 4th ed* St Louis, MO: Mosby; 2006. p. 837–903.
- Ghasemi A, Asgari S, Hadaegh F, Kheirandish M, Azimzadeh I, Azizi F, et al. New modified Friedewald formulae for estimating low-density lipoprotein cholesterol according to triglyceride levels: extraction and validation. *Endocrine.* 2018;62:404–11.
- Pandis N. The chi-square test. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150:898–9.
- De Winter JCF. Using the Student's t-test with extremely small sample sizes. *Practical Assessment, Research, and Evaluation.* 2013;18:10.
- McKnight PE, Najab J. Mann-Whitney U Test. *The Corsini encyclopedia of psychology.* 2010;30:1.
- Ostertagova E, Ostertag O, Kováč J. Methodology and application of the Kruskal-Wallis test. *Appl Mech Mater.* 2014;611:115–20.
- Farag AG, Hassan RA, Solomon SE, Mohamed MA. Serum level of apelin-36 in psoriatic patients. *Menoufia Med.* 2016;34:926.
- Hutcheson J. Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity. *Cytokine.* 2015;75:272–9.
- Żółkiewicz J, Stochmal A, Rudnicka L. The role of adipokines in systemic sclerosis: a missing link? *Arch Dermatol Res.* 2019;311:251–63.
- Torkestani S, Moghimi H, Farsiabi R, Khazaei S, Eftekharian MM, Dalvand E. Evaluation of serum levels of IL-6, IL-10, and TNF- α in alopecia areata patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Ther.* 2021;8:4668–78.
- Bilgic O, Sivrikaya A, Unlu A, Altinyazar HC. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* 2016;27:260–3.
- Gautam RK, Singh Y, Gupta A, Arora P, Khurana A, Chitkara A. The profile of cytokines (IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17A, and IL-23) in active alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:234–40.
- Bodemer C, Peuchmaur M, Fraitag S, Chatenoud L, Brousse N, De Prost Y. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2000;114:112–6.
- Gohary YM, Abdel Fattah DS. Detection of tumor necrosis factor- α in nonlesional tissues of alopecia areata patients: a prove for a systemic disease. *Int J Trichology.* 2017;9:154–9.
- Koubanova A, Gadilgoroeva A. On the problem of pathogenetic heterogeneity of alopecia areata. *EHRB Brussels, Conference abstracts; Jun 27-29, 2002.* p. 13.
- Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1198–201.
- Saleh AA, Tayel SI, Shalaby AG, El Naidany SS. Role of adiponectin gene and receptor polymorphisms and their mRNA levels with serum adiponectin level in myocardial infarction. *Appl Clin Genet.* 2020;13:241–52.
- Wassel CL, Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steffes MW, Li N, Schreiner PJ. Variants in the adiponectin gene and serum adiponectin: the coronary artery development in young adults (CARDIA) study. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:2333–8.