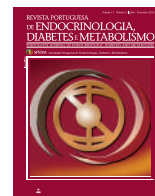




# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Editorial

## História da Endocrinologia Portuguesa



## History of Portuguese Endocrinology

M. Helena Cardoso<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Editor-chefe da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

O artigo «O Estudo Académico da Endocrinologia em Portugal (1840-2000)» dá um contributo para a reconstrução da história da endocrinologia portuguesa, ao fazer um estudo bibliométrico sobre as dissertações médicas em endocrinologia, diabetes e metabolismo. O autor, Professor Doutor Ismael Vieira, usando como guias as dissertações médicas, inaugurais, de licenciatura, mestrado, doutoramento e concurso, analisa os temas dominantes, aproveitando o potencial das teses académicas para a história da endocrinologia, segundo palavras do próprio.

Esta publicação enquadra-se nos trabalhos de preparação para a elaboração da História da Endocrinologia Portuguesa no século XX, que a SPEDM e o seu Presidente, Dr. Francisco Carrilho, tiveram a louvável atitude de estimular e patrocinar.

Conhecer a nossa história e homenagear os que nos precederam

permite-nos compreender melhor o presente e preparar melhor o futuro.

Recomendamos a leitura deste artigo pelo seu interesse e importância.

Mais uma vez agradecemos aos autores os trabalhos enviados e aos revisores o enorme contributo que dão para a qualidade da RPEDM. A valorização do trabalho de revisor na avaliação dos *curricula* é da maior importância. A revisão de artigos médicos obriga a grande actualização dos conhecimentos, implica e fomenta o sentido crítico na análise das publicações, contribuindo para a maturidade científica. É pois uma mais-valia para revisores e revisados. A RPEDM continua a passar declarações de agradecimento aos revisores que pretendemos contribuam para o reconhecimento desta atividade.

<sup>\*</sup> Autor correspondente.

Correio eletrónico: [helenacardoso@icbas.up.pt](mailto:helenacardoso@icbas.up.pt) (M. Helena Cardoso)

Serviço de Endocrinologia

Hospital Santo António.

Centro Hospitalar do Porto.

Largo do Prof. Abel Salazar

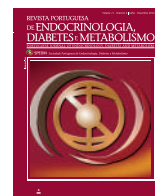
4099-001 Porto

Portugal



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo Original

## O Estudo Académico da Endocrinologia em Portugal (1840-2000)



Ismael C. Vieira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Investigação Transdisciplinar 'Cultura, Espaço e Memória', Faculdade de Letras da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 28 de setembro de 2016

Aceite a 28 de março de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Bibliometria

Endocrinologia/história

Faculdades de Medicina/história

#### Keywords:

Bibliometrics

Endocrinology/history

Schools, Medical/history

### R E S U M O

No campo da História da Medicina, a Endocrinologia é muito recente como especialidade médica autónoma. No entanto o estudo dos trabalhos académicos das três escolas médicas portuguesas provam que a área de estudo endocrinológica remonta pelo menos ao segundo quartel do século XIX. Recuperando as teses académicas em Medicina, este estudo pretende realizar uma análise de conteúdo focada naqueles documentos, com recurso à bibliometria e categorização temática do corpus documental. Deste modo recuperamos informação vital na reconstrução da história da endocrinologia portuguesa.

### The Academic Study of Endocrinology in Portugal (1840-2000)

#### S U M M A R Y

In the field of the History of Medicine, the Endocrinology is very recent as an autonomous medical specialty. Nevertheless, the study of the academical works from the three Portuguese medical schools show that the endocrinology studies came at least from the second quarter of the 19th century. Based in the recovery of the Medical thesis, this study aims to do a content analysis focus on those documents using bibliometrics and thematic categorization. That way we rescue vital information for the reconstruction of Portuguese History of Endocrinology.

### Introdução

O estudo das glândulas endócrinas e das patologias a elas associadas é conhecido pelo menos desde o Período Clássico com descrições das gónadas, do timo, da tiroide, da pineal ou da pituitária.<sup>1</sup> No entanto foi a partir do Iluminismo e após a conversão anatomoclínica da Medicina já no século XIX que os estudos endocrinológicos ganharam mais folego.

Ao longo do século XIX e na primeira metade do XX foram vários os contributos no campo da endocrinologia.<sup>2</sup> Anatomistas, fisiologistas e clínicos contribuíram sucessivamente para a descrição das glândulas e suas funções, para o entendimento de

que existiam estruturas anatómicas que não tinham condutos para as cavidades e cuja única comunicação eram os vasos sanguíneos,<sup>3</sup> para a descrição das patologias associadas ao funcionamento das mesmas, somando-se a descoberta de hormonas e primeiros tratamentos opoterápicos e endocrinoterápicos.

Estimulados pelos avanços da medicina estrangeira, em particular da francesa e alemã, a comunidade médica portuguesa foi uma seguidora atenta dos progressos médicos promovendo a discussão dos temas e assuntos coevos da época em questão e participando ativamente nos congressos internacionais. Com efeito o interesse nos temas da medicina e cirurgia refletiam-se nos trabalhos académicos realizados quer nas Escolas Médico-Cirúrgicas do Porto e Lisboa quer na Faculdade de Medicina de Coimbra.

Documentos indispensáveis para o acesso à licença profissional para exercer Medicina e aos títulos académicos, as dissertações médicas nas suas várias tipologias – Inaugurais, Licenciatura, Mestrado, Doutoramento, Concurso – são guias para determinar

\* Autor Correspondente.

Correio eletrónico: [ivieira@letras.up.pt](mailto:ivieira@letras.up.pt) (Ismael C. Vieira)

CITCEM - Faculdade de Letras da Universidade do Porto

Via Panorâmica s/n

4150-564 Porto

Portugal

o grau de preparação dos alunos, mas também da pertinência dos temas sanitários dominantes e dos casos clínicos encontrados nas enfermarias dos hospitais onde os médicos se formavam e estagiavam. Concomitante com a ascensão e apogeu do higienismo numa primeira fase e com a cientificação da medicina após a II Guerra Mundial as teses académicas em medicina revelam imensas potencialidades para a história da medicina e das suas especialidades. Estudando as teses de medicina é possível apreender o *status quo* em que se encontrava a investigação e ensino de uma determinada patologia, a sua terapêutica e traços mais marcantes do pensamento médico que a enformavam ou ainda avaliar o peso de cada temática em determinado período cronológico. Com efeito permitem ainda detetar discursos e ideias dominantes, momentos de rutura ou continuidade e ainda aquilatar o impacto e permeabilidade do tecido médico e novas doutrinas e teorias.<sup>4</sup>

Neste artigo fez-se uma análise temática e enquadramento das teses de medicina provenientes das três escolas médicas mais antigas do país por forma a perceber a evolução do estudo da endocrinologia entre 1840 e 2000. Como ele é possível distinguir as várias fases de produção científica, os temas mais recorrentes em cada período e esmar o peso da endocrinologia no seio das ciências da saúde.

## Métodos e corpus documental

Neste estudo foram identificadas e analisadas um conjunto de 287 teses ligadas à especialidade de endocrinologia, diabetes e metabolismo produzidas entre os anos de 1840 e 2000. Este *corpus* de documentos encontra-se nas bibliotecas das Faculdades de Medicina do Porto, Coimbra e Lisboa, devidamente catalogadas e indexadas nas respetivas bases de dados *online*. Por motivos que nos são alheios a catalogação das teses de Lisboa ainda não está feita na totalidade, pelo que não descartamos a hipótese de faltar algum título.

Da escola médica do Porto temos uma amostra composta por 114 teses, de Lisboa 98 teses e de Coimbra 75 teses. Podemos ainda subdividir as teses por tipologia. Com efeito, para o Porto existem 44 teses Inaugurais (da antiga Escola Médico-Cirúrgica), 30 de Licenciatura, seis de Mestrado, 33 de Doutoramento e um de Concurso. Para Lisboa identificamos uma tese Inaugural, 76 de Licenciatura, uma de Mestrado, 18 de Doutoramento e duas de Concurso. Para Coimbra encontramos uma Inaugural, 42 de Licenciatura, seis de Mestrado, 15 de Doutoramento e uma de Concurso.

Quando observada enquanto fonte de pesquisa, as teses constituem-se num *corpus* de documentos passíveis de serem submetidas a procedimentos analíticos. Através de um processo de inferência sistemática assente na análise de conteúdo proposta por Laurence Bardin<sup>5</sup> é possível dissecar os documentos, através de procedimentos como a codificação, a classificação e a categorização, algo que no caso deste trabalho está próximo do processo bibliométrico.

Com vista à operacionalização dos dados de forma quantitativa atendemos mais ao conteúdo manifesto dos documentos do que ao seu conteúdo latente. Optámos pela análise categorial (ou temática), por ser de natureza transversal, ter um uso prático, direto e uma capacidade de inferência mais vasta.

A categorização escolhida foi sendo alterada e revista ao longo da análise, uma vez que o conteúdo exposto no texto nem sempre corresponde diretamente ao sugerido nos títulos das teses.

Também a grande variedade de temas e assuntos é demasiado esparsa para minudenciar cada uma delas, sob pena de se obterem resultados intratáveis ou inexpressivos, daí que se reduziram a um número relativamente restrito de cinco grandes grupos e suas subdivisões:

- Glândulas e patologias associadas
  - Tireoide
  - Paratiroides
  - Gónadas
  - Pâncreas
  - Hipófise/hipotálamo
  - Suprarrenais
- Diabetes
- Hormonas
- Nutrição, metabolismo e obesidade
- Outros

Seguindo um critério meramente prático agruparam-se as teses por décadas, de modo a obter números mais expressivos e tornar mais visíveis e comparáveis as temáticas dominantes. Resultou desta análise um conjunto de gráficos que se expõe seguidamente.

## Bibliometria e Categorização

Ver Tabela 1.

## Resultados e Discussão

Para o período entre 1840 e 2000 foi possível detetar um conjunto de 287 dissertações médicas sobre endocrinologia, diabetes e metabolismo. O peso total da produção académica sobre endocrinologia no conjunto dos temas médicos não é fácil de determinar embora se possa fazer uma aproximação para ter a ideia da importância que a endocrinologia assumiu. Segundo os serviços da biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto existem 2839 dissertações catalogadas para o período entre 1840 e 1968. Considerando que até ao final da década de 1960 se escreveram 91 dissertações estas representam cerca de 3,2% do conjunto. É uma percentagem considerável que ultrapassa os valores para temas como a medicina tropical<sup>6</sup> com 0,8% da produção, mas aquém de temas fulgurantes como a tuberculose<sup>7</sup> que teve 5,1% sobre o global.

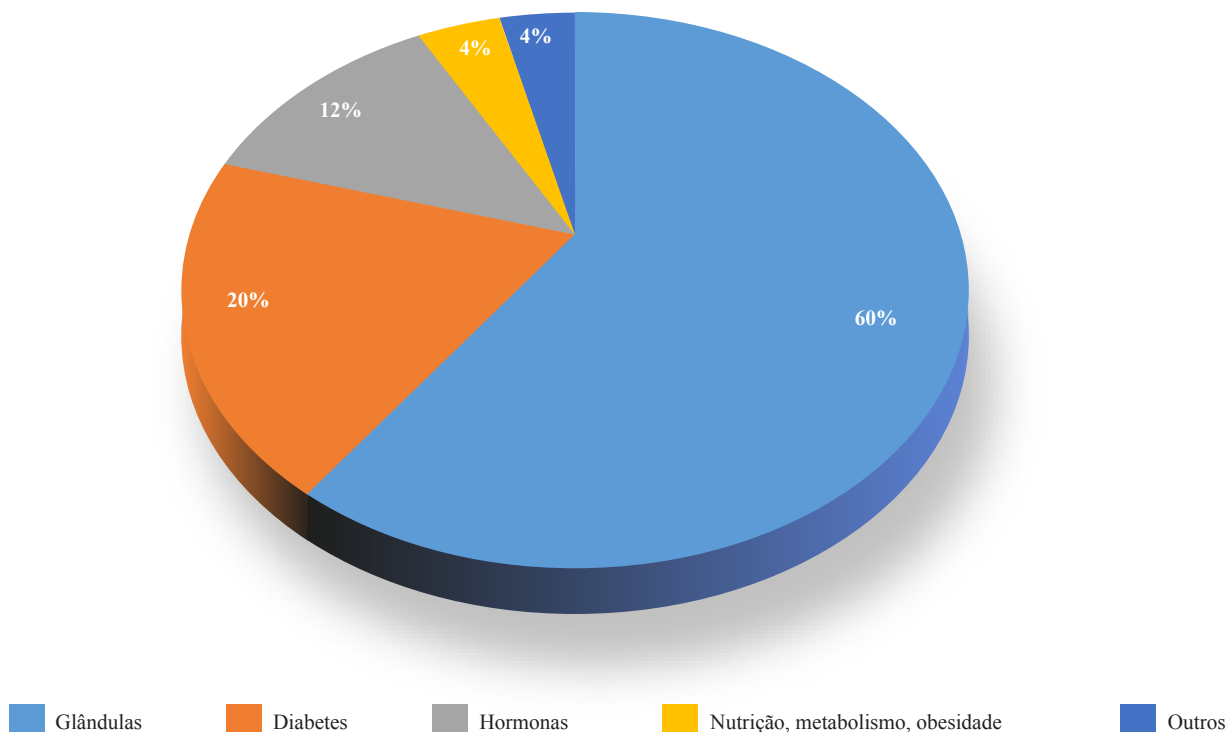
Para Coimbra os números não são muito diferentes. Das 3185 dissertações catalogadas até 1991<sup>8</sup> existem 75 tese que versam sobre endocrinologia o que representa cerca de 2,3% da produção total, ultrapassando a tuberculose que representou apenas 1,5% da produção neste centro de ensino. Por estes números é possível perceber que embora a endocrinologia como especialidade surge tardiamente em relação a outros ramos das ciências biomédicas acabou por gerar uma dinâmica interessante ao nível da produção científica. Para o caso de Lisboa não está ainda determinado o número total de teses pelo que não podemos fazer uma análise fiável.

A distribuição de dissertações por tema (Fig. 1) permite-nos observar que o estudo das glândulas e patologias associadas são o tema dominante com 60% da produção. Está certamente associado ao próprio nascimento da endocrinologia como ramo da medicina que estuda a morfologia, fisiologia e patologia do sistema endócrino. Deste conjunto de teses que estuda as glândulas de secreção endócrina (Fig. 2) 42% dedicam-se à tireoide, suas patologias e tratamento. As gónadas e suas patologias representam 20% do estudo das glândulas, mas contrariamente à tireoide onde se

**Tabela 1.** Produção de teses por década/escola/tipologia.

Década	Porto					Lisboa					Coimbra					Total
	I	L	M	D	C	I	L	M	D	C	I	L	M	D	C	
1831-40	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1841-50	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
1851-60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1861-70	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
1871-80	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
1881-90	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
1891-1900	10	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	11
1901-10	13	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	16
1911-20	4	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	11
1921-30	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	10
1931-40	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3
1941-50	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	4
1951-60	0	8	0	4	0	0	28	0	1	0	0	16	0	4	0	61
1961-70	0	22	0	1	0	0	48	0	3	0	0	26	0	2	0	102
1971-80	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	13
1981-90	0	0	1	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	0	12
1991-2000	0	0	5	7	0	0	0	1	1	0	0	0	6	8	0	28
Total	44	30	6	33	1	1	76	1	18	2	1	42	6	25	1	287

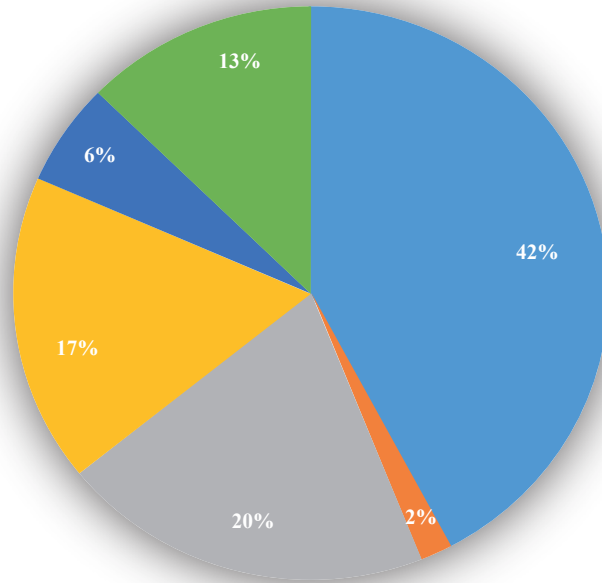
I – Inaugural; L – Licenciatura; M – Mestrado; D – Doutoramento; C - Concurso

**Figura 1.** Distribuição percentual de teses por tema

multiplicam teses sobre a morfologia da tiroideia, sobretudo em períodos mais recuados, o estudo dos ovários ou dos testículos incide mais sobre tratamento de patologias. Em terceiro lugar surge o estudo do pâncreas (17%), não necessariamente ligado a diabetes, mas sobre casos experimentais, relação com outros órgãos ou experiências laboratoriais. As glândulas suprarrenais são o quarto tema mais focado desdobrando-se em estudos sobre morfologia, fisiologia, a doença de Addison entre outros. Mais

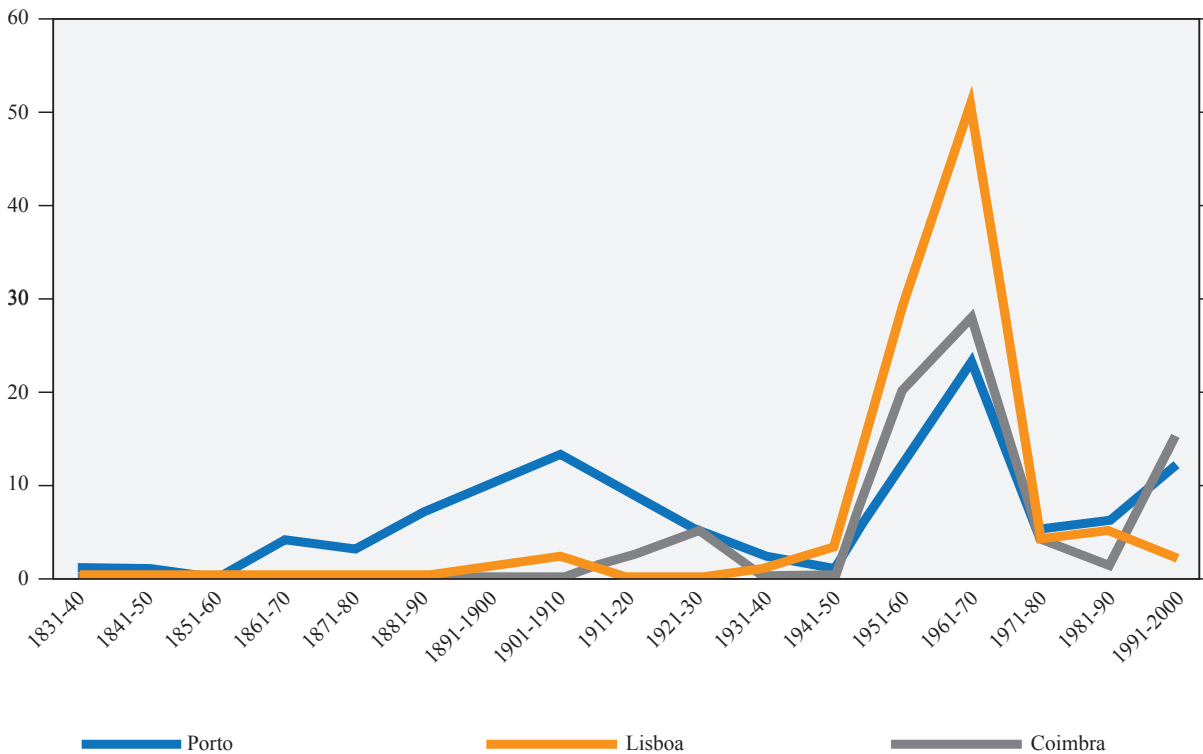
residual são os estudos sobre a hipófise/hipotálamo (6%) e sobre as paratiroides (4%).

Outro dos temas mais focados é a diabetes a quem os médicos dedicaram 20% das suas dissertações. Durante o século XIX e início do XX várias teses focaram-se no estudo etiológico, patogénico e terapêutico da diabetes “assucarada”, posteriormente veio a insulina e com isto as questões do tratamento específico da doença. Na segunda metade do século XX surgiram ainda estudos



■ Tiróide    ■ Paratiróides    ■ Gónadas    ■ Pâncreas    ■ Hipófise-Hipotálamo    ■ Supra-renais

**Figura 2.** Distribuição percentual das teses que tratam das glândulas e suas patologias



**Figura 3.** Evolução da produção de teses por década e por escola médica

ligados a experiências de laboratório e alguns sobre a relação entre diabetes e a gravidez.

Um assunto que assumiu também algum destaque foi o das hormonas com 12%. Na categorização do tema hormonas não relevamos a relação com a glândula produtora, pois surgem algumas dissertações cujo tema é a hormona e a sua utilização no tratamento de patologias ou sintomas diversos como a tuberculose, a hipotermia, meningite, cirrose hepática ou estudos de citologia.

O tema da nutrição, metabolismo e obesidade não é muito corrente neste tipo de trabalhos académicos. Existem alguns estudos sobre alimentos e alimentação, carências alimentares, nutrientes e obesidade – sobretudo no início do século XX pelo destaque que o higienismo deu à qualidade e higiene dos alimentos - que são no seu conjunto apenas oito teses (4%). Na categoria “outros” encontramos teses com temas transversais desde a opoterapia até teses cujo estudo foca múltiplos temas em

simultâneo.

A evolução da produção de teses ao longo da cronologia considerada e plasmada na Fig. 3 permite constatar que o interesse pelos estudos de endocrinologia fez-se em cortes temporais muito precisos, onde é possível destacar três grandes momentos. O primeiro momento, a que alguns autores consideram pré-endocrinológico,<sup>9</sup> vai da década de 1840 até cerca de 1910. É um período dominado quase em exclusivo pela Escola Médico-Cirúrgica do Porto onde se desenvolveu timidamente alguns estudos sobre o pâncreas, as glândulas sexuais, a diabetes, a alimentação humana e a tiroide, mas de forma muito esparsa no tempo como é visível na Fig. 3 e Tabela 1. Na viragem do século apreçem três estudos na Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa sem representatividade. De fora ficou Coimbra, neste tema como em tantos outros, pois o ensino na Universidade de Coimbra espelhava uma centenária herança de ensino filosófico<sup>10</sup> e de tradições difíceis de mudar em pouco tempo.

A instauração da República em 1910 levou a uma desarticulação da vida nacional que afetou todas as áreas, incluso as ciências e a medicina. A instabilidade governativa da I República com a sucessão de governos, os golpes militares, as revoltas populares, a participação na Grande Guerra traduziu-se numa astenia económica e social grave<sup>11,12</sup> com consequências no apoio ao desenvolvimento científico. Pese o período de grande instabilidade e dificuldade da I República houve exceções à regra, a começar por um conjunto de equipamentos científicos como o laboratório da Faculdade de Medicina de Lisboa onde Mark Athias desenvolveu numerosos estudos e formou escola, tendo tido como discípulos nomes sonantes da medicina portuguesa, alguns dos quais vieram trabalhar na endocrinologia: o núcleo central de colaboradores de Marck Athias compôs-se de figuras como Ferreira de Mira, Henrique Parreira, Joaquim Fontes, Jacinto Moniz de Bettencourt, Maria Teresa Furtado Dias (a única mulher discípula de Marck Athias), Abel Salazar e Augusto Celestino da Costa.

A diminuição de dissertações sobre temas de endocrinologia neste período ficou-se também a dever ao desaparecimento das teses de licenciatura com o Decreto n.º 12697/1926 de 17 de novembro que suprimiu a dissertação obrigatória para a obtenção do grau de Licenciatura, devendo apenas os candidatos a médicos fazer prova oral e escrita às cadeiras, precedida duma prova prática ou observação clínica. Apenas para obtenção do grau de Doutor se manteve a obrigatoriedade da entrega da dissertação. A partir dos anos 50 reemergem as teses de licenciatura o que veio a dar um novo fôlego ao estudo académico das mais diversas especialidades, incluso da endocrinologia.

O período imediatamente após a II Guerra Mundial foi o momento do verdadeiro arranque e apogeu dos trabalhos de endocrinologia, isto porque foi o momento do nascimento da especialidade. Aquilo que era uma área ligada à medicina interna, à clínica médica, à anatomopatologia e outras áreas afins assumiu plena identidade, desenvolvendo-se autonomamente.

Entre os vários fatores que permitiram o desenvolvimento acelerado da endocrinologia entre as décadas de 1950 e 1980 estiveram a abertura de serviços hospitalares e cursos especializados, o emergir dum periodismo médico especializado e a criação da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia.

Na transição dos anos 40 para os anos 50 criaram-se algumas consultas de endocrinologia, que com a evolução subsequente se tornaram unidades e depois serviços de endocrinologia nos principais hospitais do país.

A primeira referência a uma consulta de endocrinologia num hospital em Portugal é feita aos Hospitais Civis de Lisboa. Os

Hospitais Civis de Lisboa (HCL) foram um grupo de hospitais ligados ao Hospital de São José em Lisboa – onde se incluíam o Hospital de Santo António dos Capuchos, o Hospital de Santa Marta, o Hospital Dona Estefânia, o Hospital Curry Cabral e a Maternidade Dr. Alfredo da Costa - que funcionou como agrupamento hospitalar entre 1913 e 1989.

A institucionalização da endocrinologia nos Hospitais Civis de Lisboa aconteceu com a ordem de serviço n.º 3214 de 27 de novembro de 1946, que criava simultaneamente nos hospitais Curry Cabral e D. Estefânia consultas externas de endocrinologia. No entanto a consulta no Hospital Curry Cabral não chegou a arrancar nesta data pois o responsável, o Dr. Fernando Fonseca, pediu a demissão da função pública. No Hospital D. Estefânia a consulta passou a existir efetivamente em 1948 sob a responsabilidade do Dr. Iriarte Peixoto e com o contributo dos seus colaboradores mais próximos como eram Ludgero Pinto Basto, Nuno Botelho de Medeiros, Ângelo Rosário Dias, Jorge Lopes do Rosário e Sobral Blanco. Em 1948 surgiu também consulta do Instituto Português de Oncologia, mais tarde integrada na clínica oncológica VIII em 1971. No Hospital de Santa Marta funcionou desde 1955 uma consulta de endocrinologia ligada ao serviço de clínica médica. No Hospital Egas Moniz funcionou neste período um serviço de endocrinologia no seio do Centro de Estudos Endocrinológicos criado em 1952 por Eurico Pais. A endocrinologia lisboeta contou ainda com o apoio dos laboratórios de endocrinologia e de medicina nuclear que ajudou a desenvolver-se.<sup>1</sup>

Na cidade do Porto foi criada uma consulta de endocrinologia no Hospital de Santo António por proposta do Dr. Inácio Salcedo à Santa Casa da Misericórdia do Porto. Nasceu em 1953 como consulta externa, promovida a secção em 1959 e finalmente ascendeu a serviço em maio de 1960.<sup>1</sup> O desenvolvimento deste serviço beneficiou ainda dos trabalhos do laboratório de endocrinologia criado em 1963 e da medicina nuclear criada uma década depois, afirmando-se como centro de ensino e investigação.

Em Coimbra o erguer de um serviço de endocrinologia foi mais tardio. Em abril de 1973 foi criada uma consulta externa de endocrinologia nos Hospitais da Universidade de Coimbra por iniciativa do Dr. Almeida Ruas, que um ano mais tarde se transformou em Unidade de Endocrinologia e Doenças Metabólicas e finalmente em 1976 passou a serviço.<sup>1</sup> A tradição universitária pôs inicialmente alguns entraves à separação da Endocrinologia da Patologia Médica e somente após o regresso do Dr. Almeida Ruas da Especialização feita em Paris e em Londres foi possível canalizar e centralizar os doentes do foro endocrinológico e diabetológico para enfermarias do Serviço de Patologia Médica, que viria a tornar-se independente em 1973.

No mesmo período considerado um outro fator que terá contribuído para estimular o interesse dos estudantes de medicina na persecução desta especialidade e consequentemente na produção académica foram os cursos de endocrinologia engendrados ora no seio das faculdades de medicina, como parte integrante dos currícula, ora por iniciativa de alguns hospitais ou da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia fundada em 1949.

O aparecimento do periodismo médico especializado na endocrinologia contribuiu de certa forma para a popularização duma especialidade emergente que colheu numerosos adeptos nos anos subsequentes. Em 1948 surgiram duas publicações. No Porto lançou-se o primeiro número da *Acta Endocrinologica et Gynaecologica Hispano-Lusitana* por iniciativa conjunta de Mário Cardia, ginecologista portuense, e de José Cañadell, endocrinologista barcelonense, com um conselho científico

composto por especialistas de doze países entre os quais portugueses, espanhóis, brasileiros, argentinos, suecos, franceses, norte-americanos e suíços. No mesmo ano, em Lisboa, surgiu uma publicação intitulada *Boletim de Endocrinologia e Clínica dos Hospitais Cíveis de Lisboa* fundada pelo Prof. Iriarte Peixoto e que se revelou bastante efêmera.

Em 1949 seguiu-se a *Revista Luso-Espanhola de Endocrinologia e Nutrição* que teve como diretor Eurico Pais. Em 1951 foi criada uma nova publicação que conglomerou e deu continuidade à *Acta Endocrinologica et Gynaecologica Hispano-Lusitana* e à *Revista Luso-espanhola de Endocrinologia e Nutrição*, tratou-se da *Acta Endocrinológica Ibérica* dirigida por duas sumidades como foram Gregório Marañon e Celestino da Costa, passando deste modo a ser o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e da sua congénere espanhola. Foi renomeada em 1954 com o título de *Revista Ibérica de Endocrinologia* tendo continuidade até aos anos 70.

Por fim a produção académica beneficiou ainda da afirmação da especialidade que foi a alavanca há muito pretendida por algumas figuras da medicina portuguesa. O primeiro passo nessa afirmação foi a criação da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia em 1949. Na circular enviada por Celestino da Costa e Iriarte Peixoto aos médicos nacionais com pedido de adesão aos interessados justificavam deste modo o estabelecimento da sociedade: “Entre as especialidades médicas, a Endocrinologia é certamente uma das que mais tem atraído nos últimos tempos a atenção de clínicos e investigadores” e dizem mais à frente “alguns dos triunfos da medicina moderna, algumas das das [sic] mais eficazes são do domínio endocrinológico. contudo nem todos os médicos darão à endocrinologia a importância que ela merece e as instituições médicas nem sempre lhe reconhecem a merecida autonomia ou a necessidade de uma preparação determinada para se poder cultivar adequadamente esta especialidade”.<sup>1</sup> Seguiu-se o reconhecimento da especialidade de Endocrinologia e Nutrição feita pela Ordem dos Médicos em 1956 o que conferiu idoneidade a determinados serviços hospitalares, estabeleceu-se normas para habilitação ao título de especialista seguindo-se os primeiros especialistas em endocrinologia após exame na Ordem dos Médicos.

Todos estes fatores permitiram catapultar a endocrinologia a um lugar novo dentro das ciências médicas. A análise da Tabela 1 mostra que nas décadas de 1950 e 1960 se multiplicam as teses de licenciatura e de doutoramento totalizando 163 teses, ou seja, mais de metade do total produzido num século e meio. A conjugação dos fatores apontados é a explicação para o fenómeno.

Por último vem um período de decréscimo da produção de dissertações nas décadas de 1970 e 1980. À semelhança do ocorrido aquando da I República, a reviravolta política com o 25 abril de 1974 acarretou alterações na organização do ensino médico pelas reformas introduzidas no ensino superior a partir de 1977 com o ministro Veiga Simão. Desaparecem novamente as dissertações de licenciatura. Daí em diante foram as teses de mestrado e de doutoramento que mantiveram vivo este tipo de documentos.

Dos anos 90 em diante surge novamente dissertações na casa das três dezenas estimuladas pelos novos avanços das ciências, dos meios de diagnóstico e terapêuticos. Os estudos desta década incidindo sobre áreas como a biologia molecular, bioquímica, micronutrientes e neoplasias e outras tantas sobre diabetes mostram por um lado o triunfo do laboratório e dos estudos laboratoriais, que abriram uma nova e pulsátil área de estudos,

e por outro lado uma preocupação crescente com as doenças do metabolismo onde se destacou a diabetes.<sup>1</sup>

## Conclusão

Este estudo bibliométrico sobre as dissertações médicas em endocrinologia, diabetes e metabolismo provam que esta área das ciências biomédicas despoletou desde cedo o interesse dos clínicos formados pelas três principais escolas médicas do país. Embora estes estudos primários fossem enquadrados noutras áreas da medicina que não a endocrinologia, mostram que os estudos das glândulas e das patologias associadas despertaram na comunidade médica portuguesa um interesse que se veio a consubstanciar nos meados do século XX na criação duma nova especialidade médica.

Das três escolas médicas consideradas neste estudo, a escola portuense cedo se destacou-se em número de dissertações produzidas na precocidade deste tipo de estudos. A escola médica de Lisboa apesar de ter produzido numerosos estudos nesta área só um pouco mais tarde de destaca. No entanto conseguiu pela mão de médicos renomeados como Mark Athias, Ferreira de Mira ou Celestino da Costa formar um escol impressionante que desde cedo publicou trabalhos pioneiros em Portugal. Neste domínio a escola de Coimbra surge em último lugar pelas razões já explanadas. Durante várias décadas preza à formação teórica, a Faculdade de Medicina só tardiamente abandonou esse paradigma. Quando o fez suplantou a produção do Porto como se pôde verificar nos gráficos.

É de reter que a endocrinologia se desenvolveu notavelmente a partir dos anos 60 fruto da relação com outras áreas como a química, a física, a biologia celular e molecular, a genética, a imunologia, a neurologia, etc. tornando-se numa das áreas da medicina mais vanguardista e produtiva. Não é fruto do acaso que desde o início dos Prémios Nobel da Medicina em 1901 foram outorgados quinze prémios para galardoar descobertas relacionadas com a endocrinologia, diabetes e metabolismo. Dez desses prémios foram entregues entre 1964 e 1994. Portugal seguiu de perto as novidades neste campo e produziu estudos académicos que acompanharam os temas e o que de mais moderno se faz na Europa e no mundo.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

1. Cawadias AP. The History of Endocrinology. Proc R Soc Med. 1941;34:303-8.
2. Humphry R. Endocrines in theory and practice: the history of endocrinology. Br Med J. 1937;1:1033-36.
3. Dorantes AL, Medina BP. Ernest Starling y el nacimiento de la

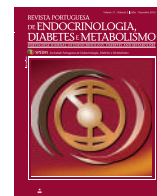
- Endocrinología. Bol Med Hosp Infant Mex. 2005;62:307-309.
4. Costa RM, Vieira IC. O trabalho académico como fonte histórica: as teses inaugurais da Escola Médico-cirúrgica do Porto (1827-1910). CEM Cultura, Espaço e Memória. 2012;3: 251-60.
  5. Bardin L. A análise de conteúdo. Lisboa: Edições 70; 2009.
  6. Costa RM, Vieira IC. O lugar da medicina tropical nas dissertações da escola médica portuense, 1875-1923. História, Ciência, Saúde – Manguinhos. 2014;21:629-39.
  7. Vieira IC. Escolas médicas e tuberculose: um olhar sobre as dissertações médicas de fisiologia em Portugal (Sécs. XIX-XX). In: Rollo MF, et al. Espaços e actores da ciência em Portugal (XVIII-XX). Casal de Cambra: Caleidoscópio; 2014.
  8. Faria I. Catálogo das teses de licenciatura e doutoramento existentes na Biblioteca Central da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra: BFMUC;1991.
  9. Cf. Acuaviva AO. Historia de la endocrinología española. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1999 e Botelho LS. Contribuição para a história da endocrinologia em Portugal. Acta Méd Port. 1988;2;181-5.
  10. Mira MF. História da Medicina Portuguesa. Lisboa: Empresa Nacional de Publicidade; 1947. p. 356.
  11. Schwartzman K. Contributo para a sistematização dum aparente caos político: o caso da Primeira República Portuguesa. Análise Social. 1981;17;153-62.
  12. Marques AH. A 1.ª República Portuguesa: alguns aspetos estruturais. 3ª ed. Lisboa: Livros Horizonte;1980.
  13. Botelho LS. Contribuição para a história da endocrinologia em Portugal. Acta Med Port. 1988;2;181-5.
  14. Silva JL. História do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo Prof. Doutor I. Salcedo. Arq Hosp Geral Santo António. 2003;7;10-2.
  15. Ruas A, Carvalheiro M, Carrilho F. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo: 1974-2014, 40 Anos de Serviço Público. Coimbra: Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo/HUC-CHUC;2014.
  16. Costa AC, Peixoto RI. Circular 1949-06-21. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Lisboa.
  17. Ferreira FA. História da Saúde e dos Serviços de Saúde em Portugal. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1990.





# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

## Cardiovascular Risk Factors in Patients with Autoimmune Thyroiditis



Catarina Alves Cunha<sup>a</sup>, Celestino Neves<sup>b</sup>, João Sérgio Neves<sup>b</sup>, Sofia Castro Oliveira<sup>b</sup>, Oksana Sokhatska<sup>c</sup>, Camila Dias<sup>d</sup>, César Esteves<sup>b</sup>, Miguel Pereira<sup>b</sup>, José Luís Medina<sup>a</sup>, Luís Delgado<sup>c</sup>, Davide Carvalho<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal,

<sup>b</sup> Endocrinology Service, São João Hospital, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Immunology Department, São João Hospital, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, São João Hospital, University of Porto, Porto, Portugal

<sup>e</sup> Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 22 de março de 2016

Aceite a 02 de agosto de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

Keywords:

Cardiovascular Diseases/etiology

Diabetes Complications

Risk Factors

Thyroiditis, Autoimmune/complications

### A B S T R A C T

**Introduction:** Thyroid dysfunction has been related to an increased cardiovascular risk resulting from alterations in lipid profile, insulin resistance, homocysteine levels and low grade systemic inflammation. The impact of normal TSH levels and subclinical hypothyroidism and autoimmunity in the increased cardiovascular risk remains controversial.

Our objective was to evaluate the interrelations between thyroid function, thyroid autoimmunity and cardiovascular risk factors, in patients with autoimmune thyroiditis.

**Methods:** 353 subjects with autoimmune thyroiditis were evaluated. We defined three groups based on TSH levels: TSH 0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$ , TSH 2.5-5.0  $\mu\text{UI/mL}$  and TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$ . We recorded thyroid function tests, thyroid autoimmunity, insulin resistance markers including HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), lipid profile, homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and vitamin B12 levels. Statistical analysis was performed using Kruskal-Wallis test and Spearman correlations.

**Results:** Our sample comprised 94% females with a mean age of  $47.0 \pm 16.3$  years. The group TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$  presented higher levels of HOMA-IR when compared to the other two groups [2.96 (1.76-4.59) in TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$  vs 1.86 (0.97-2.56) in TSH 2.5-5.0  $\mu\text{UI/mL}$  and 1.58 (1.06-2.46) in TSH 0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$ ,  $p = 0.002$ ]. In the total group we observed positive correlations between free T3 and both HDL ( $r = 0.118$ ,  $p = 0.028$ ) and apolipoprotein A-I (Apo A-I) ( $r = 0.129$ ,  $p = 0.024$ ); TSH was positively correlated with HOMA-IR ( $r = 0.146$ ,  $p = 0.018$ ) while free T4 was negatively correlated with homocysteine ( $r = -0.119$ ,  $p = 0.041$ ). In the group TSH 0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$ , positive correlations were found between TSH and both HDL ( $r = 0.136$ ,  $p = 0.031$ ) and homocysteine ( $r = 0.147$ ,  $p = 0.028$ ), between free T4 and CRP ( $r = 0.136$ ,  $p = 0.037$ ) and between anti-thyroglobulin antibodies and apolipoprotein B ( $r = 0.165$ ,  $p = 0.013$ ); anti-thyroglobulin antibodies were negatively correlated with homocysteine ( $r = -0.186$ ,  $p = 0.006$ ). Negative correlations between anti-thyroglobulin antibodies, total cholesterol ( $r = 0.371$ ,  $p = 0.004$ ), LDL ( $r = -0.325$ ,  $p = 0.011$ ), apolipoprotein B ( $r = -0.342$ ,  $p = 0.022$ ) and lipoprotein(a) ( $r = -0.470$ ,  $p = 0.001$ ) were revealed in the group TSH 2.5-5.0  $\mu\text{UI/mL}$ . Regarding the group TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$ , we found positive correlations between free T3 and HDL ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.030$ ), vitamin B12 ( $r = 0.398$ ,  $p = 0.024$ ) and HOMA-IR ( $r = 0.424$ ,  $p = 0.031$ ), and between anti-thyroglobulin and homocysteine ( $r = 0.383$ ,  $p = 0.033$ ).

**Conclusion:** We observed significant correlations between thyroid function, thyroid autoimmunity, insulin resistance, lipid profile and homocysteine that may contribute to an increased cardiovascular risk in patients with autoimmune thyroiditis.

\* Corresponding author

Email: [catarina.alvescunha@hotmail.com](mailto:catarina.alvescunha@hotmail.com) (Catarina Brochado Alves e Cunha)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

## Fatores de Risco Cardiovascular em Doentes com Tiroidite Autoimune

### R E S U M O

#### Palavras-chave:

Complicações da Diabetes  
Doenças Cardiovasculares/etiologia  
Fatores de Risco  
Tiroidite Autoimune/complicações

**Introdução:** O hipotireoidismo está associado a um risco cardiovascular aumentado. No entanto, o impacto de níveis normais de TSH bem como do hipotireoidismo subclínico e da autoimunidade permanece controverso. O nosso objectivo foi avaliar as relações entre função tiroideia, autoimunidade tiroideia e fatores de risco cardiovasculares, em doentes com tiroidite autoimune.

**Métodos:** Foram avaliados 353 doentes com tiroidite autoimune, tendo sido divididos em três grupos com base nos níveis de TSH: TSH 0,5-2,5 µUI/mL, TSH 2,5-5,0 µUI/mL e TSH 5,0-10,0 µUI/mL. Avaliou-se a função tiroideia, autoimunidade, marcadores de insulinoresistência, incluindo o HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*), perfil lipídico e níveis de homocisteína, proteína-C-reativa (PCR) de alta sensibilidade e vitamina B12. Realizou-se análise estatística recorrendo ao teste Kruskal-Wallis e correlação de Spearman.

**Resultados:** A amostra era constituída por 94% de mulheres (média de idade: 47,0 ± 16,3anos). O grupo TSH 5,0-10,0 µUI/mL revelou níveis mais elevados de HOMA-IR em comparação com os restantes [2,96 (1,76-4,59) no TSH 5,0-10,0 µUI/mL vs 1,86 (0,97-2,56) no TSH 2,5-5,0 µUI/ml e 1,58 (1,06-2,46) no TSH 0,5-2,5 µUI/mL,  $p=0,002$ ]. No grupo total, observaram-se correlações positivas entre os níveis de T3 livre e HDL ( $r=0,118$ ;  $p=0,028$ ) e os níveis de T3 livre e apolipoproteína A1 ( $r=0,129$ ;  $p=0,024$ ) e entre TSH e HOMA-IR ( $r=0,146$ ;  $p=0,018$ ); a T4 livre correlacionou-se negativamente com a homocisteína ( $r=-0,119$ ;  $p=0,041$ ). No grupo TSH 0,5-2,5 µUI/mL, encontraram-se correlações positivas entre o TSH e HDL ( $r=0,136$ ;  $p=0,031$ ), homocisteína ( $r=0,147$ ;  $p=0,028$ ), T4L e PCR ( $r=0,136$ ;  $p=0,037$ ) e também entre anticorpos antitiroglobulina e apolipoproteína B ( $r=0,165$ ;  $p=0,013$ ); os anticorpos antitiroglobulina correlacionaram-se negativamente com homocisteína ( $r=-0,186$ ;  $p=0,006$ ). Observaram-se correlações negativas entre anticorpos antitiroglobulina, colesterol total ( $r=0,371$ ;  $p=0,004$ ), LDL ( $r=-0,325$ ;  $p=0,011$ ), apolipoproteína B ( $r=-0,342$ ;  $p=0,022$ ) e lipoproteína(a) ( $r=-0,470$ ;  $p=0,001$ ) no grupo TSH 2,5-5,0 µUI/mL. Relativamente ao grupo TSH 5,0-10,0 µUI/mL, verificaram-se correlações positivas entre os níveis de T3 livre e HDL ( $r=0,358$ ;  $p=0,030$ ), vitamina B12 ( $r=0,398$ ;  $p=0,024$ ) e HOMA-IR ( $r=0,424$ ;  $p=0,031$ ) e entre anticorpos antitiroglobulina e homocisteína ( $r=0,383$ ;  $p=0,033$ ).

**Conclusão:** Observaram-se correlações significativas entre função tiroideia, autoimunidade, insulinoresistência, perfil lipídico e homocisteína que poderão contribuir para um risco cardiovascular aumentado em doentes com tiroidite autoimune.

### Introduction

The term thyroiditis comprises many relatively common disorders.<sup>1</sup> Hashimoto thyroiditis (HT), also known as chronic autoimmune thyroiditis (CAT), is considered to be the most common organ-specific autoimmune disease and also the most common cause of hypothyroidism. Thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis (AIT) is characterized by diffuse lymphocytic infiltration and HT patients frequently present with clinical evidence of goiter or atrophic gland and thyroid dysfunction.<sup>2,3</sup> HT is characterized by elevated circulating antibodies to thyroid antigens, the anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-TPO) being the most specific and sensitive for the diagnosis of the disease – positive in nearly 95% of patients; and anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg), positive in 60% - 70% of patients. Anti-Tg is also present in a higher proportion of healthy people.<sup>2,4</sup> Hypothyroidism may be the result of inadequate production of thyroid hormones or, less commonly, impaired activity at tissue level and it is classified as overt or subclinical. Overt hypothyroidism (OH) is characterized by the combination of elevated serum thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations and low thyroxine (T4) concentrations. Serum total and free triiodothyronine (T3) concentrations may only fall once the disease is far advanced. Subclinical hypothyroidism (SCH) is defined as the elevation in TSH levels in the presence of normal serum T4 and T3 concentrations.<sup>1,5</sup> SCH is estimated to occur in 4-20% of the adult population.<sup>1</sup> It was proven that

the prevalence of thyroid autoimmunity is greater in women and increases with age.<sup>6</sup> It is clear that thyroid hormones play an important role in the modulation of the cardiovascular system and there is evidence of an association between hypothyroidism and atherosclerosis.<sup>7</sup> Several studies have established a positive correlation between OH and insulin resistance and dyslipidemia, both strong cardiovascular risk factors.<sup>8-10</sup> The cardiovascular risk associated with hypothyroidism is also due to hemodynamic, hormonal and metabolic changes and alterations in factors such as CRP (C-reactive protein) and homocysteine. Elevated levels of these factors in patients with OH were observed in several studies.<sup>11,12</sup> However, the associations between SCH and lipid profile, insulin resistance and homocysteine levels remain controversial, since many studies presented with controversial results.<sup>7,8,13-15</sup> Furthermore, the clinical significance of SCH may be difficult to determine due to controversies concerning the correct upper limit of the reference range for TSH levels.<sup>7</sup>

Also, there are controversies regarding whether there is a probable benefit to patients on initiating therapy when they are at a subclinical state of the disease, since there are conflicting results considering the effects of therapy on symptoms and cardiovascular risk in these patients.<sup>16</sup>

Since thyroid dysfunction has a major prevalence in the general population, it is essential to understand and establish the association between different levels of TSH, antibodies to thyroid antigens and an increased cardiovascular risk. Therefore, our main goal with this study is to determine the interrelations between

thyroid function, thyroid autoimmunity and the presence of cardiovascular risk factors in patients with AIT.

## Material and Methods

### Study population

The present study was conducted at the Endocrinology Service of São João Hospital, Porto, Portugal, between 2012 and 2016. This is a retrospective study involving a total of 353 subjects with AIT. Autoimmunity was defined based on positive levels of anti-Tg and anti-TPO, defined as above the normal laboratory levels. Patients were selected based on the diagnosis of AIT and we excluded those who were hypertensive, had cardiovascular disease, diabetes *mellitus* (DM) or at risk for DM; were taking thyroid-related medication or any medication that could interfere with our results (medications used for dyslipidemia, antidiabetic agents, supplements of folic acid or vitamin B12 or any kind of hormonal therapy). After the selection, the resulting age range was between 15 and 83 years. The study was approved by the institutional committee before its initiation.

We defined three groups based on TSH levels: a first group with TSH levels between 0.5 and less than 2.5  $\mu\text{UI/mL}$ , a second group with TSH levels ranging from 2.5 to 5.0  $\mu\text{UI/mL}$  and the third group included subjects with TSH levels between 5.0 and 10.0  $\mu\text{UI/mL}$ .

We analyzed the levels and variations of thyroid function

(TSH, FT4, FT3), lipid profile including total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL), apolipoprotein A-I (Apo A-I), apolipoprotein B (ApoB), Lipoprotein (a) [Lp(a)], homocysteine, anti-Tg, anti-TPO, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), insulin resistance markers comprising the HOMA-IR (homeostatic assessment insulin resistance index), QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), HISI (hepatic insulin sensitivity index), WBISI (whole-body insulin sensitivity index), IGI (insulinogenic index), folic acid and vitamin B12 levels.

### Statistical analysis

The statistical analysis was performed in collaboration with the Department of Biostatistics and Medical Informatics of the Faculty of Medicine of University of Porto. Categorical variables were described through absolute and relative frequencies and continuous variables using mean and standard deviation or median and percentiles, depending on the distribution. Since the distribution of the continuous variables of each group was not normally distributed, we compared the different groups by using a non-parametric method, the Kruskal-Wallis test. To assess the strength of the associations between the analyzed variables, Spearman correlation coefficients were calculated. *P* values < 0.05 were considered as statistically significant. The analysis was performed using the statistical data analysis program SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v.18.0.

**Table 1.** General characteristics of the population.

Parameters	Total Group	TSH < 2.5	TSH 2.5-5.0	TSH > 5.0	<i>p</i> -value
Age (years)	48 (34-58)	49 (35-58.5)	41 (31-58)	45 (27-58)	0.077
Weight (kg)	68 (59-78)	69 (59.5-79)	63 (58-73)	70 (61-80)	0.145
Height (m)	1.59 (1.55-1.65)	1.60 (1.55-1.64)	1.58 (1.55-1.65)	1.59 (1.56-1.63)	0.854
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.53 (23.38-30.25)	26.71 (23.59-30.45)	25.39 (23.05-29.09)	26.35 (22.76-32.46)	0.221
TSH ( $\mu\text{UI/L}$ )	1.66 (0.84-2.53)	1.28 (0.59-1.84)	3.15 (2.72-3.68)	7.47 (5.87-9.34)	<0.001*
FT3 (ng/mL)	2.78 (2.54-3.05)	2.76 (2.54-3.05)	2.86 (2.55-3.08)	2.78 (2.46-3.01)	0.534
FT4 ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.05 (0.94-1.20)	1.06 (0.96-1.21)	1.00 (0.91-1.13)	0.96 (0.75-1.12)	0.026*
Anti-Tg (IU/mL)	77.2 (30.01-162.7)	75.6 (30.6-156.5)	75.3 (38.1-224)	92.9 (29.6-222.6)	0.636
Anti-TPO (IU/mL)	330.55 (64.6-1300)	303.6 (72.3-1300)	266.85 (45.1-1300)	833.9 (73.2-1300)	0.462
TC (mg/dL)	196 (174-220)	195 (175-218)	197 (172-231)	201 (173-254)	0.558
HDL (mg/dL)	57 (47-66)	57 (47-66)	56 (46.5-69)	53.5 (46-65)	0.864
LDL (mg/dL)	121 (104-141)	122 (105-140)	118 (95.5-140.5)	122.5 (105-152)	0.494
Apo A-I (mg/dL)	140 (129-154)	140 (128-153)	140 (129-159)	139 (129-163)	0.751
ApoB (mg/dL)	95 (82-111)	95 (82-110)	90 (78-113)	96 (77-128)	0.976
Lp(a) (mg/dL)	14.9 (6-42.9)	17 (6-42.9)	11.75 (5.5-43.45)	12.6 (5.5-68.5)	0.795
HOMA-IR	1.70 (1.07-2.70)	1.58 (1.06-2.46)	1.86 (0.97-2.56)	2.96 (1.76-4.59)	<b>0.002*</b>
HOMA- $\beta$	119.06 (78.50-183.15)	113.84 (74.27-173.52)	129.75 (82.93-274.08)	161.56 (119.61-353.98)	<b>0.005*</b>
QUICKI	0.57 (0.45-0.71)	0.58 (0.48-0.72)	0.55 (0.49-0.77)	0.45 (0.39-0.56)	<b>0.004*</b>
HISI	58.87 (37.07-93.75)	63.29 (40.65-94.54)	53.62 (39.13-103.58)	33.84 (21.79-56.77)	<b>0.002*</b>
WBISI	5.20 (3.32-7.42)	5.38 (3.71-8.02)	4.82 (3.20-6.92)	2.79 (1.99-5.64)	<b>0.011*</b>
IGI	0.57 (0.37-0.97)	0.55 (0.37-0.96)	0.61 (0.44-0.94)	0.96 (0.49-1.33)	0.105
Homocysteine ( $\mu\text{mmo/L}$ )	7.9 (6.8-9.8)	8 (6.9-9.9)	7.9 (6.3-9.8)	7.75 (6.2-8.9)	0.719
CRP (mg/dL)	0.22 (0.10-0.46)	0.2 (0.09-0.43)	0.33 (0.13-0.57)	0.36 (0.13-0.64)	0.073
Vitamin B12 (pg/mL)	401 (305-553)	402.5 (305-565)	405.5 (323-528.5)	389 (285-552)	0.875

\* Represents statistically significant differences between the group TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$  and the other two groups (TSH 0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$  and TSH 2.5-5.0  $\mu\text{UI/mL}$ ). BMI: body mass index; Apo A-I: apolipoprotein A-I; ApoB: apolipoprotein B; Lp(a): lipoprotein (a); HOMA-IR: homeostatic assessment insulin resistance index; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; HISI: hepatic insulin sensitivity index; WBISI: whole-body insulin sensitivity index; IGI: insulinogenic index; CRP: C-reactive protein.

## Results

Within our sample of 353 subjects with AIT, 94% of the population (331 subjects) were female while only 6% (22 subjects) were male. The mean age was  $47.0 \pm 16.3$  years. Two hundred and fifty-three individuals (74% of the total population) belonged to the first group – TSH between 0.5 and 2.5  $\mu\text{UI/mL}$  [mean TSH level of 1.28 (0.59-1.84)] - while the second group (TSH between 2.5 and 5.0  $\mu\text{UI/mL}$ ) comprised 62 individuals (18%), with a mean TSH level of 3.15 (2.72-3.68) and the third group (TSH between 5.0 and 10.0  $\mu\text{UI/mL}$ ) with 27 individuals (8%), having a mean TSH level of 7.47 (5.87-9.34)  $\mu\text{UI/mL}$ . There were no significant differences regarding the mean age or the mean anthropometric measurements (weight, height and BMI) between groups. The mean BMI of the total population was 26.53 (23.38-30.25)  $\text{kg/m}^2$ , meaning that more than 50% of the individuals were overweight ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ).

The group TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$  presented higher levels of HOMA-IR when compared to the other two groups [2.96 (1.76-4.59) in TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$  vs 1.86 (0.97-2.56) in TSH 2.5-5.0  $\mu\text{UI/mL}$  and 1.58 (1.06-2.46) in TSH 0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$ ,  $p = 0.002$ ]. The characteristics of the population are summarized in Table 1.

Regarding the total group, we found significant negative correlations between TSH and age ( $r = -0.114$ ,  $p = 0.035$ ). Positive correlations were found between FT3 and both HDL ( $r = 0.118$ ,  $p = 0.028$ ) and Apo A-I ( $r = 0.129$ ,  $p = 0.024$ ) and also between FT4 and IGI ( $r = 0.112$ ,  $p = 0.045$ ). TSH was positively correlated with HOMA-IR ( $r = 0.146$ ,  $p = 0.018$ ) (Fig. 1) negatively correlated with QUICKI ( $r = -0.122$ ,  $p = 0.050$ ), HISI ( $r = -0.146$ ,  $p = 0.018$ ) and WBISI ( $r = -0.146$ ,  $p = 0.018$ ). Negative correlations were observed between FT4 and both

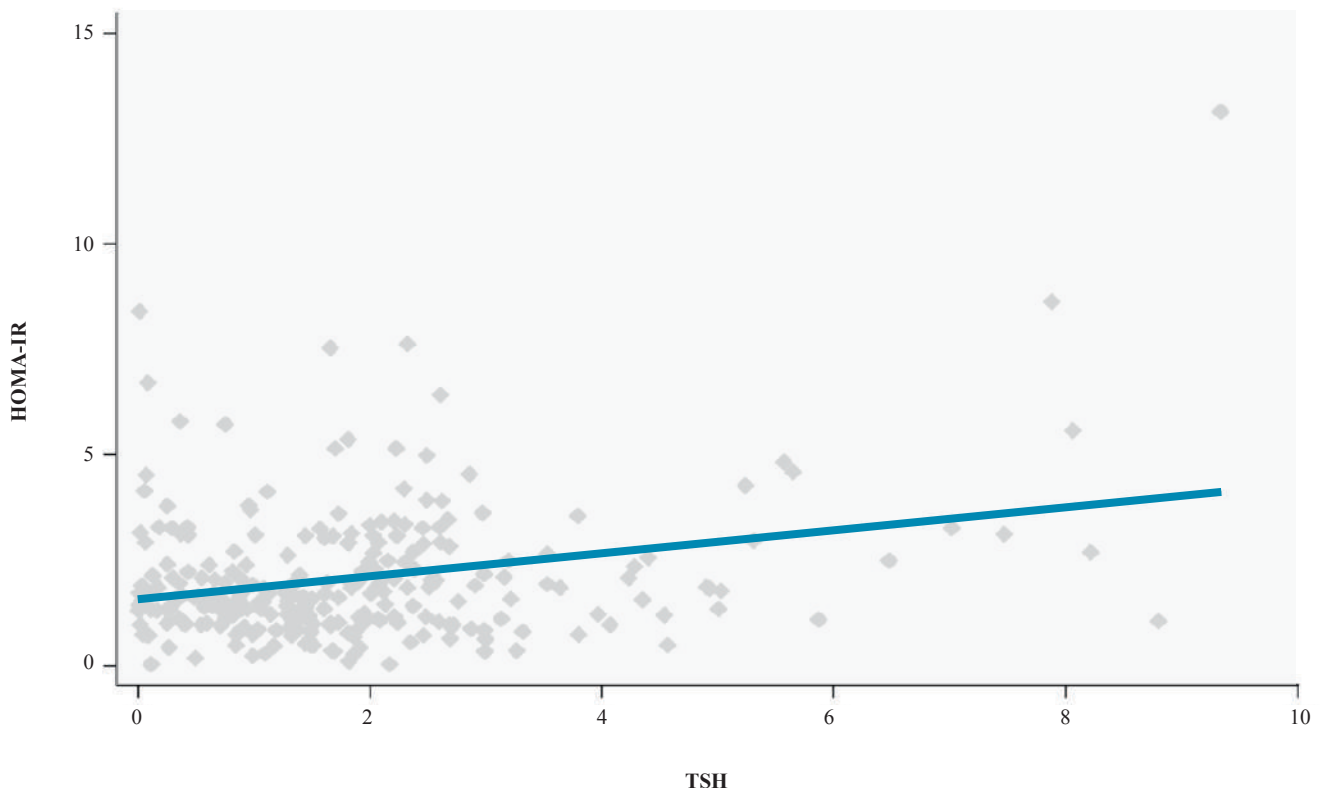
homocysteine ( $r = -0.119$ ,  $p = 0.041$ ) (Fig. 2) and WBISI ( $r = -0.124$ ,  $p = 0.043$ ) and also between anti-Tg and HDL ( $r = -0.122$ ,  $p = 0.023$ ) (Fig. 3).

Concerning the group with lower TSH levels (0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$ ), positive correlations were observed between TSH and both HDL ( $r = 0.136$ ,  $p = 0.031$ ) and homocysteine ( $r = 0.147$ ,  $p = 0.028$ ) and between FT4 and both CRP ( $r = 0.136$ ,  $p = 0.037$ ) and IGI ( $r = 0.174$ ,  $p = 0.014$ ). Anti-TPO antibodies were positively correlated with total cholesterol ( $r = 0.141$ ,  $p = 0.026$ ) while anti-Tg positively correlated with ApoB ( $r = 0.165$ ,  $p = 0.013$ ) and showed negative correlations with HDL ( $r = -0.139$ ,  $p = 0.028$ ) and with homocysteine ( $r = -0.186$ ,  $p = 0.006$ ).

We found negative correlation in the group TSH 2.5-5.0  $\mu\text{UI/mL}$  between anti-Tg and total cholesterol ( $r = 0.371$ ,  $p = 0.004$ ), LDL ( $r = -0.325$ ,  $p = 0.011$ ), ApoB ( $r = -0.342$ ,  $p = 0.022$ ), Lp(a) ( $r = -0.470$ ,  $p = 0.001$ ) and HOMABETA ( $r = -0.408$ ,  $p = 0.015$ ). The group with higher levels of TSH (TSH 5.0-10.0  $\mu\text{UI/mL}$ ) demonstrated positive correlations between FT3 and HDL ( $r = 0.358$ ,  $p = 0.030$ ), vitamin B12 ( $r = 0.398$ ,  $p = 0.024$ ), HOMA-IR ( $r = 0.424$ ,  $p = 0.031$ ) and IGI ( $r = 0.392$ ,  $p = 0.023$ ). FT3 was negatively correlated with HISI ( $r = -0.424$ ,  $p = 0.031$ ) and WBISI ( $r = -0.446$ ,  $p = 0.022$ ). Another positive correlation was observed between anti-Tg and homocysteine ( $r = 0.383$ ,  $p = 0.033$ ). The correlations between thyroid function, thyroid antibodies and cardiovascular risk factors are summarized in Table 2.

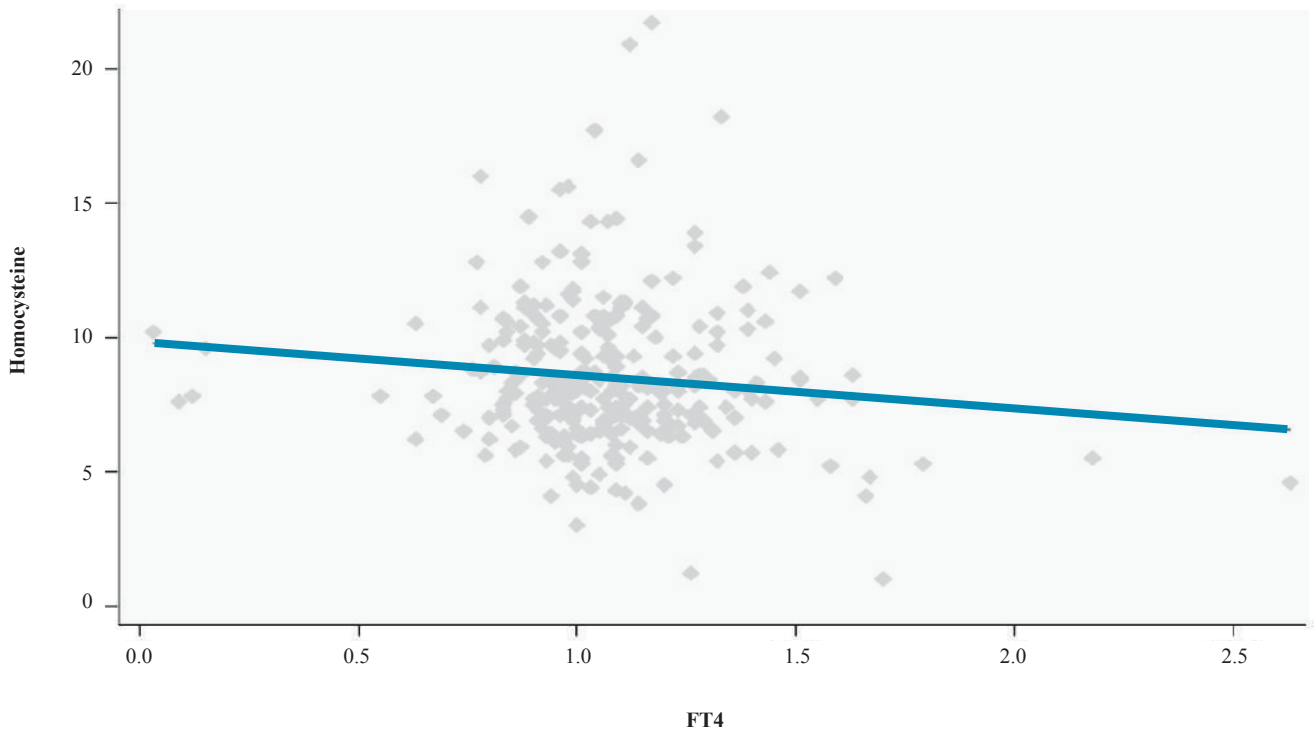
## Discussion

Currently, several studies have questioned the need to lower the upper limit of normal for the serum TSH level.<sup>17</sup> Wartofsky proposed that the TSH levels should be lowered from 5.0 to 3.0 or even 2.5  $\mu\text{UI/mL}$ , since there is a higher risk of progression



**Figure 1.** Scatterplot of correlations between TSH and HOMA-IR on the total group ( $r = 0.146$ ,  $p = 0.018$ ).

HOMA-IR: homeostatic assessment insulin resistance index

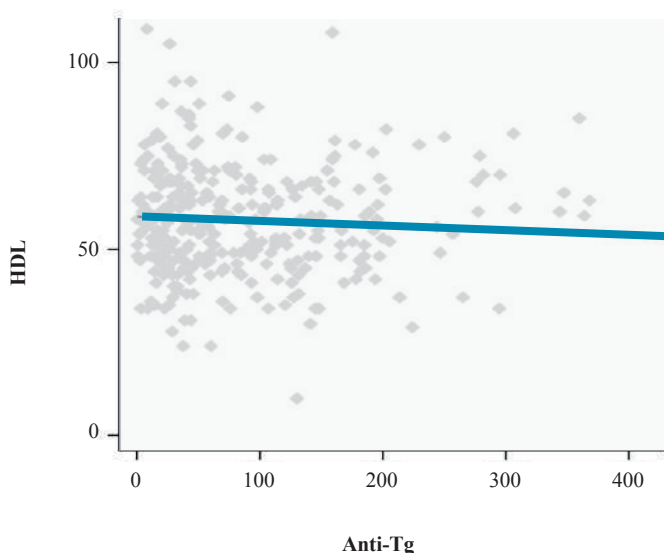


**Figure 2.** Scatterplot of correlations between FT4 and homocysteine on the total group ( $r = -0.119$ ,  $p = 0.041$ ).

to clinical thyroid disease with values between 3.0 and 5.0  $\mu\text{UI/mL}$ .<sup>18</sup> Although the majority of studies regarding SCH consider a range of serum TSH levels between 4.5 to 10.0  $\mu\text{UI/mL}$ , in this study we considered important to evaluate lower levels of TSH (TSH between 0.5 and 2.5, TSH between 2.5 and 5.0 and TSH ranging from 5.0 to 10.0  $\mu\text{UI/mL}$ ) in patients with the diagnosis of AIT, in order to understand whether levels of TSH lower than 10  $\mu\text{UI/mL}$  may represent an increased cardiovascular risk.

### Lipid profile

Our study revealed a positive correlation between FT3 levels and both HDL and Apo A-I levels in the total group. This



**Figure 3.** Scatterplot of correlations between anti-Tg and HDL on the total group ( $r = -0.122$ ,  $p = 0.023$ ).

association has been also reported in previous studies and may contribute to cardiovascular protection of patients with higher FT3 levels.<sup>19-21</sup> Also, the thyroid hormone T3 appears to increase the serum concentration of HDL by inducing the activity of Apo A-I.<sup>22</sup> Therefore, our data suggests that as the levels of FT3 decrease (accompanying the higher levels of TSH), there is also a decrease in HDL and Apo A-I levels, increasing the atherosclerotic risk.

There was found a negative correlation between anti-Tg levels and HDL, suggesting that autoimmunity and specifically higher levels of anti-Tg are associated with lower levels of HDL. Topaloglu *et al* also found negative correlations between these two variables.<sup>23</sup>

Regarding the group with TSH lower levels (0.5-2.5  $\mu\text{UI/mL}$ ), we found a positive correlation between TSH levels and HDL. Nevertheless, another study that evaluated TSH levels within the reference range of 0.50–3.5  $\mu\text{UI/mL}$  found a persistent reduction in HDL cholesterol with increases in TSH levels.<sup>24</sup> In our study, levels of anti-TPO antibodies were found to be associated with higher levels of total cholesterol, in the same group. Topaloglu *et al* and Kang *et al* both studied euthyroid patients and found positive correlations between anti-TPO and total cholesterol.<sup>23,25</sup>

Anti-Tg levels correlated negatively with HDL and positively with ApoB levels. ApoB is a major component of LDL particles. These observations demonstrate that higher levels of circulating thyroid autoantibodies contribute to an atherogenic lipid profile. Pallas *et al.* also demonstrated a strong correlation between autoimmune thyroiditis and dyslipidemia.<sup>26</sup>

The second group (TSH levels between 2.5 and 5.0  $\mu\text{UI/mL}$ ) only revealed significant negative correlations. Interestingly, higher levels of anti-Tg were associated with lower levels of total cholesterol, LDL, ApoB and Lp(a). These findings are not consistent with observations by Tamer *et al*<sup>27</sup> where anti-Tg was positively associated with non-HDL cholesterol.

**Table 2.** Correlations between thyroid function, autoimmunity, lipid profile, CRP, homocysteine, vitamin B12 and insulin resistance.

TSH		Total Group				TSH < 2.5 Group			
		FT3	FT4	anti-Tg	TSH	FT3	FT4	anti-Tg	
HDL (mg/dL)	r	0.073	<b>0.118</b>	0.004	<b>-0.122</b>	<b>0.136</b>	0.094	0.021	<b>-0.139</b>
	p	0.184	<b>0.028*</b>	0.939	<b>0.023*</b>	<b>0.031*</b>	0.139	0.738	<b>0.028*</b>
LDL (mg/dL)	r	0.025	-0.016	-0.029	0.008	0.049	-0.008	-0.002	0.111
	p	0.655	0.770	0.598	0.888	0.444	0.904	0.972	0.081
Apo A-I (mg/dL)	r	0.081	<b>0.129</b>	-0.005	-0.052	0.073	0.107	0.032	-0.039
	p	0.164	<b>0.024*</b>	0.927	0.364	0.270	0.109	0.631	0.558
ApoB (mg/dL)	r	-0.003	-0.033	-0.034	0.067	-0.009	-0.035	-0.073	<b>0.165</b>
	p	0.957	0.563	0.555	0.246	0.898	0.598	0.275	<b>0.013*</b>
Lp(a) (mg/dL)	r	-0.066	-0.038	0.051	-0.106	-0.075	-0.034	0.084	-0.044
	p	0.261	0.518	0.383	0.069	0.265	0.619	0.210	0.511
CRP (mg/dL)	r	0.086	0.008	0.078	0.027	-0.014	-0.043	<b>0.136</b>	0.008
	p	0.127	0.892	0.160	0.633	0.827	0.516	<b>0.037*</b>	0.908
Homocysteine (µmmo/L)	r	0.061	0.035	<b>-0.119</b>	-0.060	<b>0.147</b>	0.080	-0.103	<b>-0.186</b>
	p	0.304	0.546	<b>0.041*</b>	0.305	<b>0.028*</b>	0.240	0.127	<b>0.006*</b>
Vitamin B12 (pg/mL)	r	-0.033	-0.062	-0.011	-0.022	-0.063	-0.097	0.026	0.013
	p	0.577	0.286	0.854	0.708	0.350	0.147	0.697	0.846
HOMA-IR	r	<b>0.146</b>	0.115	0.045	-0.004	0.073	0.060	0.065	0.055
	p	<b>0.018*</b>	0.060	0.468	0.948	0.308	0.402	0.364	0.438

TSH		TSH 2.5 - 5.0 Group				TSH > 5.0 Group			
		FT3	FT4	Anti-Tg	TSH	FT3	FT4	Anti-Tg	
HDL (mg/dL)	r	0.151	0.083	0.070	-0.046	-0.262	<b>0.358</b>	-0.129	-0.102
	p	0.250	0.527	0.595	0.727	0.195	<b>0.030*</b>	0.445	0.549
LDL (mg/dL)	r	0.026	-0.192	-0.160	<b>-0.325</b>	0.035	0.247	-0.000	-0.037
	p	0.846	0.142	0.221	<b>0.011*</b>	0.866	0.140	0.999	0.826
Apo A-I (mg/dL)	r	0.253	0.148	0.006	-0.108	0.012	0.290	-0.156	-0.145
	p	0.093	0.333	0.968	0.479	0.955	0.107	0.395	0.429
ApoB (mg/dL)	r	0.120	-0.015	-0.045	<b>-0.342</b>	-0.007	-0.038	0.175	0.045
	p	0.433	0.923	0.768	<b>0.022*</b>	0.973	0.836	0.339	0.806
Lp(a) (mg/dL)	r	0.151	0.089	-0.050	<b>-0.470</b>	0.380	-0.302	-0.048	-0.033
	p	0.328	0.567	0.747	<b>0.001*</b>	0.082	0.099	0.797	0.862
CRP (mg/dL)	r	0.017	0.042	0.064	0.020	-0.149	0.328	-0.044	0.081
	p	0.905	0.764	0.648	0.890	0.479	0.055	0.803	0.644
Homocysteine (µmmo/L)	r	0.166	-0.110	-0.127	0.256	0.341	-0.089	-0.201	<b>0.383</b>
	p	0.288	0.481	0.417	0.098	0.121	0.633	0.278	<b>0.033*</b>
Vitamin B12 (pg/mL)	r	-0.084	-0.222	-0.124	-0.296	-0.324	<b>0.398</b>	-0.025	-0.033
	p	0.588	0.149	0.423	0.051	0.131	<b>0.024*</b>	0.893	0.856
HOMA-IR	r	-0.242	0.227	0.141	-0.075	-0.018	<b>0.424</b>	-0.077	-0.339
	p	0.118	0.143	0.369	0.667	0.943	<b>0.031*</b>	0.710	0.093

\* Represents statistically significant correlations between the analyzed variables. Apo A-I: apolipoprotein A-I; ApoB: apolipoprotein B; Lp(a): Lipoprotein (a); HOMA-IR: homeostatic assessment insulin resistance index; CRP: C-reactive protein.

Our findings show an inconsistent role of thyroid autoantibodies in cholesterol homeostasis. There are differences between the group with TSH levels between 0.5 and 2.5 µUI/mL and the one with TSH between 2.5 and 5.0 µUI/mL. Kang *et al*<sup>25</sup> also found an interesting result regarding anti-TPO levels, as they observed that higher anti-TPO levels were associated with higher HDL levels, results that were inconsistent with several previous

studies.<sup>23,27-29</sup> Our results suggest that thyroid autoimmunity may affect lipid profile independent of thyroid function. This suggestion was also made by other authors.<sup>27,30</sup> The independent role of autoimmunity on lipid profile may be associated with higher levels of IFN-γ (interferon-gamma). It was observed that euthyroid patients with positive anti-TPO had higher INF-γ levels.<sup>31</sup> Also, Th1 immune response seems to be dominant in HT

patients when compared to Th2 response and Th1 cells mainly produce IFN- $\gamma$ .<sup>32</sup> IFN- $\gamma$  is responsible for stimulating foam cells production, cholesterol absorption and diminished cholesterol efflux, resulting on imbalance of lipid homeostasis.<sup>33,34</sup>

Our findings revealed that lower levels of FT3 are associated with lower levels of HDL in the group with TSH between 5.0 and 10.0  $\mu$ UI/mL. Ness *et al* studied the effects of T3 in thyroidectomised rats and came with the conclusion that T3 increases levels of HDL that are probably due to positive effects on hepatic Apo A-I.<sup>22</sup> These findings suggest that T3 may have a beneficial effect on the synthesis of protective apolipoproteins.

### Insulin resistance

Regarding the studied markers of insulin resistance, our results demonstrated that higher levels of TSH are associated with higher levels of HOMA-IR in the total group. This is in accordance with several previous studies.<sup>8,35,36</sup> We also found a positive association between higher levels of TSH and lower levels of WBISI, HISI and QUICKI. These observations allow us to perceive that as TSH levels increase the insulin sensitivity decreases.

In the total group, FT4 levels were positively correlated with IGI, a marker of beta cell function.<sup>37</sup> FT4 was negatively correlated with WBISI. Both these results show that lower levels of thyroid hormones are associated with lower sensitivity to insulin, as concluded by Maratou *et al*.<sup>8</sup>

In the group with TSH levels between 0.5 and 2.5  $\mu$ UI/mL, FT4 was negatively correlated with TSH ( $r = -0.271$ ,  $p < 0.001$ ). As in the total group, we verified that lower levels of FT4 are associated with lower insulin sensitivity and that occurs even at normal levels of TSH.

In the group with higher levels of TSH (TSH 5.0-10.0  $\mu$ UI/mL), FT3 was negatively correlated with TSH ( $r = -0.474$ ,  $p = 0.013$ ), showing the expected decrease in thyroid hormones with an increase in TSH levels and confirming that T3 begins to decrease more with an advanced stage of disease.<sup>1</sup> Our results demonstrated that as FT3 lowers, there is a decrease in HOMA-IR and IGI and an increase in HISI and WBISI, again supporting the known relation between lower thyroid hormone levels and less insulin sensitivity.<sup>15</sup>

Our results are in accordance with Duntas *et al*<sup>38</sup> as we also observed that dyslipidemia (manifested in our study as higher levels of LDL and total cholesterol and lower levels of HDL) occurs in SCH patients and, as we observed, starts to manifest at normal levels of TSH in patients with AIT. Duntas *et al* attributed the increased cardiovascular risk seen on these patients to a coexistence of other manifestations including overweight and insulin resistance and that the prevalence is higher in middle-aged women.<sup>38</sup>

### Homocysteine

Several studies showed that overt hypothyroidism and SCH were associated with increased levels of homocysteine.<sup>8,9,15</sup>

In our total group, FT4 levels were negatively related to those of homocysteine. Our results demonstrate that lower levels of FT4 are related to higher levels of homocysteine.

Also, in the group with TSH between 5.0 and 2.5  $\mu$ UI/mL, our results show that increases in TSH levels are associated with higher levels of homocysteine. A negative correlation was observed between levels of anti-Tg and levels of homocysteine in the same group. As previously referred regarding lipid profile, thyroid autoimmunity may also have different effects on

homocysteine independent of thyroid function.

In group with higher TSH levels (5.0-10.0)  $\mu$ UI/mL, the correlation was opposite, as higher levels of anti-Tg were associated with increased levels of homocysteine. Carbotta *et al* found a strong relation between levels of anti-TPO and homocysteine, proving that autoimmunity contributes to hyperhomocysteinemia.<sup>3</sup>

### Other findings

C-reactive protein (CRP), a low grade inflammation marker, has been considered as a cardiovascular risk factor and associated with atherosclerosis, an inflammatory process. Christ-Crain *et al* found that CRP levels increase with the progression of thyroid dysfunction even though there were no significant correlations between thyroid hormones and CRP levels.<sup>39</sup> The only significant correlation found in our study was between FT4 and CRP in the group with lower levels of TSH (TSH 0.5-2.5  $\mu$ UI/mL). We demonstrated that in this particular group, lower FT4 levels were associated with lower hs-CRP levels.

Our findings revealed that FT3 in the third group (TSH 5.0-10.0  $\mu$ UI/mL) were positively correlated with vitamin B12. Since FT3 tends to decrease with higher levels of TSH, as FT3 decreases, there is also a decrease in vitamin B12. Orzechowska-Pawilojc *et al* demonstrated that serum vitamin B12 was lower in patients with OH.<sup>40</sup>

One limitation of our study was the difference between the number of individuals that represented each group, mainly the two groups with higher levels of TSH.

The authors consider that one strength of this study was the fact that none of the individuals included were taking medications that could represent a confounding factor in the interpretation of the results. Also, the results found in the euthyroid group add an important contribution to understanding the characteristics of the population of patients with AIT and normal levels of TSH.

### Conclusion

This study corroborates an association between thyroid function, thyroid autoimmunity and cardiovascular risk factors, including dyslipidemia, insulin resistance, levels of homocysteine, hs-CRP and vitamin B12 in patients with AIT. The correlations were observed not only in the subclinical range of TSH levels but also in patients classified as euthyroid. These results should raise awareness for the potential benefit of screening and treatment of patients with AIT. Further studies are required to understand whether autoimmunity contributes directly to the increased cardiovascular risk observed in patients with AIT.

### Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department of São João Hospital Center, which supported this research.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

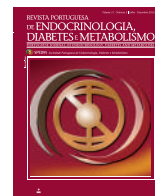
**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes

### References

- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348:2646-55.
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13:391-7.
- Carbotta G, Tartaglia F, Giuliani A, Carbotta S, Tromba L, Jacomelli I, et al. Cardiovascular risk in chronic autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism patients. A cluster analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:115-9.
- McLachlan SM, Rapoport B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 2004;14:510-20.
- Tseng FY, Lin WY, Lin CC, Lee LT, Li TC, Sung PK, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:730-7.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-99.
- Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2017;38:17-24.
- Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:785-90.
- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4930-7.
- Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-Peptide: unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism. *N Am J Med Sci*. 2013;5:195-201.
- Owecki M, Dorszewska J, Sawicka-Gutaj N, Oczkowska A, Owecki MK, Michalak M, et al. Serum homocysteine levels are decreased in levothyroxine-treated women with autoimmune thyroiditis. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:18.
- Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1211-36.
- Chen G, Wu J, Lin Y, Huang B, Yao J, Jiang Q, et al. Associations between cardiovascular risk, insulin resistance, beta-cell function and thyroid dysfunction: a cross-sectional study in She ethnic minority group of Fujian Province in China. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:775-82.
- Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:273-8.
- Yang N, Yao Z, Miao L, Liu J, Gao X, Fan H, et al. Novel Clinical evidence of an association between homocysteine and insulin resistance in patients with hypothyroidism or subclinical hypothyroidism. *PLoS One*. 2015;10:e0125922.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:76-131.
- Fatourechchi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:65-71.
- Wartofsky L. Update in endocrinology. *Ann Intern Med* 2005;143:673-82.
- Kuusi T, Taskinen MR, Nikkila EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:51-6.
- Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol*. 1988;28:157-63.
- O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol*. 1997;46:17-20.
- Ness GC, Lopez D, Chambers CM, Newsome WP, Cornelius P, Long CA, et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. *Biochem Pharmacol*. 1998;56:121-9.
- Topaloglu O, Gokay F, Kucukler K, Burnik FS, Mete T, Yavuz HC, et al. Is autoimmune thyroiditis a risk factor for early atherosclerosis in premenopausal women even if in euthyroid status? *Endocrine*. 2013;44:145-51.
- Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:181-6.
- Kang D, Yin Q, Yan X, Song H, Gao G, Liang J, et al. Serum cholesterol levels in middle-aged euthyroid subjects with positive thyroid peroxidase antibodies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:21623-8.
- Pallas D, Koutras DA, Adamopoulos P, Marafelia P, Souvatzoglou A, Pipingos G, et al. Increased mean serum thyrotropin in apparently euthyroid hypercholesterolemic patients: does it mean occult hypothyroidism? *J Endocrinol Invest*. 1991;14:743-6.
- Tamer G, Mert M, Tamer I, Mesci B, Kilic D, Arik S. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynol Pol*. 2011;62:421-8.
- Mazaheri T, Sharifi F, Kamali K. Insulin resistance in hypothyroid patients under Levothyroxine therapy: a comparison between those with and without thyroid autoimmunity. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13:103.
- Wells BJ, Hueston WJ. Are thyroid peroxidase antibodies associated with cardiovascular disease risk in patients with subclinical hypothyroidism? *Clin Endocrinol*. 2005;62:580-4.
- Bastenie PA, Vanhaelst L, Golstein J, Smets P. Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Cross-sectional and prospective studies. *Lancet*. 1977;2:155-8.
- Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R, et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:383-8.
- Roura-Mir C, Catalfamo M, Sospedra M, Alcalde L, Pujol-Borrell R, Jaraquemada D. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol*. 1997;27:3290-302.
- Wang XQ, Panousis CG, Alfaro ML, Evans GF, Zuckerman SH. Interferon-gamma-mediated downregulation of cholesterol efflux and ABC1 expression is by the Stat1 pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:e5-9.
- McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20:125-35.
- Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005;28:902-9.



36. Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res.* 2014;4:147-53.
37. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:298-301.
38. Duntas LH, Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? *Thyroid.* 2007;17:1075-84.
39. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003;166:379-86.
40. Orzechowska-Pawilojc A, Sworczak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J.* 2007;54:471-6.



Artigo Original

## Avaliação das Inter-Relações entre Função Tiroideia, Autoimunidade, Insulinorresistência e Perfil Lipídico na Doença de Graves



António Carujo<sup>a</sup>, Celestino Neves<sup>a,b</sup>, João Sérgio Neves<sup>a,b</sup>, Sofia Castro Oliveira<sup>a,b</sup>, Oksana Sokhatska<sup>c</sup>, César Esteves<sup>a,b</sup>, Miguel Pereira<sup>b</sup>, José Luís Medina<sup>a</sup>, Luís Delgado<sup>a,b</sup>, Davide Carvalho<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de São João-EPE, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Imunologia, Hospital de São João-EPE, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 22 de março de 2017

Aceite a 02 de agosto de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Dislipidemias  
Doença de Graves  
Hipertiroidismo  
Resistência à Insulina

### R E S U M O

**Introdução:** As hormonas tiroideias modulam o metabolismo das lipoproteínas e da glicose. No hipertireoidismo, a resistência à insulina é um achado frequente. O objetivo do nosso estudo foi avaliar as inter-relações entre função tiroideia, autoimunidade, perfil lipídico, metabolismo da glicose e outros fatores de risco cardiovasculares na doença de Graves.

**Material e Métodos:** Avaliamos a T3 livre, T4 livre, TSH, anticorpos antirreceptor da *thyroid-stimulating hormone* (TSH), parâmetros do perfil lipídico, metabolismo da glicose (incluindo marcadores de insulinorresistência como o *homeostasis model assessment for insulin resistance* - HOMA-IR), proteína C reativa e homocisteína em 126 pacientes com doença de Graves no primeiro ciclo de tratamento com metimazol (92,9% sexo feminino, idade média 44,9 ± 15,2 anos). Os doentes foram divididos em subgrupos de acordo com: anticorpos antirreceptor da TSH [positivos (n = 57) ou negativos (n = 69)] e função tiroideia [eutiroidismo (n = 74), hipertiroidismo subclínico (n = 29) ou clínico (n = 22)]. Para a análise estatística foram realizadas correlações de Spearman, testes-t e testes de Mann-Whitney.

**Resultados:** Comparando os grupos com anticorpos antirreceptor da TSH negativos e positivos, verificaram-se níveis significativamente inferiores de apolipoproteína B (80,3 ± 23,9 vs 89,7 ± 23,8 mg/dL;  $p = 0,047$ ) e TSH [0,180 (0,002-1,080) vs 1,020 (0,235-2,055) μUI/mL;  $p < 0,001$ ] no grupo com anticorpos antirreceptor da TSH positivos. Comparando com o grupo de função tiroideia normal, os doentes do grupo hipertiroidismo clínico apresentaram níveis significativamente menores de apolipoproteína B (70,9 ± 25,8 vs 89,8 ± 24,0 mg/dL;  $p = 0,007$ ) e maiores de glicemia em jejum (96,0 ± 24,4 vs 86,4 ± 10,0 mg/dL;  $p = 0,019$ ), insulina [10,4 (6,2-15,8) vs 7,5 (4,8-9,7) μUI/mL;  $p = 0,021$ ], HOMA-IR [2,09 (1,29-4,53) vs 1,55 (0,96-2,13);  $p = 0,023$ ] e proteína C reativa [0,57 (0,20-0,93) vs 0,20 (0,07-0,38) mg/L;  $p = 0,005$ ]. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hipertiroidismo subclínico e normal. Foi encontrada uma correlação negativa entre a TSH e os anticorpos antirreceptor da TSH ( $r = -0,386$ ;  $p < 0,001$ ). A apolipoproteína B foi positivamente correlacionada com a TSH ( $r = 0,236$ ;  $p = 0,016$ ), e negativamente com os anticorpos antirreceptor da TSH ( $r = -0,211$ ;  $p = 0,030$ ). Tanto a T3 livre como a T4 livre foram positivamente correlacionadas com a insulina em jejum ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,008$  e  $r = 0,226$ ;  $p = 0,025$ , respetivamente) e HOMA-IR ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,010$  e  $r = 0,259$ ;  $p = 0,010$ , respetivamente). A T4 livre foi também positivamente correlacionada com a glicemia em jejum ( $r = 0,269$ ;  $p = 0,008$ ).

**Conclusão:** Na doença de Graves, as inter-relações entre função tiroideia, autoimunidade e insulinorresistência podem contribuir para o risco cardiovascular aumentado. O perfil lipídico sugere um efeito hipolipidémico.

\* Autores para correspondência.

Correio eletrónico: [mimed11274@med.up.pt](mailto:mimed11274@med.up.pt) (António Pedro Barreira Carujo)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

## Evaluation of the Interrelationships between Thyroid Function, Autoimmunity, Insulin Resistance and Lipid Profile in Graves' Disease

### ABSTRACT

#### Keywords:

Dyslipidemias  
Graves Disease  
Hyperthyroidism  
Insulin Resistance

**Introduction:** Thyroid hormones modulate the lipoprotein and glucose metabolisms. In hyperthyroidism, insulin resistance is a frequent finding. The aim of our study was to assess the interrelationships between thyroid function, autoimmunity, lipid profile, glucose metabolism and other cardiovascular risk factors in patients with Graves' disease.

**Material & Methods:** We recorded free T3, free T4, TSH, TSH receptor antibodies, parameters of the lipid profile, glucose metabolism (including insulin resistance markers like homeostasis model assessment for insulin resistance - HOMA-IR), C reactive protein and homocysteine in 126 patients with Graves' disease in the first cycle of treatment with methimazole (92.9% females, mean age 44.9 ± 15.2 years). Patients were divided in subgroups according to: TSH receptor antibodies [positive (n = 57) or negative (n = 69)] and thyroid function [euthyroidism (n = 74), subclinical (n = 29) or clinical hyperthyroidism (n = 22)]. Spearman correlations, t-tests and Mann-Whitney tests were performed for statistical analysis.

**Results:** Comparing the positive and negative TSH receptor antibodies groups, significantly lower apolipoprotein B (80.3 ± 23.9 vs 89.7 ± 23.8 mg/dL;  $p = 0.047$ ) and TSH [0.180 (0.002-1.080) vs 1.020 (0.235-2.055)  $\mu$ UI/mL;  $p < 0.001$ ] were found in the positive TSH receptor antibodies group. Comparing with the normal thyroid function group, patients in the clinical hyperthyroid group presented significantly lower apolipoprotein B (70.9 ± 25.8 vs 89.8 ± 24.0 mg/dL;  $p = 0.007$ ) and higher fasting glucose (96.0 ± 24.4 vs 86.4 ± 10.0 mg/dL;  $p = 0.019$ ), insulin [10.4 (6.2-15.8) vs 7.5 (4.8-9.7)  $\mu$ UI/mL;  $p = 0.021$ ], HOMA-IR [2.09 (1.29-4.53) vs 1.55 (0.96-2.13);  $p = 0.023$ ] and C reactive protein [0.57 (0.20-0.93) vs 0.20 (0.07-0.38) mg/L;  $p = 0.005$ ]. No significant differences were found between the subclinical hyperthyroid and the normal groups. There was a negative correlation between TSH and the TSH receptor antibodies ( $r = -0.386$ ;  $p < 0.001$ ). Apolipoprotein B was positively correlated with TSH ( $r = 0.236$ ;  $p = 0.016$ ), and negatively with the TSH receptor antibodies ( $r = -0.211$ ;  $p = 0.030$ ). Both free T3 and free T4 were positively correlated with fasting insulin ( $r = 0.268$ ;  $p = 0.008$  and  $r = 0.226$ ;  $p = 0.025$ , respectively) and HOMA-IR ( $r = 0.258$ ;  $p = 0.010$  and  $r = 0.259$ ;  $p = 0.010$ , respectively). Free T4 was also positively correlated with fasting glucose ( $r = 0.269$ ;  $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** In patients with Graves' disease, the interrelationships between thyroid function, autoimmunity, insulin resistance and lipid profile may contribute to the increased cardiovascular risk. The lipid profile suggests a hypolipidemic effect.

### Introdução

A doença de Graves é a causa mais frequente de hipertiroidismo.<sup>1</sup> Trata-se de um distúrbio autoimune que ocorre mais frequentemente nas mulheres, com um rácio sexo feminino/ masculino de 5:1.<sup>1</sup> Tem uma prevalência de 1 a 2% da população.<sup>1</sup> A doença está associada a imunoglobulinas circulantes que se ligam e estimulam o receptor da TSH (*thyroid-stimulating hormone*), anticorpos anti-receptor da TSH (TRAB), resultando numa sobreatividade tiroideia sustentada.<sup>1</sup> Através das suas hormonas, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), a glândula tiroideia tem um impacto significativo na intensidade global do metabolismo.<sup>2</sup>

O aumento na intensidade do metabolismo basal induzido pelo hipertiroidismo leva a gastos energéticos inapropriados que resultam num estado catabólico, com alterações em vários parâmetros metabólicos, incluindo no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos.<sup>2-5</sup> Como adaptação a esta grande necessidade energética, a taxa celular basal de captação da glicose está geralmente elevada, de forma a aumentar o *turnover* oxidativo da glicose e a formação de lactato, que é depois usado pelo fígado para aumentar a produção endógena de glicose via gliconeogénese.<sup>4,6-10</sup> O aumento da captação da glicose estimulada pela insulina é mais controverso, com apenas alguns estudos a mostrarem um aumento.<sup>11-15</sup> Os indivíduos tireotóxicos têm também uma glicogenólise aumentada e uma diminuição da supressão induzida pela insulina na produção de glicose.<sup>6,8-10</sup> Outras medidas compensatórias são a

oxidação lipídica e a lipólise, que diminuem as concentrações séricas dos lípidos.<sup>2,3,16</sup> O hipertiroidismo influencia vários sistemas, resultando numa variedade de sintomas pelo excesso de hormonas tiroideias nas células e pela ativação do sistema simpático adrenérgico- $\beta$ .<sup>17</sup> Os doentes com hipertiroidismo têm um risco aumentado de hipertensão sistólica, taquicardia, fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, o que resulta num risco e mortalidade cardiovasculares aumentados, especialmente na presença de outros fatores de risco como intolerância à glicose e dislipidemia.<sup>3</sup>

As hormonas tiroideias modulam o metabolismo das lipoproteínas e, portanto, contribuem para alterações no perfil lipídico com diminuição do colesterol total, LDL (*low density lipoprotein*) e HDL (*high density lipoprotein*).<sup>3,18</sup> Assim, o hipertiroidismo está associado a distúrbios na fisiologia das lipoproteínas, que tendem a ser opostos aos observados no hipotiroidismo.<sup>19</sup> Anomalias do metabolismo da glicose e insulinoresistência são achados frequentes no hipertiroidismo, com uma diminuição da tolerância à glicose a ser frequentemente demonstrada.<sup>4,6,7,16,20-25</sup> A insulinoresistência no hipertiroidismo poderá estar relacionada com os efeitos metabólicos antagonísticos das hormonas tiroideias e da insulina.<sup>26</sup> Enquanto a insulina apresenta um efeito anabólico, as hormonas tiroideias têm um papel predominantemente catabólico.

O hipertiroidismo subclínico é definido por níveis séricos de TSH suprimidos na presença de concentrações normais de hormona tiroideia livre, em doentes assintomáticos.<sup>3,27-29</sup> Tem uma prevalência de 0,7%.<sup>30</sup> Está associado a um risco e mortalidade

cardiovasculares aumentados, particularmente associados ao risco de desenvolver fibrilhação auricular que é 5,2 vezes superior ao estado eutiroideu, um valor que não difere significativamente do observado no hipertiroidismo clínico.<sup>3,31</sup> O objetivo deste estudo foi avaliar as inter-relações do perfil lipídico, metabolismo da glicose e outros fatores de risco cardiovasculares na doença de Graves, em abordagens centradas na autoimunidade e na função tiroideia.

## Material e Métodos

Este estudo retrospectivo transversal incluiu 126 doentes com doença de Graves seguidos em Consulta Externa de Endocrinologia no Hospital de São João-EPE no Porto, entre 2012 e 2016. Aquando inclusão no estudo, estes doentes encontravam-se em diferentes fases do primeiro ciclo de tratamento com metimazol. Nenhum dos doentes tinha ainda concluído esse ciclo, que consistiu numa dose média diária de metimazol de 30 mg num período de 12 a 18 meses. Consideramos como doença de Graves aqueles que tinham antes da terapêutica valores plasmáticos de TSH inferiores a 0,35  $\mu\text{UI/mL}$ , T3 livre (T3L) superior a 3,71 pg/mL e/ou T4 livre (T4L) superior a 1,48 ng/dL e TRAB superiores a 1,8 U/L. Consultamos os processos clínicos destes doentes relativamente aos vários parâmetros analisados neste estudo, incluindo a prova de tolerância à glicose oral (PTGO), realizada com 75 g de glicose por via oral e colheitas de sangue venoso de 30 em 30 minutos, durante 2 horas, para determinação da glicose e insulina. Foi obtido consentimento informado para a realização da PTGO. Foram excluídos os doentes com diabetes *mellitus*, dislipidemia, oftalmopatia de Graves e mixedema pré-tibial. Foram ainda excluídos doentes medicados com fármacos hipoglicemiantes, anti-dislipidémicos, glicocorticoides ou anticoncepcionais orais.

Os seguintes parâmetros laboratoriais foram avaliados: função tiroideia (T3L, T4L, TSH), autoimunidade (TRAB), perfil lipídico [colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, apolipoproteína (apo) AI, apo B, lipoproteína (Lp) (a)], metabolismo da glicose [glicose e insulina em jejum e após PTGO, marcadores de insulinoresistência como HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*), QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), HISI (*hepatic insulin sensitivity index*), WBISI (*whole-body insulin sensitivity index*)] e outros fatores de risco cardiovasculares [proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade, homocisteína].

Além do estudo do total da amostra de doentes, foi feita uma divisão em subgrupos. Numa primeira abordagem, os doentes foram divididos de acordo com a autoimunidade, sendo que o grupo TRAB negativo corresponde a valores de TRAB iguais ou inferiores a 1,8 U/L ( $n = 69$ ), e o grupo TRAB positivo corresponde a valores de TRAB superiores a 1,8 U/L ( $n = 57$ ). Numa segunda abordagem, foi feita uma divisão de acordo com a função tiroideia em grupos com hipertiroidismo clínico ( $n = 22$ ), hipertiroidismo subclínico ( $n = 29$ ) e eutiroidismo ( $n = 74$ ). Consideramos hipertiroidismo subclínico quando os valores plasmáticos de TSH se encontravam inferiores a 0,35  $\mu\text{UI/mL}$ , com T3L e T4L normais (1,71 a 3,71 pg/mL e 0,70 a 1,48 ng/dL, respetivamente).

A análise estatística baseou-se numa comparação entre estes subgrupos, bem como no estudo de correlações no grupo total e nos subgrupos separadamente. Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney, e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%. Além disso, foram utilizadas correlações de Spearman. Foi considerado que resultados com  $p < 0,05$  eram estatisti-

camente significativos.

Esta investigação teve aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João-EPE e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

## Resultados

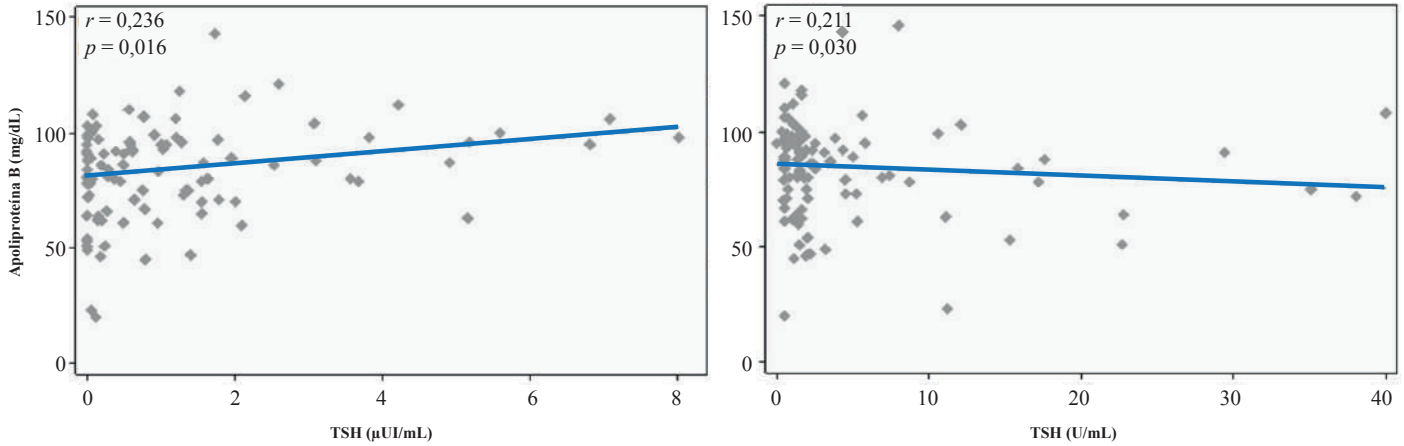
No grupo total, a média de idade foi  $44,9 \pm 15,2$  anos, com um predomínio do sexo feminino (92,9%). O índice de massa corporal médio foi de  $26,0 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>. Relativamente à função tiroideia, apresentavam uma mediana de T3L de 2,820 (2,440 - 3,330) pg/mL, de T4L de 1,075 (0,900 - 1,260) ng/dL e de TSH de 0,620 (0,060 - 1,650)  $\mu\text{UI/mL}$ . Quanto à autoimunidade, apresentavam TRAB de 1,60 (0,70 - 4,90) U/L de mediana. As restantes características do grupo estão resumidas na **Tabela 1**.

Houve uma correlação negativa entre a TSH e os TRAB ( $r = -0,386$ ;  $p < 0,001$ ). Foi verificada uma correlação positiva entre a TSH e a apo B ( $r = 0,236$ ;  $p = 0,016$ ) e uma correlação nega-

**Tabela 1.** Grupo total.

Idade (anos)	44,9 $\pm$ 15,2
Sexo [n (%)]	
Feminino	117 (92,9)
Masculino	9 (7,1)
Peso (kg)	65,9 $\pm$ 11,4
Estatura (m)	1,59 $\pm$ 0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,0 $\pm$ 4,7
TSH ( $\mu\text{UI/mL}$ )	0,620 (0,060 - 1,650)
T3 livre (pg/mL)	2,820 (2,440 - 3,330)
T4 livre (ng/dL)	1,075 (0,900 - 1,260)
Anticorpos antirreceptor da TSH (U/L)	1,60 (0,70 - 4,90)
Colesterol total (mg/dL)	192,00 $\pm$ 45,2
Colesterol LDL (mg/dL)	116,2 $\pm$ 33,3
Colesterol HDL (mg/dL)	58,8 $\pm$ 15,4
Triglicerídeos (mg/dL)	90,0 (67,0 - 121,0)
Apolipoproteína AI (mg/dL)	145,5 $\pm$ 28,0
Apolipoproteína B (mg/dL)	85,6 $\pm$ 24,2
Lipoproteína (a) (mg/dL)	11,0 (5,6 - 29,0)
Proteína C reativa (mg/L)	0,22 (0,08 - 0,56)
Homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ )	8,746 $\pm$ 3,021
Glicose em jejum (mg/dL)	88,6 $\pm$ 13,9
Glicose aos 120 min na PTGO (mg/dL)	123,0 (100,0 - 149,0)
Insulina em jejum ( $\mu\text{UI/mL}$ )	7,7 (5,1 - 10,6)
Insulina aos 120 min na PTGO ( $\mu\text{UI/mL}$ )	57,6 (34,3 - 89,8)
HOMA-IR	1,62 (1,07 - 2,45)
QUICKI	0,58 (0,49 - 0,72)
HISI	61,62 (40,83 - 93,75)
WBISI	5,35 (3,51 - 6,99)

Para as variantes com distribuição normal são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis são apresentados medianas e percentis 25% e 75%.  
IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI: *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI: *whole-body insulin sensitivity index*.

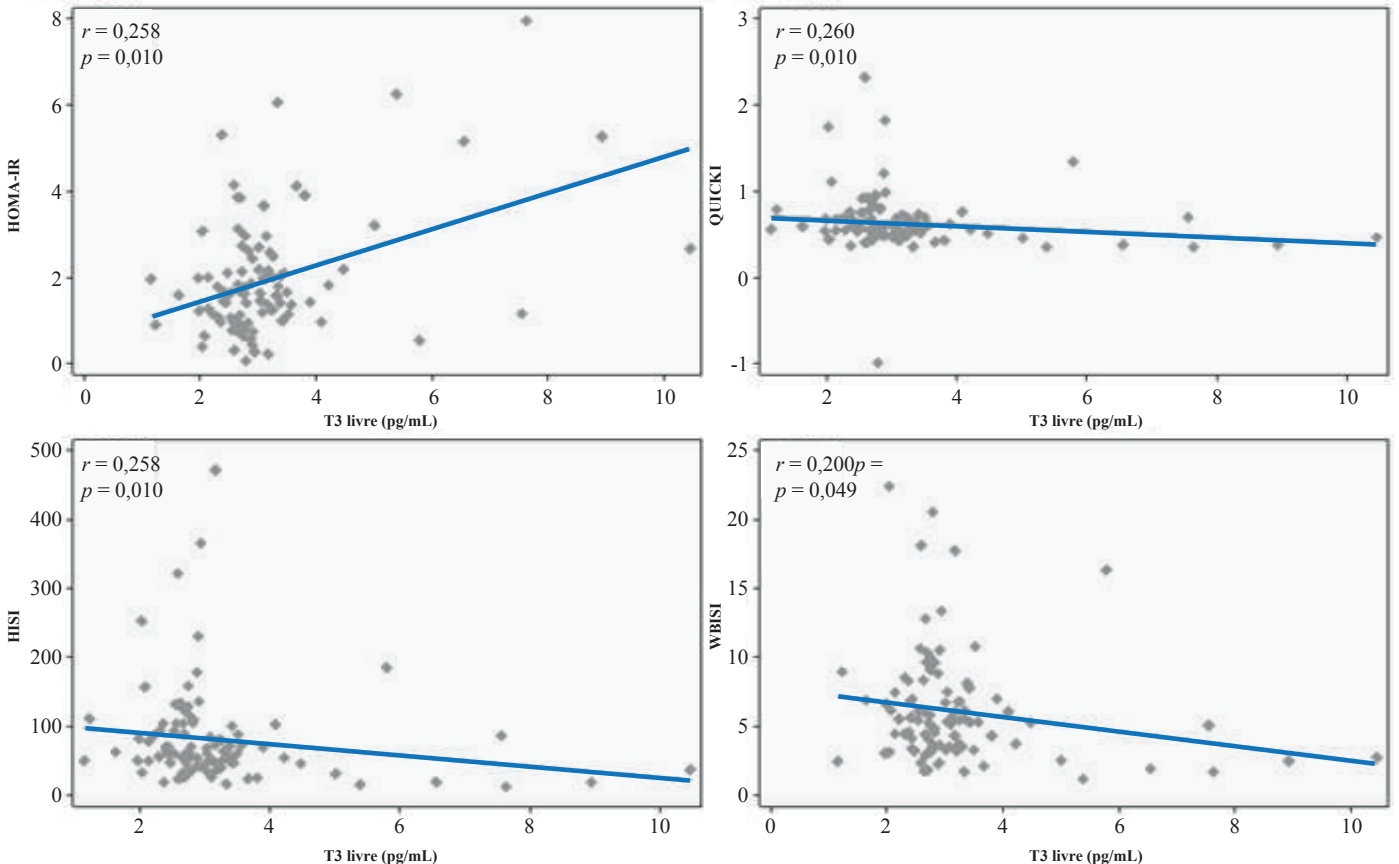


**Figura 1.** Correlações no grupo total entre a apolipoproteína B e a TSH (esquerda) ou os anticorpos antirreceptor da TSH (direita). Foi considerado que resultados com  $p < 0,05$  eram estatisticamente significativos.

tiva entre os TRAB e a apo B ( $r = -0,211$ ;  $p = 0,030$ ) (Fig. 1). A TSH correlacionou-se também, positivamente, com o WBISI ( $r = 0,337$ ;  $p = 0,001$ ). As hormonas tiroideias, T3L e T4L, correlacionaram-se positivamente com a insulina em jejum ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,008$  e  $r = 0,226$ ;  $p = 0,025$ , respetivamente) e com o HOMA-IR ( $r = 0,258$ ;  $p = 0,010$  e  $r = 0,259$ ;  $p = 0,010$ , respetivamente), e negativamente com o QUICKI ( $r = -0,260$ ;  $p = 0,010$  e  $r = -0,202$ ;  $p = 0,046$ , respetivamente), HISI ( $r = -0,258$ ;  $p = 0,010$  e  $r = -0,259$ ;  $p = 0,010$ , respetivamente) e WBISI ( $r = -0,200$ ;  $p = 0,049$  e  $r = -0,310$ ;  $p = 0,002$ , respetivamente). As correlações entre a T3L

e os marcadores de insulinoresistência são apresentadas na Fig. 2. A T4L correlacionou-se também com a glicose em jejum ( $r = 0,269$ ;  $p = 0,008$ ).

Relativamente aos subgrupos por autoimunidade, no subgrupo TRAB negativo a média de TRAB foi de  $0,93 \pm 0,45$  U/L, enquanto no TRAB positivo foi de  $9,97 \pm 10,53$  U/L. Não houve diferenças estatisticamente significativas na idade nem na distribuição por sexo (Tabela 2). Comparado com o subgrupo TRAB negativo, o TRAB positivo apresentou níveis significativamente inferiores de apo B ( $80,3 \pm 23,9$  vs  $89,7 \pm 23,8$  mg/dL;  $p = 0,047$ ) e TSH



**Figura 2.** Correlações no grupo total entre a T3 livre e os marcadores de insulinoresistência: HOMA-IR (superior à esquerda), QUICKI (superior à direita), HISI (inferior à esquerda) ou WBISI (inferior à direita). Foi considerado que resultados com  $p < 0,05$  eram estatisticamente significativos.

HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; HISI: hepatic insulin sensitivity index; WBISI: whole-body insulin sensitivity index.

[0,180 (0,002-1,080) vs 1,020 (0,235-2,055)  $\mu$ UI/mL;  $p < 0,001$ ]. Não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente ao colesterol total, LDL e HDL, triglicérides, apo AI e Lp (a), glicose e insulina em jejum e aos 120 minutos na PTGO, HOMA-IR, QUICKI, HISI e WBISI (Tabela 2). No subgrupo TRAB negativo foi encontrada uma correlação entre a apo B e a TSH ( $r = 0,314$ ;  $p = 0,016$ ). No subgrupo TRAB positivo, os níveis de T3L e T4L estavam positivamente correlacionados com a insulina em jejum ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,008$  e  $r = 0,368$ ;  $p = 0,015$ , respetivamente) e com o HOMA-IR ( $r = 0,396$ ;  $p = 0,009$  e  $r = 0,388$ ;  $p = 0,010$ , respetivamente), e negativamente com o QUICKI ( $r = -0,401$ ;  $p = 0,008$  e  $r = -0,380$ ;  $p = 0,012$ , respetivamente), HISI ( $r = -0,396$ ;  $p = 0,009$  e  $r = -0,388$ ;  $p = 0,010$ , respetivamente) e WBISI ( $r = -0,350$ ;  $p = 0,022$  e  $r = -0,462$ ;  $p = 0,002$ , respetivamente). A T4L correlacionou-se também com a glicose em jejum ( $r = 0,308$ ;  $p = 0,045$ ). Neste subgrupo, os níveis de TRAB correlacionaram-se positivamente com a insulina em jejum ( $r = 0,403$ ;  $p = 0,007$ ) e com o HOMA-IR ( $r = 0,400$ ;  $p = 0,008$ ), e negativamente com o QUICKI ( $r = -0,392$ ;  $p = 0,009$ ) e HISI ( $r = -0,400$ ;  $p = 0,008$ ). Entre os TRAB e a função tiroideia, obteve-se uma correlação negativa com a TSH ( $r = -0,354$ ;  $p = 0,007$ ) e positiva com a T3L ( $r = 0,366$ ;  $p = 0,005$ ). Neste subgrupo TRAB positivo, a T3L estava negativamente correlacionada

com o colesterol total ( $r = -0,284$ ;  $p = 0,036$ ) e HDL ( $r = -0,299$ ;  $p = 0,027$ ).

Relativamente aos subgrupos por função tiroideia, entre os subgrupos hipertiroidismo clínico e eutiroidismo não houve diferenças estatisticamente significativas em relação à idade ou distribuição por sexo (Tabela 3). Comparado com o subgrupo eutiroidismo, o hipertiroidismo clínico apresentou níveis significativamente inferiores de apo B ( $70,9 \pm 25,8$  vs  $89,8 \pm 24,0$  mg/dL;  $p = 0,007$ ), WBISI [4,05 (2,52-5,74) vs 5,56 (4,16-8,14);  $p = 0,019$ ], HISI [47,86 (22,51-78,18) vs 64,39 (46,88-104,49);  $p = 0,023$ ] e QUICKI [0,52 (0,40-0,66) vs 0,59 (0,52-0,75);  $p = 0,041$ ], e superiores de glicose em jejum ( $96,0 \pm 24,4$  vs  $86,4 \pm 10,0$  mg/dL;  $p = 0,019$ ), insulina em jejum [10,4 (6,2-15,8) vs 7,5 (4,8-9,7)  $\mu$ UI/mL;  $p = 0,021$ ], HOMA-IR [2,09 (1,29-4,53) vs 1,55 (0,96-2,13);  $p = 0,023$ ] e PCR [0,57 (0,20-0,93) vs 0,20 (0,07-0,38) mg/L;  $p = 0,005$ ]. Não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente ao colesterol total, LDL e HDL, triglicérides, apo AI, Lp (a) e glicose e insulina aos 120 minutos na PTGO (Tabela 3). No subgrupo hipertiroidismo clínico verificaram-se correlações negativas entre a T3L e o WBISI ( $r = -0,550$ ;  $p = 0,027$ ) e entre a T4L e a apo B ( $r = -0,520$ ;  $p = 0,039$ ). Neste mesmo subgrupo obteve-se uma correlação positiva entre a TSH e o colesterol HDL ( $r = 0,618$ ;  $p = 0,004$ ). Não foram

**Tabela 2.** Comparação de subgrupos por autoimunidade.

	Anticorpos antirreceptor da TSH negativos	Anticorpos antirreceptor da TSH positivos	Valor <i>p</i>
Idade (anos)	46,1 $\pm$ 15,1	43,4 $\pm$ 15,2	0,330
Sexo [n (%)]			
Feminino	65 (94,2)	52 (91,2)	0,519
Masculino	4 (5,8)	5 (8,8)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 $\pm$ 4,8	25,3 $\pm$ 4,5	0,135
TSH ( $\mu$ UI/mL)	1,020 (0,235 - 2,055)	0,180 (0,002 - 1,080)	0,000
T3 livre (pg/mL)	2,790 (2,470 - 3,260)	2,880 (2,440 - 3,360)	0,534
T4 livre (ng/dL)	1,080 (0,900 - 1,260)	1,050 (0,890 - 1,240)	0,465
Colesterol total (mg/dL)	190,2 $\pm$ 45,3	194,2 $\pm$ 45,4	0,631
Colesterol LDL (mg/dL)	115,9 $\pm$ 32,0	116,7 $\pm$ 35,1	0,899
Colesterol HDL (mg/dL)	57,7 $\pm$ 13,9	60,2 $\pm$ 17,1	0,373
Triglicérides (mg/dL)	86,0 (67,5 - 117,0)	95,0 (65,0 - 122,0)	0,408
Apolipoproteína AI (mg/dL)	142,8 $\pm$ 22,7	149,1 $\pm$ 33,7	0,248
Apolipoproteína B (mg/dL)	89,7 $\pm$ 23,8	80,3 $\pm$ 23,9	0,047
Lipoproteína (a) (mg/dL)	10,8 (5,0 - 34,4)	11,3 (6,6 - 29,0)	0,799
Proteína C reativa (mg/L)	0,22 (0,08 - 0,50)	0,21 (0,05 - 0,76)	0,970
Homocisteína ( $\mu$ mol/L)	8,703 $\pm$ 2,984	8,803 $\pm$ 3,102	0,866
Glicose em jejum (mg/dL)	88,0 $\pm$ 11,5	89,4 $\pm$ 16,6	0,628
Glicose aos 120 min na PTGO (mg/dL)	123,0 (101,0 - 149,0)	119,5 (96,0 - 152,0)	0,991
Insulina em jejum ( $\mu$ UI/mL)	7,6 (5,5 - 10,4)	7,7 (4,6 - 11,4)	0,920
Insulina aos 120 min na PTGO ( $\mu$ UI/mL)	61,1 (41,2 - 105,7)	50,3 (32,1 - 87,0)	0,241
HOMA-IR	1,63 (1,12 - 2,45)	1,62 (0,96 - 2,56)	0,934
QUICKI	0,58 (0,48 - 0,70)	0,58 (0,49 - 0,79)	0,660
HISI	61,36 (40,83 - 89,15)	61,88 (39,04 - 104,65)	0,934
WBISI	5,35 (3,51 - 7,46)	5,36 (3,36 - 6,99)	0,794

Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney, e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%. Foi considerado que resultados com  $p < 0,05$  eram estatisticamente significativos

IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI: *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI: *whole-body insulin sensitivity index*.

**Tabela 3.** Comparação de subgrupos por função tiroideia. Para as variantes com distribuição normal foram utilizados testes-t, e são apresentados médias e desvios padrão, enquanto nas restantes variáveis foram efetuados testes de Mann-Whitney, e são apresentados medianas e percentis 25% e 75%.

	Hipertiroidismo clínico	Hipertiroidismo subclínico	Eutiroidismo
<b>Idade (anos)</b>	44,0 ± 14,7	46,7 ± 14,4	44,4 ± 15,8
<b>Sexo [n (%)]</b>			
Feminino	21 (95,5)	27 (93,1)	68 (91,9)
Masculino	1 (4,5)	2 (6,9)	6 (8,1%)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,8 ± 4,9	26,1 ± 3,8	26,0 ± 4,9
<b>TSH (μUI/mL)</b>	0,001 (0,000 - 0,010)*	0,070 (0,010 - 0,180)†	1,555 (0,770 - 3,100)
<b>T3 livre (pg/mL)</b>	4,350 (3,760 - 7,560)*	2,700 (2,410 - 3,150)	2,750 (2,430 - 3,100)
<b>T4 livre (ng/dL)</b>	1,640 (1,300 - 2,260)*	1,120 (0,970 - 1,250)†	0,995 (0,850 - 1,120)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	174,9 ± 27,9	190,0 ± 39,5	196,8 ± 50,1
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	103,7 ± 22,5	115,4 ± 30,1	119,5 ± 36,3
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	55,3 ± 15,8	59,8 ± 16,2	59,4 ± 15,2
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	87,0 (65,5 - 110,5)	91,0 (70,0 - 122,0)	90,0 (65,0 - 121,0)
<b>Apolipoproteína AI (mg/dL)</b>	146,9 ± 33,8	147,8 ± 40,0	144,1 ± 19,4
<b>Apolipoproteína B (mg/dL)</b>	70,9 ± 25,8*	83,6 ± 20,2	89,8 ± 24,0
<b>Lipoproteína (a) (mg/dL)</b>	11,4 (7,2 - 40,6)	7,0 (5,0 - 28,5)	11,0 (5,4 - 30,2)
<b>Proteína C reativa (mg/L)</b>	0,57 (0,20 - 0,93)*	0,22 (0,07 - 0,76)	0,20 (0,07 - 0,38)
<b>Homocisteína (μmol/L)</b>	7,573 ± 2,036	9,574 ± 3,687	8,687 ± 2,861
<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	96,0 ± 24,4*	89,5 ± 11,7	86,4 ± 10,0
<b>Glicose aos 120 min na PTGO (mg/dL)</b>	119,0 (94,0 - 141,0)	123,0 (106,0 - 163,0)	121,0 (101,0 - 149,0)
<b>Insulina em jejum (μUI/mL)</b>	10,4 (6,2 - 15,8)*	7,7 (4,6 - 11,4)	7,5 (4,8 - 9,7)
<b>Insulina aos 120 min na PTGO (μUI/mL)</b>	61,6 (34,5 - 98,9)	60,3 (37,5 - 118,3)	50,4 (31,8 - 87,0)
<b>HOMA-IR</b>	2,09 (1,29 - 4,53)*	1,63 (0,96 - 2,56)	1,55 (0,96 - 2,13)
<b>QUICKI</b>	0,52 (0,40 - 0,66)*	0,58 (0,48 - 0,77)	0,59 (0,52 - 0,75)
<b>HISI</b>	47,86 (22,51 - 78,18)*	61,22 (39,04 - 104,17)	64,39 (46,88 - 104,49)
<b>WBISI</b>	4,05 (2,52 - 5,74)*	4,72 (2,36 - 6,84)	5,56 (4,16 - 8,14)

\* Representa diferenças estatisticamente significativas entre os grupos hipertiroidismo clínico e eutiroidismo. † Representa diferenças estatisticamente significativas entre os grupos hipertiroidismo subclínico e eutiroidismo. Foi considerado que resultados com  $p < 0,05$  eram estatisticamente significativos. IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*; QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI: *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI: *whole-body insulin sensitivity index*.

encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos hipertiroidismo subclínico e eutiroidismo (Tabela 3).

## Discussão

As hormonas da tiroide, através da estimulação da enzima HMG CoA redutase, aumentam a síntese de colesterol no hipertiroidismo.<sup>3</sup> No entanto, note-se que tal não resulta necessariamente num aumento dos seus níveis uma vez que é estimulada simultaneamente a síntese e degradação do colesterol LDL.<sup>3</sup> Além disso, as hormonas tiroideias afetam ainda o transporte reverso do colesterol, afetando também os níveis de colesterol HDL.<sup>3</sup> O nosso estudo não mostrou alterações no colesterol total no hipertiroidismo, ao contrário da diminuição verificada na literatura.<sup>21,32-34</sup> No entanto, ressalte-se que no subgrupo TRAB positivo, onde a TSH é inferior, obtivemos uma T3L negativamente correlacionada com o colesterol total, que sugere diminuição do colesterol total com o aumento da tireotoxicose, particularmente aquando níveis de TSH baixos e/ou TRAB positivos.

Enquanto outros autores descrevem partículas de colesterol HDL significativamente diminuídas no estado hipertiroideu, o nosso estudo não mostrou diferenças.<sup>3,32,33,35</sup> Mas, no subgrupo hipertiroidismo clínico, obtivemos uma correlação positiva entre a TSH e o colesterol HDL, que sugere diminuição do colesterol

HDL quanto mais marcado o hipertiroidismo. Estas alterações são compreensíveis dadas a estimulação da atividade da lipase hepática e da CETP (*cholesterol ester transfer protein*), com consequente aumento da hidrólise das HDL2 em HDL3.<sup>3</sup> Na generalidade da literatura o hipertiroidismo está associado a um nível inferior de colesterol LDL.<sup>33</sup> Não verificamos alterações significativas, como alguns estudos.<sup>35</sup> Os rácios colesterol total/ HDL e colesterol LDL/ HDL são úteis na estimativa do risco de doença das artérias coronárias.<sup>36</sup> Embora não verificado no nosso estudo, outros autores descrevem que o hipertiroidismo está associado a uma diminuição do colesterol HDL proporcionalmente inferior à do LDL e, portanto, resulta numa diminuição de ambos os rácios.<sup>3,32</sup> Quanto às apolipoproteínas, o nosso estudo mostrou apenas alterações na apo B. A literatura indica que os doentes com hipertiroidismo exibem quantidades significativamente inferiores de apo B.<sup>33</sup> Tal é concordante com o nosso estudo, sendo significativamente inferior nos subgrupos hipertiroidismo clínico e TRAB positivo, onde a TSH é também inferior. Além disso, a correlação positiva entre apo B e TSH, concordante com a correlação negativa entre apo B e TRAB, sugere diminuição da apo B com o aumento do hipertiroidismo e/ou o componente de autoimunidade. Uma vez que a apo B é dos principais componentes apolipoproteicos do colesterol LDL, o aumento da depuração de colesterol LDL no hipertiroidismo, descrito na maioria dos estudos com uma dimi-

nuição dos seus níveis séricos, tem que ser acompanhada por um aumento da depuração desta apolipoproteína.

A literatura descreve ainda níveis de apo AI inferiores nos indivíduos com hipertireoidismo.<sup>19,32</sup> Os níveis de apo AII não se alteram.<sup>32</sup> O rácio apo AI/ AII é superior na HDL2 que na HDL3.<sup>37</sup> Assim, os níveis diminuídos de apo AI, sem uma concomitante diminuição dos níveis de apo AII, podem indicar uma diminuição seletiva nas subpartículas HDL2. É de notar que as HDL2 são fortemente antiaterogénicas.<sup>3</sup> No entanto, alguns estudos mostram níveis de apo AI superiores nos doentes com hipertireoidismo.<sup>33</sup> O nosso estudo não mostrou alterações estatisticamente significativas nos níveis de apo AI.

Ao contrário do nosso estudo que não mostrou alteração, a literatura indica que doentes com hipertireoidismo exibem quantidades significativamente inferiores de Lp (a).<sup>33</sup> Note-se que a Lp (a) tem propriedades aterogénicas e pode promover a deposição de colesterol nas lesões endoteliais.<sup>3</sup> O hipertireoidismo está geralmente associado a um nível de triglicéridos normal, como na nossa análise, ou elevado.<sup>18,34,38</sup> No entanto, as alterações não são reportadas de forma consistente, com alguns estudos a sugerirem até diminuição.<sup>39</sup> Nestes, a hipotrigliceridemia observada é justificada por um aumento da hidrólise dos triglicéridos via aumento da atividade da lipase da lipoproteína.

A relação entre o hipertireoidismo subclínico e os lípidos séricos é controversa. A maioria dos estudos, tal como o nosso, sugere que os níveis séricos de colesterol total e LDL são normais, mas alguns mostram valores significativamente inferiores, e outros até mesmo aumentos.<sup>28,40</sup> Também não foram observadas diferenças nos níveis séricos de triglicéridos e colesterol HDL.<sup>27,28</sup> A maioria da literatura é concordante com o nosso estudo, mostrando que os doentes com hipertireoidismo exibem níveis plasmáticos de insulina superiores.<sup>6,16,23,26,29,41</sup> No entanto, numa minoria dos estudos não é evidente uma influência do hipertireoidismo nos níveis circulantes de insulina, nem uma diferença na taxa de aumento da secreção de insulina na PTGO entre o hipertireoidismo e o eutireoidismo.<sup>5,41</sup> Como noutros estudos, verificamos também níveis de glicose aumentados, ao contrário de alguns autores que referem níveis semelhantes ao eutireoidismo.<sup>5,16,23,26,29</sup> Todavia, não obtivemos diferenças estatisticamente significativas nem na glicose nem na insulina aos 120 minutos na PTGO, tanto na abordagem centrada na autoimunidade como na da função tiroideia.

As elevações concomitantes observadas na literatura nos níveis de insulina, peptídeo-C e pró-insulina, verificados no hipertireoidismo, sugerem que a função secretora das células  $\beta$ -pancreáticas é supra-fisiológica por efeito direto dos níveis elevados de hormona tiroideia, com alguns autores a sugerir ainda uma provável sensibilidade aumentada aos estímulos secretórios.<sup>26,42</sup> Apesar disto, verificam-se os tais níveis de glicose normais ou aumentados, o que sugere insulinoresistência.<sup>4,6,23,24,26,43</sup> Esta hiperinsulinemia por aumento da secreção pode então também refletir, parcialmente, uma resposta adaptativa à insulinoresistência como tentativa de compensação.<sup>26</sup> Assim, anomalias nas hormonas tiroideias circulantes afetam tanto a secreção como a ação periférica de insulina, diminuindo a tolerância à glicose.<sup>6,26</sup> Afetam ainda a sua degradação, uma vez que os níveis circulantes de insulina aumentados se verificam apesar de estar descrito um aumento da sua depuração no hipertireoidismo, já que tal leva a um aumento ainda mais marcado da sua secreção.<sup>6,43</sup> O aumento do HOMA-IR verificado no nosso estudo é concordante com a literatura, e sugere insulinoresistência.<sup>16,29,41</sup> Além disso, no nosso estudo as hormonas tiroideias, T3L e T4L, correlacionaram-se positivamente com a insulina em jejum e com o HOMA-IR, com

a T4L a correlacionar-se ainda com a glicose em jejum. Assim, a insulinoresistência além de estar associada ao hipertireoidismo como supracitado, é mais marcada com o aumento da tireotoxicose. No subgrupo TRAB positivo, os TRAB estavam positivamente correlacionados com a insulina em jejum e com o HOMA-IR e, portanto, a insulinoresistência é também mais marcada com o aumento do componente de autoimunidade, mas só para doentes com TRAB elevados.

No entanto, embora a insulinoresistência esteja bem estabelecida em relação ao fígado, os resultados dos estudos sobre os efeitos da insulina nos tecidos periféricos, como o músculo-esquelético e o tecido adiposo, são variáveis.<sup>4,20,26,41</sup> No hipertireoidismo, a captação da glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos tem sido geralmente apresentada como normal ou aumentada, como adaptação à grande necessidade energética.<sup>6,7,9,11-15,20,22</sup> Isto sugere que a insulinoresistência possa ser seletiva para o fígado, não envolvendo os tecidos periféricos.<sup>23</sup> Tanto no hipertireoidismo clínico como subclínico, estudos mostram uma expressão aumentada dos transportadores da glicose GLUT3 e GLUT4 em níveis basais de insulina, o que reflete uma adaptação para conseguir lidar com as taxas metabólicas aumentadas.<sup>29</sup> Já foi demonstrado que o gene do GLUT4 contém um elemento responsivo à T3.<sup>7</sup> Níveis máximos de insulina induzem um aumento ainda maior na abundância destes transportadores.<sup>29</sup> No entanto, estudos recentes mostram que a captação muscular de glicose no hipertireoidismo é, na realidade, resistente à insulina, mas que este defeito é corrigido e assim mascarado por um aumento marcado no fluxo sanguíneo tanto em jejum como pós-prandial, característica já conhecida nesta condição.<sup>12,23</sup> Num estudo em que foi calculada a extração fracional de glicose, que é independente do fluxo sanguíneo, houve uma diminuição marcada nos músculos apesar da presença da hiperinsulinemia.<sup>23</sup> É ainda suportado por outros estudos que mostram, no músculo, diminuição das vias intracelulares do metabolismo da glicose estimuladas pela insulina, como a glicogénese.<sup>6,15,43</sup> Esta falta de correlação entre a abundância de GLUT3 e GLUT4 e a captação de glicose estimulada pela insulina pode se dever à concentração intracelular aumentada de cálcio.<sup>29</sup> Níveis aumentados de T3 no hipertireoidismo aumentam a concentração citosólica de cálcio ao regular a atividade da  $Ca^{2+}$ -ATPase, que, ao interagir com o substrato 1 do recetor da insulina, modula a capacidade da insulina de desfosforilar o GLUT4, reduzindo assim a sua atividade intrínseca e levando a uma insulinoresistência induzida pelo cálcio.<sup>7,44,45</sup> As hormonas tiroideias podem ainda influenciar o metabolismo da glicose mediado pela insulina de formas independentes de efeito nos recetores da insulina, como através de enzimas glicorregulatórias pós-recetor.<sup>46</sup> Além disso, também os níveis das adipocinas, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL6), libertadas pelo tecido adiposo, ao regularem a sinalização da insulina e o metabolismo lipídico nos tecidos periféricos, estão potencialmente envolvidos nesta insulinoresistência.<sup>16,47</sup> Existe uma associação positiva entre os níveis subcutâneos venosos de IL6 e o HOMA-IR, o que sugere uma relação com o desenvolvimento da insulinoresistência.<sup>16</sup> Estudos mostram também uma resistência à insulina na lipólise e captação de glicose no tecido adiposo.<sup>22</sup> Assim, no hipertireoidismo existe uma insulinoresistência tanto no metabolismo da glicose como no dos lípidos.<sup>16</sup> Estudos sobre insulinoresistência no hipertireoidismo subclínico são mais escassos e controversos.<sup>29</sup> O nosso estudo não mostrou alterações significativas na glicose nem na insulina em jejum. Verificamos, como noutros estudos, uma sensibilidade à insulina inalterada, com HOMA-IR dentro dos parâmetros da normalidade.<sup>28</sup> No entanto, note-se que alguns estudos verificaram



uma diminuição da sensibilidade à insulina com um aumento do HOMA-IR.<sup>29,48</sup> As ações das hormonas tiroideias são fortemente dependentes da dose, e assim, as diferenças nos resultados podem estar relacionadas com a duração do hipertiroidismo subclínico, com a supressão da TSH de longa data a poder resultar em adaptação.<sup>7,28</sup> A PCR e a homocisteína são fatores de risco para a doença cardiovascular aterosclerótica.<sup>3</sup> Tal é compreensível, uma vez que a PCR é um marcador de inflamação sistémica.<sup>27</sup> No nosso estudo, o subgrupo hipertiroidismo clínico apresentou níveis significativamente superiores de PCR, o que sugere o hipertiroidismo como estado inflamatório. Não se observaram alterações significativas na homocisteína entre os grupos analisados, nem correlações com a função tiroideia, como na literatura.<sup>27</sup> A principal limitação deste estudo, na opinião dos autores, é o número de doentes da amostra que é menor em comparação aos estudos equivalentes analisados. Tal pode justificar as diferenças obtidas nos resultados aquando comparação entre subgrupos. No entanto, note-se que as correlações por nós obtidas vão de encontro a esses resultados da literatura, o que fortalece a ideia do número de doentes do presente estudo ser o responsável pela incongruência. Também pode ser entendido como limitação a ausência de informação relativa ao tempo médio de tratamento já realizado pelos doentes aquando inclusão no estudo. O principal ponto forte prende-se com a relevância do papel das hormonas tiroideias nos parâmetros avaliados, como no metabolismo lipídico onde é sugerido um efeito hipolipidémico, potencialmente benéfico, e que consequentemente poderá ser alvo de consideração, por exemplo, aquando terapêutica hipolipidémica concomitante, e em termos de engenharia biomédica pelo potencial farmacológico biológico. Também a insulinoresistência demonstrada no presente estudo é relevante pela associação com o aumento do risco cardiovascular, classicamente descrito na doença de Graves.

## Conclusão

As hormonas tiroideias modulam o metabolismo das lipoproteínas e, portanto, contribuem para alterações no perfil lipídico. No nosso estudo verificamos uma diminuição da apo B com o aumento do hipertiroidismo e/ou o componente de autoimunidade.

Os níveis superiores de glicose e insulina em jejum e HOMA-IR no hipertiroidismo clínico associam insulinoresistência ao hipertiroidismo. Além disso, verificamos que esta é mais marcada com o aumento da tireotoxicose.

A PCR superior nos doentes com hipertiroidismo clínico sugere um estado inflamatório associado.

Assim, na doença de Graves as inter-relações entre função tiroideia, autoimunidade e insulinoresistência podem contribuir para o risco cardiovascular classicamente descrito como aumentado. As inter-relações com o perfil lipídico sugerem um efeito hipolipidémico, potencialmente benéfico.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação

Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Referências

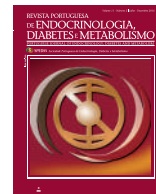
- Kahaly GJ, Grebe SK, Lupo MA, McDonald N, Sipos JA. Graves' disease: diagnostic and therapeutic challenges (multimedia activity). *Am J Med.* 2011; 124: S2-3.
- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002; 12: 287-93.
- Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27: 1211-36.
- Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001; 109 (Suppl 2): S225-39.
- Agbaht K, Erdogan MF, Emral R, Baskal N, Gullu S. Circulating glucagon to ghrelin ratio as a determinant of insulin resistance in hyperthyroidism. *Endocrine.* 2014; 45: 106-13.
- Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, Mandarino L, Rizza R, Bergman R, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol.* 1985; 248: E593-601.
- Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci.* 2003; 104: 7-15.
- Tauveron I, Grizard J, Thieblot P, Bonin D. Adaptation metabolique en hyperthyroidie. Implication de l'insuline. *Diabete Metab.* 1992; 18: 131-6.
- Laville M, Riou JP, Bougneres PF, Canivet B, Beylot M, Cohen R, et al. Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 960-5.
- Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev.* 2010; 31: 663-79.
- Bratusch-Marrain PR, Gasic S, Waldhausl WK. Triiodothyronine increases splanchnic release and peripheral uptake of glucose in healthy humans. *Am J Physiol.* 1984; 247: E681-7.
- Foss MC, Paccola GM, Saad MJ, Pimenta WP, Piccinato CE, Iazigi N. Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70: 1167-72.
- Casla A, Rovira A, Wells JA, Dohm GL. Increased glucose transporter (GLUT4) protein expression in hyperthyroidism. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 171: 182-8.
- Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes.* 1994; 43: 1185-9.
- Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27: 475-83.

16. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Tsegka A, Raptis AE, Tountas N, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 121-6.
17. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003; 362: 459-68.
18. Abrams JJ, Grundy SM, Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res.* 1981; 22: 307-22.
19. Muls E, Blaton V, Rosseneu M, Lesaffre E, Lamberigts G, De Moor P. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in hyperthyroidism before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 459-64.
20. Cavallo-Perin P, Bruno A, Boine L, Cassader M, Lenti G, Pagano G. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest.* 1988; 18: 607-13.
21. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 621-9.
22. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1112-8.
23. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2413-5.
24. Shen DC, Davidson MB. Hyperthyroid Graves' disease causes insulin antagonism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 1038-41.
25. Pestell R, Alford F, Ramos R, Sawyer S, Best J, Ward G. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in thyrotoxicosis: a minimal model analysis. *Clin Endocrinol.* 1990; 33: 481-9.
26. Al-Shoumer KA, Vasanthy BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocr Pract.* 2006; 12: 121-30.
27. Gazdag A, Nagy EV, Burman KD, Paragh G, Jenei Z. Improved endothelial function and lipid profile compensate for impaired hemostatic and inflammatory status in iatrogenic chronic subclinical hyperthyroidism of thyroid cancer patients on L-t4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118: 381-7.
28. Heemstra KA, Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Heijboer AC, Frolich M, Romijn JA, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of hypothyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 737-44.
29. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 625-30.
30. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 489-99.
31. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001; 142: 838-42.
32. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol.* 1997; 46: 17-20.
33. Kung AW, Pang RW, Lauder I, Lam KS, Janus ED. Changes in serum lipoprotein(a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1995; 41: 226-31.
34. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, Diraison F, Beylot M. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5353-7.
35. Vrca VB, Mayer L, Skreb F, Rahelic D, Marusic S. Antioxidant supplementation and serum lipids in patients with Graves' disease: effect on LDL-cholesterol. *Acta Pharm.* 2012; 62: 115-22.
36. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 1983; 67: 730-4.
37. Patsch W, Schonfeld G, Gotto AM, Jr., Patsch JR. Characterization of human high density lipoproteins by zonal ultracentrifugation. *J Biol Chem.* 1980; 255: 3178-85.
38. Lam KS, Chan MK, Yeung RT. High-density lipoprotein cholesterol, hepatic lipase and lipoprotein lipase activities in thyroid dysfunction--effects of treatment. *Q J Med.* 1986; 59: 513-21.
39. Diekman MJ, Anghelescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1857-62.
40. Liberopoulos E, Miltiados G, Elisaf M. Impressive lipid changes following hypolipidaemic drug administration can unveil subclinical hyperthyroidism. *Diabetes Obes Metab.* 2001; 3: 97-8.
41. Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, Habeos I, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32: 94-7.
42. O'Meara NM, Blackman JD, Sturis J, Polonsky KS. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 79-84.
43. Randin JP, Scazziga B, Jequier E, Felber JP. Study of glucose and lipid metabolism by continuous indirect calorimetry in Graves' disease: effect of an oral glucose load. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 1165-71.
44. Wang YG, Dedkova EN, Fiening JP, Ojamaa K, Blatter LA, Lipsius SL. Acute exposure to thyroid hormone increases Na<sup>+</sup> current and intracellular Ca<sup>2+</sup> in cat atrial myocytes. *J Physiol.* 2003; 546: 491-9.
45. Begum N, Leitner W, Reusch JE, Sussman KE, Draznin B. GLUT-4 phosphorylation and its intrinsic activity. Mechanism of Ca(2+)-induced inhibition of insulin-stimulated glucose transport. *J Biol Chem.* 1993; 268: 3352-6.
46. Lenzen S, Kucking H. Inhibition of insulin secretion by L-thyroxine and D-thyroxine treatment in rats under the influence of drugs affecting the adrenergic nervous system. *Acta Endocrinol.* 1982; 100: 527-33.
47. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 1145-58.
48. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 515-21.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo Original

## Avaliação da Qualidade de Vida das Crianças e Adolescentes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1 e Sistema de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina



Natércia Silva<sup>a</sup>, Cláudia Patraquim<sup>b</sup>, Vera Fernandes<sup>c,d,e</sup>, Filipe Costa<sup>f</sup>, Olinda Marques<sup>c</sup>, Ana Antunes<sup>b</sup>, Sofia Martins<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>d</sup> Instituto de Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal

<sup>e</sup> ICVS/3B's – Laboratório Associado do Governo Português, Braga/Guimarães, Portugal

<sup>f</sup> Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 29 de junho de 2016

Aceite a 03 de maio de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

*Palavras-chave:*

Qualidade de vida

Satisfação do Doente

Sistemas de Infusão de Insulina

### R E S U M O

**Introdução:** A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) manifesta-se tipicamente na infância e adolescência, sendo caracterizada pela dependência absoluta de administração exógena de insulina.

Pretendeu-se avaliar a qualidade de vida das crianças e adolescentes com DM1 e sistema de infusão subcutânea contínua de insulina em comparação com aquelas em regime de múltiplas injeções subcutâneas diárias de insulina e identificar fatores preditivos da qualidade de vida.

**Metodologia:** Estudo transversal, com vertente analítica. Foi avaliada a qualidade de vida de 48 crianças e adolescentes com DM1 entre os 10 e os 18 anos (15 com sistema de infusão subcutânea contínua de insulina e 33 sob múltiplas injeções subcutâneas diárias de insulina), através da aplicação da Escala de Qualidade de vida em Jovens Diabéticos (DQOL), no dia da consulta de seguimento. Foram analisados dados clínicos e sociodemográficos dos doentes e a situação social do agregado familiar através da Classificação Social de Graffar. Utilizaram-se testes paramétricos e não paramétricos para comparar os scores do DQOL entre os dois grupos e para avaliar a existência de diferenças no controlo metabólico, na autoavaliação da saúde e na satisfação com tratamento atual entre os grupos. Efetuou-se uma regressão linear múltipla para encontrar fatores preditivos da qualidade de vida.

**Resultados:** As crianças/adolescentes com sistema de infusão subcutânea contínua de insulina reportaram melhor qualidade de vida, uma autoavaliação da saúde mais positiva e uma maior satisfação com o atual tratamento comparativamente aos indivíduos em regime de múltiplas injeções subcutâneas diárias de insulina. Não existiram diferenças estatisticamente significativas no controlo metabólico atual entre os dois grupos. A modalidade da insulinoaterapia e a idade atual constituem preditores estatisticamente significativos e independentes do score global do DQOL.

**Conclusão:** A avaliação da qualidade de vida é um recurso importante a implementar no seguimento das crianças e adolescentes com DM1, uma vez que permite uma abordagem mais completa e individualizada na prestação de cuidados a esta jovem população. Neste estudo, o uso de sistema de infusão subcutânea contínua de insulina constituiu um dos principais fatores determinantes da qualidade de vida.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [naterciamjsilva26@gmail.com](mailto:naterciamjsilva26@gmail.com) (Natércia Maria Jardim da Silva)

Escola de Medicina da Universidade do Minho

Campus de Gualtar

4710-057 Gualtar

Braga

Portugal

## Evaluation of Quality of Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Adolescent  
Child  
Diabetes Mellitus, Type 1/drug therapy  
Insulin/ administration & dosage  
Insulin Infusion Systems  
Patient Satisfaction  
Quality of Life

**Introduction:** Type 1 diabetes mellitus (DM1) usually appears in childhood or adolescence and is characterized by total dependence of exogenous insulin administration.

The aim of this study was to evaluate the quality of life of children and adolescents with DM1 and continuous subcutaneous insulin infusion in comparison with those on multiple daily insulin injections and to identify predictive factors of quality of life.

**Methods:** Cross-sectional analytical study. The quality of life of 48 children and adolescents with DM1 aged 10-18 years (15 with continuous subcutaneous insulin infusion and 33 on multiple daily insulin injections) was evaluated using the Diabetes Quality of Life Scale (DQOL). Parametric and non-parametric tests were used to compare DQOL scores between the two groups, and to assess differences in metabolic control, health-related self-evaluation and satisfaction with current treatment between groups. Multiple linear regression was used to find predictive factors of quality of life.

**Results:** Children/adolescents treated with continuous subcutaneous insulin infusion reported better quality of life, a more positive health-related self-evaluation and more satisfaction with current treatment when compared with those on multiple daily insulin injections. No statistically significant difference was found in metabolic control between the two groups. The type of insulin treatment and current age were identified as statistically significant independent predictors of the DQOL global score.

**Conclusions:** Quality of life assessment is a crucial resource to be considered in the follow-up of children and adolescents with multiple daily insulin injections as it allows a more complete and individualized approach in the care of this young population. In this study, continuous subcutaneous insulin infusion was found to be one of the main determinant factors of quality of life.

### Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crónica que se manifesta tipicamente na infância ou adolescência, sendo caracterizada por uma destruição das células  $\beta$  pancreáticas responsáveis pela produção de insulina.<sup>1</sup> A sua incidência tem vindo a aumentar, sendo anualmente diagnosticados cerca de 78 000 novos casos a nível mundial.<sup>2,3</sup> Na Europa, este aumento da incidência é mais acentuado nas crianças com idade inferior a cinco anos, prevenindo-se a sua duplicação nesta faixa etária até 2020.<sup>4</sup> Em Portugal, segundo os dados mais recentes, a DM1 atinge 0,16% da população na faixa etária dos 0 aos 19 anos.<sup>2</sup> Em 2013, no mesmo escalão etário, registaram-se cerca de 15 novos casos por cada 100 000 habitantes.<sup>2</sup>

De acordo com o *Diabetes Control and Complications Trial*, um controlo glicémico rigoroso é fundamental para a prevenção e redução das complicações a longo prazo da DM1.<sup>5</sup> Este controlo é alcançado através de um tratamento intensivo que engloba a administração de insulina através de múltiplas injeções subcutâneas diárias (MIDI) ou de sistemas de infusão subcutânea contínua de insulina (SISCI), bem como o ajuste adequado da dose de insulina a administrar de acordo com os hidratos de carbono ingeridos e/ou exercício físico a realizar.<sup>5</sup>

Atualmente verifica-se uma utilização crescente dos SISCI por possibilitarem uma maior flexibilidade na administração de insulina, no planeamento das refeições e do exercício físico e, consequentemente, no estilo de vida.<sup>6</sup> Apesar de não existirem indicações específicas para a sua colocação, esta poderá ser considerada nos casos de controlo metabólico inadequado com o regime de MIDI, hipoglicemias graves frequentes ou história de hipoglicemias sem pródromos, estilos de vida inconstantes ou necessidade de pequenas doses de insulina.<sup>7</sup> No âmbito do Programa Nacional para a Diabetes de 2012, a Direção-Geral da Saúde (DGS) definiu a colocação de SISCI através dos centros de tratamento para perfusão subcutânea contínua de insulina, sendo prioritárias nas crianças com idade inferior a cinco anos.<sup>8</sup>

A maioria dos estudos existentes avalia a eficácia dos tratamen-

tos atualmente disponíveis na melhoria dos parâmetros clínicos e analíticos da doença.<sup>9,10</sup> No que respeita ao tratamento com SISCI, os resultados obtidos pelos diferentes estudos nestes parâmetros não são consensuais, embora a maioria documente uma melhoria significativa dos valores de HbA1c e diminuição da frequência de hipoglicemias severas.<sup>11,12</sup> Contudo, o sucesso de uma intervenção terapêutica numa doença crónica deve também ter em conta a sua capacidade de modificar de forma benéfica a qualidade de vida (QV). De facto, são poucos os estudos efetuados em crianças e adolescentes com DM1 com o intuito de analisar o impacto na QV das MIDI ou dos SISCI.<sup>13-15</sup> A nível internacional, alguns dos estudos realizados nos últimos cinco anos mostram uma melhoria significativa da QV dos doentes com SISCI em comparação com aqueles em regime de MIDI, embora outros não sejam capazes de o demonstrar.<sup>14,16-18</sup>

Em Portugal, a maioria dos estudos nesta área incide principalmente sobre a QV dos adultos.<sup>19</sup> Tal pode dever-se à escassez de questionários específicos para a diabetes e validados para a população portuguesa de crianças e adolescentes. Contudo, esforços já foram feitos no sentido de criar um instrumento que avalie de forma específica as crianças e adolescentes com DM1, tendo em consideração o tipo de tratamento efetuado. É o caso de um estudo desenvolvido por Inês Sousa, em 2014, no âmbito da sua tese de mestrado integrado em Medicina, intitulada “Construção de Questionários para Avaliação da Qualidade de Vida e Satisfação com o Tratamento com Bomba Infusora de Insulina em Adolescentes: Estudo descritivo e análise psicométrica”. Neste estudo a autora apresenta o processo de construção e validação de um instrumento de avaliação da QV específico para o tratamento com bomba, para crianças e adolescentes portugueses entre os 11 e os 18 anos de idade.<sup>20</sup> De facto, e apesar de já ter sido realizada investigação a nível nacional nesse sentido, não há mesmo conhecimento de nenhum instrumento validado específico para a diabetes que avalie a QV das crianças com idade inferior a 10 anos.<sup>21</sup>

Os objetivos primários deste trabalho foram avaliar a QV das crianças e adolescentes com DM1 seguidas em consulta externa de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do Hospital de Braga

com SISI em comparação com aquelas em regime de MIDI e identificar possíveis fatores preditivos da QV. O objetivo secundário foi avaliar e comparar o controlo metabólico atual dos dois grupos, e no grupo com SISI dois anos antes, um ano antes e um ano após a colocação.

## Metodologia

### População e amostra em estudo

Realizou-se um estudo do tipo transversal, com vertente analítica. No que respeita à análise do controlo metabólico efetuou-se um estudo retrospectivo.

Os participantes deste estudo são crianças e adolescentes com DM1 seguidos em consulta externa de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do Hospital de Braga. Desta população constituída por 86 elementos, através do programa informático Glint®, foram selecionados todos os indivíduos com idade compreendida entre os 10 e os 18 anos, com o diagnóstico de DM1, de acordo com os critérios IDF/ISPAD 2011, há pelo menos um ano, e a realizar insulino-terapia intensiva há pelo menos 6 meses.<sup>22</sup> A técnica de amostragem utilizada foi de conveniência. Foram ainda aplicados os seguintes critérios de exclusão: outras doenças ou complicações crónicas; comorbilidade psiquiátrica; défices cognitivos e gravidez prévia ou atual. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão supracitados obteve-se uma amostra de 50 indivíduos (58,1% da população total). Tendo em conta os objetivos do estudo, os indivíduos foram divididos em dois grupos de acordo com a modalidade terapêutica que se encontravam a realizar: um grupo constituído por 16 crianças e adolescentes com SISI, e outro grupo com 34 crianças e adolescentes em regime de MIDI. Dos sujeitos selecionados, dois não aceitaram participar no estudo, sendo a amostra final constituída por 15 crianças/adolescentes com SISI e 33 em regime de MIDI (96% dos indivíduos elegíveis), obtendo-se um rácio aproximado de 2:1 (MIDI:SISI).

### Instrumentos adotados para a avaliação

De forma a avaliar a QV dos indivíduos selecionados foi aplicada a Escala de Qualidade de vida em jovens diabéticos (DQOL), que se encontra validada para a população portuguesa desde 2008, apresentando uma boa consistência interna (alfa de Cronbach de 0,97) e elevada validade convergente.<sup>23</sup> Trata-se de um questionário de autorresposta aplicável a crianças e adolescentes entre os 10 e 18 anos de idade, constituído por 36 questões organizadas em três subescalas distintas: Impacto da Diabetes (13 itens); Preocupações devido à Diabetes (6 itens) e Satisfação com o tratamento e a vida (17 itens), sendo as respostas dadas segundo uma escala tipo Lickert (1 = Nunca a 5 = Sempre nas subescalas Impacto e Preocupações e 1 = Muito Satisfeito a 5 = Muito Insatisfeito nas restantes). O resultado das subescalas é obtido através da soma da cotação de cada um dos itens que constituem a subescala. Pode também ser calculado um resultado global através da soma das respostas de todos os itens, sendo que este pode variar entre 36 a 180 pontos. Um resultado mais elevado corresponde a uma menor QV.

Juntamente com os questionários foram recolhidos dados sociodemográficos nomeadamente escolaridade, aproveitamento escolar, ocupação atual das crianças/adolescentes e prática de exercício físico. Foi também avaliada a situação social dos pais ou cuidador principal através da aplicação aos mesmos da Classificação Social de Graffar. Esta baseia-se na avaliação de cinco critérios: A – Profissão; B – Nível de instrução; C – Fonte de rendimento familiar; D – Conforto do alojamento e E – Aspeto do

bairro. A cada uma destas categorias correspondem cinco graus de cotação (1 a 5). A classe social da família é obtida através da soma da pontuação de todas as categorias podendo variar entre cinco classes, sendo a classe I a mais elevada e a classe V a mais baixa. A Classificação Social de Graffar foi preenchida pelos pais, sendo disponibilizada ajuda dos autores sempre que solicitado.

### Processo de aplicação dos questionários

Procedeu-se à aplicação direta do questionário às crianças e adolescentes entre agosto e outubro de 2015, no dia da sua consulta de seguimento. Previamente à aplicação dos questionários foi explicado o âmbito, objetivo e importância do estudo, o carácter voluntário do mesmo e assegurada a confidencialidade dos dados. Obteve-se também o consentimento informado escrito para participação no estudo de todos os adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos e das crianças/adolescentes e pais (ou respetivos representantes legais) se idade inferior a 16 anos.

Os questionários foram autopreenchidos pelas crianças e adolescentes numa sala, em ambiente calmo e de privacidade, antes ou depois da consulta.

### Dados clínicos

Com o intuito de avaliar o controlo clínico da doença e relacionar os diferentes parâmetros analisados com os resultados obtidos na QV dos dois grupos, foram colhidos alguns dados clínicos, nomeadamente: idade; sexo; idade de diagnóstico da DM1; duração da doença; tipo de tratamento efetuado; duração do tratamento; idade de colocação do SISI (quando aplicável) e valores de HbA1c (ao diagnóstico e média dos valores de HbA1c dois anos e um ano antes da colocação do SISI, e um ano após).

### Processo de recolha de dados clínicos

Os dados clínicos foram recolhidos através da consulta do processo clínico dos indivíduos, presente no programa informático Glint® do Hospital de Braga. A informação recolhida foi armazenada e analisada no *software Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 22.0.

### Análise Estatística

Numa primeira fase procedeu-se a uma análise descritiva da amostra em estudo. Foram calculadas as frequências e percentagens das variáveis categóricas.

Realizou-se uma análise exploratória do questionário com o intuito de avaliar a sua consistência interna (traduzida pelo valor de alfa de Cronbach) e compará-la com a da escala original. De acordo com Almeida JP e Pereira MG (2008), o DQOL apresenta uma boa consistência interna, com um valor de alfa de Cronbach de 0,97.<sup>23</sup> Neste estudo obteve-se um alfa de Cronbach de 0,93, valor sobreponível ao obtido na escala original, ao qual corresponde uma elevada consistência interna e fidelidade (alfa de Cronbach > 0,7).<sup>24</sup> No que respeita à consistência interna das subescalas, verificou-se, para todas, valores de alfa de Cronbach ligeiramente superiores aos obtidos na escala original (0,87 vs 0,78 na subescala Impacto; 0,89 vs 0,85 na subescala Preocupação e 0,90 vs 0,88 na subescala Satisfação).

Para avaliar a normalidade das variáveis contínuas aplicou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Obteve-se um  $p < 0,05$  (violação do pressuposto da normalidade) para as variáveis “HbA1c atual”; “Score\_Impacto”; “Score\_Preocupação” e “Score\_Global”. Para estas variáveis procedeu-se à análise da assimetria e curtose e calculou-se o respetivo *z-score*. Obteve-se

um *z-score* superior a 1,96 para uma significância  $p < 0,05$ , o que permite inferir uma distribuição não normal destas variáveis.<sup>25</sup> Para analisar as diferenças nas médias entre os dois grupos em estudo (MIDI e SISCO) relativamente às variáveis supracitadas usou-se o teste *t-student* para amostras independentes para as variáveis com distribuição normal e o teste *U* de Mann-Whitney para aquelas em que o mesmo pressuposto não foi cumprido. Para cada um dos testes calculou-se as medidas de dimensão do efeito (*d* de Cohen e  $r^2$ , respetivamente).<sup>26</sup>

Para comparar a distribuição do sexo e a prática de exercício físico entre os dois grupos, recorreu-se ao teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou, quando os pressupostos do mesmo não eram cumpridos, ao teste exato de Fisher. Analisou-se a intensidade da associação entre as variáveis nominais em estudo segundo o coeficiente não paramétrico  $\phi$  (*phi*).<sup>26</sup>

O teste não paramétrico *U* de Mann-Whitney foi utilizado para analisar a existência de diferenças na classe social e na frequência da prática de exercício físico entre os dois grupos, assim como a autoavaliação da saúde e QV (última questão do questionário) e a satisfação com o tratamento atual, avaliada através da pergunta 4 da subescala “Satisfação”.

Com o intuito de avaliar a evolução do controlo metabólico (valor médio de HbA1c) nos indivíduos com SISCO, dois anos antes, no ano anterior e um ano após a colocação do SISCO recorreu-se ao teste ANOVA *one-way* para medidas repetidas. O pressuposto de esfericidade foi validado com o teste Mauchly, tendo-se obtido um  $p > 0,05$ . A dimensão do efeito foi avaliada através do coeficiente  $\eta_p^2$  (*eta*<sup>2</sup> parcial).<sup>26</sup>

Para investigar a existência de uma associação entre a idade dos indivíduos e os *scores* do questionário, recorreu-se ao coeficiente de correlação de Pearson (*r*) ou Spearman ( $r_s$ ) (quando violação do pressuposto de normalidade). O mesmo processo foi também utilizado para avaliar a relação entre idade atual, a idade ao diagnóstico, a duração da doença, o controlo metabólico e a classe social de Graffar com os *scores* obtidos no questionário entre os dois grupos. O valor absoluto da correlação indica a intensidade da associação, considerando-se que a correlação é fraca se  $|r| < 0,25$ ; moderada se  $0,25 \leq |r| < 0,5$ ; forte se  $0,5 \leq |r| < 0,75$  e muito forte se  $|r| \geq 0,75$ .<sup>27</sup>

\* *d* de Cohen calculado no site <http://www.polyu.edu.hk/mm/sizefaqs/calculator/calculator.html> e *r* através da fórmula  $r = Z/\sqrt{N}$

**Tabela 1.** Análise descritiva das principais características dos dois grupos em estudo.

	MIDI (n = 33)	SISCO (n = 15)	Estatística	<i>p</i>
Sexo masculino n (%)	19 (57,6%)	6 (40,0%)	$\chi^2(1) = 0,67$ , $\phi = 0,16$	0,41
Sexo feminino n (%)	14 (42,4%)	9 (60,0%)		
Idade atual (anos)	14,0 ± 2,27	13,5 ± 2,19	$t(46) = 0,73$ , $d = 0,50$	0,47
Idade ao diagnóstico (anos)	8,85 ± 3,15	6,66 ± 2,85	$t(46) = 2,30$ , $d = 0,78$	<b>0,026*</b>
Duração da DM1 (anos)	5,19 ± 2,80	6,83 ± 3,06	$t(46) = -1,83$ , $d = -0,39$	0,074
HbA1c ao diagnóstico (%)	11,5 ± 2,52 (n = 31)	10,5 ± 2,33 (n = 13)	$t(42) = 1,13$ , $d = 0,50$	0,27
Classe social de Graffar	3,00 ± 1,00 <sup>‡</sup>	3,00 ± 2,00 <sup>‡</sup>	$U = 193$ , $r = -0,19$	0,22

Valores apresentados em média ± desvio padrão ou n(%). Teste  $\chi^2$  para variáveis categóricas; Teste *t-student* para amostras independentes; Teste *U* de Mann-Whitney;  $\phi$ -phi; *d* - *d* de Cohen;  $r = Z/\sqrt{N}$

<sup>‡</sup> Mediana ± Amplitude interquartilica; \* Significativo se  $p < 0,05$ .

**Tabela 2.** Média e desvio padrão dos valores de HbA1c avaliados nos momentos T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> e T<sub>3</sub> em relação à colocação do SISCO.

Tempo	n*	Média dos valores de HbA1c	Desvio padrão
T <sub>1</sub> (2 anos antes colocação SISCO)	8	8,48	0,27
T <sub>2</sub> (1 ano antes colocação SISCO)	8	8,36	0,28
T <sub>3</sub> (1 ano após SISCO)	8	7,55	0,24

\* Nº de indivíduos com SISCO com registo completo dos valores de HbA<sub>1c</sub> durante o período de tempo considerado.

Efetuiu-se uma regressão linear múltipla pelo método *enter* para a criação de um modelo que permitisse prever a QV das crianças/adolescentes com DM1 tendo em consideração as variáveis “modalidade da insulino-terapia realizada” (MIDI ou SISCO) e a “idade dos sujeitos”. Analisaram-se e verificaram-se os pressupostos do modelo, nomeadamente o da normalidade da distribuição, linearidade, multicolinearidade e homocedasticidade.<sup>25</sup>

Considerou-se estaticamente significativas as diferenças nas análises inferenciais quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Caracterização da amostra em estudo

A amostra em estudo é constituída por 48 indivíduos, 25 (52,1%) do sexo masculino e 23 (47,9%) do sexo feminino. Encontram-se em regime MIDI 33 (68,8%) e os restantes 15 (31,2%) apresentam SISCO.

A média de idades é de  $13,8 \pm 2,23$  anos. A Tabela 1 mostra as diferenças entre os dois grupos relativamente ao sexo, idade atual, idade ao diagnóstico, duração da doença, HbA1c ao diagnóstico e classe social de Graffar.

Através da análise da Tabela 1, pode-se verificar que não existem diferenças estatisticamente significativas em relação ao sexo, idade, duração da DM1, HbA1c ao diagnóstico e classe social de Graffar entre os dois grupos. O mesmo não acontece com a idade ao diagnóstico, que é inferior nos indivíduos com SISCO comparativamente aos indivíduos com MIDI ( $t(46) = 2,30$ ,  $p = 0,026$ ,  $d = 0,78$ ).

### Controlo metabólico

O controlo metabólico atual nos dois grupos foi avaliado através do valor de HbA1c aquando da realização do estudo. A mediana dos valores de HbA1c atual é de  $8,0 \pm 1,5\%$  no grupo com MIDI e  $7,9 \pm 1,5\%$  no grupo com SISCO. Não existem diferenças significativas entre os dois grupos ( $U = 219$ ,  $p = 0,53$ ,  $r = 0,092$ ).

Avaliou-se a evolução do controlo metabólico (valor médio da HbA1c) nos indivíduos com SISCO dois anos antes (T<sub>1</sub>), no ano anterior (T<sub>2</sub>) e um ano após a colocação da bomba (T<sub>3</sub>). A média e o desvio padrão dos valores de HbA1c em cada momento, bem como o *n* considerado são apresentados na Tabela 2.

Verifica-se uma diminuição considerável e estatisticamente significativa das médias dos valores de HbA1c ao longo do tempo ( $F(2,14) = 9,50, p = 0,002, \eta_p^2 = 0,58$ ), sendo este efeito estatisticamente significativo entre  $T_1$  e  $T_3$  ( $p = 0,007$ ) e entre  $T_2$  e  $T_3$  ( $p = 0,020$ ), mas não entre  $T_1$  e  $T_2$  ( $p = 1,00$ ).

### Prática de exercício físico

Quando questionadas acerca da prática de exercício físico (não considerando as aulas de Educação Física), 25 crianças/adolescentes com MIDI (75,8%) afirmaram praticar exercício físico, assim como a totalidade das crianças com SISI. Verifica-se a existência de uma associação estatisticamente significativa entre a prática de exercício e a modalidade da insulino terapia ( $\chi^2(1) = 2,79, p = 0,044, \phi = 0,30$ ).

Considerando apenas os indivíduos que afirmaram praticar exercício físico, averiguou-se se os dois grupos diferiam significativamente em relação à frequência da prática de exercício, expressa segundo uma escala ordinal (1 = 1 vez por semana; 2 = 2 vezes por semana ou 3 = 3 ou mais vezes por semana). Em ambos os grupos, a maioria das crianças afirmou praticar exercício físico três ou mais vezes por semana (Mdn = 3). Não se verificam diferenças significativas entre os dois grupos no que concerne à frequência da prática ( $U = 181, p = 0,91, r = -0,030$ ).

### Qualidade de Vida - DQOL

Os resultados gerais obtidos no DQOL encontram-se representados na [Tabela 3](#). De realçar que quanto maior o *score* obtido, quer em cada subescala quer no global, pior a QV.

Em relação à questão “Em comparação com os outros da tua idade, pensas que a tua saúde é:” verifica-se que a maioria das crianças/adolescentes ( $n = 25$ ) classifica a sua saúde como “boa” (52,1% dos indivíduos), 10 classificam-na como “excelente” e outros 10 como “satisfatória” (20,8%) e apenas 3 como fraca (6,3%).

Averiguou-se a influência do sexo nos *scores* obtidos no questionário. Os resultados são apresentados na [Tabela 4](#). O teste  $U$  de Mann-Whitney revelou a ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos, tanto nas pontuações de cada subescala como no resultado global. Relativamente a uma possível relação entre a idade dos indivíduos e as respostas dadas no questionário ([Tabela 5](#)), verifica-se uma correlação positiva e moderada entre a idade e os *scores* obtidos no questionário, quer a nível global quer em cada subescala.

Com o intuito de comparar a QV entre os dois grupos em estudo, procedeu-se à análise dos resultados obtidos no questionário para cada um dos grupos. Da análise da [Tabela 6](#) conclui-se que o *score* global do questionário é significativamente inferior nos indivíduos com SISI (Mdn = 49) em comparação

**Tabela 3.** Scores obtidos na Escala de Qualidade de vida em jovens diabéticos – DQOL

Escala	Média/Mediana	DP/A <sub>IQ</sub>	Mínimo	Máximo
<b>Score_Impacto</b> (pontos)	Mdn = 16,5	A <sub>IQ</sub> = 5	13	45
<b>Score_Preocupação</b> (pontos)	Mdn = 11,0	A <sub>IQ</sub> = 7	6	30
<b>Score_Satisfação</b> (pontos)	M = 29,8	DP = 9,14	17	60
<b>Score_Global</b> (pontos)	Mdn = 55,0	A <sub>IQ</sub> = 24	37	123

Mdn- Mediana; A<sub>IQ</sub>- Amplitude interquartilica; M - Média; DP - Desvio padrão.

**Tabela 4.** Resultados obtidos entre sexos no questionário DQOL e respetiva análise estatística.

	Sexo Masculino (n = 25)	Sexo Feminino (n = 23)	Estatística	p
<b>Score_Impacto</b> (pontos)	Mdn = 16,0 A <sub>IQ</sub> = 5	Mdn = 17,0 A <sub>IQ</sub> = 7	$U = 288, r = 0$	1,00
<b>Score_Preocupação</b> (pontos)	Mdn = 12,0 A <sub>IQ</sub> = 7	Mdn = 11,0 A <sub>IQ</sub> = 8	$U = 282, r = -0,016$	0,91
<b>Score_Satisfação</b> (pontos)	Mdn = 31,0 A <sub>IQ</sub> = 12	Mdn = 26,0 A <sub>IQ</sub> = 16	$U = 223, r = -0,19$	0,18
<b>Score_Global</b> (pontos)	Mdn = 55,0 A <sub>IQ</sub> = 20	Mdn = 50,0 A <sub>IQ</sub> = 31	$U = 254, r = -0,10$	0,49

**Tabela 5.** Correlação entre a idade e os *scores* obtidos no questionário.

		Score_Impacto	Score_Preocupação	Score_Satisfação	Score_Global
Idade atual (anos)	Coef. correlação	$r_s = 0,31$	$r_s = 0,41$	$r = 0,29$	$r_s = 0,43$
	P	0,031*	0,004*	0,046*	0,002**

\* Correlação significativa a nível 0,05.

\*\* Correlação significativa a nível 0,01.

**Tabela 6.** Resultados obtidos para cada um dos grupos no questionário DQOL e respetiva análise estatística.

Escala	MIDI (n = 33)	SISCI (n = 15)	Estatística	p
<b>Score_Impacto</b> (pontos)	Mdn = 18 A <sub>IQ</sub> = 5	Mdn = 13 A <sub>IQ</sub> = 3	U = 106, r = 0,46	<b>0,001*</b>
<b>Score_Preocupação</b> (pontos)	Mdn = 11 A <sub>IQ</sub> = 8	Mdn = 11 A <sub>IQ</sub> = 8	U = 218, r = 0,097	0,51
<b>Score_Satisfação</b> (pontos)	32,3 ± 9,29	24,2 ± 5,87	t(46) = 3,11, d = 1,10	<b>0,003*</b>
<b>Score_Global</b> (pontos)	Mdn = 63 A <sub>IQ</sub> = 25	Mdn = 49 A <sub>IQ</sub> = 10	U = 120, r = 0,41	<b>0,004*</b>

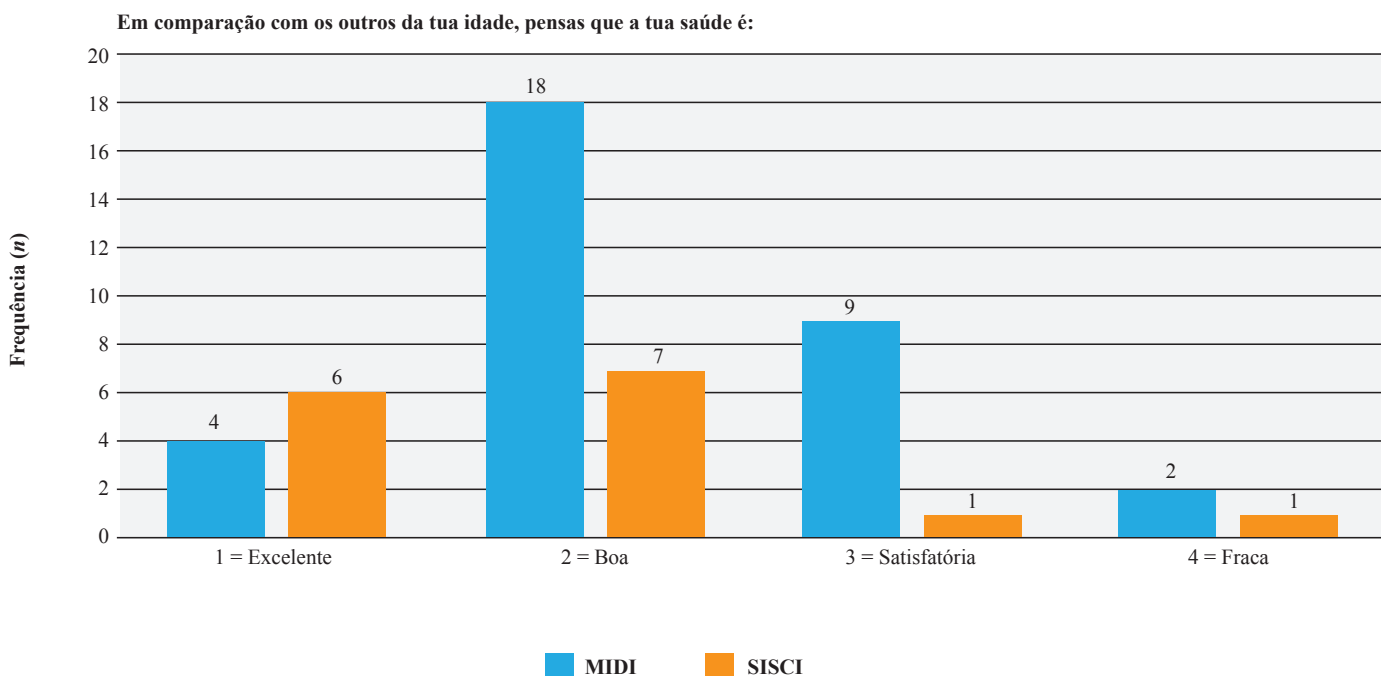
Mdn= Mediana; A<sub>IQ</sub> = Amplitude interquartilica; U – Teste U de Mann-Whitney; Teste t-student para amostras independentes; d - d de Cohen.

\* Significativo se p < 0,05.

com os indivíduos com MIDI (Mdn = 63), U = 120, p = 0,004, r = 0,41. Analisando individualmente cada subescala, verifica-se para os sujeitos com SISCI um *score* significativamente inferior nas subescalas “Impacto da Diabetes” (Mdn = 13) U = 106, p = 0,001, r = 0,46 e “Satisfação com o tratamento e a vida” (M = 24,3), t(46) = 3,11, p = 0,003, d = 1,10 relativamente aos indivíduos com MIDI (Mdn = 18 e M = 32,3 respetivamente). A esta diferença corresponde um *effect size* elevado (r = 0,46 e d = 1,10 respetivamente). Já no *score* da subescala “Preocupações devido à Diabetes” não existem diferenças significativas entre os dois grupos (Mdn = 11 nos dois grupos). Relativamente à última questão do questionário referente à autoavaliação da saúde e QV (Fig. 1), em ambos os grupos a maioria dos indivíduos classifica a sua saúde como “boa” (Mdn = 2 nos dois grupos). Contudo, a pontuação obtida nesta questão é significativamente inferior nos indivíduos com SISCI (*mean rank* = 18,8) o que corresponde a uma autoavaliação da saúde mais positiva comparativamente aos indivíduos com MIDI (*mean rank* = 27,1), U = 162, p = 0,040, r = -0,30.

Averiguou-se a relação entre a idade atual, a idade ao diagnóstico, a duração da DM1, o controlo metabólico e a classe social com os *scores* obtidos no questionário entre os dois grupos (Tabela 7). Verificou-se que, nos sujeitos com MIDI, não existe nenhuma relação estatisticamente significativa entre as variáveis estudadas e a pontuação obtida no questionário. Relativamente aos indivíduos com SISCI, verifica-se uma correlação positiva e forte entre a idade e os *scores* obtidos no questionário, à exceção da subescala “Satisfação”. Verifica-se ainda uma relação positiva e forte (r<sub>s</sub> = 0,66) entre a HbA1c atual e o *score* da subescala “Impacto”, o que significa que quanto pior o controlo metabólico (HbA1c mais elevada) maior é o impacto da doença reportado.

Avaliou-se a satisfação com o tratamento atual com base nas respostas dadas à questão 4 da subescala “Satisfação” (Fig. 2). Verifica-se que as crianças/adolescentes com SISCI reportam uma satisfação com o atual tratamento significativamente superior (Mdn = 1) em relação àquelas com MIDI (Mdn = 2), U = 146, p = 0,010, r = -0,37.

**Figura 1.** Respostas dadas pelos dois grupos em estudo na questão referente à auto-avaliação da saúde e QV.



**Tabela 7.** Correlação entre a idade atual, idade ao diagnóstico, duração da doença, HbA<sub>1c</sub> e classe social e os *scores* obtidos no questionário nas crianças com MIDI e com SISCO.

			Score_Impacto	Score_Preocupação	Score_Satisfação	Score_Global
MIDI	Idade atual (anos)	Coef. correlação	$r_s = 0,18$	$r_s = 0,26$	$r = 0,25$	$r_s = 0,31$
		<i>p</i>	0,3	0,15	0,16	0,077
	Idade diagnóstico (anos)	Coef. correlação	$r_s = 0,052$	$r_s = -0,030$	$r = -0,041$	$r_s = 0,016$
		<i>p</i>	0,77	0,87	0,82	0,93
	Duração_DM1	Coef. correlação	$r_s = 0,067$	$r_s = 0,25$	$r = 0,25$	$r_s = 0,22$
		<i>p</i>	0,71	0,16	0,17	0,21
	HbA1c_atual	Coef. correlação	$r_s = -0,051$	$r_s = 0,15$	$r = -0,003$	$r_s = 0,047$
		<i>p</i>	0,78	0,42	0,99	0,8
	Graffar_classe	Coef. correlação	$r_s = 0,30$	$r_s = -0,044$	$r_s = 0,17$	$r_s = 0,15$
		<i>p</i>	0,095	0,81	0,34	0,4
SISCO	Idade atual (anos)	Coef. correlação	$r_s = 0,52^*$	$r_s = 0,73^{**}$	$r = 0,36$	$r_s = 0,65^{**}$
		<i>p</i>	0,046	0,002	0,19	0,009
	Idade diagnóstico (anos)	Coef. correlação	$r_s = 0,068$	$r_s = 0,22$	$r = 0,39$	$r_s = 0,40$
		<i>p</i>	0,81	0,43	0,15	0,15
	Duração_DM1	Coef. correlação	$r_s = 0,31$	$r_s = 0,30$	$r = -0,10$	$r_s = -0,009$
		<i>p</i>	0,26	0,28	0,71	0,97
	HbA1c_atual	Coef. correlação	$r_s = 0,66^{**}$	$r_s = 0,24$	$r = 0,060$	$r_s = 0,43$
		<i>p</i>	0,007	0,4	0,83	0,11
	Graffar_classe	Coef. correlação	$r_s = 0,32$	$r_s = 0,49$	$r_s = 0,17$	$r_s = 0,39$
		<i>p</i>	0,25	0,062	0,55	0,15

\* Correlação significativa a nível 0,05.

\*\* Correlação significativa a nível 0,01.

### Predição da QV das crianças e adolescentes com DM1

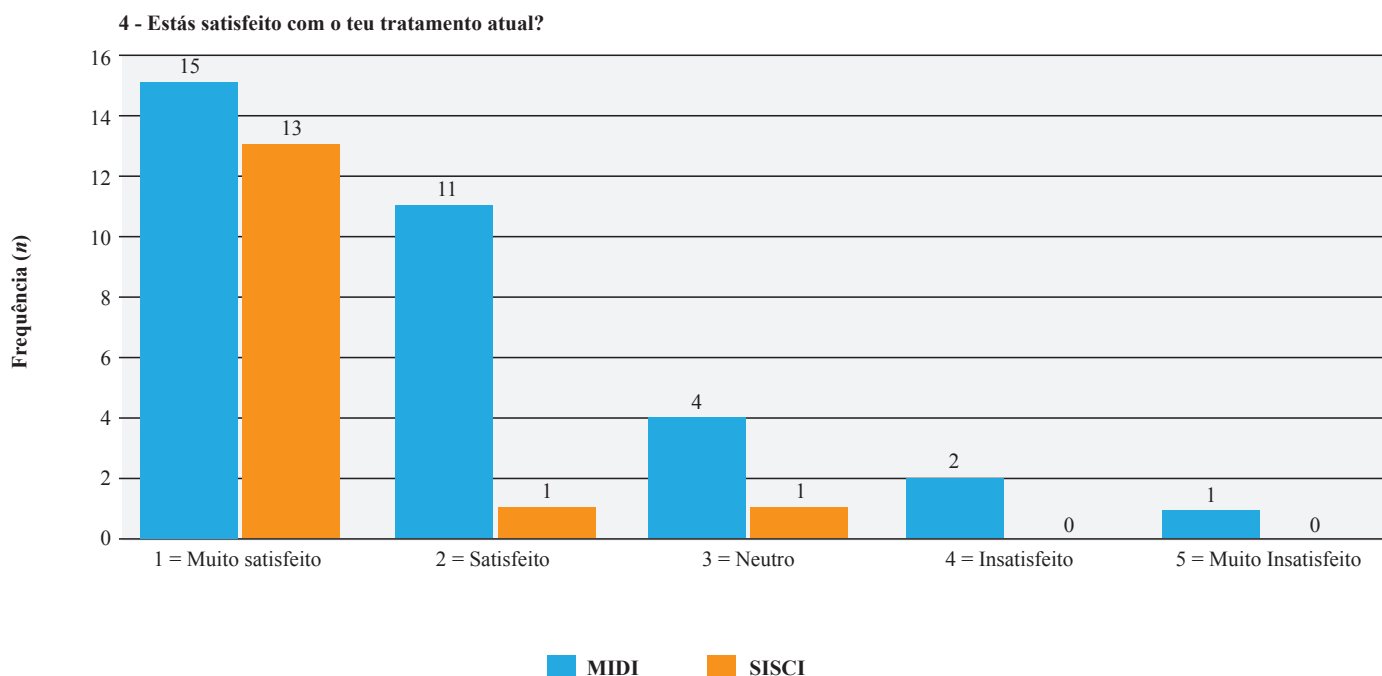
Através do modelo de regressão linear múltipla observa-se que a modalidade da insulino-terapia realizada (MIDI ou SISCO) ( $\beta = -0,34$ ,  $p = 0,010$ ) e a idade atual ( $\beta = 0,36$ ,  $p = 0,008$ ) constituem preditores estatisticamente significativos e independentes do *score* global do questionário de QV. Considerando estas variáveis, a equação obtida para este modelo de regressão é: *score* global QV = 24,795 – 13,529 (se SISCO) + 2,945 x idade (anos). Este modelo explica 27,0% da variabilidade do *score* global de QV ( $F(2,45) = 8,32$ ,  $p = 0,001$ ,  $R^2 = 0,27$ ).

### Discussão

Neste estudo constatou-se uma melhor QV (menor *score* global do DQOL) nas crianças e adolescentes com DM1 e SISCO quando comparadas com aquelas sob MIDI. Esta diferença, estatisticamente significativa, parece indicar que, além do SISCO permitir uma melhoria dos parâmetros clínicos da doença, proporciona uma melhor QV, sendo este um *outcome* importante e por vezes subvalorizado noutros estudos. Nos indivíduos com SISCO verificou-se também uma pontuação significativamente inferior nas diferentes subescalas do questionário, à exceção da subescala “Preocupações devido à Diabetes”, em que não se verificaram diferenças entre os dois grupos. Isto permite inferir que ambos os grupos estão igualmente preocupados em relação à DM1, sendo essa preocupação ligeira (Mdn = 11 em ambos os grupos). Em Portugal, foram realizados alguns estudos sobre a QV, mas incidiram essencialmente na descrição da QV na generalidade da população pediátrica com DM1 ou consideraram apenas aque-

la com SISCO.<sup>21,28,29</sup> Não foi encontrado nenhum estudo a nível nacional que comparasse diretamente a QV das crianças e adolescentes com DM1 usando SISCO com aquelas em regime de MIDI. Este foi o objetivo principal deste trabalho. A análise da última questão do questionário corrobora estes resultados. Verificou-se que as crianças com SISCO fazem uma autoavaliação da saúde mais positiva em relação às que realizam MIDI. No que respeita à satisfação com o tratamento avaliada através da questão “Estás satisfeito com o teu tratamento atual?”, os indivíduos com SISCO reportaram uma satisfação superior e estatisticamente significativa em relação àqueles com MIDI. Estes achados vão de encontro com a generalidade dos estudos internacionais que compararam a QV obtida com estes dois tipos de insulino-terapia. É o caso de um estudo realizado na Dinamarca que comparou a QV de 265 crianças e adolescentes com SISCO e 405 com MIDI através de um questionário de QV geral e outro específico para a diabetes, e concluiu que os doentes com SISCO apresentavam uma QV significativamente superior, efeito esse verificado a longo prazo.<sup>30</sup>

Diversos estudos realizados em crianças e adolescentes com DM1 mostraram um melhor controlo metabólico e redução da ocorrência de eventos adversos com o uso de SISCO comparativamente às MIDI.<sup>11,12,31</sup> Neste estudo verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas no controlo metabólico no momento da realização do estudo (HbA1c atual) entre os dois grupos mas, através da análise da Tabela 2, constatou-se uma diminuição estatisticamente significativa da HbA1c um ano após a colocação do SISCO em comparação com os valores nos dois anos e no ano prévio à colocação, quando estas crianças



**Figura 2.** Respostas dadas pelos dois grupos na questão 4 da subescala “Satisfação” referente à satisfação com o tratamento atual.

ainda se encontravam em regime de MIDI. Este resultado parece sugerir que esta diminuição se deve, em grande parte, à colocação do SISI, o que corrobora as conclusões da maioria dos estudos previamente efetuados acerca do controlo metabólico em crianças e adolescentes diabéticos com SISI.<sup>17,22,33</sup> No mesmo sentido, foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a modalidade da insulinoaterapia, mais concretamente o uso de SISI, e a prática de exercício físico extraescolar. Seria importante tentar perceber quais os fatores que poderão explicar estes resultados, uma vez que se trata de uma prática que deve ser incentivada.<sup>32</sup> Por outro lado, estes resultados podem também contribuir para a melhor QV relatada pelas crianças e adolescentes com SISI.

Neste estudo verificou-se não haver diferenças estatisticamente significativas entre o sexo do doente e a QV.

Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o aumento da idade e o *score* global da QV, ou seja, um aumento da idade está associado a uma pior QV. Este resultado pode ser explicado, talvez, pela maior percepção e interpretação da doença e suas implicações pelas crianças e adolescentes mais velhos em relação aos que apresentam uma idade mais jovem. Para analisar se esta tendência se verificava em cada um dos grupos em estudo, estes foram avaliados separadamente. Verificou-se que nos indivíduos com MIDI este efeito não ocorreu, mas já nos indivíduos com SISI existiu uma correlação positiva e forte entre a idade e os *scores* do questionário, excetuando a subescala “Satisfação”. Isto sugere que as crianças com SISI, à medida que vão crescendo e quando comparadas com aquelas com MIDI, apresentam uma maior consciencialização das consequências e implicações da sua doença, para a qual pode contribuir também o acompanhamento mais rigoroso a nível hospitalar. Apesar de reportarem um maior impacto, preocupação e menor qualidade de vida, não se encontram menos satisfeitas com o tratamento. Assim, seria importante esclarecer melhor quais as razões que explicam este impacto crescente na QV, para posteriormente tentar inverter estes resultados.

Nas crianças/adolescentes com SISI, observou-se ainda

uma relação positiva estatisticamente significativa entre o aumento dos valores de HbA1c e a pontuação da subescala “Impacto”. Isto significa que as crianças com pior controlo metabólico reportaram um maior impacto da doença no seu dia-a-dia. Contudo, o mesmo não se verificou nas crianças com MIDI. Uma vez que não existiram diferenças face aos valores atuais de HbA1c entre os dois grupos, isto pode ser justificado pelo facto de as crianças com SISI com pior controlo metabólico manifestarem, possivelmente, um maior sentido de responsabilidade que se repercute no impacto atribuível à doença.

Com o objetivo de perceber quais as variáveis que poderiam explicar a melhor QV nos indivíduos com DM1 em estudo foi realizada uma regressão linear múltipla. Dado o tamanho da amostra, apenas foi possível incluir duas variáveis no modelo preditivo.<sup>25</sup> Tendo em conta estudos anteriores que indicam que a idade atual e a modalidade da insulinoaterapia são alguns dos fatores importantes na QV, foram selecionadas estas duas variáveis.<sup>17,23,32</sup> Verificou-se que estas explicam cerca de 27% da variabilidade da QV, sendo ambas estatisticamente significativas no modelo.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o tamanho amostral ( $n = 48$ ). Contudo, verificou-se que os dois grupos em estudo são bastante homogéneos quando comparados em diferentes variáveis, nomeadamente em relação ao sexo, idade atual, duração da DM1, HbA1c atual e classe social de Graffar. Este facto possibilita uma comparação provavelmente mais fiável da QV. A única diferença observada foi na idade ao diagnóstico que foi inferior nos indivíduos com SISI, o que pode ser explicado pela colocação prioritária de SISI pela DGS nas crianças com idade inferior a cinco anos.

A realização de um estudo multicêntrico com um tamanho amostral superior seria fundamental para identificar novas variáveis que possibilitassem a predição da QV. Contudo, é importante salientar que neste estudo, quer em comparação direta com as crianças com MIDI, quer no modelo preditivo, o uso de SISI associou-se a uma melhor QV, independentemente de outros fatores. No modelo preditivo verifica-se que, em caso de

uso de SISCO, deve subtrair-se cerca de 14 pontos na predição do *score* global de QV, obtendo-se um menor *score* global, ao qual corresponde uma melhor QV. Este modelo matemático de fácil aplicação permitiria, de certa forma, inferir quais os doentes que mais beneficiariam da colocação de SISCO. Não obstante, é de reforçar a importância da avaliação clínica por profissionais especializados, sendo os modelos apenas auxiliares no algoritmo de decisão clínica.

O DQOL apresentou, para esta amostra, uma elevada consistência interna e fidelidade, traduzida por um valor de alfa de Cronbach de 0,93, indicando tratar-se de um instrumento fidedigno na avaliação da QV. Em trabalhos futuros, com um maior período de seguimento, seria relevante a aplicação deste questionário em dois momentos: antes e após a colocação de SISCO nas crianças com DM1, utilizando-se como controlos uma amostra de crianças com MIDI, avaliadas no mesmo período temporal.

O fato de não ter sido utilizado um instrumento construído especificamente para indivíduos com SISCO pode também contribuir para uma possível subvalorização de aspetos particulares desta modalidade terapêutica e que podem influenciar a percepção da QV destes doentes. Assim, caso se pretenda avaliar esta população em específico, sugere-se a utilização de um questionário mais direcionado a estes indivíduos. Contudo, tendo em conta que este estudo tinha como objetivo comparar a QV entre as duas modalidades terapêuticas, optou-se por utilizar o DQOL por se tratar de um instrumento específico para esta doença e para esta faixa etária.

## Conclusão

A DM1 é uma doença crónica com elevada prevalência e incidência crescente a nível global. Para além do estudo dos parâmetros clínicos e analíticos da doença, a avaliação dos potenciais fatores determinantes da QV das crianças e adolescentes com DM1 é fundamental para a compreensão do impacto desta doença desde cedo, de forma a poder diminuir a morbilidade associada.

Neste estudo, verificou-se que a modalidade da insulino-terapia, nomeadamente os SISCO, associou-se a uma melhor QV traduzida por *scores* inferiores no DQOL, quer a nível global, quer nas subescalas “Impacto” e “Satisfação”.

Seria importante a realização de um estudo multicêntrico para apurar novas variáveis preditivas da QV, o que permitiria melhorar os cuidados e a satisfação desta população tão jovem.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Referências

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33:62–9.
2. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa; SPD; 2015; 3.
3. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014; 37: 2034–54.
4. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20. *Lancet*. 2009; 373:2027–33.
5. Diabetes Control and Complication Trial Study Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes-mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977–86.
6. Abdullh N, Pesterfield C, Elleri D, Dunger DB. Management of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014; 99:214–20.
7. Direção-Geral da Saúde. Gestão Integrada da Diabetes – Elegibilidade dos doentes para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina. Circular normativa N.º:17/DSCS/DGID, 04/08/08. Lisboa: DGS; 2008.
8. Direção-Geral da Saúde. Distribuição dos dispositivos de perfusão subcutânea contínua de insulina. Circular normativa N.º: 002/2012. Lisboa: DGS; 2012.
9. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: A randomized open crossover trial. *Pediatrics*. 2003; 112:559–64.
10. Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, Lepler R, Holterhus PM, Kapellen TM, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med*. 2008; 25:80–5.
11. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*. 2013; 56:2392–400.
12. Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, Olinder AL. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabet*. 2015; 16:546–53.
13. Lichtenberger-Geslin L, Boudailliez B, Braun K, Bachb V, Mercier A, Bony-Trifunovic H. La pompe à insuline améliore-t-elle la qualité de vie et la satisfaction des enfants et adolescents diabétiques de type 1? *Arch Pédiatr*. 2013; 20:248–56.
14. Müller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus—a large-scale multicentre pilot study. *Diabet Med*. 2009; 26:493–50.
15. Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J, Ring C, Sanchez J, Eidson M, et al. Insulin Pump Therapy and Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Pediatr Psychol*. 2006; 31:650–60.

16. Peters JE, Mount E, Huggins CE, Rodda C, Silvers MA. Insulin pump therapy in children and adolescents: Changes in dietary habits, composition and quality of life. *J Pediatr Child Health*. 2013; 49: E300-5.
17. Nuboer R, Borsboom GJJM, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. *Pediatr Diabet*. 2008; 9: 291-6.
18. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD005103.
19. Serrabulho L, Gaspar de Matos M, Nabais JV, Raposo JF. A satisfação com a vida e a adesão ao tratamento da diabetes dos jovens adultos com diabetes tipo 1. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014; 9: 122-8.
20. Sousa I. Construção de questionários para avaliação da qualidade de vida e satisfação com o tratamento com bomba infusora de insulina em adolescentes: Estudo descritivo e análise psicométrica [tese]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; 2014.
21. Ribeiro JL, Meneses RF, Meneses I & Grupo QVD. Avaliação da qualidade de vida em crianças com diabetes tipo 1. *Análise Psicol*. 1998; 16: 91-100.
22. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology and classification. In: Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift P, Colagiuri S, editors. *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence*. Brussels: International Diabetes Federation; 2011. p. 8-15.
23. Almeida JP, Pereira MG. Questionário de Avaliação da Qualidade de Vida para adolescentes com Diabetes Tipo 1: Estudo de validação do DQOL. *Análise Psicol*. 2008; 2: 295-307.
24. Pallant J. *SPSS Survival Manual: A step by step guide to data analysis using SPSS*. 4<sup>th</sup> ed. Brisbane: Allen&Unwin; 2011.
25. Field A. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3<sup>rd</sup> ed. London: SAGE Publications; 2009.
26. Cohen JW. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2<sup>nd</sup> ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
27. Marôco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. 6<sup>a</sup> ed. Pero Pinheiro: ReportNumber; 2014.
28. Oliveira RS, Santos S, Laranjo G, Luís A, Campos J. Diabetes, adolescência e qualidade de vida. *Acta Pediatr Port*. 2013; 44: 156-60.
29. Rodrigues A, Costa EV. Locus de controlo, auto-eficácia e qualidade de vida na diabetes tipo 1. *Psicol Saúde Doenças*. 2013; 14: 389-404.
30. Birkebaek NH, Kristensen LJ, Mose AH, Thastum M. Quality of life in Danish children and adolescents with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Dec; 106: 474-80.
31. Pańkowska E, Bazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabet*. 2009; 10: 52-8.
32. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1653-62.
33. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008; 51: 941-51.



Artigo Original

## Nutritional and Clinical Intervention in Patients with Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus and Overweight or Obesity



Vera Costa<sup>a\*</sup>, João Correia<sup>b</sup>, Célia Nunes<sup>c</sup>, Celina Félix<sup>d</sup>, Inês Costa<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Unidade de Saúde Familiar São João, Agrupamento de Centros de Saúde de Aveiro Norte, S. João da Madeira, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Medicina Interna, Hospital de Sousa Martins, Unidade Local de Saúde da Guarda, Guarda, Portugal

<sup>c</sup> Departamento de Matemática e Centro de Matemática e Aplicações, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>d</sup> Gabinete de Nutrição, Hospital de Sousa Martins, Unidade Local de Saúde da Guarda, Guarda, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 19 de outubro de 2016

Aceite a 12 de julho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Keywords:

Anthropometry  
Diabetes Mellitus, Type 2  
Diet Therapy  
Obesity  
Overweight

### A B S T R A C T

**Introduction:** To evaluate the extent to which nutritional counselling and intensified clinical follow-up improve metabolic control in a sample of patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus and overweight or obesity.

**Materials and Methods:** Randomised controlled trial of three months' duration, with 49 participants with type 2 diabetes mellitus, glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) of more than 7% (53 mmol/mol) and overweight or obesity. The experimental group received individual nutritional recommendations and a clinical surveillance monthly during the three months of intervention. The control group continued their routine clinical monitoring. Anthropometric measurements, laboratory parameters and blood pressure values were the main outcome measures.

**Results:** At three months, there was a 0.6% reduction in glycated haemoglobin in the experimental group ( $p = 0.001$ ), which was significantly different when compared with the control group ( $p = 0.037$ ). The difference in waist ( $p = 0.003$ ), hip ( $p = 0.014$ ), brachial ( $p = 0.011$ ) and crural ( $p = 0.000$ ) circumferences; biceps ( $p = 0.011$ ), triceps ( $p = 0.000$ ), subscapular ( $p = 0.002$ ) and crural ( $p = 0.043$ ) skinfolds thickness; waist-height index ( $p = 0.004$ ); body density ( $p = 0.000$ ); and body fat percentage ( $p = 0.000$ ) was statistically highly significant between experimental and control group.

**Conclusions:** A short-term nutritional and clinical intervention improves the anthropometric, metabolic and glycaemic control in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus and overweight or obesity.

## Intervenção Nutricional e Clínica em Pacientes com Diabetes Mellitus Não Controlada e Excesso de Peso ou Obesidade

### R E S U M O

#### Palavras-chave:

Antropometria  
Diabetes Mellitus Tipo 2  
Excesso de Peso  
Obesidade  
Terapia Nutricional

**Introdução:** Avaliar em que medida o aconselhamento alimentar e a intensificação do acompanhamento clínico melhoraram o controlo metabólico uma amostra de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 não controlada e excesso de peso ou obesidade.

**Material e Métodos:** Ensaio clínico controlado e aleatorizado com uma duração de três meses, com 49 participantes com diabetes *mellitus* tipo 2, hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) superior a 7% (53 mmol/mol) e excesso de peso ou obesidade. O grupo experimental recebeu recomendações nutricionais individuais e uma vigilância clínica mensal durante os três meses de intervenção. O grupo controle

\* Corresponding author.

Correio eletrónico: [veracosta88@gmail.com](mailto:veracosta88@gmail.com) (Vera Costa)

Unidade de Saúde Familiar São João, Agrupamento de Centros de Saúde Aveiro Norte

Rua Vale do Vouga, 1332

3700-298 São João da Madeira

Portugal

continuou a sua monitorização clínica de rotina. As medidas antropométricas, parâmetros laboratoriais e valores de pressão arterial foram os principais resultados.

**Resultados:** Aos três meses, houve uma redução de 0,6% na hemoglobina glicada no grupo experimental ( $p = 0,001$ ), o que foi significativamente diferente quando comparado com o grupo controle ( $p = 0,037$ ). A diferença nos perímetros abdominal ( $p = 0,003$ ), da anca ( $p = 0,014$ ), braquial ( $p = 0,011$ ) e crural ( $p = 0,000$ ); pregas cutâneas bicipital ( $p = 0,011$ ), tricípital ( $p = 0,000$ ), subescapular ( $p = 0,002$ ) e crural ( $p = 0,043$ ); índice cintura-altura ( $p = 0,004$ ); densidade corporal ( $p = 0,000$ ); e percentagem de gordura corporal ( $p = 0,000$ ) foi estatisticamente significativa entre os grupos experimental e controle.

**Conclusões:** As intervenções nutricional e clínica a curto prazo melhoram o controlo antropométrico, metabólico e glicémico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 não controlada e sobrepeso ou obesidade.

## Introduction

Diabetes mellitus is becoming a worldwide epidemic.<sup>1-3</sup> Recent estimates indicate that, in 2000, the worldwide prevalence of diabetes mellitus was 171 million people and it is expected that this number will reach 366 million by 2030.<sup>3</sup> Type 2 diabetes mellitus (DM2) is the most common form of diabetes, comprising 90% - 95% of cases.<sup>4</sup> The increasing prevalence of this is associated with several factors, among which the obesity and/or central adiposity increase.<sup>5-7</sup> Several anthropometric measurements were positively associated with the risk of developing this and other metabolic and cardiovascular diseases, including waist circumference<sup>5-7</sup> and subscapular skinfold,<sup>5</sup> as well as estimates the body mass index,<sup>5</sup> waist-to-hip ratio,<sup>5</sup> waist-to-height ratio,<sup>5</sup> waist-to-thigh ratio<sup>7</sup> and body fat percentage.<sup>5</sup> The regional fat distribution, in particular its central distribution, may be a better predictor of the type 2 diabetes progression overall adiposity.<sup>5-7</sup> In contrast, peripheral anthropometric measurements are inversely associated with the type 2 diabetes risk.<sup>6,7</sup> Lifestyle modification is effective in improving these estimators of body composition and anthropometric measures by improving the metabolic profile of these patients and preventing the progression to the type 2 diabetes.<sup>8</sup> This also forms an integral part of the type 2 diabetes and obesity treatment,<sup>4,9</sup> focusing on the prevention or delaying the development of chronic complications of type 2 diabetes.<sup>10</sup> The reduction of multiple cardiovascular risk factors in order to achieve a close blood glucose control, dyslipidaemia improve and lower blood pressure is the main goal of these interventions.<sup>4</sup> The weight loss is the determining factor that delays the onset of complications of type 2 diabetes.<sup>4,9,11</sup> A moderate loss of weight (5-10% of initial body weight) has beneficial effects on metabolic DM2 and cardiovascular risk factors.<sup>11</sup> Studies have shown that an intensive nutritional intervention has the potential to improve glycaemic,<sup>12-19</sup> anthropometric,<sup>12-17,19</sup> the lipid profile,<sup>12,14,15,17,19</sup> and the values of blood pressure,<sup>14,17</sup> control in patients with type 2 diabetes. However, ideal nutritional approach for the treatment of type 2 diabetes and obesity has not been determined.<sup>4,9</sup> These studies, do not measure some anthropometric measurements, which are essential to describe the body composition and nutritional status of patients. These are related to energy intake, physical activity, energy metabolism and metabolic efficiency.<sup>20</sup> It is known that the incidence of type 2 diabetes increases with age<sup>3</sup> and that the change of lifestyle is effective in the prevention of type 2 diabetes in the elderly.<sup>21</sup> However, there is no concrete evidence about the association between age and type 2 diabetes duration with improved several metabolic risk factors and cardiovascular achieved in clinical trials whose intervention is based on lifestyle modification in patients with type 2 diabetes for the secondary complications prevention. This study investigated the intensive dietary and clinical advice extent able to influence anthropometric

and glycaemic control in people with type 2 diabetes who had persistent hyperglycaemia.

## Materials and Methods

This study, a randomised controlled trial of three months' duration, took place at the Hospital de Sousa Martins, Unidade Local de Saúde da Guarda, Guarda, Portugal, between July 2011 and March 2012, with this institution's Board approval, after a positive opinion of the Ethics Committee of the same.

### Participants

We recruited potential participants through Hospital de Sousa Martins, Guarda. Eligibility criteria were to have been diagnosed with type 2 diabetes mellitus (International Classification of Diseases, 10th Revision [ICD-10] code E11.- and confirmed by physician) more than one year before study entry and, despite have been given standard dietary advice by dietitian, doctor or nurse and prescribed oral hypoglycaemic agents, insulin or both, have persistent unsatisfactory glycaemic control defined as HbA<sub>1c</sub> more than 7% (53 mmol/mol)<sup>4</sup> determined by venous blood sample in the last three months and to have body mass index more than 24.9 kg/m<sup>2</sup>.<sup>22</sup> All participants gave written informed consent. Exclusion criteria were pregnancy, medical reasons precluding dietary modifications, refusal to participate in the study and any change in therapy or acute medical condition during the study (a posteriori exclusion criterion).

### Randomisation

The participants assignment to each group (experimental and control) was performed using simple and unequal randomisation in a 2:1 ratio, with more patients in the experimental group, and to do this we resorted to the simple random sampling method.<sup>23</sup> To generating a random allocation sequence we used the software Microsoft Office Excel® 2007, which generate the random sequence. To implement this we considered the first 2/3 of the obtained values for the experimental group and the remaining for the control group. This was done by the professor of mathematics and statistics, which was not involved in field work. This study was not blinded.

### Intervention

Each patient of experimental group received nutritional counseling individually or in the presence of family, through monthly nutrition sessions with a nutritionist experienced during three months of intervention, a total of four visits. In the first session, was produced the 24-hour dietary recall<sup>24</sup> for each patient and calculated its energy needs based on the World Health Organization (WHO) equation<sup>25</sup> for daily resting energy expenditure and the activity factor, establishing a meal plan

according to the recommendations of the European Association for the Study of Diabetes accepted internationally.<sup>26</sup> The recommended distribution of macronutrients was protein, 10% - 20% of total energy, lipids 20% - 35% of total energy and carbohydrates 45% - 60% of total energy.

We translated recommended total energy intake and nutrient distribution for each participant into foods in grams based on the food composition table for the Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisbon, Portugal.<sup>27</sup> It was taken into account personal preference, economic and sociocultural factors and chronic complications of diabetes mellitus. The emphasis was on appropriate food quantities, vegetables, fruit, legumes, grains and protein sources with low fat. Contacts were made via mail or electronic mail with patients in the following week to deliver the nutrition plan in the first visit. In follow-up visits was performed nutritional reassessment and evaluating compliance through a 24-hour dietary recall and the patients were weighed.

Additional contacts were made via telephone to answer any questions from patients.

Patients in the experimental group also received intensive clinical monitoring through consultation their doctor, monthly, for three months, without, however, changes occur in drug therapy. If necessary to do any change in medications, this was an exclusion criterion. In the first visit, they were also recommended to practice regular physical activity, defined as aerobic exercise for thirty minutes, five days per week. This adherence was not evaluated.

Control group patients were not subjected to any intensification of nutritional or clinical intervention. These patients had medical and laboratory evaluation at study entry and at three months. They were also recommended to practice regular physical activity. Only patients who had previous nutritional counseling remained the same. Control group was not submitted to 24-hour dietary recall or additional nutritional counseling.

### Study Outcomes

The primary outcome measures were anthropometric measurements. Secondary outcome measures included HbA<sub>1c</sub>, fasting plasma glucose, lipid profile and blood pressure.

At baseline, was administered a questionnaire on identification, demographic data, medical history, drugs and habits related to lifestyle.

Measurements were made at baseline and three months always by the same person, who was blinded to the treatment group. Resting blood pressure (triplicate) and anthropometric (duplicate) measurements was obtained under standardised conditions according to WHO guidelines.<sup>28</sup> Anthropometric measurements were weight; height; waist, hip, arm and thigh circumferences; triceps, biceps, subscapular, suprailiac and crural skinfold thickness. Weight was measured with a Jofre<sup>®</sup>'s balance mechanics, height with the Jofre<sup>®</sup>'s balance mechanics stadiometer, circumferences with flexible and inelastic tape measure and skinfold thickness with a Harpenden<sup>®</sup> caliper. We calculated some body composition estimators, namely body mass index, waist-to-hip ratio, waist-to-height ratio, waist-to-thigh ratio, arm muscle circumference, body density based on the Durmin and Womersley's equation<sup>29,30</sup> and body fat percentage based on Siri's equation.<sup>31</sup>

At baseline and three months, venous blood samples were collected after a 12 hour overnight fast. Blood samples were analysed at the Hospital de Sousa Martins, ULS da Guarda Laboratory. HbA<sub>1c</sub> was analysed using the ADAMS A1c HA-

8160<sup>®</sup> analyser based on HPLC (high performance liquid chromatography). The fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol and HDL cholesterol were measured using the Roche/Hitachi cobas c<sup>®</sup> analyser, using a colorimetric enzymatic assay. LDL cholesterol was calculated according to the Friedewald's equation.<sup>32</sup> A nutritionist applied a 24-hour dietary recall only to the experimental group at baseline and three months. It was admitted that a 24-hour dietary recall translating a standard day diet. Nutritional composition of macronutrients consumed was analyzed based on the food composition table for the "Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisbon, Portugal" using the software Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2007.<sup>27</sup>

### Statistical analysis

To determine the appropriate sample size for the present study we considered the prevalence of diagnosed diabetes in 2010, which corresponds to 6.6%.<sup>33</sup> Considering only patients with body mass index (BMI) superior to 25 kg/m<sup>2</sup> (88.8%), the prevalence is 5.86% and considering patients with HbA<sub>1c</sub> superior to 7% this number falls to about 2.93%. Therefore, for an estimation error not bigger than 5%, considering a confidence level of 95%, we would take at least 44 patients.

We applied statistical inference techniques, including parametric and nonparametric, in order to validate the hypotheses under investigation. Parametric tests were used when their assumptions were found and alternatively were used non-parametric tests. To determine whether there were significant differences between the two groups for quantitative variables we used the independent samples T-test or the U Mann-Whitney test. To test the existence of commonality between the two groups for qualitative variables we applied the chi-square or Fisher's exact test. To verify the existence of significant differences in quantitative variables before and after the intervention within each

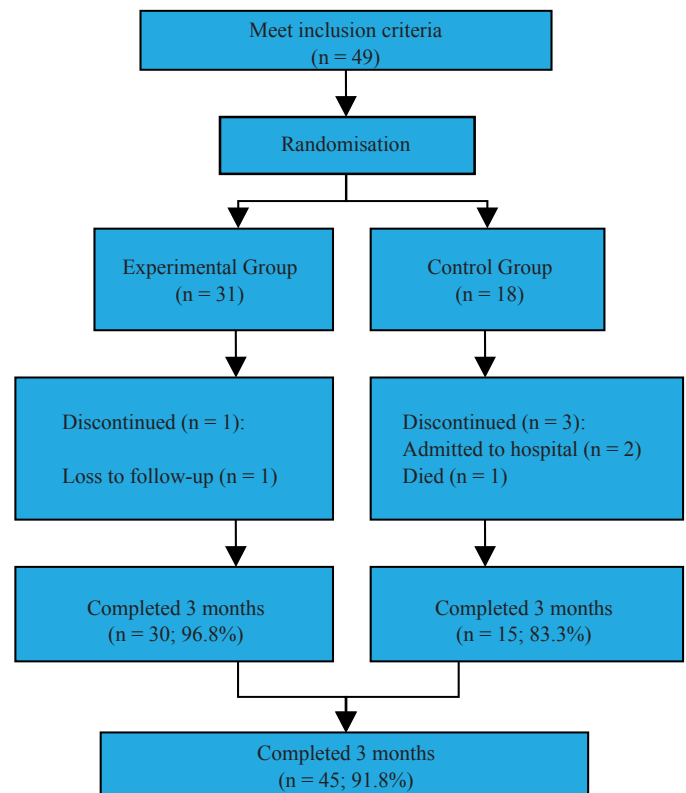


Figure 1. Flow chart of participants

group we used the paired samples Student's T-test or the Wilcoxon test. To analyse differences between groups we created variables "variation" (difference between the value of quantitative variables before the intervention and the value after the intervention). We used the Student's T-test for independent samples or U Mann-Whitney test. To verify that the macronutrient intake at the end of the intervention came from recommendations made during this and the difference in consumption of macronutrients from beginning to end in relation to these recommendations was significant we used the McNemar test.

We used the linear correlation coefficient of Pearson or the Spearman coefficients, to quantify the intensity and direction of association between quantitative variables. The level of significance was considered to be 0.05 (with 95% confidence

intervals). Statistical analyses were performed using SPSS v19.0® statistical software.

## Results

Initially, we recruited 49 patients who met the inclusion criteria of this study,<sup>31</sup> randomised to the experimental group and 18 for the control group. Forty-five from forty-nine patients completed the three-month study,<sup>30</sup> of which belong to experimental group and 15 patients to the control group (Fig.1).

Table 1 provides key characteristics of the two groups. Groups are homogeneous in all demographic and clinical characteristics, including anthropometric and analytical measures. A total of 51.1% of participants (53.3% in experimental group and 46.7%

**Table 1.** Baseline characteristics of study participants in experimental and control groups. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise.

Characteristics	Experimental Group (n = 30)	Control Group (n = 15)	Statistical Test	p-value
<b>Age (years)</b>	61.10 ± 10.873 <sup>a</sup>	65.4 ± 9.709 <sup>a</sup>	t = -1.294#	0.203
<b>Duration of diabetes (years)</b>	15.00 ± 9.326 <sup>a</sup>	14.80 ± 6.178 <sup>a</sup>	t = 0.075#	0.941
<b>Gender</b>				
Women	21 (70.0)	12 (80.0)	$\chi^2 = 0.511 \#$	0.368
Men	9 (30.0)	3 (20.0)		
<b>Marital status</b>				
Single	1 (3.3)	2 (13.3)	$\chi^2 = 2.193 \#$	0.709
Married	25 (83.3)	12 (80.0)		
Widowed	3 (10.0)	1 (6.7)		
Divorced	1 (3.3)	0 (0.0)		
<b>Level of schooling</b>				
Illiteracy	1 (3.3)	2 (13.3)	$\chi^2 = 3.320 \#$	0.364
Primary education	24 (80.0)	11 (73.3)		
Secondary education	3 (10.0)	0 (0.0)		
Higher education	2 (6.7)	2 (13.3)		
<b>Professional status</b>				
Employee	12 (40.0)	5 (33.3)	$\chi^2 = 0.403 \#$	0.884
Unemployed	2 (6.7)	1 (6.7)		
Retired	16 (53.3)	9 (60)		
<b>Therapeutic Agents</b>				
Oral hypoglycaemic agents	7 (23.3)	7 (46.7)	$\chi^2 = 2.812 \#$	0.283
Insulin	9 (30.0)	2 (13.3)		
Both	14 (46.7)	6 (40.0)		
<b>Drug groups</b>				
Sulfonylurea	11 (36.7)	7 (46.7)	$\chi^2 = 0.417 \#$	0.371
Biguanides	20 (66.7)	9 (60.0)	$\chi^2 = 0.194 \#$	0.452
Thiazolidinediones (glitazones)	3 (10.0)	5 (33.3)	$\chi^2 = 3.725 \#$	0.068
Alpha glycosidase inhibitors	4 (13.3)	2 (13.3)	$\chi^2 = 0.000 \#$	0.689
DPP 4 inhibitors (gliptines)	14 (46.7)	6 (40.0)	$\chi^2 = 0.180 \#$	0.460
Meglitinides (glinides)	1 (3.3)	1 (6.7)	$\chi^2 = 0.262 \#$	0.561
<b>Chronic complications</b>				
Retinopathy	20 (66.7)	4 (26.7)	$\chi^2 = 6.429 \#$	0.013*
Nephropathy	3 (10.0)	3 (20.0)	$\chi^2 = 0.865 \#$	0.311
Coronary	5 (16.7)	0 (0.0)	$\chi^2 = 2.813 \#$	0.117
Cerebrovascular	1 (3.3)	0 (0.0)	$\chi^2 = 0.511 \#$	0.667
Peripheral neuropathy	2 (6.7)	0 (0.0)	$\chi^2 = 1.047 \#$	0.439
Autonomic neuropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
<b>Associated diseases</b>				
Dyslipidaemia	25 (83.3)	14 (93.3)	$\chi^2 = 0.865 \#$	0.335
Hypertension	26 (86.7)	14 (93.3)	$\chi^2 = 0.450 \#$	0.453
<b>Lifestyle</b>				
Regular physical activity	16 (53.3)	7 (46.7)	$\chi^2 = 0.178 \#$	0.458
Nutritional counseling	4 (13.3)	2 (13.3)	$\chi^2 = 0.000 \#$	0.689

<sup>a</sup> Mean ± standard deviation; # t- test (independent samples); + qui-square test; # exact Fisher's test; \* p-value < 0.05.



in control group) reported practicing physical activity on a regular basis and 13.3% of participants in both groups reported consulting a nutritionist at least twice in the last year (before entering the study).

Table 2 shows baseline and three months measurements of both groups and the differences between them. Improvements occurred in most clinical and laboratory measures in the experimental group, and minimal changes occurred in the control group. At three months, we obtained a significant reduction in weight ( $p = 0.010$  and  $p = 0.011$ ) and body mass index ( $p = 0.012$  and  $p = 0.014$ ) in the experimental and control group, respectively, without statistically significant differences between them. However, in the experimental group there are a significant reduction in waist, hip, arm and thigh circumferences; biceps, triceps, subscapular and crural skinfold thickness; waist-to-height ratio; body density; and body fat percentage with statistically significant differences between groups.

There was a 0.6% reduction in glycated haemoglobin in the experimental group ( $p = 0.001$ ), which was significantly different when compared to the control group ( $p = 0.037$ ). This study showed no significant improvements in blood pressure or lipid profile.

Table 3 shows the nutritional intakes of macronutrients calculated for the 30 participants of the experimental group from the 24-hour recall at both baseline and three months. The experimental group obtained an increase in the carbohydrates consumption ( $p = 0.038$ ) and a reduction in the protein consumption ( $p = 0.026$ ).

After the intervention, in the experimental group, it was found that a higher percentage of patients followed recommendations of the EASD in terms of proteins, lipids and carbohydrates. There was a statistically significant difference between the baseline and three months only in relation to protein intake ( $p = 0.001$ ) (Table 4).

There was also a moderate negative correlation between age and weight reduction ( $r = -0.520$ ;  $p = 0.003$ ), age and body mass index reduction ( $r = -0.578$ ;  $p = 0.001$ ), age and arm circumference reduction ( $r = -0.496$ ;  $p = 0.005$ ) and duration of diabetes and weight reduction ( $r = -0.375$ ;  $p = 0.041$ ), duration of diabetes and body mass index reduction ( $r = -0.421$ ;  $p = 0.021$ ) and duration of diabetes and triceps skinfold thickness reduction ( $r = -0.398$ ;  $p = 0.029$ ). Also, in the same group, our results showed a moderate positive correlation between age and glycated haemoglobin reduction ( $r = 0.518$ ;  $p = 0.003$ ).

There were no harms or unintended effects of this type of intervention.

## Discussion

In this study, the intensification of a clinical follow-up and a short-term nutritional intervention have led to improvement of anthropometric and glycaemic control in patients with type 2 diabetes and overweight/obesity whose glycaemic control was considered unsatisfactory.

Despite the small weight reduction in this study, we can consider that this is beneficial, because even small reductions in weight improve the cardiovascular risk factors and metabolic processes in patients with type 2 diabetes.<sup>11,34</sup> Like in others studies, we verified minor differences between the groups regarding the improvement of the weight, because the results have been minimized by the weight loss that occurred in both groups of comparison.<sup>34</sup> The decrease in weight in the control

group could be explained by the called Hawthorne Effect.<sup>35</sup>

Others measures of adiposity improved in the experimental group and the differences between the two groups were significant. This can be explained by loss of fat mass observed in the experimental group. On the other hand, weight loss in the control group could be due to greater loss of lean body mass.

There was a 0.6% decrease in HbA<sub>1c</sub> in the experimental group, without changes in glycaemic control of control group patients. In the UKPDS, each 1% reduction in mean HbA<sub>1c</sub> was associated with reductions of 21% risk of developing complications of type 2 diabetes.<sup>10</sup> Failure to demonstrate significant improvements in blood pressure and lipid profile in experimental group may be due to the fact that values were close to target levels at the start of the study and that current antihypertensive and lipid modifying drugs are effective. In this study, patients with higher age have less weight reduction and more HbA<sub>1c</sub> reduction and patients with long duration type 2 diabetes have a less weight reduction. Contrary to this study, Crandall and colleagues<sup>21</sup> found that the weight loss increased with increasing age. However, in their study, the main focus was on lifestyle change through increased exercise instead of nutritional change.<sup>21</sup> We thought that the lowest weight reduction in older individuals in our study was due to the fact that they had less weight initially than would be expected and nutritional counseling was less restrictive.

Nagrebetsky and colleagues found that glycaemic control was positively associated with advanced age,<sup>36</sup> like our study did. They found that relationships between older age and better glycaemic control are not explained by better medication adherence, but may partly relate to lower body mass index.<sup>36</sup> We did not study the influence of initial weight on glycaemic control.

## Comparison with other studies

Nutritional intervention has repeatedly been shown to have the potential to improve glycaemic control and reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes,<sup>12-19</sup> but no definitive data show its potential in improving all anthropometric measurements and the differences of the improvement according to the age and duration of diabetes mellitus. Like other studies, this could demonstrate a significant reduction in waist circumference,<sup>12-14,36</sup> waist-to-hip ratio<sup>15</sup> and biceps and triceps skinfold thickness<sup>37</sup> in the experimental group. About the glycaemic control, this study demonstrated a significant reduction in HbA<sub>1c</sub> in the experimental group and statistically significant differences between groups. These data are supported by other studies,<sup>12-19,34</sup> some of which also showed a reduction of blood glucose.<sup>14-19</sup> Like this, ICAN study<sup>12</sup> and LOADD study<sup>13</sup> showed no improvement between the groups in relation to lipid profile and blood pressure values. Nevertheless, the Look AHEAD study<sup>14</sup> showed benefits from a lifestyle intervention among overweight and obese patients with type 2 diabetes in all aspects. However these studies have some differences between them and no studies to date have approached the clinical question considered here. Until now, no studies have demonstrated the extent to which lifestyle interventions has the potential to improve the anthropometric measures of adiposity in patients with uncontrolled diabetes and which patients groups benefit most from these interventions.

## Strengths and limitations of study

The high retention rate throughout the study is a major strength, as is the fact that the dietary intervention was based on internationally accepted guidelines, those of the Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the

**Table 2.** End points at baseline and three months and differences within and between experimental and control groups. Values are means ± standard deviations unless stated otherwise

Measures	Experimental Group (n = 30)			Difference	Control Group (n = 15)			Difference between Groups	
	Baseline	3 Months	p-value		Baseline	3 Months	p-value		
Weight (kg)	82.69 ± 11.71	81.48 ± 10.78	0.010#	1.213 ± 2.399	78.19 ± 13.86	76.73 ± 13.36	0.011#	1.460 ± 2.002	0.698+
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	32.08 ± 4.27	31.66 ± 4.07	0.012#	0.416 ± 0.942	31.66 ± 4.07	30.69 ± 3.99	0.014#	0.574 ± 0.792	0.580#
Waist circumference (cm)	108.92 ± 10.92	107.67 ± 10.39	0.003#	1.247 ± 2.085	105.89 ± 10.99	106.07 ± 11.35	0.643+	-0.180 ± 1.473	0.003#
Hip circumference (cm)	111.93 ± 11.37	110.30 ± 11.47	0.003#	1.630 ± 2.718	110.85 ± 8.71	110.77 ± 8.55	0.907#	0.080 ± 2.218	0.014#
Arm circumference (cm)	33.29 ± 3.71	32.71 ± 3.81	0.001#	0.583 ± 0.813	33.57 ± 3.37	33.75 ± 2.93	0.480+	-0.187 ± 0.997	0.011#
Thigh circumference (cm)	54.71 ± 5.46	53.56 ± 5.51	0.001#	1.150 ± 1.716	52.85 ± 4.56	53.07 ± 4.36	0.096#	-0.220 ± 0.700	0.000#
Bicipital skinfold thickness (mm)	17.96 ± 7.77	18.67 ± 8.36	0.014#	1.400 ± 2.939	16.56 ± 7.18	19.28 ± 8.37	0.262+	-0.613 ± 2.030	0.011#
Tricipital skinfold thickness (mm)	20.75 ± 8.52	19.94 ± 8.33	0.029#	0.806 ± 1.922	24.69 ± 10.37	25.75 ± 11.11	0.235+	-0.613 ± 2.030	0.000#
Subscapular skinfold thickness (mm)	29.25 ± 8.20	28.00 ± 7.94	0.000#	1.243 ± 1.583	29.89 ± 6.54	30.75 ± 7.03	0.292+	-1.053 ± 3.288	0.002#
Suprailiac skinfold thickness (mm)	20.73 ± 7.56	19.21 ± 7.08	0.002#	1.527 ± 2.499	24.27 ± 8.22	24.20 ± 7.50	0.930+	-0.853 ± 3.018	0.073+
Crural skinfold thickness (mm)	23.57 ± 12.11	22.55 ± 11.95	0.024#	1.027 ± 2.366	28.13 ± 11.54	28.40 ± 10.94	0.526+	0.067 ± 2.886	0.043#
Waist-to-hip ratio	0.98 ± 0.06	0.95 ± 0.06	0.302+	-0.004 ± 0.020	0.98 ± 0.06	0.96 ± 0.06	0.602+	-0.267 ± 1.589	0.748+
Waist-to-height ratio	0.68 ± 0.08	0.67 ± 0.07	0.007#	0.007 ± 0.014	0.67 ± 0.06	0.67 ± 0.06	0.643+	-0.002 ± 0.015	0.004#
Waist-to-thigh	2.00 ± 0.200	2.02 ± 0.202	0.127+	-0.021 ± 0.074	2.01 ± 0.199	2.00 ± 0.203	0.347+	-0.001 ± 0.009	0.075#
Arm muscle circumference (cm)	26.77 ± 3.24	26.44 ± 3.34	0.087+	0.330 ± 1.021	25.81 ± 2.55	25.66 ± 2.10	0.506#	0.006 ± 0.023	0.590#
Body density (g/mL)	1.02 ± 0.02	1.03 ± 0.02	0.000#	-0.002 ± 0.002	1.02 ± 0.01	1.02 ± 0.01	0.129+	0.144 ± 1.196	0.000#
Body fat percentage (%)	33.90 ± 7.66	33.00 ± 7.91	0.000#	0.901 ± 0.884	36.73 ± 4.62	37.14 ± 4.48	0.130+	0.001 ± 0.002	0.000#
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.73 ± 0.92	8.11 ± 1.14	0.001#	0.627 ± 0.946	8.56 ± 1.26	8.49 ± 1.28	0.401#	-0.408 ± 0.982	0.037#
Blood glucose (mg/dL)	188.47 ± 72.94	159.10 ± 56.53	0.070+	29.367 ± 85.565	174.53 ± 75.28	183.87 ± 70.16	0.489#	0.067 ± 0.362	0.136#
Triglycerides (mg/dL)	134.93 ± 51.76	130.37 ± 44.76	0.590+	4.567 ± 45.943	162.40 ± 102.81	134.20 ± 49.58	0.122#	-9.333 ± 69.264	0.400+
Total cholesterol (mg/dL)	174.83 ± 42.27	168.80 ± 33.39	0.297+	6.033 ± 31.107	183.40 ± 29.13	177.43 ± 36.38	0.193+	28.200 ± 65.144	0.993#
HDL cholesterol (mg/dL)	46.97 ± 13.10	50.50 ± 15.04	0.064+	-3.533 ± 10.044	46.53 ± 12.65	48.13 ± 11.11	0.249#	5.969 ± 16.910	0.825+
LDL cholesterol	100.88 ± 36.11	92.23 ± 29.78	0.066+	8.653 ± 24.815	104.39 ± 31.13	102.46 ± 33.59	0.565+	-1.600 ± 5.124	0.235#
Systolic blood pressure (mmHg)	150.83 ± 22.82	150.77 ± 18.84	0.982+	0.067 ± 16.171	149.53 ± 23.81	151.27 ± 21.65	0.679+	1.929 ± 12.671	0.725#
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.80 ± 12.14	72.77 ± 11.56	0.199+	3.033 ± 12.642	71.53 ± 7.78	74.93 ± 7.67	0.183#	-3.400 ± 8.659	0.084#

HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; # Wilcoxon test; + U Mann Whitney test; + t-test (paired samples); # t-test (independent samples); \* p-value < 0.05.

**Table 3.** Nutritional intakes at baseline and three months in experimental group.

Nutritional Intakes	Experimental Group (n = 30)			
	Baseline	3 Months	95% IC	p-value
Protein (% TE)	18.62 ± 2.75	17.13 ± 2.07	0.197 to 2.791	0.026 <sup>†*</sup>
Lipids (% TE)	29.71 ± 5.19	29.81 ± 4.34	-1.985 to 1.774	0.910 <sup>‡</sup>
Carbohydrates (% TE)	48.81 ± 8.66	52.14 ± 5.28	-6.464 to -0.191	0.038 <sup>†*</sup>
Energy (Kcal)	1539.72 ± 220.31	1481.58 ± 184.72	-2.497 to 118.764	0.060 <sup>‡</sup>

TE = total energy; <sup>†</sup>t-test (paired samples); \* p-value < 0.05.

**Table 4.** Nutritional intakes according to the recommendations of the easd in experimental group.

Nutritional Intakes	Experimental group (n = 30)		
	Baseline	3 Months	p-value
Protein (10 - 20% TE)	17 (56.7)	29 (96.7)	0.001 <sup>†*</sup>
Lipids (< 35% TE)	27 (90.0)	28 (93.3)	0.500 <sup>†</sup>
Carbohydrates (45 - 60% TE)	20 (66.7)	25 (83.3)	0.063 <sup>†</sup>

Values are presented as numbers and (percentages); TE = total energy; \* p-value < 0.05; <sup>†</sup> McNemar test.

Study of Diabetes.<sup>26</sup> The non-prescriptive dietary approach, consideration of participants background and socioeconomic circumstances may have contributed to the high retention rate. We also proved that there was homogeneity between the groups regarding demographic and baseline clinical characteristics, which contributes to minimize the confounding factors. Randomisation helped to reduce the selection bias, as well as the willingness to participate and the fact that participants were volunteers not prejudices the results.<sup>23</sup> The bias of intervention and measurement were present but were minimized by the fact that outcome measures were obtained in a standardised manner in both groups and by the same observer, who was blinded to the study. One way to overcome this would be to get an estimate of body fat via DXA.

This study also had more limitations, such as the sample size. We are aware that a fundamental step in this kind of research is the sample size. Let us note however that in this case we are restricted to consider a dimension of 49 patients, which corresponds to the entire population who meet the inclusion criteria.

### Implications

Although there is no optimal nutritional approach to the treatment of type 2 diabetes or obesity and many dietary patterns can be adopted as treatment for type 2 diabetes. The Diabetes and Nutrition Study Group guidelines are less prescriptive and emphasize that appropriate intakes of total energy and a dietary pattern in which fruits, vegetables, wholegrain cereals and low fat protein sources predominate are more important than the precise proportions of total energy provided by the major macronutrients. This clinical trial showed that participants adhered to these nutritional recommendations. The results seen in this trial should encourage patients to modify their eating habits. It is necessary that any nutritional intervention is supported with the involvement of family and the environment.

### Conclusions

We conclude that the intensification of a clinical follow-up and a short-term nutritional intervention have led to improvement of anthropometric and glycaemic control in patients with type 2 diabetes and overweight/obesity whose glycaemic control was considered unsatisfactory.

This study was designed so that it can be applied in clinical practice. A monthly monitoring seems to be easily workable in ambulatory practice and would allow better control of these patients if was extended in time and not just a short-term intervention. However, studies would be needed to see if there is maintenance of this improvement over time and studies to measure cost-effectiveness of implementation of this strategy in clinical practice.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the anonymous referees for their insightful comments which have significantly improved this study.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

### Agradecimentos

Os autores agradecem aos revisores anónimos pelos seus comentários perspicazes que melhoraram significativamente este estudo.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## References

- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus 2011. *Diabetes Care*. 2011;34 (Suppl 1):S62-9.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2011;34 (Suppl 1):S11-61.
- Schulze MB, Heidemann C, Schienkiewitz A, Bergmann MM, Hoffmann K, Boeing H. Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study. *Diabetes Care*. 2006;29:1921-3.
- Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;77:1192-7.
- Li C, Ford ES, Zhao G, Kahn HS, Mokdad AH. Waist-to-thigh ratio and diabetes among US adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 89:79-87.
- Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28:2780-6.
- Nield L, Moore HJ, Hooper L, Cruickshank JK, Vyas A, Whittaker V, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD004097.
- Sratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481-6.
- Coppell KJ, Kataoka M, Williams SM, Chisholm AW, Vorgers SM, Mann JI. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimised drug treatment – Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c3337.
- Wolf AM, Conaway MR, Crowther JQ, Hazen KY, L Nadler J, Oneida B, et al. Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) Study. Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes. Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes Care*. 2004; 27:1570-6.
- Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2007;30:1374-83.
- Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc*. 1995;95:1009-17.
- Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care*. 2003;26:24-9.
- Lemon CC, Lacey K, Lohse B, Hubacher DO, Klawitter B, Palta M. Outcomes monitoring of health, behavior, and quality of life after nutrition intervention in adults with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1805-15.
- Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med*. 2002;34:252-9.
- Gaetke LM, Stuart MA, Trusczyńska H. A single nutrition counseling with a registered dietitian improves short-term clinical outcomes for rural Kentucky patients with chronic diseases. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:109-12.
- Klipstein-Grobusch K, Georg T, Boeing H. Interviewer variability in anthropometric measurements and estimates of body composition. *Int J Epidemiol*. 1997;26 (Suppl 1):S174-80.
- Diabetes Prevention Program Research Group, Crandall J, Schade D, Ma Y, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, et al. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1075-81.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000.
- Peat J. Health Science Research: A handbook of quantitative methods. Canberra: Allen&Unwin; 2002.
- Thompson FE, Subar AF. Chapter 1. Dietary assessment methodology. In: Coulston AM, Rock CL, Monsen ER, editors. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. San Diego: Academic Press; 2001. p. 3-39.
- FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation: World Health Organization Technical Report Series. Geneva: FAO/WHO/UNU; 1985.
- Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, et al. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:373-94.
- Martins I. Tabela da composição de alimentos: Lisboa. Centro de Segurança Alimentar e Nutrição, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2007.
- World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva: WHO; 1995.
- Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974;32:77-97.
- Scherf J, Franklin BA, Lucas CP, Stevenson D, Rubenfire M. Validity of skinfold thickness measures of formerly obese adults. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:128-35.
- Siri W E. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys*. 1956;4:239-80.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano-Cardoso S. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010;27:879-81.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Brown TJ, Schmid CH, et al. Long-term non-pharmacologic weight loss interventions for adults with type 2 diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 20015;2:CD004095.
- Peat J. Health Science Research: A handbook of quantitative methods. Sydney: National Library of Australia; 2001.
- Nagrebetsky A, Griffin S, Kinmonth AL, Sutton S, Craven A, Farmer A. Predictors of suboptimal glycaemic control in type 2 diabetes patients: The role of medication adherence and body mass index in the relationship between glycaemia and age. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96:119-28.
- Pimentel GD, Arimura ST, de Moura BM, Silva ME, de Sousa MV. Short-term nutritional counseling reduces body mass index, waist circumference, triceps skinfold and triglycerides in women with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:13.



Artigo Original

## Factores Associados à Falência da Antibioterapia Oral em Doentes com Pé Diabético Infectado: Estudo de Caso-Controlo



Henrique Vara Luiz<sup>a</sup>, André Couto Carvalho<sup>b,c</sup>, Cláudia Freitas<sup>b,c</sup>, Cláudia Amaral<sup>b,c</sup>, Helena Neto<sup>b,c</sup>, Rosa Guimarães<sup>b,c</sup>, Sara Pinto<sup>b,c</sup>, José Muras<sup>c</sup>, Isabel Gonçalves<sup>c</sup>, Joana Martins<sup>c</sup>, Rui Carvalho<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup> Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético "Dra. Beatriz Serra", Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 10 de dezembro de 2015

Aceite a 10 de junho de 2016

Online a 30 de dezembro de 2017

*Palavras-chave:*

Administração Oral

Antibacterianos

Complicações da Diabetes/tratamento

Falência Terapêutica

Infecções

Infecções Bacterianas/tratamento

Pé Diabético/tratamento

Resultado do Tratamento

### R E S U M O

**Introdução:** O conhecimento dos factores associados à falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado permite definir aqueles que beneficiam do início de terapêutica oral versus endovenosa.

O objectivo foi estudar a eficácia da antibioterapia oral na resolução da infecção em doentes com pé diabético e identificar os factores preditivos de falência terapêutica nessa população.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de caso-controlo em indivíduos diabéticos com úlcera do pé infectada, medicados em ambulatório com antibiótico oral.

**Resultados:** Incluídos 135 doentes, observando-se eficácia da antibioterapia oral em 95 casos (70,4%) e falência nos restantes 40 (29,6%). Na análise multivariada, esta falência foi associada à presença de pé neuroisquémico [OR 15,2 (95% CI 4,6–50,2),  $p < 0,001$ ], ao sexo masculino [OR 6,7 (95% CI 2,1–21,2),  $p = 0,001$ ] e à evidência de infecção moderada [OR 4,8 (95% CI 1,7–13,4),  $p = 0,003$ ]. No grupo de doentes com infecção ligeira ( $n = 53$ ), ocorreu resolução da infecção com antibioterapia oral na maioria dos casos (84,9%), mesmo na presença de doença arterial periférica (71,4%). Relativamente aos doentes com infecção moderada ( $n = 82$ ), identificou-se falência da terapêutica oral em 57,1% daqueles com pé neuroisquémico, 50,0% dos indivíduos do sexo masculino e 71,4% daqueles apresentando ambas as características. Nos doentes com osteomielite, obteve-se eficácia terapêutica em 72,7%, sendo a falência superior em caso de pé neuroisquémico versus pé neuropático (45,5% vs 9,1%;  $p = 0,016$ ).

**Conclusões:** A antibioterapia oral foi eficaz em mais de 2/3 da população estudada. A presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada foram identificados como factores preditivos independentes de falência da terapêutica oral, em doentes com pé diabético infectado. Os dados sugerem que a via de administração oral é a preferencial na infecção ligeira. Deve ponderar-se o início de antibioterapia endovenosa em determinados subgrupos de doentes com infecção moderada, nomeadamente nos do sexo masculino e/ou que apresentem pé neuroisquémico.

\* Autor Correspondente.

Correio eletrónico: [rui.morais.carvalho@gmail.com](mailto:rui.morais.carvalho@gmail.com) (Rui Carvalho)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 Porto

Portugal

## Factors Associated with Oral Antibiotic Treatment Failure in Patients with Diabetic Foot Infections: Case-Control Study

### Keywords:

Anti-Bacterial Agents  
Administration, Oral  
Bacterial Infections/therapy  
Diabetes Complications/therapy  
Diabetic Foot/therapy  
Treatment Failure  
Treatment Outcome

### A B S T R A C T

**Introduction:** Identifying factors associated with oral antibiotic treatment failure in patients with diabetic foot infections is important to decide which individuals should be treated with oral versus intravenous antibiotics.

Our objective was to access the effectiveness of oral antibiotics in resolving infection in patients with diabetic foot and to identify predictors of treatment failure in that population.

**Methods:** Retrospective case-control study in patients with diabetic foot ulcers and signs of infection treated as outpatients with oral antibiotics.

**Results:** We included 135 patients. Oral antibiotics were effective in 95 cases (70.4%) and treatment failure occurred in the remaining 40 (29.6%). In the multivariate analysis, treatment failure was associated with the presence of neuroischaemic foot [OR 15.2 (95% CI 4.6–50.2),  $p < 0.001$ ], male gender [OR 6.7 (95% CI 2.1–21.2),  $p = 0.001$ ] and moderate infections [OR 4.8 (95% CI 1.7–13.4),  $p = 0.003$ ]. In patients with mild infections ( $n = 53$ ), oral antibiotics were usually effective (84.9%), even in the presence of peripheral arterial disease (71.4%). Regarding patients with moderate infections ( $n = 82$ ), oral antibiotic treatment failure was identified in 57.1% of those presenting with neuroischaemic foot, 50.0% of males and 71.4% of those expressing both characteristics. In those with osteomyelitis, oral antibiotics were effective in 72.7% of cases, and treatment failure was higher in the presence of neuroischaemic foot versus neuropathic foot (45.5% vs 9.1%;  $p = 0.016$ ).

**Conclusions:** Oral antibiotics were effective in more than 2/3 of the population. The presence of neuroischaemic foot, male gender and the evidence of moderate infections were identified as independent predictors of oral antibiotic treatment failure in patients with diabetic foot infections. This study suggests that oral therapy is indicated in individuals with mild infections. Intravenous antibiotics may be considered as initial therapy in some subgroups of patients with moderate infections, namely in males and/or in those presenting with neuroischaemic foot.

### Introdução

O pé diabético é uma das complicações mais graves da diabetes *mellitus* (DM), apresentando-se como o principal motivo de internamentos hospitalares prolongados relacionados com a DM.<sup>1-3</sup> O aparecimento de úlceras crónicas nos pés predispõe à infecção que poderá culminar em amputação *major* ou morte.

Doentes com pé diabético infectado devem ser tratados de forma rápida e agressiva, com recurso a antibioterapia, desbridamento, penso apropriado, alívio da pressão, controlo adequado da glicemia e dos restantes factores de risco cardiovasculares e, por vezes, com realização de revascularização ou amputação do membro inferior (*minor* ou *major*).<sup>1</sup> O tratamento deve ser idealmente realizado por uma equipa multidisciplinar, constituída por médicos (endocrinologista ou internista, cirurgião geral, cirurgião vascular, ortopedista, fisiatra e dermatologista), equipa de enfermagem, podologistas e técnicos de ortóteses.<sup>1,2,4</sup> Estes aspectos, em conjunto, contribuem para o controlo da infecção do pé em indivíduos diabéticos, bem como para a prevenção de eventos adversos graves como, por exemplo, a amputação *major* dos membros inferiores.<sup>1</sup>

A antibioterapia é essencial no plano terapêutico destes doentes, sendo muitas vezes iniciada de forma empírica. A via de administração destes fármacos depende principalmente da gravidade da infecção. Nos casos de infecção ligeira as formulações orais são geralmente recomendadas, enquanto que os doentes com infecção grave devem ser inicialmente internados para realização de terapêutica endovenosa. No entanto, a via de administração em doentes com infecção moderada não é consensual e a decisão entre o início de antibioterapia oral ou endovenosa deverá ser sempre ponderada por uma equipa experiente.<sup>2</sup>

A antibioterapia em doentes diabéticos, com infecção ligeira ou moderada do pé, é geralmente administrada por via oral, em associação com a optimização dos cuidados locais, sendo muitas

vezes suficiente para evitar internamentos desnecessários. Contudo, a prática clínica demonstra que as formulações orais nem sempre são eficazes na resolução da infecção. O conhecimento dos factores associados à falência da antibioterapia administrada por via oral revela-se de extrema importância, permitindo seleccionar os doentes que irão beneficiar da terapêutica por esta via de administração *versus* aqueles que justificam o internamento imediato para início de esquemas com antibióticos parentéricos. No entanto, a literatura actual analisou sobretudo doentes submetidos a antibioterapia endovenosa. Até à data, nenhum estudo se focou exclusivamente nos factores associados à eficácia/falência da terapêutica oral.

Assim, o presente artigo tem como objectivos: 1) estudar a eficácia da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado e 2) identificar os preditores de falência da antibioterapia oral nessa população.

### Métodos

Estudo de caso-controlo, baseado na análise retrospectiva dos processos clínicos dos indivíduos diabéticos com úlcera do pé infectada, que tiveram a primeira consulta de Pé Diabético no Hospital de Santo António (Centro Hospitalar do Porto) durante o ano de 2013. Foram excluídos aqueles em que se decidiu interinar para início de antibiótico endovenoso nas primeiras 48 horas após o diagnóstico da infecção. Foram incluídos todos os doentes medicados com antibioterapia oral e que mantiveram seguimento em ambulatório, sendo reavaliados periodicamente (em intervalos não superiores a 3 semanas) na Consulta Externa de Pé Diabético do referido hospital.

Definiu-se infecção do pé com base nos critérios da Infectious Diseases Society of America (IDSA),<sup>2</sup> ou seja, pela presença de duas ou mais das seguintes características: sinais inflamatórios

(eritema, edema, dor e calor) ou presença de pus. A gravidade da infecção foi estabelecida com base na classificação *perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection and sensation* (PEDIS)<sup>5</sup> e IDSA<sup>2</sup>: grau 1 (sem infecção); grau 2 (ligeira) se sinais de infecção localizada à pele ou tecido celular subcutâneo e com eritema  $\leq 2$  cm, sem sinais sistêmicos; grau 3 (moderada) em caso de infecção com atingimento mais profundo ou eritema  $> 2$  cm, sem sinais sistêmicos; grau 4 (grave) em doentes com 2 ou mais sinais sistêmicos, tais como temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ , frequência cardíaca  $> 90$  batimentos/minuto, frequência respiratória  $> 20$  ciclos/minuto ou  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg e contagem de leucócitos  $> 12000/\mu\text{L}$  ou  $< 4000/\mu\text{L}$  ou  $\geq 10\%$  de leucócitos imaturos.

O pé foi classificado como neuropático em caso de se identificar ausência de sensibilidade protectora nos pés, utilizando o teste com o monofilamento de 10 g de Semmes-Weinstein. Considerou-se pé neuroisquémico se, para além de neuropatia, se identificou doença arterial periférica, definida pela ausência de pulsos pediosos ou tibiais posteriores e/ou presença de fluxos monofásicos distais por estudo de Doppler arterial (com ou sem índice de pressão tornozelo/braço  $< 0,9$  e/ou estudo angiográfico do membro inferior a documentar oclusões ou lesões de estenose arterial significativas).

Osteomielite foi definida clinicamente através da presença de exposição óssea e/ou possibilidade de introdução de sonda até ao osso (*probe-to-bone*), com confirmação através de resultados imagiológicos compatíveis (radiografia seriada ou ressonância magnética).

Estabeleceu-se como *outcome* primário a falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado. A terapêutica foi classificada como “eficaz” quando os seguintes três requisitos foram cumpridos: 1) resolução completa dos sinais inflamatórios do pé 15 dias após o início do último esquema de antibioterapia oral instituído (resolução da infecção); 2) sem recidiva nos 15 dias seguintes nos doentes com infecções ligeiras e moderadas sem osteomielite, ou em 6 meses nos casos de osteomielite e 3) sem necessidade de internamento para antibioterapia endovenosa durante esse período. O limite de 6 meses serviu de tempo máximo permitido para considerar a antibioterapia como eficaz de forma a excluir todos os casos de recidiva tardia de osteomielite. Assim, considerou-se “falência terapêutica” em caso de manutenção/agravamento dos sinais inflamatórios do pé apesar da antibioterapia oral, ou recidiva da infecção nos intervalos de tempo mencionados e/ou motivando o internamento hospitalar para início de antibiótico endovenoso (com ou sem necessidade de amputação e/ou revascularização).

As variáveis estudadas como eventuais factores preditivos foram: sexo, idade, escolaridade, tipo e tempo de evolução de DM, hemoglobina glicada (HbA1c), evidência de nefropatia e retinopatia diabéticas, presença de doença arterial periférica associada à neuropatia (pé neuroisquémico), antecedentes de amputação, local e gravidade da infecção, presença de osteomielite, número e tipo de agentes infecciosos identificados e tipo de antibioterapia empírica oral prescrita.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas pela média e desvio padrão e aquelas com ausência de distribuição normal foram definidas pela mediana e percentis. O estudo dos factores preditivos foi efectuado inicialmente pelo teste de Fisher (análise univariada). As variáveis com valor  $p \leq 0,1$  foram seleccionadas e estudadas por regressão logística em modelo *forward stepwise* (análise multivariada), com o objectivo de esclarecer quais os factores que contribuem mais significa-

tivamente para o modelo. Considerou-se um nível de significância de 5% ( $p = 0,05$ ). A análise estatística foi efectuada em IBM SPSS Statistics for Windows, versão 21,0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## Resultados

Foram incluídos 135 doentes com pé diabético e úlcera infectada, medicados em ambulatório com antibiótico oral. As suas principais características estão representadas na Tabela 1. Destaca-se o predomínio do sexo masculino (67,4%) e a idade média de  $64,0 \pm 13,5$  anos. A maioria dos casos apresentava DM tipo 2 (91,5%), sendo a HbA1c média de  $8,5 \pm 2,1\%$ . Cinquenta e oito doentes (43,0%) tinham pé diabético neuropático e 77 (57,0%) neuroisquémico. Os dedos foram o local mais frequente de infecção (66,4%), seguindo-se o metatarso (14,2%), retro-pé (8,2%), região interdigital (6,0%) e médio-pé (5,2%). Foi identificada infecção de gravidade ligeira em 53 casos (39,3%) e moderada em 82 casos (60,7%). Cerca de um terço dos doentes (32,6%) apresentava sinais sugestivos de osteomielite. Material para exame microbiológico foi obtido em 31 casos, por biopsia ou curetagem do tecido profundo da lesão, ou ainda através de aspirados profundos, sendo a infecção considerada polimicrobiana em 54,8%. O *Staphylococcus aureus* foi o agente infeccioso mais prevalente com 12 casos (38,7%), destacando-se quatro casos (12,9%) de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM). Os restantes grupos de agentes microbianos identificados foram: outros Gram positivos (54,8%), *Enterobacteriaceae* (45,2%) e outros Gram negativos (19,4%). O esquema de antibiótico empírico oral prescrito com maior frequência foi amoxicilina com ácido clavulânico (66,7% da população, correspondendo a 79,2% das infecções ligeiras e a 56,1% das infecções moderadas), seguindo-se a associação de quinolona (levofloxacina ou ciprofloxacina) e clindamicina (22,0% da população, correspondendo a 7,5% das infecções ligeiras e a 30,5% das infecções moderadas). Em 39 doentes (28,9%) o esquema de antibiótico inicial foi substituído de forma individualizada por outro também administrado por via oral (mais frequentemente a associação de levofloxacina e clindamicina), de acordo com o resultado do exame microbiológico e teste de sensibilidade aos antibióticos ou devido à ausência de resolução da infecção com a antibioterapia empírica prévia. A mediana da duração total de tratamento com antibiótico oral na população estudada foi de 28 dias (mínimo sete e máximo 105 dias). Relativamente aos casos de osteomielite, a mediana do tempo total de terapêutica foi de 42 dias (P25 - 32,7 dias e P75 - 59,8 dias).

Observou-se eficácia da antibioterapia oral em 95 dos 135 doentes (70,4%). Nos restantes 40 casos (29,6%) constatou-se falência terapêutica, com necessidade de internamento para início de antibiótico endovenoso. Desses 40 doentes, 23 (57,5%) foram submetidos a amputação (transfemorais em dois casos, transmetatarsiana em outros dois casos e digital em 19 casos) e 23 (57,5%) foram sujeitos a revascularização do membro inferior (13 casos unicamente submetidos a angioplastia transluminal e 10 casos com realização de pontagem distal). A revascularização precedeu a amputação em 13 doentes e foi efectuada de forma isolada em 10 casos. Sete dos doentes internados para antibioterapia parentérica (17,5%) não necessitaram da realização de qualquer destes procedimentos cirúrgicos.

Na análise univariada, a falência da antibioterapia oral foi superior nos doentes com pé neuroisquémico em comparação com os que apresentavam pé neuropático (46,8% vs 6,9%;  $p < 0,001$ ),

**Tabela 1.** Características dos doentes com pé diabético infectado, medicados em ambulatório com antibiótico oral (n = 135). Para as variáveis com n < 135, foi colocado o respectivo n.

Características	Doentes, n (%)	Local de infecção (n = 134)	
<b>Sexo</b>		Dedos	89 (66,4)
Masculino	91 (67,4)	Interdigital	8 (6,0)
Feminino	44 (32,6)	Metatarsos	19 (14,2)
<b>Idade</b>		Médio-pé	7 (5,2)
< 65 anos	68 (50,4)	Retro-pé	11 (8,2)
≥ 65 anos	67 (49,6)	<b>Face do pé infectada (n = 124)</b>	
Média ± DP (anos)	64,0 ± 13,5	Dorso	89 (71,8)
<b>Escolaridade (n = 125)</b>		Planta	35 (28,2)
< 4º ano	86 (68,8)	<b>Gravidade da infecção</b>	
≥ 4º ano	39 (31,2)	Ligeira	53 (39,3)
<b>Tipo de DM (n = 117)</b>		Moderada	82 (60,7)
Tipo 1	10 (8,5)	<b>Osteomielite</b>	
Tipo 2	107 (91,5)	Sim	44 (32,6)
<b>Tempo de evolução de DM</b>		Não	91 (67,4)
< 20 anos	72 (53,3)	<b>Realizada colheita para exame microbiológico</b>	
≥ 20 anos	63 (46,7)	Sim	31 (23,0)
Mediana (P25-P75) (anos)	17 (10-25)	Não	104 (77,0)
<b>Esquema terapêutico (n = 130)</b>		<b>Nº de agentes infecciosos por amostra (n = 31)</b>	
ADO	60 (46,2)	Monomicrobiana	14 (45,2)
Insulina basal ± ADO	42 (32,3)	Polimicrobiana	17 (54,8)
Insulina pré-mistura ± ADO	11 (8,5)	<b>Tipo de agentes infecciosos (n = 31)</b>	
Insulina basal + bolus prandiais ± ADO	17 (13,1)	<i>Staphylococcus aureus</i>	12 (38,7)
<b>HbA1c (n = 110)</b>		SARM	4 (12,9)
≤ 8%	48 (43,6)	Outros Gram positivos <sup>1</sup>	17 (54,8)
> 8%	62 (56,4)	<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>2</sup>	14 (45,2)
Média ± DP (%)	8,5 ± 2,1	Outros Gram negativos <sup>3</sup>	6 (19,4)
<b>Complicações de órgão-alvo identificadas</b>		<b>Antibiótico empírico oral (n = 132)</b>	
Retinopatia (n = 130)	71 (54,6)	Amoxicilina/ácido clavulânico	88 (66,7)
Nefropatia (n = 128)	41 (32,0)	Quinolona + clindamicina	29 (22,0)
Cardiopatia isquêmica (n = 134)	21 (15,7)	Outro (isolado ou combinação)	15 (11,4)
Doença cerebrovascular (n = 134)	23 (17,2)	<b>Alteração do antibiótico empírico oral</b>	
<b>Tipo de pé diabético</b>		Sim	39 (28,9)
Neuropático	58 (43,0)	Não	96 (71,1)
Neuroisquémico	77 (57,0)	<b>Duração total do esquema antibiótico oral</b>	
<b>Antecedentes de amputação (n = 132)</b>		Mediana (P25-P75) (dias)	28 (15-42)
Sim	22 (16,7)		
Não	110 (83,3)		

A Tabela 1 continua na coluna ao lado.

nos doentes do sexo masculino do que naqueles do sexo feminino (38,5% vs 11,4%;  $p = 0,001$ ) e em caso de infecção com gravidade moderada comparativamente a ligeira (39,0% vs 15,1%;  $p = 0,004$ ). Não foram observadas associações significativas com as restantes variáveis (Tabela 2). Na análise multivariada, o factor mais associado com a falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado foi a presença de pé neuroisquémico [OR 15,2 (95% CI 4,6–50,2),  $p < 0,001$ ], seguindo-se o sexo masculino [OR 6,7 (95% CI 2,1–21,2),  $p = 0,001$ ] e, por último,

a evidência de infecção com gravidade moderada [OR 4,8 (95% CI 1,7–13,4),  $p = 0,003$ ]. Nenhuma outra variável foi significativa quando essas três estavam incluídas no modelo (Tabela 3).

Quando estudados apenas os 53 doentes com infecção ligeira do pé, observou-se eficácia da antibioterapia oral em 45 casos (84,9%) e falência terapêutica motivando o internamento posterior para antibioterapia endovenosa em oito casos (15,1%). Esses oito doentes foram todos submetidos a revascularização, dos quais três (37,5%) tiveram necessidade de amputação *minor*.

ADO: antidiabéticos orais; DM: diabetes mellitus; DP: desvio padrão; HbA1c: hemoglobina glicada; P25: percentil 25; P75: percentil 75; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

<sup>1</sup> Outros Gram positivos: *Staphylococcus* coagulase negativos, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus* spp.

<sup>2</sup> *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia liquefaciens* e *Enterobacter cloacae*.

<sup>3</sup> Outros Gram negativos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes faecalis*, *Acinetobacter haemolyticus* e *Prevotella bivia*.



Não se observou falência da antibioterapia oral em nenhum dos doentes com pé neuropático ( $n = 25$ ), enquanto que a falência naqueles com pé neuroisquémico ( $n = 28$ ) foi de 28,6% ( $p = 0,005$ ). O estudo das outras variáveis não proporcionou resultados significativos no grupo de doentes com infecção ligeira.

Relativamente aos 82 doentes com infecção moderada do pé, constatou-se eficácia da antibioterapia oral em 50 (61,0%). Nos restantes 32 doentes (39,0%) ocorreu falência terapêutica condicionando o internamento para início de antibioterapia endovenosa, dos quais 20 (62,5%) foram amputados (correspondendo a duas amputações *major* e 18 *minor*). Quinze indivíduos (46,9%) foram submetidos a revascularização (isolada em cinco casos e precedendo amputação em 10 casos) e sete (21,9%) não necessitaram da realização de qualquer destes procedimentos. Na análise univariada, a falência da antibioterapia oral foi superior nos doentes com pé neuroisquémico ( $n = 49$ ) do que nos 33 que apresentavam pé neuropático (57,1% vs 12,1%;  $p < 0,001$ ), bem como nos doentes do sexo masculino ( $n = 56$ ) em comparação com os 26 do sexo feminino (50,0% vs 15,4%;  $p = 0,003$ ). De referir que os indivíduos em que se identificou a associação destas duas características desfavoráveis (sexo masculino e pé diabético neuroisquémico;  $n = 35$ ) apresentaram uma taxa de falência terapêutica de 71,4%. Não se obteve resultados significativos no estudo das restantes variáveis. Na análise multivariada, o factor mais associado à falência da antibioterapia oral, em doentes com infecção moderada do pé, foi a presença de pé neuroisquémico [OR 11,0 (95% CI 3,1–38,4),  $p < 0,001$ ], seguindo-se o sexo masculino [OR 6,6 (95% CI 1,8–23,9),  $p = 0,004$ ]. Nenhuma outra variável foi significativa quando estas duas estavam incluídas no modelo.

Analisando os 44 doentes com osteomielite, identificou-se eficácia da antibioterapia oral em 32 (72,7%) e falência terapêutica em 12 (27,3%), dos quais sete foram amputados (correspondendo a amputações *minor*) e cinco revascularizados (isolada em dois casos e precedendo amputação em três casos). A falência da antibioterapia oral foi superior nos doentes com pé neuroisquémico ( $n = 22$ ) do que nos 22 que apresentavam pé neuropático (45,5% vs 9,1%;  $p = 0,016$ ). Não se obteve resultados significativos na análise das restantes variáveis.

## Discussão

O presente estudo permitiu identificar a presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada como factores preditivos de falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado.

A abordagem dos doentes com pé diabético infectado é complexa, envolvendo a utilização de várias armas terapêuticas e a participação de uma equipa multidisciplinar, com o objectivo de curar a infecção e evitar complicações.<sup>1,2</sup> A antibioterapia sistémica está indicada em todos os doentes com úlcera do pé infectada, devendo ser iniciada empiricamente. No entanto, não deverá ser prescrita em indivíduos que apresentem

**Tabela 2.** Associação entre as características dos doentes com pé diabético infectado e a falência da antibioterapia oral (análise univariada).

Características	Análise univariada		
	Doentes n	Falência terapêutica n (%)	Valor p
<b>Global</b>	135	40 (29,6)	
<b>Sexo</b>			<b>0,001</b>
Masculino	91	35 (38,5)	
Feminino	44	5 (11,4)	
<b>Idade</b>			1,0
< 65 anos	68	20 (29,4)	
≥ 65 anos	67	20 (29,9)	
<b>Escolaridade</b>			1,0
< 4º ano	86	27 (31,4)	
≥ 4º ano	39	12 (30,8)	
<b>Tipo de DM</b>			0,16
Tipo 1	10	5 (50,0)	
Tipo 2	107	30 (28,0)	
<b>Tempo de evolução de DM</b>			0,71
< 20 anos	72	20 (27,8)	
≥ 20 anos	63	20 (31,7)	
<b>HbA1c</b>			0,30
≤ 8%	48	17 (35,4)	
> 8%	62	16 (25,8)	
<b>Nefropatia diabética</b>			0,30
Sim	41	15 (36,6)	
Não	87	23 (26,4)	
<b>Retinopatia diabética</b>			0,13
Sim	71	17 (23,9)	
Não	59	22 (37,3)	
<b>Tipo de pé diabético</b>			<b>&lt; 0,001</b>
Neuropático	58	4 (6,9)	
Neuroisquémico	77	36 (46,8)	
<b>Antecedentes de amputação</b>			1,0
Sim	22	6 (27,3)	
Não	110	33 (30,0)	
<b>Local de infecção</b>			0,10
Dedos/interdigital	97	33 (34,0)	
Outra	37	7 (18,9)	
<b>Face do pé infectada</b>			0,12
Dorso	89	28 (31,5)	
Planta	35	6 (17,1)	
<b>Gravidade da infecção</b>			<b>0,004</b>
Ligeira	53	8 (15,1)	
Moderada	82	32 (39,0)	
<b>Osteomielite</b>			0,84
Sim	44	12 (27,3)	
Não	91	28 (30,8)	

Nº de agentes infecciosos por amostra			0,72
Monomicrobiana	14	6 (42,9)	
Polimicrobiana	17	6 (35,3)	
<b>Staphylococcus aureus</b>			0,45
Sim	12	6 (50,0)	
Não	19	6 (31,6)	
<b>SARM</b>			0,27
Sim	4	3 (75,0)	
Não	27	9 (33,3)	
<b>Outros Gram positivos</b>			0,29
Sim	17	5 (29,4)	
Não	14	7 (50,0)	
<b>Enterobacteriaceae</b>			0,72
Sim	14	6 (42,9)	
Não	17	6 (35,3)	
<b>Outros Gram negativos</b>			0,65
Sim	6	3 (50,0)	
Não	25	9 (36,0)	
<b>Antibiótico empírico oral</b>			1,0
Amoxicilina/ácido clavulânico	88	26 (29,5)	
Quinolona + clindamicina	29	8 (27,6)	

DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicada; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

úlceras sem sinais de infecção.<sup>2,6</sup>

A escolha do antibiótico empírico baseia-se na gravidade da infecção e nos agentes etiológicos mais prováveis. As *guidelines* da IDSA de 2012 sugerem exemplos de esquemas antibióticos de acordo com estes factores.<sup>2</sup> Em caso de infecção ligeira em doentes que não foram submetidos a antibioterapia recente e que não apresentem outros factores de risco, a terapêutica empírica poderá apenas cobrir cocos aeróbios Gram positivos (ex: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina e *Streptococcus spp.*), sendo um dos esquemas possíveis a associação de amoxicilina e ácido clavulânico. Por outro lado, em doentes com infecção moderada ou grave, a antibioterapia empírica deverá ser de espectro alargado de forma a cobrir também Gram negativos e agentes anaeróbios, utilizando, por exemplo, a associação de quinolona e clindamicina orais ou vários esquemas endovenosos. No presente estudo, o esquema antibiótico mais frequentemente utilizado foi a associação de amoxicilina e ácido clavulânico, tendo-se reservado a terapêutica combinada com quinolona e clindamicina para muitos dos indivíduos com infecção moderada.

Na literatura actual, nenhum antibiótico utilizado isolada-

mente ou em combinação parece ser superior aos restantes no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles ou em caso de osteomielite, em doentes com pé diabético.<sup>7-10</sup> Além disso, as discrepâncias metodológicas entre os vários trabalhos tornam difícil a comparação dos diferentes esquemas terapêuticos utilizados.<sup>11</sup> A decisão de alterar a antibioterapia inicial depende do resultado do exame microbiológico e do teste de sensibilidade aos antibióticos, bem como da resposta clínica à terapêutica empírica.<sup>2</sup> Os dados deste estudo identificaram uma alteração do esquema antibiótico inicial em 28,9% dos casos, o que pressupõe uma desadequação terapêutica em mais de 1/4 da população estudada.

A via de administração da antibioterapia em doentes com pé diabético depende principalmente da gravidade da infecção. A maioria dos indivíduos com infecção ligeira e muitos daqueles com infecção moderada podem ser tratados em ambulatório com terapêutica oral. O internamento para início de antibioterapia endovenosa está recomendado em todos os doentes com infecção grave, bem como em alguns casos de infecção moderada,<sup>2</sup> não se conhecendo com rigor o tipo de doente que mais beneficia desta abordagem. A duração ideal da antibioterapia também não está estabelecida e depende igualmente da gravidade da infecção. A terapêutica é geralmente continuada até poucos dias após a resolução dos sinais inflamatórios.<sup>2,7,12</sup>

A abordagem da osteomielite deverá também ser individualizada e quer a antibioterapia (oral ou endovenosa) podem ser utilizadas como terapêutica primária, sendo igualmente eficazes.<sup>9,13</sup> Em caso de opção por terapêutica não-cirúrgica, a antibioterapia deve ser continuada por um período mínimo de seis semanas.

Os dados de uma revisão sistemática em doentes com pé diabético indicam que a eficácia da antibioterapia na resolução da infecção varia entre 48 e 90% nas infecções da pele e dos tecidos moles e entre 61 e 94% em caso de osteomielite. No entanto, a maioria dos estudos analisados na referida revisão utilizaram esquemas de antibioterapia exclusivamente endovenosos.<sup>7</sup> Um ensaio clínico randomizado comparando dois esquemas de antibioterapia oral (clindamicina e cefalexina), em doentes com pé diabético infectado sem risco de amputação (excluindo casos de osteomielite e presença de sinais sistémicos), identificou resolução da infecção (definida como resolução de todos os sinais e sintomas locais de infecção) em 91% do total de indivíduos incluídos, sem diferenças significativas na eficácia entre os dois grupos.<sup>14</sup> No nosso estudo a antibioterapia oral foi eficaz em 70,4% da população estudada, correspondendo a 84,9% dos indivíduos com infecção ligeira, 61% daqueles com infecção

**Tabela 3.** Associação entre as características dos doentes com pé diabético infectado e a falência da antibioterapia oral. Análise multivariada por regressão logística em modelo *forward stepwise*, utilizando as variáveis com valor  $p \leq 0,1$  na análise univariada. São apresentados os resultados referentes ao modelo final (com as 4 variáveis incluídas).

Características	Análise multivariada	
	OR (95% CI)	Valor p
<b>Pé diabético neuroisquémico</b>	15,2 (4,6 – 50,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Sexo masculino</b>	6,7 (2,1 – 21,2)	<b>0,001</b>
<b>Infecção com gravidade moderada</b>	4,8 (1,7 – 13,4)	<b>0,003</b>
<b>Infecção dos dedos/interdigital</b>	1,4 (0,4 – 4,2)	0,58

CI: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*.

moderada e 72,7% dos doentes com osteomielite. Nos restantes casos ocorreu falência da antibioterapia oral justificando o internamento hospitalar para início de antibiótico endovenoso, muitas vezes com concomitante amputação e/ou revascularização do membro inferior.

No nosso conhecimento apenas duas publicações estudaram os factores associados à falência da antibioterapia na resolução dos sinais e sintomas de infecção, em doentes com pé diabético infectado.<sup>15,16</sup> No entanto, os referidos estudos focaram-se sobretudo em doentes submetidos a antibioterapia endovenosa. Vardakas *et al* utilizaram os dados de 18 ensaios clínicos randomizados, desenhados para comparar diferentes esquemas antibióticos no tratamento da infecção do pé (15 dos quais referentes a terapêutica endovenosa). Estes autores reconheceram apenas a presença de SARM como factor preditivo de falência terapêutica.<sup>15</sup> Lipsky *et al* basearam-se nos dados de um ensaio clínico randomizado comparando dois esquemas de antibioterapia endovenosa e identificaram a gravidade da infecção e o aumento da contagem de leucócitos como os factores preditivos mais importantes.<sup>16</sup>

Outros artigos estudaram os factores associados a amputação e identificaram significado estatístico para outras variáveis, tais como a presença de doença arterial periférica e um maior período de duração da DM.<sup>17-19</sup> No entanto, a amputação *per se* não deve ser encarada como um resultado negativo, excepto quando ocorre no seguimento de persistência ou agravamento dos sinais inflamatórios do pé. A amputação *minor* é muitas vezes parte integrante de um tratamento adequado de infecções moderadas do pé diabético.<sup>20</sup> Na opinião dos autores, os estudos que descrevem os resultados clínicos em doentes com pé diabético infectado deveriam definir a falência da antibioterapia como a ausência de resolução dos sinais e sintomas de infecção, independentemente da realização de amputação *minor* (muitas vezes inevitável e necessária).

Neste nosso trabalho apresentamos o que pensamos ser o primeiro estudo da literatura que analisa isoladamente os factores associados à falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado. Esta informação poderá ter um papel fundamental na individualização da terapêutica, sugerindo os indivíduos que podem ser tratados com segurança utilizando antibiótico oral *versus* aqueles que beneficiam de internamento imediato para início de antibioterapia endovenosa. O presente artigo identificou a presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada como os factores preditivos independentes de falência da antibioterapia oral em doentes com pé diabético infectado, com riscos relativos de 15, 7 e 5 vezes, respectivamente.

A presença de pé neuroisquémico e a gravidade da infecção são dois factores bem conhecidos de mau prognóstico em doentes com pé diabético, enquanto que o papel do género como factor preditivo de eventos adversos (independente de outras variáveis) continua a ser controverso. Lipsky *et al* identificaram o sexo masculino como preditivo de falência da antibioterapia em doentes com pé diabético infectado na análise univariada mas não na multivariada.<sup>16</sup> Por outro lado, uma meta-análise sobre a influência do género no risco de amputação em doentes com pé diabético indicou o sexo masculino como factor de risco independente.<sup>21</sup> Como possíveis explicações referidas na literatura para a associação entre o sexo masculino e o risco de amputação, destacam-se o facto dos homens com pé diabético recorrerem menos frequentemente aos cuidados de saúde e de só o fazerem em caso de maior gravidade, não realizarem os cuidados de pre-

venção/vigilância de lesões em ambulatório (ex.: observação regular dos pés e do calçado) e de estarem mais expostos a actividades profissionais envolvendo esforços físicos (impedindo o alívio de pressão sobre o pé ulcerado/infectado).<sup>21</sup>

No grupo com infecção ligeira, aqueles com pé neuroisquémico foram associados a falência da terapêutica oral. No entanto, a resolução da infecção ocorreu na maioria dos doentes com infecção ligeira (84,9%), sendo a eficácia elevada mesmo na presença de doença arterial periférica (71,4%). Relativamente aos doentes com infecção moderada, identificou-se falência da terapêutica oral em 57,1% daqueles com pé neuroisquémico, 50,0% dos indivíduos do sexo masculino e 71,4% daqueles apresentando ambas as características. Por último, os doentes com osteomielite apresentaram uma percentagem global de resolução da infecção de 72,7%, salientando-se a taxa de falência terapêutica de 45,5% no subgrupo de indivíduos com pé neuroisquémico.

Estes dados sugerem que os indivíduos com infecção ligeira apresentam uma elevada probabilidade de resposta à antibioterapia oral, podendo ser geralmente tratados através dessa via de administração. Por outro lado, a falência da terapêutica oral é elevada ( $\geq 50\%$ ) em determinados subgrupos de doentes com infecção moderada, nomeadamente naqueles que apresentam doença arterial periférica e nos do sexo masculino, atingindo quase 3/4 da população quando ambas as características se encontram associadas. Deste modo, deve ser ponderada a antibioterapia endovenosa nos doentes com infecção moderada do sexo masculino e/ou que apresentem pé diabético neuroisquémico, enquanto que a via oral parece ser a melhor opção nos restantes casos de infecção moderada. De referir que a terapêutica deve ser sempre individualizada e decidida em conjunto com o doente, cuidadores e equipa de saúde.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo baseado exclusivamente na análise de processos clínicos, com potenciais vieses de selecção e registo. Segundo, a análise realizada avaliou apenas os doentes que tiveram uma primeira consulta de pé diabético no decorrer de um ano, numa única instituição, limitando assim a sua extrapolação para outras instituições. No entanto, esta população compreendeu um total de 135 doentes, número que permitiu obter resultados significativos para determinadas variáveis e sugerir algumas conclusões. Terceiro, há outros factores potencialmente associados à eficácia/falência terapêutica e que não foram considerados no presente estudo como a aderência dos doentes às recomendações médicas, a duração da infecção e os tratamentos efectuados antes da referenciação à nossa instituição, a realização de tratamentos locais como pequenos desbridamentos e alívio de pressão (embora na nossa experiência estes procedimentos sejam efectuados em praticamente todos os doentes) e a presença de parâmetros laboratoriais inflamatórios elevados (ex.: leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação e da proteína C-reativa). Por último, a colheita de material da úlcera infectada para exame microbiológico foi efectuado em apenas 23% dos casos, fornecendo assim uma visão limitada sobre os agentes infecciosos mais prevalentes e dificultando a avaliação destes como potenciais factores preditivos de falência da antibioterapia oral.

Em conclusão, a antibioterapia oral foi eficaz na resolução da infecção em mais de 2/3 da população estudada. A presença de pé neuroisquémico, o sexo masculino e a evidência de infecção moderada foram identificados como factores preditivos relevantes de falência da antibioterapia oral nos doentes com pé diabético infectado estudados. A maioria dos indivíduos com infecção ligeira respondeu à antibioterapia oral, sugerindo ser esta a

via de administração preferencial nestes doentes. Por outro lado, aqueles com infecção moderada e evidência de doença arterial periférica e/ou do sexo masculino apresentaram respostas terapêuticas mais desfavoráveis, indicando que o internamento para início de antibiótico endovenoso deve ser ponderado nesses subgrupos de doentes.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

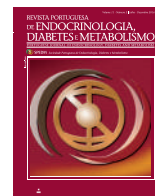
### Referências

- Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:225-31.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e132-73.
- Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes: Factos e Números – o Ano de 2014. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.* Lisboa:SPD;2015.
- Direção-Geral de Saúde. *Diagnóstico sistemático do pé diabético. Norma nº 005/2011.* Lisboa: DGS;2011.
- Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:S90-5.
- Abbas M, Uçkay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:821-32.
- Peters EJ, Lipsky BA, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, Senneville E, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:142-62.
- Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* 2006;23:348-59.
- Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:S145-61.
- Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26:267-76.
- Crouzet J, Lavigne JP, Richard JL, Sotto A. Diabetic foot infection: a critical review of recent randomized clinical trials on antibiotic therapy. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e601-10.
- Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, Berendt AR, Embil JM, Lavery LA, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28:163-78.
- Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis.* 2004;39:S115-22.
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1990;150:790-7.
- Vardakas KZ, Horianopoulou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: An analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80:344-51.
- Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG, Tice AD, Polis AB, Abramson MA. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *Int Wound J.* 2007;4:30-8.
- Eneroth M, Apelqvist J, Stenström A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections. *Foot Ankle Int.* 1997;18:716-22.
- Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, Grigoriadou M, Margariti G, Paniara O, et al. Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1998;106:346-52.
- Richard JL, Lavigne JP, Got I, Hartemann A, Malgrange D, Tsirotsikolou D, et al. Management of patients hospitalized for diabetic foot infection: results of the French OPIDIA study. *Diabetes Metab.* 2011;37:208-15.
- Laughlin RT, Calhoun JH, Mader JT. The diabetic foot. *J Am Acad Orthop Surg.* 1995;3:218-25.
- Tang ZQ, Chen HL, Zhao FF. Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds.* 2014;13:197-204.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo Original

## Platelet to Lymphocyte Ratio and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Pediatric Obesity and Overweight



Constança Santos<sup>\*a</sup>, João Picoito<sup>\*a</sup>, Ana Luísa Teixeira<sup>a</sup>, Carlos Rodrigues<sup>a</sup>, Sofia Ferreira<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Cova da Beira, Covilhã, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 29 de novembro de 2016

Aceite a 08 de maio de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Keywords:

Adolescent  
Body Mass Index  
Child  
Insulin Resistance  
Lymphocyte Count  
Overweight  
Pediatric Obesity  
Platelet Count

#### Palavras-chave:

Adolescente  
Contagem de Linfócitos  
Contagem de Plaquetas  
Criança  
Excesso de Peso  
Índice de Massa Corporal  
Obesidade Pediátrica  
Resistência à Insulina

\* Co-first authors

Corresponding author:

Correio eletrónico: [constanca.s.santos@gmail.com](mailto:constanca.s.santos@gmail.com) (Constança Santos)

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Cova da Beira, Hospital Pêro da Covilhã

Quinta do Alvito

6200-251 Covilhã

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.041>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### A B S T R A C T

**Introduction:** There is a complex interplay between obesity, inflammation and insulin resistance. We aimed to evaluate the relationship between inflammatory markers, as platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and insulin resistance, measured by homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), in a sample of overweight and obese children and adolescents.

**Methods:** In this cross-sectional retrospective study, a total of 92 pediatric patients were enrolled (77 obese, 15 overweight) from our general pediatric outpatient clinic. All subjects had a complete blood cell count, glucose, insulin and lipid panel measurements performed in fasting blood samples.

**Results:** HOMA-IR was positively associated with PLR ( $p < 0.001$ ) and NLR ( $p < 0.05$ ). After adjustment for age, sex and body mass index, the association between HOMA-IR and PLR remained statistically significant.

**Conclusion:** The positive and independent association between PLR and HOMA-IR may stem from a pro-inflammatory status associated with obesity, and from the complex interplay between platelets, insulin signaling and inflammation. As PLR is an easily available inexpensive marker of inflammation, it is a potential biomarker of insulin resistance and severity of obesity and it could be useful in the follow-up of these patients in daily clinical practice.

### Relação entre o Rácio Plaqueta-Linfócito e o Modelo Homeostático de Insulinorresistência na Obesidade Pediátrica

### R E S U M O

**Introdução:** Avaliar Existe uma relação complexa entre obesidade, inflamação e insulinorresistência. Este estudo pretendia avaliar a relação entre marcadores de inflamação, tais como os rácios plaqueta-lymfócito (PLR) e neutrófilo-lymfócito (NLR), e a insulinorresistência, medida pelo HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), numa amostra de crianças e adolescentes com obesidade e excesso de peso.

**Métodos:** Neste estudo transversal retrospectivo, foram avaliados 92 indivíduos em idade pediátrica (77 com obesidade, 15 com excesso de peso) seguidos na nossa consulta de Pediatria, com hemograma completo, glicose, insulina e perfil lipídico efectuados em jejum.

**Resultados:** O HOMA-IR correlacionou-se positivamente com o PLR ( $p < 0,001$ ) e o NLR ( $p < 0,05$ ). Após correção para idade, género e IMC, a associação entre o HOMA-IR e o PLR manteve-se estatisticamente significativa.

**Conclusão:** A associação positiva e independente entre o PLR e o HOMA-IR poderá dever-se a

um estado pró-inflamatório associado à obesidade e à relação complexa entre plaquetas, insulina e inflamação. Assim, uma vez que o PLR é um marcador de inflamação acessível e de baixo custo, poderá revelar-se um potencial marcador de insulinoresistência e gravidade da obesidade, útil no seguimento destes doentes na prática clínica.

## Introduction

Obesity is a serious public health problem worldwide. One third of children and adolescents in the United States are obese or overweight.<sup>1</sup> In Europe, one third of 11-year-olds is obese or overweight.<sup>2</sup> There is an increasing rate of hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and prediabetes in children, associated with obesity.<sup>3</sup> Furthermore, children and adolescents with obesity are at risk for developing type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome, carrying this susceptibility into adulthood.<sup>4</sup>

There is a strong association between inflammation and obesity. One study using data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey demonstrated a significant elevation in C-reactive protein level (CRP) in obese and overweight children.<sup>5</sup> Adipose tissue is a source of pro-inflammatory cytokines, especially interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). Simultaneously, the increase in adiposity is associated with lower levels of adiponectin, an anti-inflammatory cytokine, contributing to a systemic inflammatory state.<sup>6</sup>

Insulin resistance (IR) has a multifactorial origin. Visceral obesity, low levels of adiponectin, high levels of free fatty acids, inflammation and genetics contribute to this entity.<sup>7</sup> In fact, IR is associated with low-grade inflammation, as is shown by the independent association between C-reactive protein and insulin sensitivity,<sup>8</sup> some components of the insulin resistance syndrome (IRS) and by the overexpression of TNF-alpha in white adipose tissue in obese and insulin-resistant states.<sup>9</sup> Also, in a landmark study, obese mice lacking TNF-alpha function had lower levels of IR.<sup>10</sup> Moreover, several studies have shown a positive association between white blood cell count and type 2 diabetes.<sup>11</sup> Alongside, platelets are potential sites of IR, having insulin receptors, which is associated with impairment in the anti-aggregating action exerted by insulin.<sup>12</sup>

The homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) is a widely used, accessible, indirect method of quantifying the response of peripheral tissue to insulin.<sup>13</sup>

The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) have been the subject of intense research and are emerging as accessible and cost-effective markers of inflammation.<sup>14</sup> They have been associated with patient survival in different types of cancer<sup>14</sup> and with cardiovascular and metabolic disorders.<sup>15</sup> In fact, recent studies showed a positive association between PLR and mortality in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction<sup>16</sup> and severity of coronary atherosclerosis, alongside C-reactive protein.<sup>17</sup>

To the best of our knowledge, no study to date has evaluated the association between NLR and PLR and IR in children and adolescents with obesity or overweight. In this study, we aimed to assess the association between these inflammatory markers and HOMA-IR, in a sample of pediatric obese and overweight subjects, hypothesizing that higher NLR and PLR associate with higher HOMA-IR levels. We also aimed to assess the association between HOMA-IR and triglycerides to high density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C), reported to be closely related to IR in white adults<sup>18,19</sup> and children,<sup>20-23</sup> being proposed as an alternative to HOMA-IR.<sup>24</sup>

## Methods

### Subjects

In this retrospective cross-sectional study, obese and overweight patients, aged 5-17 years old, admitted to our general pediatric outpatient clinic, from 2010 to 2015, were identified from medical records. Only patients presenting a complete blood cell count, fasting glucose and insulin were considered. Individuals with hereditary diseases, diabetes mellitus, endocrine disorders, infectious or inflammatory diseases were excluded. Asthma was not an exclusion criterion, comprising a total of 14 individuals, although we considered this diagnosis as a potential confounding factor. Leukocytosis, leukopenia, thrombocytosis or thrombocytopenia were considered exclusion criteria. A total of 92 subjects were included in our study.

### Laboratory analysis

Blood samples were collected via venipuncture after a 12-hour fast. Complete blood count was measured by flow cytometry using Unicel DxH 800 Cellular Analysis System (Beckman Coulter, Inc. California, USA).

Plasma glucose was measured by enzymatic assay (hexokinase method), using Cobas c501 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Plasma insulin was measured using Unicel DxC 600i immunoenzymatic assay analyser (Beckman Coulter, Inc. California, USA). Triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were evaluated by enzymatic colorimetric assay, using Cobas c501 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

### Clinical measurements

Obesity was defined as body mass index (BMI) greater than the 97<sup>th</sup> percentile for age and gender, and overweight as BMI between the 85 and 97<sup>th</sup> percentile, using WHO reference growth charts since there are no national BMI reference charts. HOMA-IR was calculated as fasting glucose (mg/dL) \* fasting insulin (UI/L) / 405. NLR was calculated as neutrophils ( $\times 10^9/L$ ) / lymphocytes ( $\times 10^9/L$ ). PLR was calculated as platelets ( $\times 10^9/L$ ) / lymphocytes ( $\times 10^9/L$ ). Triglyceride to HDL-C ratio (Tg/HDL-C) was calculated as triglyceride (mg/dL) / HDL-C (mg/dL).

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using R statistical software, version 3.2.2. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess if the results were normally distributed. Clinical and laboratorial characteristics of patients were summarized using median, range and interquartile range for continuous variables, as these variables were not normally distributed. Spearman correlation analysis was used to explore the relationship of HOMA-IR with BMI, age, neutrophil and lymphocyte counts, NLR, PLR and Tg/HDL-C. Since the distribution of HOMA-IR was skewed, it was naturally log-transformed before the subsequent regression analysis. The association of HOMA-IR (as the dependent variable) with NLR and PLR (as independent variables) was explored with unadjusted and multivariable-adjusted models. Potential confounders included age, sex, BMI, Tg/HDL-C and diagnosis of asthma. The statistical significance threshold was set at  $p < 0.05$ .

**Table 1.** Summary of characteristics (n = 92)

Male / female, n (%)	49 (53) / 43 (47)
Age, years	11.5 (6-17); 6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.8 (19.6-41.9); 6.07
BMI Percentile	
P85-97 (overweight) n (%)	15 (16.3)
> P97 (obese) n (%)	77 (83.7)
BMI z-score	2.37 (1.23-4.28); 0.56
Asthma n (%)	14 (15%)
Fasting glucose, mg/dL	88 (63-110); 12.25
Fasting plasma insulin, IU/mL	9.01 (2.28-37.25); 5.39
HOMA-IR	2.06 (0.44-9.46); 1.12
Total cholesterol, mg/dL	157 (96-216); 40.5
HDL-C, mg/dL	52 (25-78); 15
LDL-C, mg/dL	88 (45.8-133); 35
Triglycerides, mg/dL	71 (25-211); 49.5
Tg/HDL-C	1.33 (0.47-7.03); 1.3
Erythrocytes, x10 <sup>9</sup> /L	4.82 (3.74-10.6); 0.39
Hemoglobin, x10 <sup>9</sup> /L	13.44 (10.6-16.2); 1.05
Leukocytes, x10 <sup>9</sup> /L	6.9 (4.2-11.5); 2.13
Neutrophils, x10 <sup>9</sup> /L	3.5 (1.5-7.4); 1.4
Lymphocytes, x10 <sup>9</sup> /L	2.5 (1-4.9); 0.73
Monocytes, x10 <sup>9</sup> /L	0.6 (0.3-1.3); 0.2
Eosinophils, x10 <sup>9</sup> /L	0.2 (0-2); 0.3
Basophils, x10 <sup>9</sup> /L	0 (0-0.1); 0.03
Platelets, x10 <sup>9</sup> /L	251 (145-430); 78.5
PLR	100 (42.77-193); 38.12
NLR	1.32 (0.38-4.5); 0.76

Data are given as median (range) and inter-quartile range or n and percentage.

BMI: body mass index; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; Tg/HDL-C: triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio; PLR: platelet to lymphocyte ratio; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio.

### Ethics statement

This study was approved by the ethics committee of our hospital. For the purpose of this study, no extra samples were collected, no changes to routine care of the patients were made and all data were collected retrospectively.

### Results

The demographic, clinical and laboratorial characteristics of the patients are presented in Table 1. The median age of participants was 11.5 years (range 6-17); 53% were male. Seventy-seven (82.6%) patients were obese and 15 (17.4%) were overweight.

**Table 2.** Spearman correlation analysis – HOMA-IR

	Age	BMI	Neut.	Lymph.	Mon.	Plat.	NLR	PLR	Tg/HDL
HOMA-IR	0.36**	0.42**	0.29*	-0.17	0.09	0.2	0.35**	0.35**	0.39**

Data are given as Rho coefficients; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$

**Table 3.** Spearman correlation analysis – BMI.

	Age	Neut.	Lymph.	Mon.	Plat.	NLR	PLR	Tg/HDL
BMI	0.75**	0.23*	-0.12	-0.01	-0.25	0.21*	-0.03	0.09

Data are given as Rho coefficients; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.001$

The median BMI was 25.8 (range 19.6-41.9). The median HOMA-IR was 2.06 (range 0.44-9.46; IQR 1.12).

Spearman correlation analyses are shown in Table 2 and Table 3. Age, BMI, neutrophils, Tg/HDL-C, NLR and PLR were positively correlated with HOMA-IR. BMI was significantly positively correlated with neutrophils and NLR, but not with PLR.

In unadjusted linear regression models, NLR, PLR (Fig. 1) and Tg/HDL-C were positively associated with HOMA-IR (Table 4). These associations, except for NLR and neutrophils, remained statistically significant after adjusting for age, sex and BMI. After additionally adjusting for diagnosis of asthma, PLR and Tg/HDL-C remained positively associated with HOMA-IR. The relation between PLR and HOMA-IR is independent of Tg/HDL-C.

### Discussion

#### PLR and HOMA-IR

In our study, PLR was significantly associated with HOMA-IR, independent of age, sex, BMI, asthma and Tg/HDL-C ratio. As adipose tissue is a source of pro-inflammatory markers,<sup>6</sup> one could argue that this association stems from the influence of BMI itself. However, there was no correlation between BMI and PLR (Table 3), although there was a significant correlation between BMI with neutrophils and NLR.

In a cross-sectional study in adults, increased PLR was significantly associated with the presence and severity of metabolic syndrome, alongside high levels of C-reactive protein.<sup>17</sup> Likewise, in a sample of children and adolescents, a higher platelet count was also associated with the presence of metabolic syndrome.<sup>25</sup> This association can be attributed to a pro-inflammatory status associated with obesity, in which platelets may play an important role.<sup>12,26</sup>

#### Neutrophiles, NLR and HOMA-IR

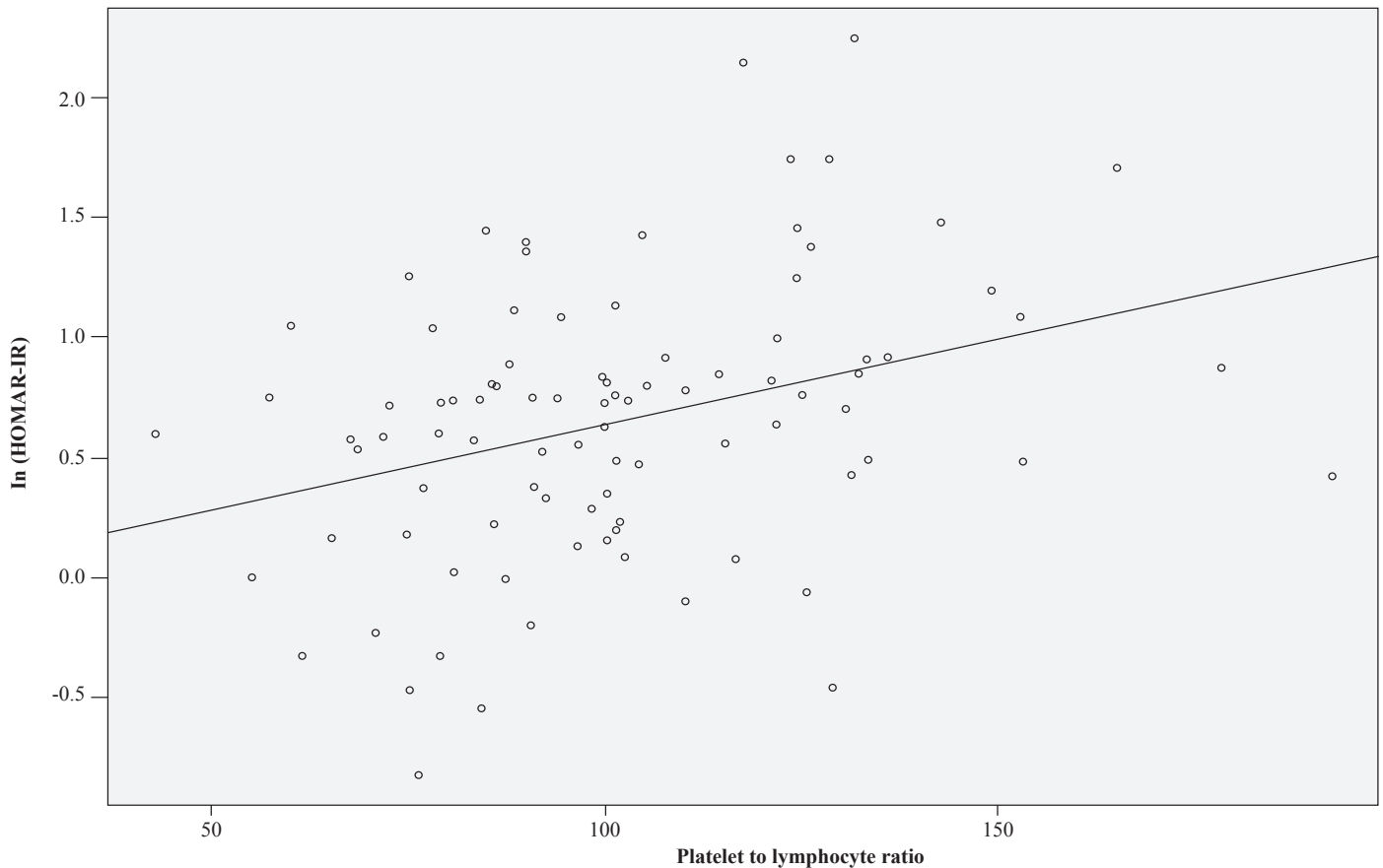
There was a positive correlation between neutrophils and HOMA-IR, and BMI.

Similarly, Lee C *et al* reported a positive association of granulocytes and HOMA-IR, independent of age, sex, BMI, ethnicity, smoking and family history of diabetes.<sup>27</sup> In a study of obese, female adolescents, neutrophils were positively associated with BMI, waist circumference and total adipose tissue.<sup>28</sup>

Although NLR was initially positively associated with HOMA-IR, this association was blurred after adjusting for age, sex and BMI. Similarly, in a cohort of nondiabetic adults, NLR was also initially positively associated with HOMA-IR, but was confounded by BMI<sup>27</sup> and in a sample of obese children, a higher NLR was found in the patient group compared to healthy children, although not statistically significant.<sup>29</sup>

#### Tg/HDL-C and HOMA-IR

We found a positive significant association between Tg/



**Figure 1.** Unadjusted linear regression analysis showing a positive significant correlation between ln(HOMA-IR) and PLR ( $\beta = 0.007$ ,  $p < 0.001$ )

**Table 4.** Estimated regression coefficients (95% confidence intervals) on the association between PLR, NLR, Neutrophils, Tg/HDL and HOMA-IR

		Ln(HOMA-IR)	
		Beta Coefficients (95% CI)	p-value
<b>Platelet to lymphocyte ratio</b>	<b>Unadjusted</b>	0.007(0.003, 0.011)	< 0.001
	<b>Model 1</b>	0.008 (0.004, 0.011)	< 0.001
	<b>Model 2</b>	0.007 (0.003, 0.011)	< 0.001
	<b>Model 3</b>	0.006 (0.002, 0.01)	0.0017
<b>Neutrophil to lymphocyte ratio</b>	<b>Unadjusted</b>	0.19 (0.03, 0.36)	< 0.05
	<b>Model 1</b>	0.11 (-0.04, 0.27)	0.16
	<b>Model 2</b>	0.06 (-0.10, 0.23)	0.45
	<b>Model 3</b>	0.05 (-0.09, 0.19)	0.49
<b>Neutrophils</b>	<b>Unadjusted</b>	0.1 (0.006, 0.198)	< 0.05
	<b>Model 1</b>	0.06 (-0.031, 0.151)	0.19
	<b>Model 2</b>	0.05 (-0.034, 0.144)	0.23
	<b>Model 3</b>	0.03 (-0.047, 0.115)	0.4
<b>Triglycerides to HDL-C ratio</b>	<b>Unadjusted</b>	0.19 (0.11, 0.27)	< 0.001
	<b>Model 1</b>	0.18 (0.09, 0.26)	< 0.001
	<b>Model 2</b>	0.17 (0.09, 0.24)	< 0.001

Model 1: adjusted for age, sex and body mass index; Model 2: Model 1 + asthma; Model 3: Model 2 + triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio.

HDL-C and HOMA-IR, independent of age, sex, BMI and asthma. Similarly, several studies have found this association, both in adults and children.<sup>20</sup> Hirschler *et al* reported a significant association of Tg/HDL-C with HOMA-IR, independent of age, sex and BMI in a sample of Argentinian indigenous children.<sup>21</sup> Additionally, in other studies Tg/HDL-C was a significant predictor of atherosclerosis<sup>22</sup>

and arterial stiffness<sup>23</sup> which relates to arterial stiffness in adults. We tested whether TG/HDL-C was an independent predictor of arterial stiffness in youth. **METHODS:** Subjects 10 to 26 years old (mean 18.9 years, 39% male, 56% non-Caucasian, n = 893 and a better predictor of metabolic syndrome than HOMA-IR.<sup>24</sup>



## Asthma

In our study, 15% of patients had asthma. This chronic inflammatory condition is associated with higher C-reactive protein levels<sup>30</sup> and NLR compared to healthy controls,<sup>31</sup> and could bias the relation between PLR and HOMA-IR. However, even after adjusting for asthma diagnosis, PLR remained significantly associated with HOMA-IR.

## Limitations

Several limitations must be considered. The cross-sectional design of our study does not allow exploring causality and temporal relationship between the studied variables. The modest sample size, the absence of a control group and the use of single values for HOMA-IR and white blood cell subtypes instead of multiple values over time are other limitations. Although the regression analyses accounted age as a potential confounder, we did not consider pubertal stage, which is known to influence HOMA-IR. Furthermore, as the HOMA-IR cut-off for IR in children and adolescents is a matter of debate, we did not classify patients as insulin resistant or insulin sensitive, that would allow to measure the impact of PLR on the prediction of an insulin resistance state. Also, our study did not include potential confounders like age of onset and duration of obesity and family history of obesity, diabetes mellitus and cardiovascular disorders that might bias the association between obesity, inflammation and IR.

## Conclusion

In conclusion, in our sample of children and adolescents, PLR was independently and positively associated with HOMA-IR. As far as we know, we described for the first time the association between PLR and IR. This association may stem from a pro-inflammatory status associated with obesity, and from the complex interplay between platelets, insulin signaling and inflammation. PLR has the potential to be an accessible and quick marker of IR and severity of obesity and it could be useful in the follow-up of these patients in daily clinical practice. Large prospective multicentric studies could further explain the association between inflammation, obesity and insulin resistance in younger patients.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de

financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## References

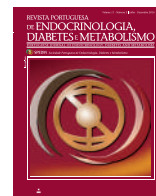
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311:806-14.
- World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva: WHO; 2014.
- Prendergast C, Gidding SS. Cardiovascular risk in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2014;14:1-9.
- Lee JM. Why young adults hold the key to assessing the obesity epidemic in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:682-7.
- Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr*. 2001;138:486-92.
- Freitas Lima LC, Braga VA, do Socorro de França Silva M, Cruz JC, Sousa Santos SH, et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Integr Physiol*. 2015;6:304.
- DeBoer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: A need for screening tools to target interventions. *Nutrition*. 2013;29:379-86.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-7.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112:1821-30.
- Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function. *Nature*. 1997;389:610-4.
- Gkrania-Klotsas E, Ye Z, Cooper AJ, Sharp SJ, Luben R, Biggs ML, et al. Differential White Blood Cell Count and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional and Prospective Studies. *PLoS One*. 2010;5:e13405.
- Santilli F, Simeone P, Liani R, Davi G. Platelets and diabetes mellitus. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;120:28-39.
- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26:3320-5.
- Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and Cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:504-8.
- Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueir G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:55-9.
- Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:326-34.
- Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, et al. Association of platelet to lymphocyte ratio with inflammation and severity of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. *Angiology*. 2016;67:89-95.
- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802-9.
- Li C, Ford ES, Meng YX, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:4.
- Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al. Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res*. 2013;54:2795-9.
- Hirschler V, MacCallini G, Sanchez M, Gonzalez C, Molinari C. Association between triglyceride to HDL-C ratio and insulin resistance in indigenous Argentinean children. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:606-12.
- Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Rogers WJ, Vido D, Marroquin OC, et al. The TG/HDL cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2009;157:548-55.
- Urbina EM, Houry PR, McCoy CE, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR. Triglyceride to HDL-C Ratio and Increased Arterial Stiffness in Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatrics*. 2013;131:e1082-90.
- Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin

- resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatr.* 2015;15:138.
25. Lim HJ, Seo MS, Shim JY, Kim KE, Shin YH, Lee YJ. The association between platelet count and metabolic syndrome in children and adolescents. *Platelets.* 2015;26:758–63.
  26. Dan K, Gomi S, Inokuchi K, Ogata K, Yamada T, Ohki I, et al. Effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on megakaryocytopoiesis: mechanism of reactive thrombocytosis. *Acta Haematol.* 1995;93:67–72.
  27. Lee CT, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, et al. White blood cell subtypes, insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction in high-risk individuals – the PROMISE cohort. *Clin Endocrinol.* 2014;81:536–41.
  28. Kim JA, Park HS. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism.* 2008;57:1375–9.
  29. Nascimento H, Rocha S, Rego C, Mansilha HF, Quintanilha A, Santos-Silva A, et al. Leukocyte count versus c-reactive protein levels in obese Portuguese patients aged 6–12 years old. *Open Biochem J.* 2010;4:72–6.
  30. Agassandian M, Shurin GV, Ma Y, Shurin MR. C-reactive protein and lung diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;53:77–88.
  31. Dogru M, Yesiltepe Mutlu RG. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in children with asthma. *Allergol Immunopathol.* 2016;44:292–6.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

## Determinação da Idade Crítica para o Aparecimento de Excesso de Peso numa População Pré-escolar e Escolar da Região de Leiria



Cátia Braga-Pontes<sup>a</sup>, Maria Pedro Guarino<sup>a</sup>, Sara S. Dias<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>UIS- Unidade de Investigação em Saúde – Escola Superior de Saúde de Leiria- Instituto Politécnico de Leiria, Leiria, Portugal

<sup>b</sup>CEDOC –NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 27 de junho de 2016

Aceite a 23 de junho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Criança  
Criança em Idade Pré-escolar  
Excesso de Peso  
Índice de Massa Coporal

### R E S U M O

**Introdução:** Os objetivos do estudo foram determinar a prevalência de excesso de peso numa população de crianças dos 2 aos 10 anos de uma instituição de ensino privado da região de Leiria e avaliar se o peso ao nascer constitui um fator de risco. Determinar o período crítico para o aparecimento de excesso de peso nesta população.

**Métodos:** Em cada ano letivo foi realizada a medição do peso e estatura a todas as crianças da instituição em dois momentos distintos: no início e no final de cada ano letivo. Foram avaliadas 294 crianças e cada uma realizou, no mínimo, uma e, no máximo, oito avaliações ao longo do período de quatro anos do estudo. Os valores de peso, altura e índice de massa corporal (IMC) foram posicionados na tabela de percentis do Center of Disease Control and Prevention de acordo com a idade e sexo.

**Resultados:** A prevalência a um ano de excesso de peso variou entre 4,6% (aos 2 anos) e 34,5% (aos 7 anos), nas crianças entre os 2 e os 10 anos para ambos os sexos. Tendencialmente, registou-se maior prevalência de excesso de peso no sexo feminino. A idade do ressalto adipocitário foi menor nas crianças com excesso de peso comparativamente com as crianças com IMC normal. Verificou-se que não existe correlação entre o peso à nascença e o IMC e que as idades dos 3 e 5 anos são tendencialmente idades críticas para o aparecimento de excesso de peso.

**Discussão e Conclusão:** A prevalência de excesso de peso nas crianças da amostra em estudo é inferior aos valores obtidos em estudos portugueses semelhantes e o peso ao nascer revela não constituir um bom preditor de excesso de peso. As crianças com 3 e 5 anos deverão ser alvo de medidas preventivas para o aparecimento de excesso de peso.

## Determination of the Critical Age for Onset Overweight of Pre-school and School Population of the Region of Leiria

### A B S T R A C T

**Introduction:** The objectives of this study were to determine the prevalence of overweight among children aged 2 to 10 years of an institution in the region of Leiria, to assess whether birth weight is a risk factor and to determine the critical period for the onset of excess weight in this population.

**Methods:** This study was performed in a sample of 294 children attending a private educational institution in Leiria, between 2009 and 2013 based on anthropometric measurements routinely performed in the institution. Measurement of weight and height was performed at two different times in each school year to all children aged between 2 and 10 years old. Each child did one to eight evaluations for 4 years of this study. Weight, height and body mass index (BMI) were evaluated according to the Center of Disease Control and Prevention cut-off points.

#### Keywords:

Age of Onset  
Body Mass Index  
Child  
Child, Preschool  
Overweight

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [catia.pontes@ipleiria.pt](mailto:catia.pontes@ipleiria.pt) (Cátia Braga-Pontes)

UIS- Unidade de Investigação em Saúde – Escola Superior de Saúde de Leiria- Instituto Politécnico de Leiria

Campus 2 – Morro do Lena – Alto do Vieiro

2411-901 Leiria

Portugal

Results: This study demonstrated that from 2 to 10 years the prevalence of overweight varies between 4.6 % (at two years of age) and 34.5 % (at seven years of age). It was also observed a trend to higher prevalence of overweight in females. The age of adiposity rebound was lower in children with overweight compared to children with normal BMI. In the population studied there was no relation between overweight and weight at birth and ages of 3 and 5 years were critical periods for the onset of overweight.

Discussion/Conclusion: In our study, the prevalence of overweight among children is lower than the values obtained in similar Portuguese studies and birth weight is not a good predictor of overweight. Children aged 3 and 5 years should be targeted for preventive measures against overweight.

## Introdução

A obesidade infantil constitui, atualmente um grave problema de saúde pública, quer pelo seu impacto direto no bem-estar físico e psicológico de crianças e adolescentes, quer pelas repercussões que pode ter no desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares e metabólicas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a obesidade infantil é um forte preditor de obesidade no adulto, incrementando o risco de desenvolvimento de doenças crónicas e representando um dos mais sérios desafios que a Europa terá de superar nos próximos anos.<sup>1,2</sup> Dados recentes da OMS apontam que, em 2014, aproximadamente 41 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade, em todo o mundo, apresentavam pré-obesidade ou obesidade.<sup>3</sup> Em Portugal, de acordo com os resultados apresentados em 2013 pelo estudo COSI (*Childhood Obesity Surveillance Initiative*), 31,6% das crianças entre os 6 e os 8 anos apresentavam excesso de peso, sendo 13,9% obesas, tendo por base os critérios da OMS.<sup>4</sup> Num estudo realizado com adolescentes em Leiria, a prevalência de excesso de peso foi de 13,2% (percentil compreendido entre 85 e 95) enquanto a prevalência de obesidade ( $p \geq 95$ ) foi de 6,8%, de acordo com os critérios do Center of Disease Control and Prevention (CDC).<sup>5</sup>

Dada a sua natureza multifactorial, a obesidade está associada a uma interação entre a predisposição genética, o ambiente obesogénico e as escolhas individuais de estilo de vida.<sup>6,7</sup> Na literatura encontramos referência a vários períodos do ciclo de vida, que têm sido apontados como “períodos críticos” para o seu desenvolvimento, através de vários mecanismos fisiopatológicos. A vida intra-uterina e os primeiros anos de vida têm sido considerados, consensualmente, etapas-chave<sup>3</sup> com a existência de associações relevantes entre a obesidade e indicadores como o elevado peso ao nascer, o ressalto adipocitário precoce (< 61 meses) e o elevado ganho ponderal nos primeiros 12 meses.<sup>8</sup> Durante os dois primeiros anos de vida da criança o desenvolvimento é muito rápido e inclui alterações drásticas nos hábitos de vida alimentares, que contribuem para as variações significativas na massa de tecido adiposo. Durante o primeiro ano de vida o tecido adiposo da criança cresce devido, essencialmente, a um aumento do tamanho dos adipócitos. Entre o primeiro e o segundo ano de vida, o aumento no volume e no número destas células deixa de se verificar, e a massa de tecido adiposo estabiliza, gerando uma aparente perda de peso uma vez que a criança continua a crescer em estatura. Por volta dos 2 anos de idade as crianças geralmente completam a transição para a dieta familiar que influenciará de forma significativa o seu ganho de peso.<sup>9</sup> Por volta dos seis anos, desencadeia-se um segundo período de hiperplasia e hipertrofia adipocitária, correspondendo ao período do ressalto adipocitário. Por definição, a idade do ressalto adipocitário (RA) corresponde à idade em que o índice de massa corporal (IMC) atinge o seu valor mínimo antes de iniciar um período de aumento rápido, ocorrendo habitualmente entre os

5 e os 7 anos de idade.<sup>10</sup> O período em que ocorre o RA tem sido também apontado como um período crítico para o desenvolvimento da obesidade,<sup>10,11</sup> de tal forma que uma das estratégias usadas na prática clínica para prever a obesidade no adulto é através da identificação deste momento nas curvas de crescimento das crianças.<sup>12,13</sup> Vários estudos demonstram que as crianças que vivenciam o ressalto adipocitário em idade inferior ou igual a 61 meses<sup>8</sup> estão em risco de vir a ser adolescentes e adultos obesos e/ou de desenvolver diabetes, quando comparados com as crianças em que se verifica o ressalto adipocitário em idade mais tardia (maior ou igual que 84 meses).<sup>10,13</sup>

A idade pré-escolar constitui, assim, um período de especial importância para o ganho e manutenção de excesso de gordura corporal. Alguns autores sugerem que o peso adquirido depois dos 2 anos contribui para o desenvolvimento de obesidade aos 5 anos de forma mais relevante do que o peso ao nascimento e outras variáveis pré-natais, incluindo o próprio IMC da mãe durante a gestação.<sup>14</sup> Outros autores referem uma forte associação entre excesso de peso e obesidade aos 3 anos de idade e excesso de peso e obesidade aos 5 anos de idade, realçando assim a necessidade de atuar preventivamente nestas idades.<sup>15</sup> Por este motivo, a obesidade deverá ser prevista antes dos 6 anos,<sup>11</sup> permitindo uma atuação precoce neste período.

A realidade portuguesa no que diz respeito à obesidade na infância e/ou na adolescência é ainda pouco conhecida. Um dos estudos portugueses que abordou o tema, o “Estudo do Padrão Alimentar e de Crescimento Infantil: EPACI Portugal 2012” englobou crianças entre os 0 e os 36 meses de idade e concluiu que a prevalência de excesso de peso nesta faixa etária se situou nos 12% aos 2 meses de idade, ultrapassando os 30% aos 12 meses de idade. Separando as crianças que foram avaliadas durante o segundo ano de vida das avaliadas durante o terceiro ano de vida, verificou-se menor prevalência de excesso de peso entre as mais velhas (30,0% vs 32,9%,  $p = 0,007$ ).<sup>16</sup>

Apesar destes dados recentes, em Portugal existem ainda poucos estudos epidemiológicos que retratem a problemática da obesidade em idade pré-escolar,<sup>17,18</sup> tornando-se assim importante a realização de trabalhos de investigação que permitam diagnosticar a situação atual e traçar estratégias de intervenção nesta população.

Os objetivos gerais deste trabalho foram determinar a prevalência de excesso de peso numa população de crianças dos 2 aos 10 anos de uma instituição de ensino privado da região de Leiria (Portugal), determinar a idade crítica para o aparecimento de excesso de peso e determinar a idade do ressalto adipocitário na população em estudo.

## Métodos

Este estudo foi realizado numa amostra de crianças frequentadoras de uma instituição de ensino privado (jardim de infância, creche e centro de atividades de tempos livres - CATL), em Lei-

ria, Portugal, nos anos letivos compreendidos entre 2009-2010 e 2012-2013, sendo baseado nas medições antropométricas realizadas rotineiramente na instituição pelo nutricionista. Em cada ano letivo foi realizada a medição do peso e estatura em dois momentos distintos; no início e no final de cada ano letivo; a todas as crianças das salas dos 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos e CATL. Foram avaliadas 294 crianças, sendo que para este estudo foram selecionadas apenas 293, dado que uma criança que frequentava a instituição tinha diagnóstico de paralisia cerebral, tendo sido avaliado o seu estado nutricional através de gráficos de percentis adequados a esta patologia. Ao longo destes quatro anos, o número de momentos de avaliação por criança não foi sempre igual. Dependendo da sua presença na instituição no dia das avaliações antropométricas, as crianças realizaram, no mínimo, uma e, no máximo, oito avaliações ao longo do período de quatro anos do estudo, de acordo com o protocolo experimental descrito na Fig. 1. A avaliação do peso foi realizada com uma balança eletrónica Tanita BC-543, com precisão até 0,1 kg, com a criança descalça e vestida com roupas leves. A estatura foi avaliada com um estadiómetro Tanita, com a criança descalça, sendo a medição feita em centímetros.

Os valores de peso, altura e IMC foram posicionados na tabela de percentis do Center of Disease Control and Prevention (CDC) de acordo com a idade e sexo, sendo que era esta a que estava representada no Boletim de Saúde Infantil e Juvenil na data das avaliações. Em cada avaliação antropométrica classificou-se cada criança em “baixo peso”, peso normal ou excesso de peso de acordo com os critérios do CDC. Considerou-se terem “baixo peso” as crianças que, pelo menos numa das duas medições realizadas em cada ano letivo, foram classificadas como tendo “baixo peso”. Considerou-se terem “excesso de peso” as crianças que, pelo menos numa das duas medições realizadas em cada ano letivo, foram classificadas como tendo

excesso de peso. As crianças consideradas como tendo “peso normal”, são aquelas que foram classificadas como tendo peso normal nas duas avaliações realizadas no ano letivo. Não houve nenhuma criança avaliada como tendo “baixo peso” e “excesso de peso” no mesmo ano letivo.

O ressalto adipocitário foi definido como o momento correspondente à inflexão na curva de IMC, ou seja, a idade entre os 2 e os 10 anos em que se verificou o valor de IMC mais baixo, antes de ocorrer uma subida do IMC.

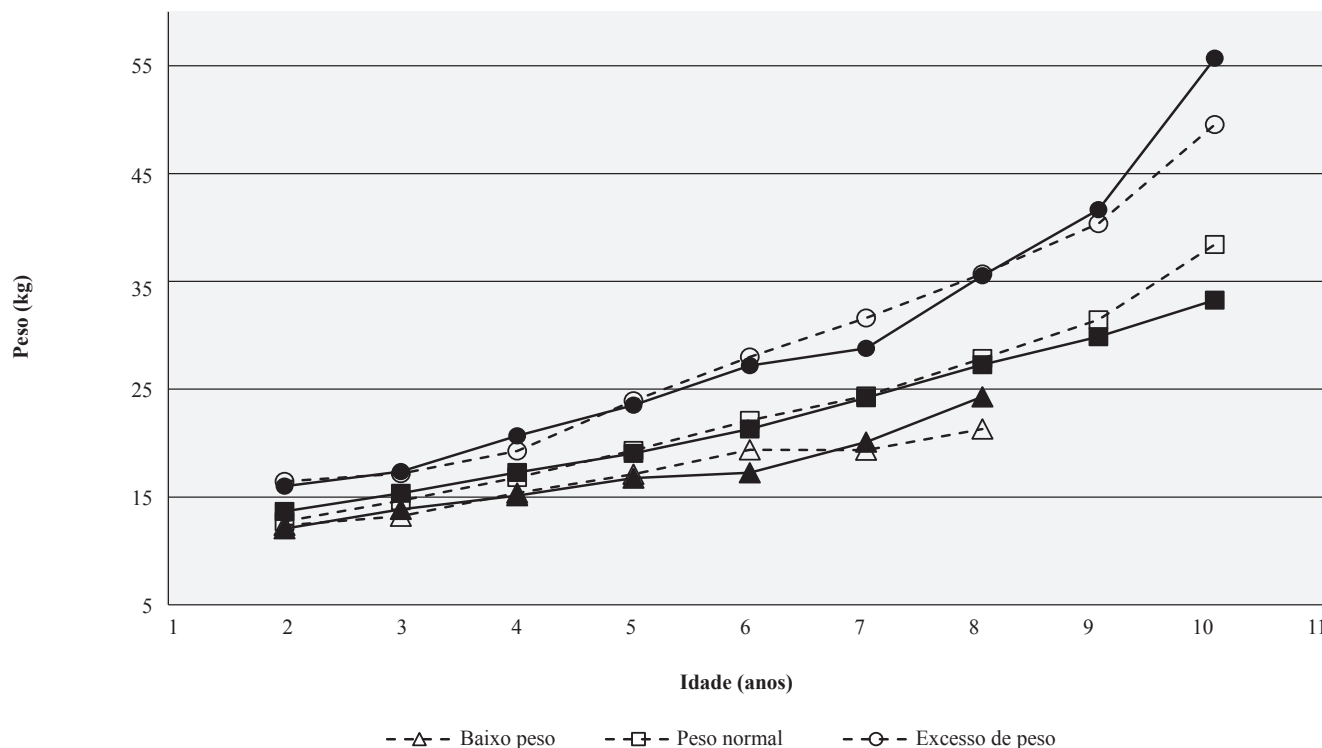
Após levantamento dos dados de forma anónima e confidencial, e tendo-se obtido o consentimento informado dos encarregados de educação para a realização do estudo, bem como a autorização da instituição, procedeu-se à análise estatística que foi realizada utilizando o programa IBM SPSS *Statistics* 20 e o programa R. Os resultados são expressos através de médias, desvio-padrão, mínimos, máximos e frequências absolutas e relativas pelas diferentes categorias das variáveis. Foi realizada uma análise de correlação de Pearson entre os valores de IMC das crianças com excesso de peso aos 3 anos ou aos 4 anos, com os valores de IMC das crianças com excesso de peso aos cinco anos de idade. A realização do estudo teve como base as orientações emitidas pela Declaração de Helsínquia.

## Resultados

Foram analisados os dados de 293 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos, sendo 119 crianças do sexo feminino (40,6%) e 174 crianças do sexo masculino (59,4%).

### Avaliações antropométricas e cálculo do IMC

A Tabela 1 resume os dados do peso, apresentando os resultados das avaliações antropométricas para cada idade, verificando-se que o número de crianças observadas diminuiu à medida que a



**Figura 1.** Evolução temporal da média do peso (kg) em função da classe de índice de massa corporal nas crianças do sexo feminino (linha a tracejado) e sexo masculino (linha a cheio).

baixo peso:  $IMC \leq$  percentil 5; peso normal: percentil  $5 < IMC <$  percentil 85; excesso de peso:  $IMC \geq$  percentil 85.

**Tabela 1.** Variável peso por idade.

PESO (kg)	Nº de crianças	n (nº avaliações)	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	P25	P75
Nascimento	125	-	3,123	0,467	1,500	4,240	3,100	2,845	3,410
2 anos	108	155	13,2	1,551	10,6	18,1	13,0	12,0	14,2
3 anos	146	218	15,2	1,851	10,5	21,5	15,1	13,8	16,2
4 anos	138	222	17,3	2,276	11,9	28,3	17,1	15,7	18,7
5 anos	125	196	19,7	2,695	13,7	31,0	19,5	17,8	20,9
6 anos	87	115	22,7	3,451	14,5	33,1	22,0	20,2	24,7
7 anos	55	94	26,4	4,417	18,9	38,5	26,0	23,5	28,6
8 anos	53	101	29,9	5,506	21,3	50,8	28,8	26,5	31,8
9 anos	42	75	32,8	5,372	23,4	49,8	32,2	28,8	36,1
10 anos	16	17	39,1	9,135	24,8	56,1	36,2	32,1	45,9

P25: percentil 25; P75: percentil 75

**Tabela 2.** Prevalência (%) e frequência absoluta (n) de baixo peso, peso normal e excesso de peso por idade e sexo.

Idade		Baixo Peso		Peso Normal		Excesso de Peso		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
2 anos	<i>fem</i>	6	12,5	40	83,3	2	4,2	48	100
	<i>masc</i>	13	21,7	44	73,3	3	5,0	60	100
	<i>total</i>	19	17,6	84	77,8	5	4,6	108	100
3 anos	<i>fem</i>	10	14,5	52	75,4	7	10,1	69	100
	<i>masc</i>	21	27,3	51	66,2	5	6,5	77	100
	<i>total</i>	31	21,1	103	70,5	12	8,2	146	100
4 anos	<i>fem</i>	7	11,3	45	72,6	10	16,1	62	100
	<i>masc</i>	24	31,6	43	56,6	9	11,8	76	100
	<i>total</i>	31	22,5	88	63,8	19	13,8	138	100
5 anos	<i>fem</i>	5	10,6	37	78,7	5	10,6	47	100
	<i>masc</i>	12	15,4	54	69,2	12	15,4	78	100
	<i>total</i>	17	13,6	91	72,8	17	13,6	125	100
6 anos	<i>fem</i>	4	12,9	21	67,7	6	19,4	31	100
	<i>masc</i>	5	8,9	38	67,9	13	23,2	56	100
	<i>total</i>	9	10,3	59	67,8	19	21,8	87	100
7 anos	<i>fem</i>	2	10,5	10	52,6	7	36,8	19	100
	<i>masc</i>	1	2,8	23	63,9	12	33,3	36	100
	<i>total</i>	3	5,5	33	60,0	19	34,5	55	100
8 anos	<i>fem</i>	1	5,9	7	41,2	9	52,9	17	100
	<i>masc</i>	2	5,6	28	77,8	6	16,7	36	100
	<i>total</i>	3	5,7	35	66,0	15	28,3	53	100
9 anos	<i>fem</i>	0	0,00	11	73,3	4	26,7	15	100
	<i>masc</i>	0	0,00	24	88,9	3	11,1	27	100
	<i>total</i>	0	0,00	35	83,3	7	16,7	42	100
10 anos	<i>fem</i>	0	0,00	4	66,70	2	33,30	6	100
	<i>masc</i>	0	0,00	9	90,0	1	10,00	10	100
	<i>total</i>	0	0,00	13	81,3	3	18,8	16	100

baixo peso:  $IMC \leq$  percentil 5; peso normal: percentil 5 <  $IMC <$  percentil 85; excesso de peso:  $IMC \geq$  percentil 85. fem- feminino; masc- masculino

idade aumentou, o que se traduziu num maior desvio-padrão com o aumento da idade.

A Tabela 2 apresenta a prevalência de “baixo peso”, “peso normal” e “excesso de peso” por idade e sexo. Verificou-se

que o número de crianças classificadas como “baixo peso” foi maior nas idades mais jovens, deixando mesmo de haver crianças nesta classificação aos 9 e 10 anos para ambos os sexos. Nas meninas, a maior prevalência de baixo peso ocorreu aos 3

anos (14,5%) enquanto nos meninos ocorreu aos 4 anos (31,6%). A prevalência máxima de peso normal ocorreu nas meninas aos 2 anos de idade (83,3%), e nos meninos aos 10 anos (90%).

A prevalência de excesso de peso variou entre grupos etários sendo máxima aos 7 anos de idade (34,5%) e mínima aos 2 anos (4,6%). No sexo feminino, o excesso de peso atingiu o seu máximo aos 8 anos (52,9%), enquanto no sexo masculino este máximo foi atingido aos 7 anos (33,3%).

Em idade pré-escolar (dos 3 aos 5 anos) verificou-se uma prevalência total de excesso de peso de 11,7%.

### Peso à nascença e sua relação com o IMC

A média do peso à nascença das crianças desta instituição de ensino privado da região de Leiria foi de 3,123 kg  $\pm$  0,5 (n = 125). Não se observou correlação entre o peso à nascença e o IMC aos 3 anos (coeficiente de correlação de Pearson = 0,021; n = 34), IMC aos 4 anos (coeficiente de correlação de Pearson = 0,047; n = 37) e IMC aos 5 anos de idade (coeficiente de correlação de Pearson = 0,043; n = 40).

### Análise longitudinal do IMC – Determinação do Ressalto Adipocitário

A Fig. 1 apresenta a evolução temporal do peso em função da classe de IMC nas crianças do sexo feminino e sexo masculino. Não se observaram diferenças evidentes na evolução do peso entre géneros, embora tendencialmente se observe uma evolução mais linear nas crianças do género feminino. Em todas as classes de IMC, as crianças de género feminino apresentaram maioritariamente um peso superior às crianças do género masculino.

Olhando para o percurso longitudinal do grupo de crianças em que existem registos sucessivos, entre os 3 e os 5 anos de idade, e considerando o subgrupo em que se observou excesso de peso aos 3 anos de idade (n = 5), quatro passam a ter peso normal

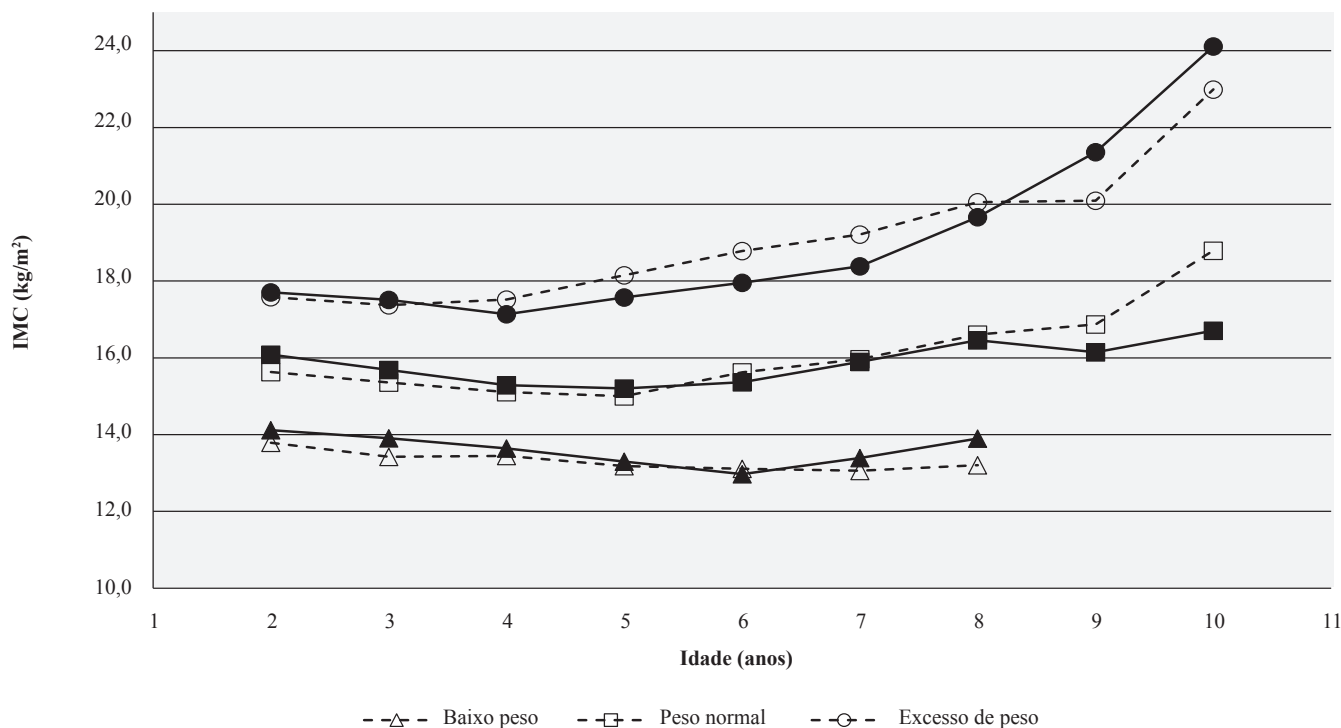
aos 4 anos de idade, regressando ao excesso de peso aos 5 anos de idade. A outra criança deste grupo, com excesso de peso aos 3 anos, atingiu também IMC normal aos 4 anos, mantendo-o aos 5 anos de idade.

Da análise longitudinal do grupo das crianças, com registos entre os 3 e os 6 anos de idade, e considerando o subgrupo em que se observou excesso de peso aos 5 anos de idade (n = 8), constatou-se que seis destas crianças mantiveram o excesso de peso aos 6 anos. As outras duas crianças do grupo com excesso de peso aos 5 anos transitaram para a classe de IMC de peso normal aos 6 anos de idade.

Na Fig. 2 estão representadas as curvas de evolução do IMC para os diferentes géneros e nas várias classes de IMC. Verificou-se que nas crianças com excesso de peso, o RA ocorreu precocemente nas meninas (3 anos, 17,57 kg/m<sup>2</sup>) comparativamente com os meninos (4 anos de idade, 17,21 kg/m<sup>2</sup>). Nas crianças com IMC normal, o RA verificou-se aos 5 anos de idade quer nas meninas, quer nos meninos. Nas crianças com baixo peso, o RA ocorreu aos 6 anos de idade nos meninos, não sendo evidente no grupo das meninas. A Fig. 3 representa a evolução do IMC médio em função da idade, para os géneros masculino e feminino. Verificou-se que o ressaltado adipocitário ocorreu mais tardiamente nas meninas (5 anos; 15,17 kg/m<sup>2</sup>) do que os meninos (4 anos; 15,04 kg/m<sup>2</sup>).

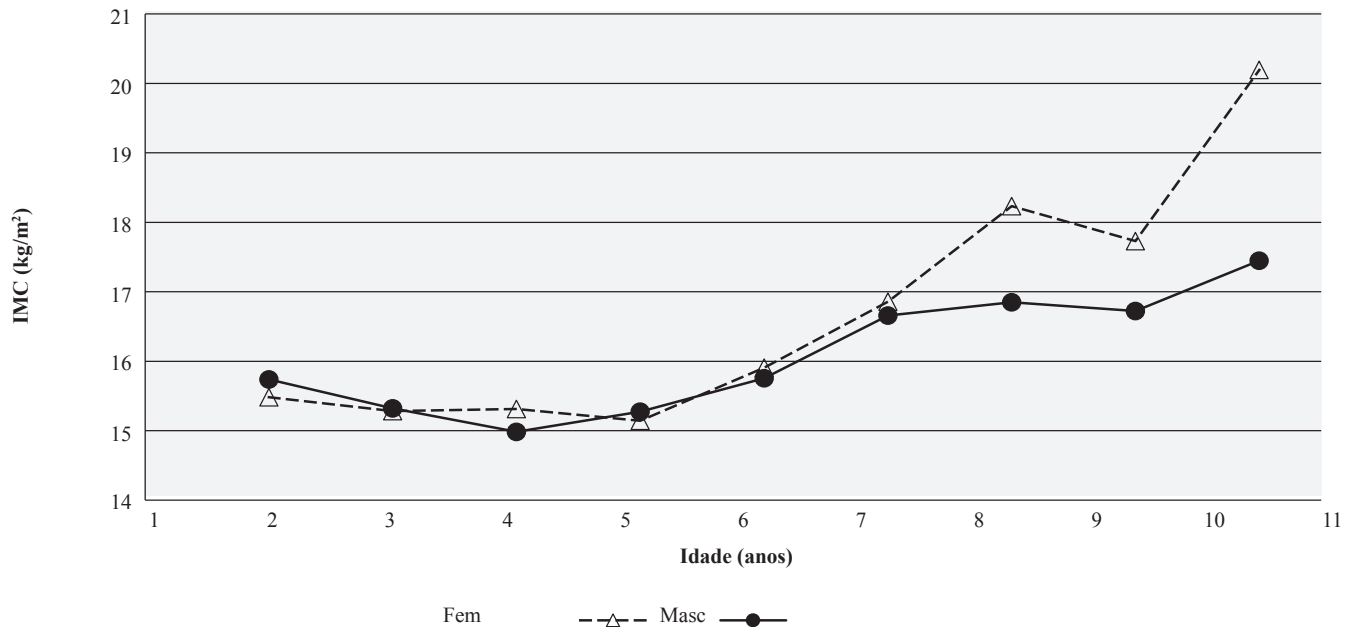
### Discussão

Na amostra em estudo as prevalências a 1 ano de excesso de peso (IMC > percentil 85) variaram entre 4,6% (aos 2 anos) e 34,5% (aos 7 anos). A prevalência de “baixo peso” foi máxima aos 4 anos (22,5%) e a partir dos 9 anos deixaram de se observar crianças com “baixo peso” na amostra. O número de crianças observadas diminuiu à medida que a idade aumentou, o que pode



**Figura 2.** Evolução temporal da média do índice de massa corporal (IMC) em função das classes de IMC nas crianças do sexo feminino (linha a tracejado) e sexo masculino (linha a cheio) para todas as faixas etárias.

baixo peso: IMC  $\leq$  percentil 5; peso normal: percentil 5 < IMC < percentil 85; excesso de peso: IMC  $\geq$  percentil 85



**Figura 3.** Evolução temporal da média do índice de massa corporal (IMC) em função do género feminino (Fem- Δ) ou masculino (Masc - ○) para todas as faixas etárias.

influenciar os resultados observados. Tal facto explica-se pela mudança de um número considerável de crianças para outras instituições de ensino ao atingir os 6 anos de idade, tendo como consequência que as crianças deixaram de ser avaliadas regularmente.

Na amostra em estudo, observou-se que as meninas superaram os meninos na prevalência de excesso de peso aos 3 e 4 anos de idade, e também na faixa etária entre os 7 e os 10 anos de idade.

Comparando os resultados obtidos com o “Estudo do Padrão Alimentar e de Crescimento Infantil” (EPACI Portugal 2012), um estudo representativo da realidade portuguesa que analisa o estado nutricional ao nascimento e padrão de crescimento dos 0 aos 36 meses,<sup>16</sup> verificamos que a prevalência de crianças com baixo peso aos 2 e 3 anos é claramente superior na amostra em estudo, sendo de 17,6% aos 2 anos e 21,1% aos 3 anos; enquanto no EPACI se observou 2,4% nas crianças avaliadas aos 2 anos e 1,2% aos 3 anos. No entanto, quando comparamos os dados de “sobrepeso”, sendo o sobrepeso definido como IMC > percentil 85, verifica-se no EPACI que 32,9% de crianças tem sobrepeso aos 2 anos e 30%, aos 3 anos, comparativamente com 4,6% aos 2 anos, e 8,2%, aos 3 anos, na amostra em estudo. Apesar de no EPACI serem utilizadas as curvas de crescimento da OMS para a definição de “sobrepeso” e “obesidade”, não será este o principal fator diferenciador das prevalências de baixo peso e “sobrepeso” em análise, mas antes o facto da amostra em estudo ser restrita a um estabelecimento de ensino privado. Esta limitação na população em estudo poderá influenciar os resultados encontrados, sabendo-se que o estatuto socioeconómico elevado é um fator protetor da obesidade.<sup>19</sup> No que diz respeito à idade de prevalência máxima de excesso de peso em cada género, verifica-se que os dados encontrados são diferentes daqueles que foram encontrados em outros estudos portugueses. Enquanto no presente estudo a prevalência máxima de excesso de peso ocorreu aos 8 anos, para as meninas, e aos 7 anos, para os meninos, noutros estudos este máximo foi observado em outras idades, não existindo um padrão para os máximos de excesso de peso.<sup>4,20,21</sup> No

estudo COSI (*Childhood Obesity Surveillance Initiative*) Portugal 2013<sup>4</sup> observou-se a prevalência máxima de excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) aos 8 anos (42%) para ambos os sexos, enquanto, na amostra em estudo, o valor máximo de excesso de peso verificou-se aos 7 anos (34,5%) para ambos os sexos. Os valores apresentados no estudo COSI 2013 (27,3% aos 6 anos, 34,9% aos 7 anos e 42% aos 8 anos)<sup>4</sup> são superiores aos encontrados na amostra em estudo para todas as idades (21,8% aos 6 anos, 34,5% aos 7 anos e 28,3% aos 8 anos), encontrando-se apenas alguma semelhança com a amostra estudada na idade dos 7 anos. Estas diferenças poderão ser justificadas através do número reduzido de crianças, nesta faixa etária, no presente estudo. Apesar de alguma diversidade relativamente ao descrito na literatura, existem também resultados coincidentes. Num artigo de revisão das prevalências de excesso de peso em crianças e adolescentes portugueses,<sup>17</sup> Antunes *et al* descreveram que as maiores prevalências de excesso de peso acontecem na idade escolar e principalmente no sexo feminino, tal como observado no estudo aqui descrito.

Neste estudo observou-se uma maior percentagem de crianças com baixo peso quando comparado com outros estudos nacionais, tal como já foi referido anteriormente, mas aos 8 anos o registo de crianças com baixo peso desaparece, o que difere dos dados reportados por outros autores.<sup>4,17</sup> No estudo COSI de 2013 verificou-se que o número de crianças com baixo peso é maior aos 8 anos (3,9%) do que aos 6 anos e 7 anos (1,1% em ambas as idades).<sup>4</sup> Estas diferenças observadas podem ser devidas ao número de crianças da amostra em estudo diminuir à medida que a idade aumenta, dado que há um maior abandono da instituição pelas crianças destas idades, tal como já foi referido.

Os resultados referentes à prevalência de excesso de peso encontrados são inferiores aos publicados por Gomes *et al*,<sup>22</sup> que observou uma prevalência de 37% de excesso de peso e obesidade nas crianças dos jardins-de-infância públicos do concelho de Évora, tendo por base os critérios do CDC. Mais uma vez, o fator que pode influenciar os resultados estudo obtidos comparativamente aos do estudo de Gomes *et al* pode ser o facto de a amostra



em estudo ser representativa de uma instituição de ensino privado, em que os pais têm um estatuto socioeconómico elevado o que, segundo a literatura, constitui um fator protetor do excesso de peso.<sup>19,23</sup>

Identificou-se também que a média de peso à nascença das crianças ( $3,123 \text{ kg} \pm 0,5$ ) desta instituição de ensino privado da região de Leiria foi mais baixa do que a média encontrada em crianças da zona centro no âmbito do estudo COSI realizado em 2008 ( $3,245 \text{ kg}$ ).<sup>20</sup> De acordo com o relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) de 2012, com dados relativos a 2010, 8,2% de crianças portuguesas nascem com baixo peso, sendo este número superior à média da União Europeia.<sup>24</sup> Na amostra estudada, verificou-se que a percentagem de crianças com baixo peso ao nascer é de 7,2%, sendo este valor inferior ao valor médio das crianças portuguesas. Por outro lado, a percentagem de crianças com excesso de peso ao nascer (3,2%) foi superior aos valores encontrados em estudos prévios, nomeadamente num estudo realizado em 2013 na região de Vila Nova de Gaia (1,1%).<sup>25</sup> Para justificar a disparidade dos valores encontrados neste estudo, seria importante conhecer alguns dados relativos às mães das crianças incluídas na amostra, como o IMC antes da gravidez, o ganho de peso na gestação e os hábitos tabágicos da mãe, já que é reconhecida a sua importância na determinação do peso do bebé ao nascimento, no entanto não foi possível obter esta informação.

No que respeita à evolução das crianças com excesso de peso aos 3 anos ou aos 5 anos, foi possível confirmar o que tem vindo a ser descrito noutros estudos internacionais,<sup>21,26</sup> de que a idade pré-escolar é uma idade crítica para o desenvolvimento da obesidade, particularmente a idade dos 3 anos. Num trabalho realizado no Reino Unido, observou-se que o percentil de peso estabelecido aos 5 anos acompanha a evolução do peso nos anos seguintes.<sup>27</sup> Os mesmos autores referem que o peso ao nascer não é um bom preditor do peso na infância, devido aos vários ajustes que as crianças fazem no seu peso durante a infância,<sup>27</sup> tal como se observou no presente estudo. Gardner *et al* reportam ainda que o risco metabólico não está diretamente associado ao peso ao nascer, mas que está intimamente ligado ao peso aos 5 anos de idade e, ainda mais, com o peso aos 9 anos de idade.<sup>27</sup> Também na amostra em estudo, a idade de 5 anos foi crucial no aumento do peso nas crianças com excesso de peso em ambos os sexos, visto que 75% das crianças com excesso de peso aos 5 anos, mantiveram o excesso de peso aos 6 anos. Observou-se ainda que o excesso de peso na idade de 3 anos é determinante para a manutenção das crianças neste percentil, uma vez que 80% das crianças com excesso de peso aos 3 anos mantiveram-se nesta classe de IMC aos 5 anos, mesmo quando aos 4 anos se classificavam na classe de IMC peso normal. Nas meninas, o IMC aumentou de forma progressiva até aos 8 anos, sofrendo uma descida abrupta entre os 8 e os 9 anos e voltando a aumentar a partir dos 9 anos. Esta discrepância em relação ao aumento gradual de IMC que se observa noutros estudos poderá ser justificada pela pequena dimensão da amostra para estas idades.

Na amostra em estudo, a idade média do ressalto adipocitário (RA) foi aos 4 anos para as crianças do sexo masculino e aos 5 anos para as crianças do sexo feminino. Apesar de as meninas apresentarem uma idade média para a ocorrência de RA superior à dos meninos, foi no grupo de sexo feminino que se observou maior prevalência de excesso de peso, o que contraria a associação direta entre a idade em que ocorre o RA e o risco de excesso de peso/ obesidade, descrito na literatura. No entanto, ao estratificar os dados do ressalto adipocitário por classes de IMC, ve-

rificou-se que as todas as crianças com IMC normal vivenciaram o RA aos 5 anos, enquanto que as crianças com IMC > percentil 85 evidenciaram RA mais precoces: nas meninas aos 3 anos, e nos meninos, aos 4 anos de idade. Estes dados já correspondem aos descritos por outros autores, segundo os quais, a idade média de ocorrência do RA em crianças obesas é aos 3 anos, enquanto que, na população de referência, o RA é aos 6 anos.<sup>13</sup> Na amostra em estudo, o RA precoce surge apenas nos grupos de crianças com excesso de peso desde os 2 anos de idade tal como descrito por Roland-Cachera *et al*.<sup>13</sup> A associação entre a idade do RA e a prevalência anual de excesso de peso não se observa sem estratificação das crianças por classe de IMC provavelmente devido à reduzida dimensão da amostra, que não permite detectar essa associação olhando para o conjunto de todas as crianças, incluindo as com peso normal e com baixo peso. Neste último grupo a ocorrência de RA não foi sequer detetada para o grupo das meninas, o que poderá contribuir para desviar a idade do RA nas crianças de sexo feminino da amostra para mais tarde, relativamente às de sexo masculino.

Nos meninos com baixo peso a idade do RA foi aos 6 anos. Assim conclui-se que, comparativamente ao que é descrito na literatura, existe um RA precoce na amostra, que é mais evidente nas crianças de sexo feminino com excesso de peso. Um RA precoce tem sido considerado melhor indicador do *timing* de início da obesidade do que um IMC elevado, pois este pode estar associado a outros fatores relacionados com a densidade óssea e percentagem de massa muscular ou então classificar a criança como tendo excesso de peso apenas depois de um aumento progressivo ao longo dos anos.<sup>10</sup> Vários estudos confirmam que a idade do RA é um fator preditivo da gordura corporal no adulto e, que quanto mais precoce a idade do RA maior será o IMC e a prega cutânea subescapular aos 21 anos.<sup>13</sup> Num artigo de revisão,<sup>13</sup> concluiu-se que por cada ano de idade de diminuição da ocorrência do RA, o IMC aumenta  $2,5 \text{ kg/m}^2$  nas idades entre 19 e 23 anos.<sup>13</sup> Para além disso, sabe-se ainda que as crianças que têm um RA precoce atingem maior massa de tecido adiposo mais depressa do que as outras crianças, têm um desenvolvimento esquelético mais precoce e no caso das meninas têm menarca mais cedo.<sup>13</sup> Em suma, o RA precoce conduz a uma aceleração do crescimento de todos os tecidos do corpo, concluindo-se assim que a idade em que ocorre o RA tem maior influência para o aparecimento futuro de obesidade do que propriamente o IMC.<sup>13</sup>

Uma conclusão surpreendente desta análise relaciona-se com a elevada taxa de baixo peso nas idades mais jovens nas crianças desta instituição. No futuro procurar-se-á perceber as causas para este resultado, bem como determinar o ganho de peso entre cada avaliação antropométrica realizada. Quanto às limitações, considera-se que decorrem principalmente do número de crianças não ser semelhante em todas as idades, havendo disparidade entre o número de crianças no ensino pré-escolar (entre os 2 e 5 anos) e o número de crianças dos 6 aos 10 anos. Aos 9 e 10 anos foi analisado um número pequeno de crianças, devido à fraca presença das crianças destas idades na instituição, o que não permitiu fazer uma análise estatística mais pormenorizada. Para além disso, não foi possível obter dados relativos ao agregado familiar, como o IMC dos pais, as suas habilitações e o padrão alimentar familiar. Outro dado que seria importante recolher diz respeito à evolução do peso e IMC durante os primeiros dois anos de vida, particularmente o ganho de peso nos primeiros seis meses de vida, tendo em conta que este é também considerado um período crítico para o desenvolvimento de obesidade.<sup>28</sup> Dados como a duração do aleitamento materno, os hábitos tabágicos maternos durante

a gravidez, o perímetro da cintura da criança, os seus níveis de atividade física e o tempo passado em atividades sedentárias, poderiam contribuir para auxiliar o desenvolvimento de atividades de educação alimentar, e serão objeto de estudo futuro.

## Conclusão

A prevalência de excesso de peso em idade pré-escolar e escolar neste estudo foi inferior à descrita para as crianças portuguesas.<sup>4,22</sup> Observou-se também que existe, tendencialmente, maior prevalência de excesso de peso no sexo feminino, tal como é descrito em estudos portugueses semelhantes<sup>4</sup> e que a prevalência de baixo peso na amostra em estudo foi superior à que foi encontrada em estudos portugueses realizados por outros autores.<sup>4,22</sup> Concluiu-se também que a idade do ressalto adipocitário foi menor nas crianças com excesso de peso (4 anos) comparativamente com as crianças com IMC normal (5 anos) e que o peso à nascença não tem correlação com o IMC na amostra em estudo. Apesar do número de crianças ser reduzido, foi possível identificar os 3 e os 5 anos como períodos tendencialmente críticos para o desenvolvimento de excesso de peso, tendo em conta que a maioria das crianças com excesso de peso nestas idades mantém-se nesta classe de IMC posteriormente. A idade pré-escolar constitui assim um período essencial para reforçar medidas preventivas para o aparecimento de excesso de peso.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Referências

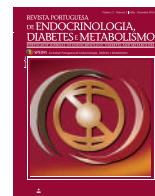
- Eissa MA, Gunner KB. Evaluation and management of obesity in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2004;18:35-8.
- Conferência Ministerial da Organização Mundial de Saúde. Carta Europeia de Luta contra a Obesidade. Istanbul: OMS; 2006.
- World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: WHO; 2016.
- Rito A, Graça P. Childhood Obesity Surveillance Initiative: relatório COSI Portugal 2013. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2015.
- Brito SD, Viveiro AC, Moleiro P. Obesidade e sobrepeso numa amostra de adolescentes da cidade portuguesa de Leiria. Uma questão de curvas? *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014;2:116-21.
- Stewart L. Childhood obesity. *Medicine*. 2010;39:42-4.
- Gonzalez A, Boyle MH, Georgiades K, Duncan L, Atkinson LR, MacMillan HL. Childhood and family influences on body mass index in early adulthood: findings from the Ontario child health study. *BMC Public Health*. 2012;12:755.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330:1357.
- Birch LL, Ventura AK. Preventing childhood obesity: what works? *Int J Obes*. 2009;33:S74-S81.
- Boonpleng W, Park CG, Gallo AM. Timing of adiposity rebound: a step toward preventing obesity. *Pediatr Nurs*. 2012;38:37-42.
- Yucel O, Kinik ST, Aka S. Diagnosis of a trend towards obesity in preschool children: a longitudinal study. *Eur J Pediatr*. 2011;170:751-6.
- Adair LS. Child and adolescent obesity: epidemiology and developmental perspectives. *Physiol Behav*. 2008;94:8-16.
- Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes*. 2006;30 Suppl 4:S11-7.
- Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:200-4.
- Larsen LM, Hertel NT, Molgaard C, Christensen R, Husby S, Jarbol DE. Prevalence of overweight and obesity in Danish preschool children over a 10-year period: a study of two birth cohorts in general practice. *Acta Paediatr*. 2012;101:201-7.
- Rêgo C, Lopes C, Pinto E, Nazareth M, Graça P. Alimentação e crescimento nos primeiros anos de vida: a propósito do EPACI Portugal 2012. Lisboa: EPACI; 2013.
- Antunes A, Moreira P. Prevalência de excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes Portugueses. *Acta Med Port*. 2011;24:279-84.
- Ferreira F, Mota JA, Duarte J. Prevalência de excesso de peso e obesidade em estudantes adolescentes do distrito de Castelo Branco: um estudo centrado no índice de massa corporal, perímetro da cintura e percentagem de massa gorda. *Rev Port Saúde Pública*. 2012;30:47-54.
- Plachta-Danielzik S, Landsberg B, Johannsen M, Lange D, Muller MJ. Determinants of the prevalence and incidence of overweight in children and adolescents. *Public Health Nutr*. 2010;13:1870-81.
- Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatr Obes*. 2013;8:79-97.
- Silva A, Carvalhal MI, Reis VM, Mota MP, Garrido ND, Pitang F, et al. A prevalência do excesso de peso e da obesidade entre crianças portuguesas. *Fitness Perform J*. 2008;7:301-5.
- Gomes S, Espanca R, Gato A, Miranda C. Obesidade em idade pré-escolar - cedo demais para pesar demais! *Acta Med Port*. 2010;23:371-8.
- Ilic B, Igrutinovic Z, Despotovic M, Aleksopoulos H, Milovanovic S, Markovic S. Nutritional status and possible causes of obesity in preschool children. *J Soc Dev New Net Environ*. 2012;6:3372-7.
- Infant health: low birth weight Europe [accessed 2013 12 November]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>.
- Gomes E, Soares AL, Campos R. Obesidade e gravidez: conhecer para atuar precocemente? A realidade numa unidade de saúde familiar. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;8:16-20.
- Reilly JJ. Evidence-based obesity prevention in childhood and adolescence: critique of recent etiological studies, preventive interventions, and policies. *Adv Nutr*. 2012;3:636S-41S.
- Gardner DS, Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Contribution of early weight gain to childhood overweight and metabolic health: a longitudinal study (EarlyBird 36). *Pediatrics*. 2009;123:e67-73.

28. Young BE, Johnson SL, Krebs NF. Biological determinants linking infant weight gain and child obesity: current knowledge and future directions. *Adv Nutr.* 2012;3:675-86.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



## Caso Clínico

# Carcinoma do Córtex Suprarrenal: A Propósito de um Caso Clínico com Sobrevida Longa



Joana Menezes Nunes<sup>a,b,c</sup>, Elisabete Rodrigues<sup>a,b,c</sup>, Elisabete Rios<sup>b,c,d,e</sup>, Francisco Monteiro<sup>f</sup>, José Costa Maia<sup>f</sup>, Davide Carvalho<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

<sup>c</sup> Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>e</sup> Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP), Portugal

<sup>f</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

### Historial do artigo:

Recebido a 24 de julho de 2016

Aceite a 01 de julho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

### Palavras-chave:

Análise de Sobrevida

Carcinoma do Córtex da Suprarrenal

Estadiamento de Neoplasia

Metástase Neoplásica

### Keywords:

Adrenal Cortex Neoplasms/therapy

Neoplasm Metastasis

Neoplasm Staging

Survival Analysis

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [joana.maria.menezes@gmail.com](mailto:joana.maria.menezes@gmail.com) (Joana Menezes Nunes)

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar São João

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

## R E S U M O

O carcinoma do córtex da suprarrenal é raro e agressivo, apresentando-se muitas vezes com metástases na altura do diagnóstico. O tratamento de eleição, e virtualmente o único curativo, é a exérese cirúrgica completa. Contudo, dada a elevada taxa de recidiva, a terapêutica adjuvante com o agente adrenolítico mitotano assume um papel central no seu seguimento e orientação clínica. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 41 anos com neoformação na glândula suprarrenal direita com 9 cm e efeito de massa nas estruturas adjacentes, identificada em tomografia computadorizada (TC) requisitada no contexto de lombalgia direita, virilização e estigmas cushingóides (janeiro/07). Foi submetida a adrenalectomia laparoscópica noutra instituição tendo sido diagnosticado carcinoma do córtex da suprarrenal pT2NxR0, estágio II (ENSAT 2008), Ki67 = 2,5%. Não efetuou mitotano. Dois anos após o diagnóstico, em TC de controlo, identificou-se lesão hepática única, foi enviada à consulta de cirurgia do nosso Hospital e submetida a segmentectomia (VII e VIII), tendo-se confirmado metástase de carcinoma da suprarrenal. Não iniciou mitotano e foi referenciada à consulta de endocrinologia, com primeira observação em junho/11. Por suspeita de implante peritoneal em TC de seguimento, efetuou <sup>18</sup>F-FDG-PET que não confirmou a presença de recidiva tumoral. Decidiu-se manter a doente sem terapêutica adjuvante com mitotano por terem passado mais de 6 meses após diagnóstico e tratamento da metastização e dado o baixo índice mitótico e o comportamento indolente da lesão. Sete anos após o diagnóstico e 4 anos após a primeira recidiva (estádio IV, ENSAT 2008 M1), não apresenta evidência de doença. Pretendemos salientar a sobrevida longa e a estabilidade clínica, ao contrário do habitual prognóstico reservado desta neoplasia, a necessidade de avaliação multidisciplinar e trazer à discussão as indicações atuais do tratamento adjuvante com mitotano, até novas conclusões do estudo ADIUVO.

## Adrenal Cortical Carcinoma: A Case Report with Long-term Survival

### A B S T R A C T

The adrenal cortical carcinoma is a rare and aggressive malignancy, often metastatic at the time of diagnosis. Complete surgical resection is the treatment of choice, as it is virtually the only option to achieve cure; however, given the high recurrence rate, adjuvant therapy with the adrenolytic agent mitotane is the cornerstone of treatment. The authors describe a case report of a 41-year-old woman

who presented, in January 2007, right lumbar back pain, virilization and Cushing's stigma. Computed tomography (CT) scan revealed an adrenal mass measuring 9 cm with a mass effect on surrounding structures. The patient underwent laparoscopic surgery in another institution and histology revealed an adrenocortical carcinoma measuring 8.5 x 7.5 x 5 cm (pT2N x R0, stage II, ENSAT 2008, with a Ki67 labeling index of 2.5%). Two years later, a follow-up CT scan revealed a 3 cm liver metastasis. She underwent partial hepatectomy and histology confirmed metastasis of primary adrenocortical carcinoma. After the first Endocrinology consultation, in June 2011, and because of a suspicious peritoneal implant on follow-up CT scan, the patient underwent  $^{18}$ -FDG-PET scan that showed no pathologic findings. Because more than 6 months have passed after hepatic metastasis, it was decided to keep the patient without mitotane. Seven years after diagnosis, and 4 years after first relapse (stage IV, ENSAT 2008 M1), there is no evidence of recurrence. With this case, we want to emphasize the long-term survival and clinical stability of this patient, unlike the usual prognosis in these oncological situations; the need for a multidisciplinary assessment by a specialized centre; and to pop up the discussion about the current indications of adjuvant treatment with mitotane, until new study's conclusions from ADIUVO.

## Introdução

O carcinoma do córtex da glândula suprarrenal é raro, com incidência estimada de 0,7-2,0 casos/milhão de pessoas/ano, máxima na faixa etária dos 40 - 50 anos de vida (embora possa aparecer em qualquer idade).<sup>1</sup> É mais frequente nas mulheres que nos homens (1,5:1) e as séries de casos descrevem um aumento da frequência à esquerda,<sup>2-3</sup> sendo contudo o mecanismo subjacente desconhecido.

A sobre-expressão do IGF-2 e a ativação constitutiva de  $\beta$ -catenina apresentam-se como pontos-chave no desenvolvimento do carcinoma do córtex da suprarrenal.<sup>4</sup> Defeitos genéticos ou epigenéticos impressos na região do cr11p15 podem aumentar a expressão do IGF-2. Na maioria dos carcinomas corticais da suprarrenal há sobre-expressão do mRNA do IGF-2, o que ocorre sobretudo por perda do alelo materno e duplicação do alelo paterno, a chamada isodisomia paternal.<sup>5-6</sup> Esta, encontra-se associada a aumento do risco de recidiva.<sup>4</sup> A ativação constitutiva da  $\beta$ -catenina é a alteração mais frequente nos tumores benignos e malignos do córtex da glândula suprarrenal. As mutações somáticas do gene da  $\beta$ -catenina inativam o local de fosforilação para a glicogénio sintetase cinase 3 $\beta$ , atuando na via de sinalização Wnt.<sup>7-8</sup>

Em cerca de 50% - 60% dos casos, o quadro clínico cursa com excesso de esteróides adrenais e as mulheres geralmente apresentam sinais e sintomas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, oligoamenorreia) e virilização com ou sem síndrome de Cushing. Contudo, por vezes, devido à rápida progressão da doença, o quadro clínico pode encontrar-se mascarado. O hipercortisolismo maciço pode ativar os receptores mineralocorticoides com a

consequente hipocaliemia.<sup>1</sup> Já no sexo masculino, os carcinomas secretores de estrogénios cursam com feminização, ginecomastia, perda de libido e atrofia testicular (7%).<sup>9</sup> Os tumores secretores de aldosterona são raros e apresentam-se com hipertensão arterial e hipocaliemia.<sup>10</sup> Foram descritas hipoglicemias em doentes com carcinomas do córtex da suprarrenal, provavelmente resultantes do consumo excessivo de glicose por efeito parácrino do IGF-2. Os carcinomas não funcionantes manifestam-se geralmente por desconforto abdominal, náuseas/vómitos ou lombalgia, decorrente do efeito de massa pelo rápido crescimento da neoplasia. Estão descritos alguns casos em que a apresentação inicial foi de hemorragia retroperitoneal por rotura espontânea da cápsula. Numa minoria de doentes pode existir sintomatologia maligna não específica como febre, emagrecimento e mal-estar geral.<sup>1</sup>

Analicamente, o excesso de esteroidogénese revela-se como impressão digital do tumor e pode indiciar recidiva. O estudo etiológico necessário em doentes com suspeição / confirmação de carcinoma do córtex da glândula suprarrenal encontra-se na [Tabela 1](#).

Imagiologicamente, tanto a tomografia computadorizada (TC) quanto a ressonância magnética (RM) podem ser utilizadas, apresentando esta última maior sensibilidade (81% - 89%) e maior especificidade (92% - 99%).<sup>11</sup> Geralmente, apresentam-se como neofomações heterogêneas, com evidência de necrose ou hemorragia e com dimensão média ao diagnóstico superior a 10 cm. No caso da TC, são ainda sugestivos de malignidade dados como mais do que 10 unidades de Hounsfield (HU), fase de contraste com *washout* inferior a 50% e coeficiente de atenuação superior a 35 HU.<sup>12-13</sup>

A  $^{18}$ -FDG-PET apresenta uma sensibilidade de 100% e especificidade na ordem dos 88%,<sup>14</sup> sendo extremamente útil para di-

**Tabela 1.** Exames complementares de diagnóstico em doentes com suspeita de carcinoma do córtex da suprarrenal

<b>Excesso glicocorticoide (no mínimo 3 dos seguintes 4 testes)</b>	Teste de frenação com 1 mg de dexametasona Cortisolúria (urina de 24 horas) Cortisol sérica de manhã Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) sérico de manhã
<b>Excesso mineralocorticoide</b>	Potássio Razão aldosterona / renina (apenas em doentes com hipertensão arterial e/ou hipocaliemia)
<b>Excesso de esteroides sexuais e precursores de esteroides</b>	Sulfato de dehidroepiandrostenediona (DHEA-S) 17-hidroxi-progesterona (17-OH-P) Delta-4-androstenediona Testosterona total 17- $\beta$ -estradiol (apenas em homens e mulheres na pós-menopausa)
<b>Exclusão de feocromocitoma</b>	Catecolaminas e metanefrinas urinárias fracionadas (urina 24 horas) ou plasmáticas
<b>Imagiologia</b>	TC ou RM abdominal e TC tórax Cintigrafia óssea (se suspeita de metastização óssea) $^{18}$ -FDG-PET (opcional)

ferenciar entre lesão maligna ou benigna. O metomidato aparece como um novo marcador bastante atrativo, por se ligar à  $11\beta$ -hidroxilase e à sintase da aldosterona, permitindo, portanto, confirmar a origem da lesão como adrenocortical. Pode ser usado como  $^{11}\text{C}$ -metomidato-PET ou como  $^{123}\text{I}$ -iodometomidato SPECT.<sup>15</sup>

O diagnóstico de malignidade é efetuado com base na metastização, na invasão das estruturas locais (e tem-se adotado o *score* Weiss) e na medição do índice mitótico (Ki-67).<sup>1</sup>

### Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 41 anos, com antecedentes de hipertensão arterial diagnosticada aos 38 anos, medicada com irbesartan/hidroclorotiazida 300/12,5 mg. Sem outras patologias conhecidas e sem antecedentes familiares relevantes. Em janeiro de 2007 iniciou quadro de lombalgia direita, edemas periféricos, virilização hirsutismo, amenorreia secundária e aumento ponderal (8 kg em 3 meses). Ao exame físico, apre-

sentava estigmas cushingóides (Fig. 1). O estudo hormonal efetuado revelou 17-hidroxiprogesterona, delta-4-androstenediona, sulfato dehidroepiandrostenediona e testosterona total elevadas (Tabela 2). A TC abdomino-pélvica identificou neoformação na suprarrenal direita de 9 x 7,5 x 8 cm, com captação heterogênea de contraste e área de necrose de 2 cm, exercendo efeito de massa sobre o lobo hepático direito, veia cava inferior e rim direito (Fig. 2). Em abril de 2007 foi submetida a adrenalectomia direita por via laparoscópica noutra Instituição, sem intercorrências no pós-operatório imediato. O estudo anátomo-patológico mostrou tratar-se de carcinoma do córtex da suprarrenal, *score* 6 (Weiss modificado), com 8,5 x 7,5 x 5 cm, pT2NxR0, estágio II (European Network for the Study of Adrenal- ENSAT 2008), Ki67 de 2,5% (Fig. 3). Manteve seguimento irregular em consulta de cirurgia geral noutra instituição, com resolução do quadro clínico hormonal.

Em maio de 2009, em TC de controlo, identificou-se, no segmento VII do lobo direito do fígado, um nódulo sólido necrótico com cerca de 3 cm com captação heterogênea de contraste à



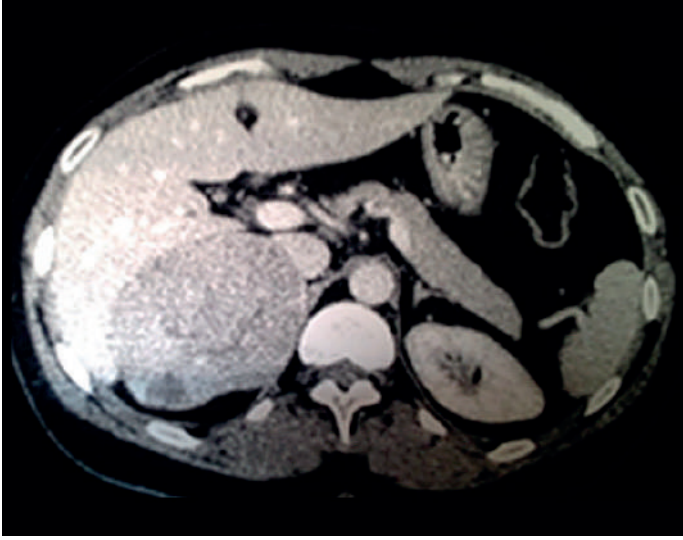
**Figura 1.** Fenótipo da doente

A em janeiro de 2007; B em novembro de 2012

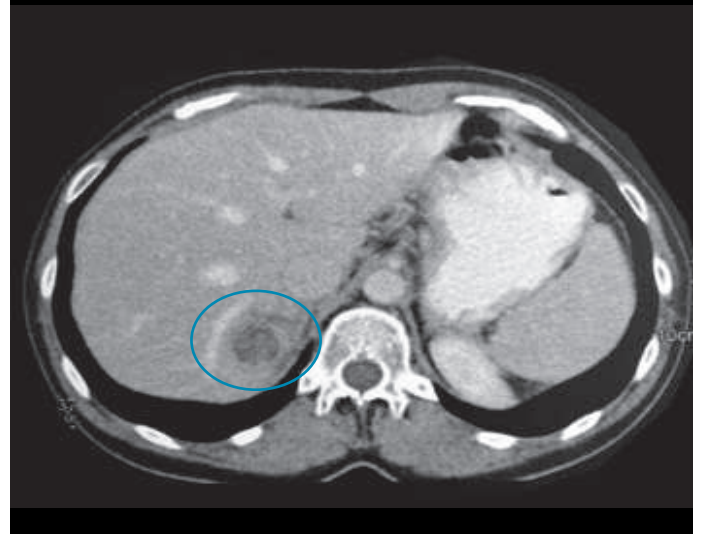
**Tabela 2.** Estudo hormonal pré-operatório, janeiro de 2007

Estudo Hormonal	Valor	Valores de referência
17-OH-progesterona	6,55 ng/mL	0,18-1,05 ng/mL
Delta4-androstenediona	8,0 ng/mL	0,4-4,5 ng/mL
DHEA-S	927,6 mcg/dL	19,0-407,0 mcg/dL
Testosterona total	1,86 ng/mL	0,06-0,82 ng/mL
Cortisol plasmático manhã	27 mcg/dL	5-25 mcg/dL
Metanefrinas plasmáticas livres	1,05 pg/mL	< 110 pg/mL
Prolactina	17,3 ng/mL	< 100 ng/mL
TSH	1,12 mUI/mL	0,27-4,2 mUI/mL
T4 livre	78 nmol/L	66-181 nmol/L
B-hCG	< 0,1 mUI/mL	< 15 mUI/mL
Estradiol	190 pmol/L	Fase folicular: 37-1101 pmol/L Pico ovulatório: 550-2202 pmol/L Fase lútea: 183-1101 pmol/L Sexo masculino: 37-220 pmol/L

Estudo realizado noutra instituição hospitalar.



**Figura 2.** TC abdomino-pélvica de janeiro de 2007: Neoplasia na suprarrenal direita de 9 x 7,5 x 8 cm, com captação heterogênea de contraste e área de necrose de 2 cm, exercendo efeito de massa sobre o lobo hepático direito, veia cava inferior e rim direito.



**Figura 4.** TC de seguimento oncológico, maio de 2009: Nódulo sólido necrótico com cerca de 3 cm no segmento VII do lobo direito do fígado com captação heterogênea de contraste à periferia, sugestivo de lesão secundária

periferia, sugestivo de lesão secundária (Fig. 4), cuja biópsia foi compatível com metástase de carcinoma. Foi então referenciada à consulta de cirurgia da nossa instituição hospitalar, tendo sido submetida a segmentectomia (segmentos VII e VIII) em junho de 2009. O estudo anátomo-patológico confirmou tratar-se de lesão secundária de primário da suprarrenal (Fig. 5). Manteve-se clinicamente estável, apenas com terapêutica anti-hipertensora habitual, em seguimento na consulta de cirurgia geral, com estudo hormonal sem alterações e estudo imagiológico sem evidência de recidiva.

Foi referenciada a consulta de endocrinologia mas, por faltar várias vezes à mesma, apenas em junho de 2011 foi observada pela primeira vez. Nesta data, a avaliação hormonal foi normal mas a TC abdomino-pélvica identificou imagem suspeita de implante peritoneal de 6 mm, no plano do ângulo inferior do lobo hepático direito. Efetuou 18-FDG-PET (setembro de 2011) que não confirmou a presença de recidiva tumoral ou metástase. Mantém seguimento analítico e imagiológico em endocrinologia e cirurgia geral, sem qualquer evidência de recidiva, encontrando-se no estágio IV (Tabela 3).

## Discussão

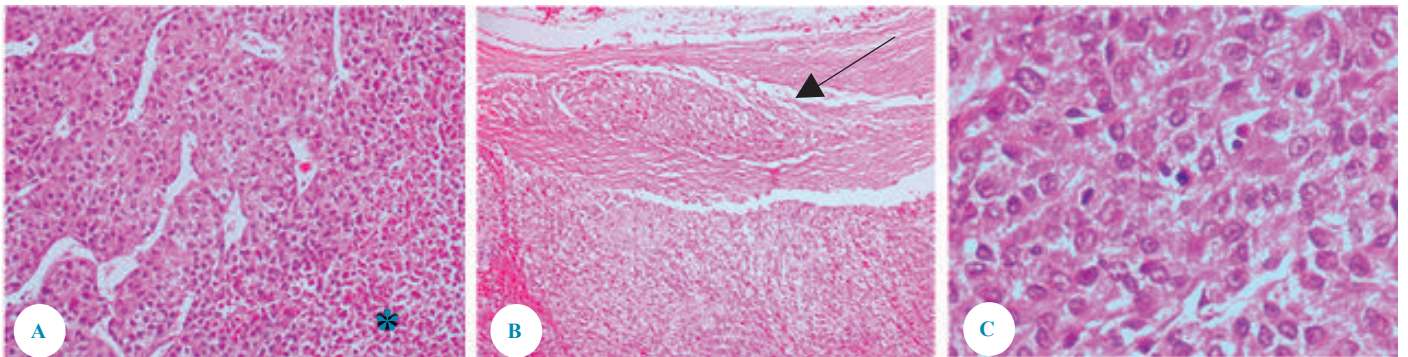
É descrito o caso clínico de uma doente com carcinoma do

córtex da suprarrenal de baixo grau, nunca tratada com o agente adrenolítico mitotano, que desenvolveu metastização hepática cerca de 2 anos após o diagnóstico e que se mantém clinicamente estável e analítica e imagiológica sem evidência de doença, após metasectomia e sem tratamento adrenolítico adjuvante.

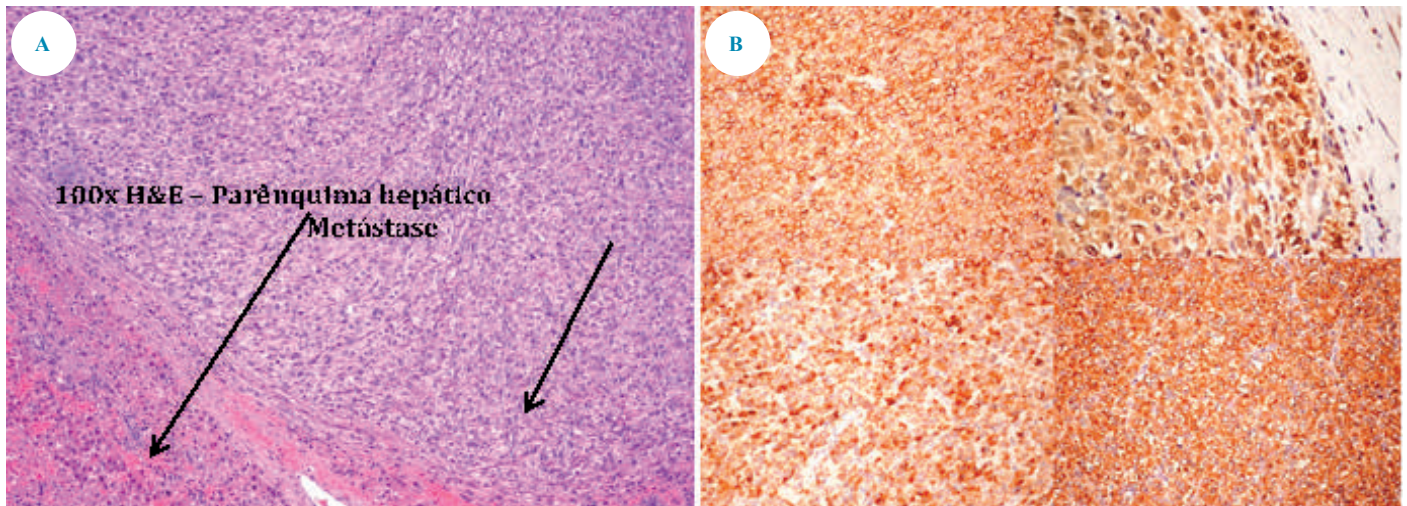
Mesmo nos doentes com carcinoma do córtex da suprarrenal aparentemente localizado, a recidiva após a cirurgia é frequente. A sua deteção atempada permite intervenção terapêutica, que algumas vezes pode ser curativa, se a lesão metastática for única e completamente ressecável.<sup>1</sup> Um dos destaques deste caso encontra-se na sobrevida prolongada desta doente, com diagnóstico de uma neoplasia rara e agressiva, como é o carcinoma do córtex da suprarrenal, o que levanta a questão do comportamento indolente da lesão, corroborado pelo baixo índice mitótico da lesão inicial e da metastática.

Como já referido, e de acordo com a literatura, a maioria dos carcinomas da suprarrenal cursa com estigmas de hiperfunção hormonal (e no caso descrito, a doente apresentava sinais de hiper cortisolismo e hiperandrogenismo) e por vezes com sintomatologia compressiva local (que no caso descrito também se verificou), tendo a TC identificado uma lesão suspeita de grandes dimensões.

Outro aspecto a considerar neste caso é a ausência de tratamento com mitotano. Dada a elevada taxa de recidiva e maligna



**Figura 3.** Carcinoma adrenocortical score 6 (Weiss modificado): **A)** O exame histológico mostra proliferação de células epitelióides com citoplasma eosinófilo e áreas de necrose\* (HE, x 200). **B)** Há invasão focal da cápsula - seta (HE, x 200). **C)** Há atipia citológica e o índice mitótico é de 6 mit/50 CGA (HE, x 600).



**Figura 5.** Metástase hepática do carcinoma adrenocortical: **A)** O exame histológico mostra neoplasia de padrão sólido com índice mitótico de 1 m/10 CGA (HE, x 100). **B)** As células neoplásicas expressam NCAM (CD56), calretinina (focal), inibina A e sinaptofisina. Imagem superior esquerda: NCAM (CD56) – padrão em favo de mel. Figura superior direita: Calretinina – padrão nuclear. Figura inferior esquerda: Inibina A – padrão granular citoplasmático. Figura inferior direita: Sinaptofisina – padrão citoplasmático irregular.

nidade desta neoplasia, a terapêutica adjuvante encontra-se indicada sempre que a resseção seja incompleta, quando há dúvidas se a resseção foi ou não completa e nos casos de resseção completa quando o Ki-67 é superior a 10%. Nos casos de resseção completa com Ki-67 da lesão inferior a 10%, o uso de mitotano fica à consideração do grupo médico, mas a maioria dos centros recomendam a terapêutica adjuvante com mitotano, mesmo após resseção completa.<sup>16-19</sup> (Fig.s 6 e 7). A melhor evidência que temos resulta do estudo multicêntrico retrospectivo do Terzolo *et al*,<sup>20</sup> com dois grupos independentes, no qual o risco de recidiva e taxa de mortalidade foi significativamente menor nos doentes que fizeram mitotano (sobrevida mediana livre de recidiva de 42 meses *versus* 10 e 25 meses,  $p < 0,01$ ). No caso apresentado, podemos especular que ter-se-á decidido não iniciar mitotano por se tratar de uma neoplasia com risco baixo / intermédio (Ki67 < 10%). Até se obterem os resultados do estudo ADIUVO (*efficacy of adjuvant mitotane treatment*), um ensaio clínico randomizado sobre o tratamento com mitotano em doentes com risco baixo / intermédio (mitotano *versus* observação), o uso deste agente adrenolítico neste tipo de doentes continuará sob consideração do corpo clínico encarregue pelo seguimento de cada doente.

## Conclusão

Este caso ilustra a importância de uma abordagem multidisciplinar em centro hospitalar de uma neoplasia tão rara quanto o

**Tabela 3.** Estudo Estadiamento do carcinoma da cortical da suprarrenal, de acordo com a ENSAT 2008

Estádio	ENSAT 2008
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-2, N1, M0 T3-4, N0-1, M0
IV	T1-4, N0-1, M1

Adaptado de Fassnacht M, et al. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.<sup>1</sup>

T1: tamanho do tumor ≤ 5 cm; T2: tamanho do tumor > 5 cm; T3: tumor que infiltra nos tecidos adjacentes; T4: tumor que invade órgãos adjacentes ou trombo venoso na veia cava ou na veia. N0: gânglios linfáticos negativos; N1: gânglios linfáticos positivos; M0: sem metástases à distância; M1: presença de metástases à distância.

ENSAT: European Network for the Study of Adrenal. T: Tumor; M: metástase; N: gânglios linfáticos.

carcinoma da suprarrenal. A estratificação prognóstica, a definição da orientação terapêutica e o seguimento regular e integrado numa consulta polivalente, partilhada pelas diversas especialidades, torna-se essencial, no sentido do melhor tratamento e vigilância dos doentes.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento do Doente:** Obtido.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and



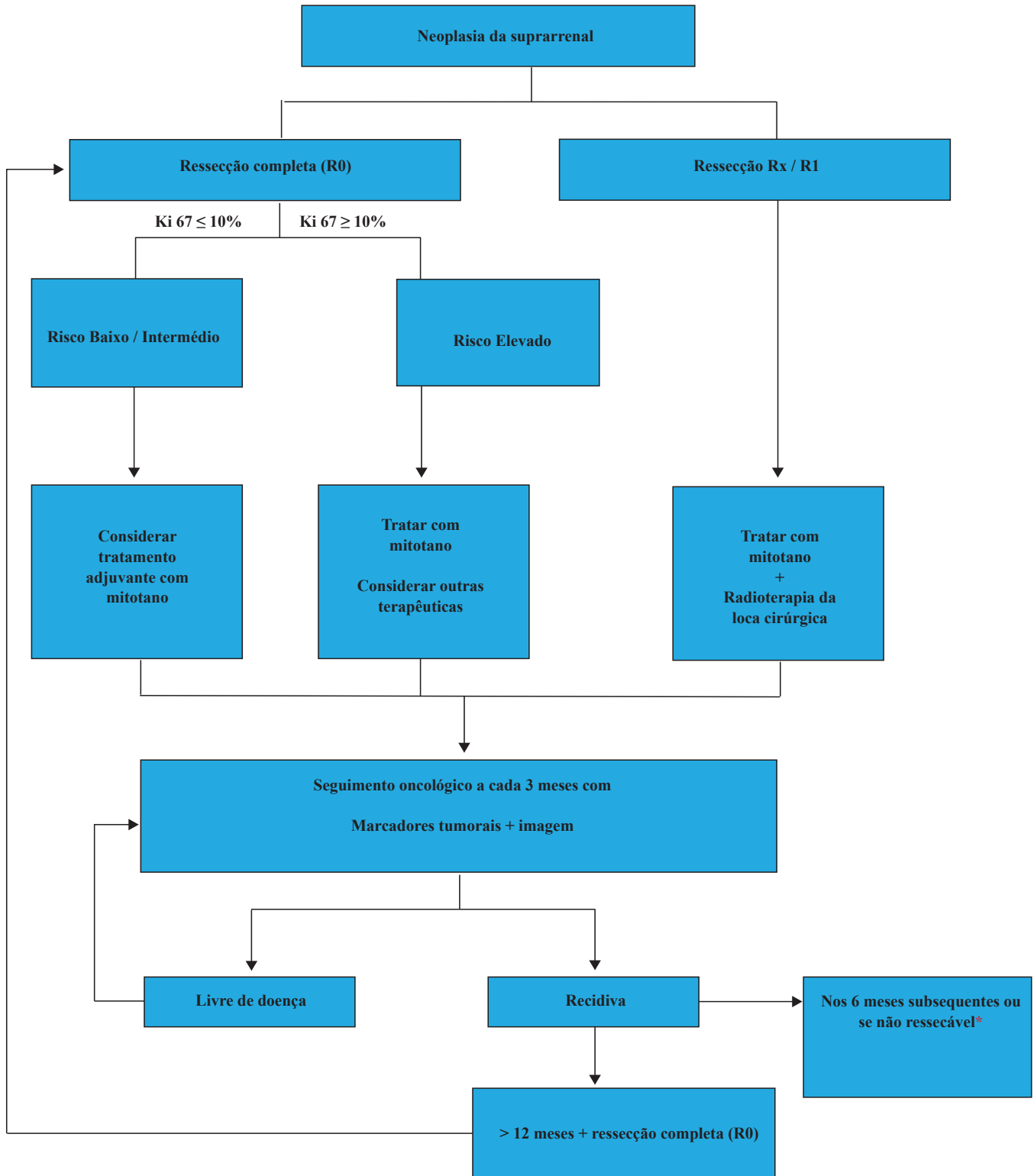
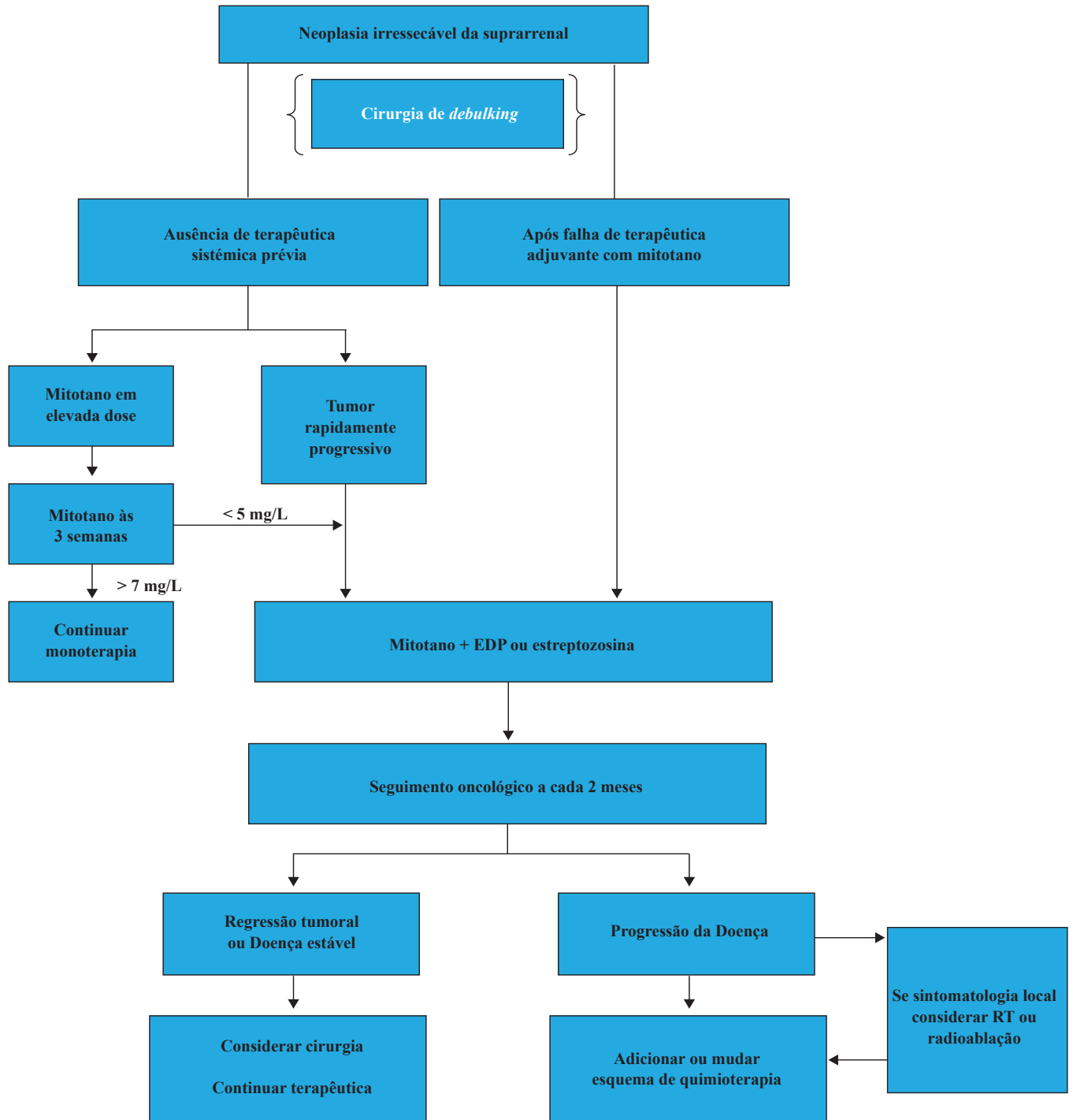


Figura 6. Algoritmo do tratamento do carcinoma do córtex da suprarrenal –Adaptado de Fassnacht M, et al. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.<sup>1</sup>

R1: tumor microscópico residual. Rx: ressecção desconhecida. \* ver Figura 7, por favor  
 No caso do Ki-67 não estar disponível, o índice proliferativo elevado (> 5 mitoses por 50 campos de grande ampliação) pode ser usado para estratificação de risco. Doentes em estágio IV ou com recidiva são considerados de alto risco, independentemente do Ki-67. Os factores que sugerem baixo risco de recidiva são tumor < 8 cm, ausência de evidência microscópica de invasão sanguínea ou da cápsula tumoral. Beneficiam de radioterapia da loca cirúrgica os doentes com invasão sanguínea, invasão da cápsula do tumor, Ki-67 >20% e trombo na veia cava. Após dois anos de seguimento oncológico, é admissível aumentar o intervalo de tempo entre cada consulta.

with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Patient Consent: Obtained.



**Figura 7.** Algoritmo do tratamento do carcinoma do córtex da suprarrenal irrecetável. Adaptado de Fassnacht M, et al. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.<sup>1</sup>

EDP: etoposídeo, doxorubicina e cisplatina. RT: radioterapia

A cirurgia de debulking deveria ser realizada nos doentes com excesso hormonal não controlável com terapêutica médica. A velocidade de progressão tumoral deve ser avaliada pelo clínico, sendo que um tumor rapidamente progressivo recorre em < 3 meses após cirurgia radical, cursa com sintomatologia rapidamente progressiva e com valores de lactato desidrogenase > 1000 u/L. Se o doseamento sérico do mitotano 3 semanas após o início em elevadas doses for < 5 mg/L, considerar adicionar quimioterapia citotóxica, uma vez que é pouco provável que o doente atinja os valor alvo de 14 mg/L no final de 12 semanas de tratamento. Estes doentes devem ser propostos para ensaios clínicos que estejam a decorrer.

## Referências

1. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323-35.
2. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. Cancer. 2008;113:3130-6.
3. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer. 1993;72:3145-55.
4. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. Cancer Res. 2001;61:6762-7.
5. Gicquel C, Raffin-Sanson ML, Gaston V, Bertagna X, Plouin PF, Schlumberger M, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2559-65.
6. Logié A, Boulle N, Gaston V, Perin L, Boudou P, Le Bpuc Y, et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical

- carcinoma NCI H295R cell line. *J Mol Endocrinol.* 1999;23:23-32.
7. Tissier F, Cavard C, Groussin L, Perlemoine K, Fumey G, Hagneré AM, et al. Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2005;65:7622-7.
  8. Berthon A, Sahut-Barnola I, Lambert-Langlais S, de Jossineau C, Damon-Soubeyrand C, Louiset E, et al. Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1561-76.
  9. Universität Würzburg Offizielle Homepage des Deutsche Nebennierenkarzinom-Registers [online]. [acesso 10 março 2016]. Disponível em: <http://www.nebennierenkarzinom.ukw.de>
  10. Seccia TM, Fassina A, Nussdorfer GG, Pessina AC, Rossi GP. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:149-59.
  11. Heinz-Peer G, Memarsadeghi M, Niederle B. Imaging of adrenal masses. *Curr Opin Urol.* 2007;17:32-8.
  12. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:587-99.
  13. Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. *Radiology.* 2007;243:760-5.
  14. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, Tissier F, Coste J, Abiven G, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1713-22.
  15. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnaght M, Haenscheid H, et al. [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2358-65.
  16. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:13-28.
  17. Huang H, Fojo T. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer—a recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3730-2.
  18. Terzolo M, Fassnacht M, Ciccone G, Allolio B, Berruti A. Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer—working through uncertainty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1879-80.
  19. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol.* 2010;28:e401-2.
  20. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchamova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2372-80.



Caso Clínico

## Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo III



Carla Eira<sup>a</sup>, Ângela Mota<sup>a</sup>, Rachel Silvério<sup>a</sup>, Rita Monteiro<sup>a</sup>, Marina Bastos<sup>a</sup>, António Monteiro<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 27 de junho de 2016

Aceite a 17 de julho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

*Palavras-chave:*

Diabetes Mellitus Tipo 1

Doença de Hashimoto

Hepatite Autoimune

Poliendocrinopatias Autoimunes

Tiroidite Autoimune

### R E S U M O

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAS) caracterizam-se por associações de duas ou mais doenças endócrinas autoimunes. Dependendo dos autores, podem dividir-se em três ou quatro tipos. A síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo III caracteriza-se pela presença de doença autoimune da tiróide (DAT) associada a outras doenças autoimunes (DAIS), excluindo-se o envolvimento da glândula suprarrenal. A DAT é a doença autoimune com maior prevalência e, como tal, a SPA tipo III é o tipo mais frequente. Os autores apresentam um caso de SPA tipo III que associa tiroidite de Hashimoto, hepatite autoimune e diabetes autoimune latente do adulto. Os diagnósticos foram feitos sequencialmente ao longo de vários anos. A tiroidite de Hashimoto foi o primeiro diagnóstico a ser estabelecido. Por elevação persistente das transaminases séricas, e após exclusão de outras causas de doença hepática, a doente foi submetida a biópsia hepática e estabelecido o diagnóstico de hepatite autoimune de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Hepatites Autoimunes. Simultaneamente, a doente previamente com bom controlo da diabetes *mellitus*, teve deterioração do controlo e necessidade de terapêutica insulínica. Os níveis de peptídeo C sérico ausentes e anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico 65 positivos levaram ao diagnóstico de diabetes autoimune latente do adulto. Indivíduos com uma doença autoimune têm risco superior à população geral de desenvolver outras DAIS. A diabetes *mellitus* tipo 1, por si só, representa um risco acrescido de desenvolver outras DAIS. A tiroidite de Hashimoto é a DAT mais frequentemente associada à diabetes *mellitus* tipo 1. A associação entre hepatite autoimune e outras DAIS é rara.

## Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III

### A B S T R A C T

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are characterized by the association of two or more autoimmune endocrine diseases. Depending on the authors, APS can be divided into three or four types. The APS type III is characterized by the presence of autoimmune thyroid disease (ATD) associated with other autoimmune diseases, excluding the involvement of the adrenal gland. ATD is the most prevalent autoimmune disease and as such, the APS type III is the most common. The authors present a case of APS type III that combines Hashimoto's thyroiditis, autoimmune hepatitis and latent autoimmune diabetes in adults. Diagnoses were made sequentially for several years. Hashimoto's thyroiditis is the first diagnosis to be established. Evaluation of persistently elevated levels of serum transaminases, and after excluding other causes of liver disease, a liver biopsy was performed and autoimmune hepatitis was diagnosed according to the International Autoimmune Hepatitis Group criteria. Simultaneously the patient, previously with good glycemic control with oral antidiabetic medication, showed deterioration and needed insulin therapy. Serum levels of C-peptide and glutamic acid decarboxylase 65 antibodies led to the diagnosis of latent autoimmune diabetes

*Keywords:*

Diabetes Mellitus, Type 1

Hashimoto Disease

Hepatitis, Autoimmune

Polyendocrinopathies, Autoimmune

Thyroiditis, Autoimmune

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [carla\\_eira@hotmail.com](mailto:carla_eira@hotmail.com) (Carla Eira)

Serviço de Medicina

Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Avenida Rei D. Duarte

3504-509 Viseu

Portugal

in adults. Patients with an autoimmune disease have a higher risk to developing other autoimmune hepatitis. Type 1 diabetes patients are at an increased risk to developing other autoimmune hepatitis. Hashimoto's thyroiditis is the ATD most often associated with type 1 diabetes. The association between autoimmune hepatitis and other autoimmune diseases is rare.

## Introdução

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAS) caracterizam-se por associações de duas ou mais doenças endócrinas autoimunes.<sup>1</sup> Podem associar-se também as doenças autoimunes (DAIS) não endócrinas.

O primeiro caso foi descrito em 1855 com a associação entre vitiligo, anemia perniciosa e insuficiência suprarrenal.<sup>2</sup>

Em 1980, Neufeld *et al* dividiu as SPAS em três tipos de acordo com critérios clínicos:

- Tipo I, que associa doença de Addison, candidíase mucocutânea crônica ou hipoparatiroidismo idiopático;
- Tipo II, que inclui a doença de Addison associada a doença autoimune da tireóide (DAT) e/ou diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1);
- Tipo III, na presença de DAT associada a outras DAIS; semelhante ao tipo II mas do qual se exclui o envolvimento da glândula suprarrenal.<sup>3,4</sup>

Doentes com síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo III podem desenvolver insuficiência da glândula suprarrenal e deverão ser classificados como SPA tipo II.<sup>5</sup>

Neufeld *et al* dividiram ainda a SPA tipo III em três grupos:

- A – associação entre DAT e DM1;
- B – associação entre DAT e anemia perniciosa;
- C – associação entre DAT e vitiligo e/ou alopecia e/ou outras DAIS.<sup>6</sup>

Dado o vasto espectro atual de DAIS, alguns autores defenderam recentemente uma divisão da SPA tipo III em quatro subgrupos de acordo com os sistemas envolvidos (Tabela 1).<sup>2</sup>

Outros autores advogam ainda a existência da SPA tipo IV quando apresentam associações de DAIS que não cumprem critérios para nenhum dos tipos anteriores.<sup>2,4</sup>

As SPAS são mais prevalentes na mulher e pensa-se que possam ter um componente hereditário associado ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe II.<sup>5</sup> Surgem habitualmente na meia-idade. A DM1 também está associada ao HLA classe II.<sup>7</sup> Alguns estudos mostram que os fatores ambientais podem estar implica-

dos.<sup>6</sup> Também as infecções virais podem desencadear uma resposta imune com conseqüente insuficiência glandular.

A DAT é muitas vezes citada como “o paradigma das DAIS”.<sup>8</sup>

Uma vez que a DAT é a doença autoimune (DAI) mais prevalente na população geral, a SPA tipo III é o tipo mais frequente.<sup>2</sup>

Os autores apresentam um caso de SPA tipo III que associa tireoidite, hepatite e diabetes autoimunes, cujos diagnósticos foram feitos sequencialmente ao longo de vários anos.

## Caso Clínico

Mulher de 43 anos, caucasiana, empregada doméstica. Referenciada à consulta de DAIS em 2008 por fotossensibilidade, xerostomia, xerofthalmia e anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos.

Referia antecedentes de diabetes *mellitus* com três anos de evolução, psoríase, hipertensão arterial, hipotireoidismo e doença hepática não esclarecida, medicada com levotiroxina 0,05 mg/dia, gliclazida 60 mg/dia, fosinopril 20 mg/dia e fenofibrato 200 mg/dia.

Ao exame objetivo apresentava hiperemia conjuntival bilateral e teste de Schirmer positivo.

Analiticamente destacava-se um aumento de alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST), sem outras alterações das enzimas hepáticas (Tabela 2). A velocidade de sedimentação era normal, assim como os doseamentos de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM e eletroforese das proteínas séricas. Excluiu-se hepatite por vírus B e C, infecção por citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus da imunodeficiência humana (VIH).

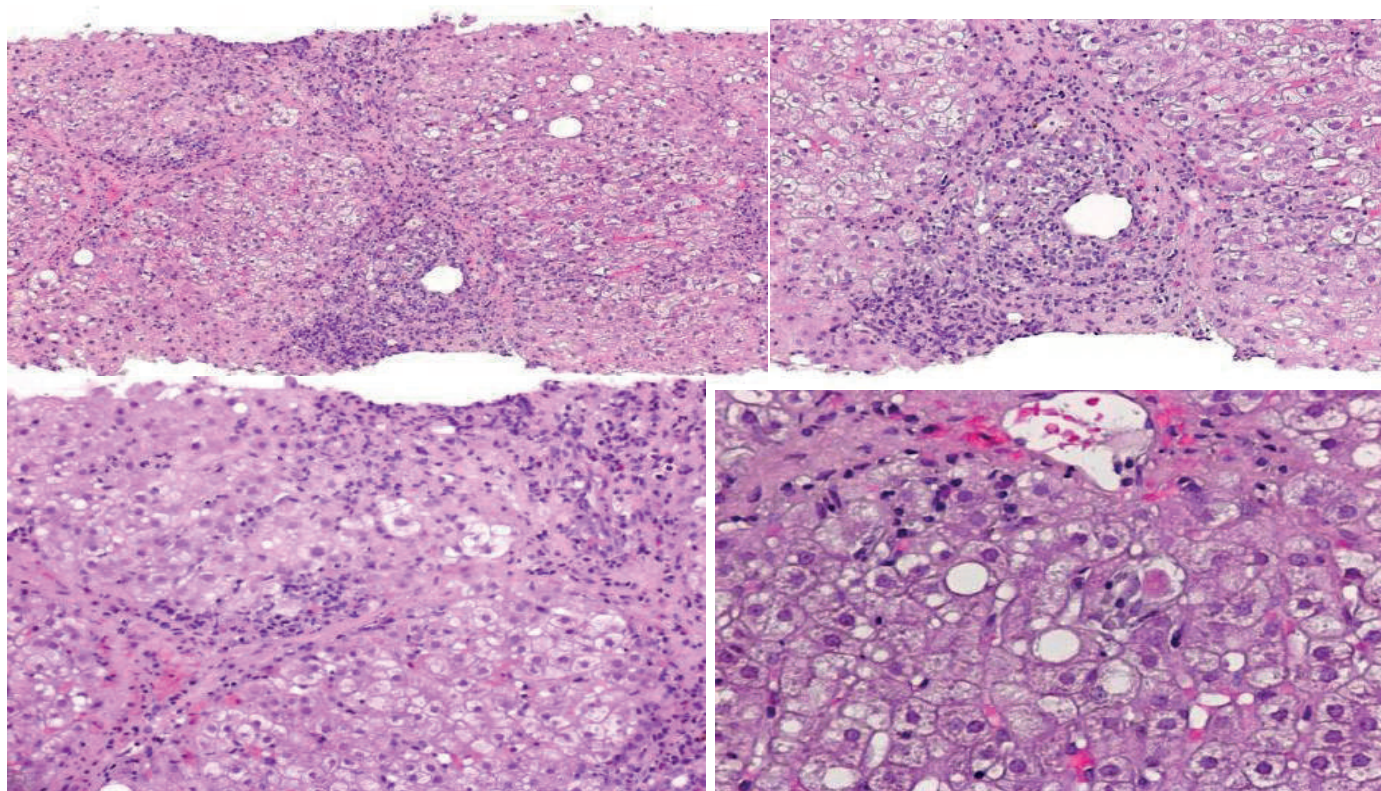
O estudo autoimune realizado (ANA, anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia (anti-dsDNA), anticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis (anti-ENA) (SSA, SSB, RNP, Sm, Scl-70, Jo-1, PM-Scl, antígeno de proliferação celular (PCNA), centrômero, histonas, nucleosomas, proteína P ribossomal) foi negativo. Reunia apenas um critério diagnóstico para síndrome de Sjögren (teste de Schirmer positivo) de acordo com os critérios de classificação do Grupo de Consenso Americano-Europeu de 2002.

Tabela 1. Classificação da SPA tipo III.<sup>2</sup>

Doença autoimune da tireóide Tireoidite de Hashimoto, mixedema idiopático, tireoidite assintomática, doença de Graves +			
III A	III B	III C	III D
Doenças endócrinas	Sistema gastrointestinal	Pele Sistema hematológico Sistema nervoso	Doenças do tecido conjuntivo Vasculites
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 Síndrome de Hirata	Gastrite atrófica Anemia perniciosa Doença celíaca  Doença inflamatória intestinal	Vitiligo Alopecia  Anemia hemolítica autoimune Trombocitopenia autoimune Síndrome antifosfolipídico	Lúpus eritematoso sistêmico Lúpus eritematoso discóide Doença mista do tecido conjuntivo Artrite reumatóide Esclerose sistêmica Síndrome de Sjögren
Falência ovárica prematura Neurohipofisite linfocítica	Hepatite autoimune Cirrose biliar primária Colangite esclerosante	Miastenia gravis Esclerose múltipla Síndrome de <i>Stiff-man</i>	Vasculite sistêmica

**Tabela 2.** Resumo das principais alterações analíticas.

Parâmetros laboratoriais	Resultados					Valores de referência
	2008	2009	2010	2011	2012	
Alanina transaminase (ALT)	140 UI/L	58 UI/L	38 UI/L	68 UI/L	614 UI/L	3-31 UI/L
Aspartato transaminase (AST)	76 UI/L	57 UI/L	38 UI/L	48 UI/L	266 UI/L	3-31 UI/L
Fosfatase alcalina	34 UI/L	28 UI/L	36 UI/L	39 UI/L	66 UI/L	25-100 UI/L
Tiroxina (T4) livre	0,8 ng/dL	0,9 ng/dL	0,9 ng/dL	1,0 ng/mL	1,0 ng/mL	0,9-1,8 ng/dL
Hormona estimulante da tiróide (TSH)	12,790 mUI/L	9,580 mUI/L	8,630 mUI/L	7,060 mUI/L	2,212 mUI/L	0,350-5,500 mUI/L
Anticorpos anti-TPO	334 UI/mL					0-60 UI/mL
Anticorpos anti-TRABs	36,3 UI/L					Positivo se > 1,5 UI/L
Hemoglobina glicada	5,3%	5,1%	5,3%	5,5%	8,5%	4,0-6,5%
Anticorpos anti-GAD					> 200 UI/mL	Positivo se ≥ 5 U/mL
Anticorpos anti-insulina					5,1 UI/mL	Inconclusivo de 5-10 UI/mL
Anticorpos anti-dsDNA					36,0 U/mL	0-15 U/mL
Cortisol sérico					13,2 mcg/dL	4,3-22,4 mcg/dL (ritmo circadiano da manhã)
ACTH					19,7 pg/mL	4,7-48,8 pg/mL
ANA	Negativos				Positivo 1/160	> 1/40
IgG					Padrão granular 1762 mg/dL	650-1600 mg/dL

**Figura 1.** Histologia de fragmentos de biópsia hepática (coloração hematoxilina-eosina, ampliações x100, x200 e x400).

Apesar do tratamento com levotiroxina, a doente mantém elevação da hormona estimulante da tiróide (TSH) hipotiroidismo subclínico, aumentando-se a dose para 0,075

mg/dia. A ecografia mostrava uma glândula tiróide de dimensões reduzidas e atrófica. Realizou estudo autoimune dirigido à tiróide, que mostrou anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e

anti-recetores da hormona estimulante da tiróide (anti-TRABs) positivos, anticorpos anti-tiroglobulina (anti-TG) negativos.

Nos controlos analíticos seriados persistia o hipotiroidismo (com necessidade de aumento de dose de levotiroxina até 0,15 mg/dia) e a elevação discreta das transaminases (ALT e AST), sem alterações na ecografia abdominal.

A doente manteve seguimento em consulta e quatro anos mais tarde (2012) verificou-se uma elevação significativa das transaminases séricas, sem alterações das bilirrubinas, fosfatase alcalina (FA) ou gama-glutamilttransferase (GGT). A ecografia abdominal demonstrava agora a presença de esteatose hepática. Simultaneamente houve deterioração do controlo glicémico - hemoglobina glicada de 8,5% (prévia de 5,3%), e necessidade de instituir terapêutica insulínica: iniciou insulina glargina 10 unidades à noite, com necessidade de aumento até às 18 unidades e foi suspensa a gliclazida. Repetido rastreio autoimune com anticorpos anti-dsDNA e ANA positivos, anti-ENA negativos.

Os anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD) foram positivos, anti-insulina inconclusiva e anti-fosfatase da tirosina (anti-IA2) negativos. O peptídeo C sérico encontrava-se ausente (2 horas pós prandial). Os níveis séricos de cortisol e hormona adrenocorticotrófica (ACTH) estavam dentro dos valores normais, excluindo-se o envolvimento da glândula suprarrenal. Foi realizado novo doseamento das imunoglobulinas com IgG aumentada e a eletroforese das proteínas séricas mostrava um pico da fração gama, sem supressão da produção das restantes imunoglobulinas. Os doseamentos de ceruloplasmina, alfa 1 antitripsina, alfa-fetoproteína, cobre, ferro e ferritina séricos não mostravam alterações.

Perante a suspeita de doença hepática autoimune, realizou estudo autoimune dirigido: anticorpos anti-mitocôndria (AMA), anti-actina, anti-antigénio solúvel do fígado (SLA/LP), anti-fração microsomal do fígado e rim (LKM 1), anti-músculo liso (ASMA) e anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1) negativos.

A doente foi submetida a biópsia hepática, cujo resultado histológico foi compatível com hepatite crónica (Fig. 1).

Foi estabelecido o diagnóstico de hepatite autoimune (HAI) de acordo com os critérios modificados do Grupo Internacional de Hepatites Autoimunes<sup>9,10</sup> (Tabela 3) e pelos respetivos critérios simplificados<sup>10,11</sup> (Tabela 4).

Iniciou tratamento com prednisolona 40 mg/dia, com redução progressiva da dose durante os primeiros 2 meses até 10 mg/dia. A pesquisa de interferon-gama foi negativa e após exclusão de tuberculose latente, iniciou azatioprina 50 mg/dia (1 mg/kg/dia) ao fim do primeiro mês. Manteve tratamento com levotiroxina 0,15 mg/dia e, devido à introdução de corticoterapia, foi ajustado o esquema de insulino-terapia: aumentou progressivamente a dose de insulina glargina até 28 unidades/dia, associada a insulina humana de ação rápida nas refeições (4 unidades ao pequeno-almoço, 6 unidades ao almoço e jantar).

Aos 3 meses de *follow-up*, a doente apresentava transaminases séricas em curva descendente. Manteve prednisolona 10 mg/dia e azatioprina 50 mg/dia. Aos 6 meses apresentava normalização das enzimas hepáticas e dos níveis séricos de IgG.

A doente mantém-se em vigilância clínica e analítica, sem alterações das provas hepáticas ou das hormonas tiroideias e com bom controlo glicémico (valores de hemoglobina glicada entre 5,8% e 7,1%). Sem diagnóstico de outras DAIS até ao momento.

## Discussão

Os indivíduos com uma DAI têm maior risco que a popu-

**Tabela 3.** Critérios modificados para diagnóstico de HAI.<sup>9,10</sup>

Parâmetros	Pontuação
Sexo feminino	+2
Ratio FA:AST (ou ALT)	
< 1,5	+2
1,5 – 3,0	0
> 3,0	-2
Imunoglobulinas ou IgG acima do normal	
> 2,0	+3
1,5 – 2,0	+2
1,0 – 1,5	+1
< 1,0	0
ANA, ASMA ou LKM 1	
> 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
AMA positivos	-4
Serologias de hepatite vírica	
Positivas	-3
Negativas	+3
Consumo de drogas	
Sim	-4
Não	+1
Hábitos alcoólicos	
< 25 g/dia	+2
> 60 g/dia	-2
Histologia hepática	
Hepatite de interface	+3
Infiltrado linfoplasmocítico predominante	+1
Rosetas de hepatócitos	+1
Nenhum dos anteriores	-5
Alterações biliares	-3
Achados atípicos	-3
Outras doenças autoimunes	+2
Parâmetros adicionais	
Outros anticorpos positivos	+2
HLA DR3 ou DR4	+1
Pontuação final pré-tratamento	
HAI definitiva	> 15
HAI provável	10 – 15

lação geral de desenvolver outras DAIS.<sup>4,12,13</sup> Raramente estão presentes várias DAIS na apresentação inicial, podendo decorrer vários anos entre os diferentes diagnósticos.<sup>4,14</sup> Como tal, após o diagnóstico de uma SPA, espera-se o desenvolvimento sequencial de outras DAIS.<sup>4</sup>

Há controvérsia quanto à necessidade de rastreio de outras DAIS<sup>4</sup>, no entanto, poderão ser diagnosticadas outras DAIS clinicamente não evidentes, permitindo um tratamento atempado.

A DM1 representa um risco aumentado de desenvolver outras DAIS endócrinas<sup>15</sup> e até um terço dos doentes com DM1 desenvolve uma SPA.<sup>13</sup> Como tal, é importante considerar a possibilidade de uma SPA em doentes com DM1, mesmo que clinicamente assintomáticos para outras DAIS.

A evolução da DM1 pode ser extremamente variável, desde lentamente progressiva até perda completa de secreção de insulina logo após o diagnóstico.

A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) representa uma forma tardia de DM1 secundária a uma lenta destruição

**Tabela 4.** Critérios simplificados para diagnóstico de HAI. <sup>10,11</sup>

Parâmetros	Pontuação
ANA ou ASMA	
≥ 1:40	+1
≥ 1:80	+2
ou LKM 1 ≥ 1:40	+2
ou SLA/LP (qualquer título)	+2
IgG ou gamaglobulinas	
> limite superior do normal	+1
> 1.1 x do limite superior do normal	+2
Histologia hepática	
Compatível com HAI	+1
Típica de HAI	+2
Atípica	0
Ausência de hepatite vírica	
Sim	+2
Não	0
Pontuação final	
HAI definitiva	≥ 7
HAI provável	≥ 6

autoimune das células beta pancreáticas, levando a uma apresentação clínica insidiosa e sem manifestações patognomônicas, em que os doentes podem manter bom controlo metabólico com cuidados alimentares e antidiabéticos orais, havendo intervalo de anos até à necessidade de terapêutica insulínica.<sup>14</sup> Muitas vezes são erradamente classificados como diabetes *mellitus* tipo 2. A presença de anticorpos anti-GAD com níveis de peptídeo C reduzidos ou ausentes devem levar à suspeita de LADA.<sup>16</sup>

O doseamento de peptídeo C sérico é preferível ao doseamento de insulina sérica quando queremos avaliar a função das células beta pancreáticas, desempenhando assim um papel importante na diabetes de longa evolução e permitindo a diferenciação entre a diabetes tipo 1 e tipo 2.<sup>17</sup>

Um ou mais auto-anticorpos contra as células beta pancreáticas estão presentes em cerca de 90% dos doentes com diagnóstico recente de DM1. Estudos prospetivos mostram que os doentes com DM1 e anticorpos anti-GAD positivos desenvolvem falência das células beta pancreáticas cinco anos após o diagnóstico.<sup>18</sup>

Cerca de 20% dos doentes com DM1 desenvolvem DAT,<sup>1</sup> e portanto, doentes com DM1 devem ser submetidos a rastreio pe-riódico de DAT.<sup>4</sup>

Os anticorpos anti-TPO estão presentes em cerca de 25% – 50% dos doentes com DM1<sup>19</sup> e até 50% desses doentes evoluem para doença tiroideia clinicamente evidente.<sup>13</sup> Os anticorpos anti-TPO constituem o grande marcador de tiroidite autoimune, estando presentes em cerca de 90% dos casos.<sup>20</sup>

A tiroidite de Hashimoto (TH) é a DAT mais frequentemente associada à DM1<sup>13</sup> e representa uma das principais causas de hipotireoidismo nos países em que a alimentação fornece um correto aporte de iodo.<sup>20</sup> Define-se pelo aumento sérico da TSH associada à presença de anticorpos anti-TPO ou anti-TG positivos mas há também casos com anticorpos positivos e eutireoidismo.<sup>13</sup>

O hipertireoidismo autoimune (doença de Graves) é muito menos comum<sup>13</sup> e define-se pela presença de TSH suprimida e anticorpos anti-TRABs positivos. No entanto, os anticorpos anti-TRABs também podem estar presentes noutras tiroidites de base autoimune, funcionando como anticorpos estimuladores (anti-TRABs e) na doença de Graves ou anticorpos bloqueadores (anti-TRABs b) nas outras tiroidites.<sup>20</sup> Os anticorpos anti-TRABs estão presentes em cerca de 10% dos doentes com TH e têm um

papel importante no desenvolvimento e gravidade do hipotireoidismo, sendo detetáveis frequentemente nos doentes com tiroidites atróficas.<sup>20</sup>

A associação entre HAI e outras DAIS além da cirrose biliar ou colangite esclerosante primárias é rara.<sup>21</sup> Excetuando essas, a doença autoimune mais frequente nos doentes com HAI é a DAT, presente em 8% – 10% dos casos.<sup>21</sup> Atualmente, a cirrose biliar primária é designada por colangite biliar primária.

Apesar da maioria dos doentes com HAI não apresentarem sintomas, cerca de 40% dos casos apresentam hepatite aguda e poderão manifestar-se também por falência hepática aguda.<sup>10</sup>

O diagnóstico de HAI requer achados laboratoriais sugestivos, histologia hepática compatível e exclusão de outras possíveis causas para doença hepática crónica.<sup>11</sup> A história de consumo de álcool ou drogas hepatotóxicas não excluem a possibilidade de HAI, desde que o dano hepático persista após a sua suspensão.<sup>22</sup> Os primeiros critérios diagnósticos para HAI surgiram em 1993 pelo Grupo Internacional de Hepatites Autoimunes, foram modificados em 1999 e, recentemente (2008) foram propostos os critérios simplificados, fáceis de aplicar na prática clínica diária.<sup>11</sup> Os critérios modificados são úteis quando há dificuldades no diagnóstico.<sup>11</sup>

A possibilidade de uma HAI levanta-se quando estamos perante uma elevação mantida da ALT e/ou AST, habitualmente associada a elevação de imunoglobulinas.<sup>10,11</sup> A elevação sérica de IgG com valores normais de IgA e IgM é particularmente sugestiva.<sup>11</sup>

A incidência de HAI é cerca de 3 – 4 vezes superior na mulher em relação ao homem.<sup>10</sup> Na maioria dos casos não se identifica um fator precipitante, no entanto, infeções por vírus da hepatite A ou E, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr ou fármacos podem estar implicados.<sup>10</sup>

A HAI caracteriza-se por destruição progressiva do parênquima hepático, levando a colestase intra-hepática, cirrose, falência hepática e morte.<sup>11,23</sup>

Os achados analíticos são insuficientes para estabelecer o diagnóstico definitivo de HAI<sup>10</sup> e a biópsia hepática é um pré-requisito para o seu diagnóstico.<sup>11</sup> Hepatite de interface, necrose de interface ou “*piecemeal necrosis*” (diferentes designações para a mesma identidade) é o achado histológico típico da HAI e caracteriza-se por inflamação dos hepatócitos na interface entre o espaço porta e o parênquima hepático.<sup>10</sup>

Os anticorpos antinucleares (ANA) são os marcadores tradicionais da HAI.<sup>23</sup> Neste caso estamos perante uma HAI tipo 1, uma vez que apenas houve positividade para ANA. A HAI tipo 1 representa cerca de 75% dos casos.<sup>10</sup>

A HAI foi a primeira doença hepática crónica na qual a terapêutica médica melhorou o prognóstico, estimando-se uma sobrevivência de 80% - 93% aos 10 anos com a terapêutica imunossupressora e de apenas 10% na sua ausência.<sup>22</sup>

Os doentes com elevação da AST (5 vezes superior ao normal) e das imunoglobulinas (2 vezes superior ao normal) ou necrose de interface beneficiam do tratamento imunossupressor.<sup>10</sup> O tratamento *standard* inicial consiste na associação entre prednisolona (30 mg/dia ou 1 mg/kg/dia) e azatioprina (50 mg/dia ou 1 mg/kg/dia).<sup>9,10</sup> A azatioprina só deve ser iniciada após 2 semanas de tratamento com prednisolona.<sup>11</sup>

Habitualmente, os níveis das imunoglobulinas e das transaminases séricas normalizam durante o tratamento.<sup>10</sup> Se houver descida das transaminases séricas, a dose de prednisolona deve ser reduzida progressivamente até 5 mg/dia<sup>9,10</sup> ou 10 mg/dia.<sup>11</sup> Em cerca de 80% - 90% dos casos as transaminases séricas diminuem ao fim



de 2 semanas de tratamento.<sup>10</sup> O tratamento com prednisolona em baixa dose e azatioprina deve ser mantido por 2 anos.<sup>9,10</sup>

A associação entre DAT e DM1 é a forma mais frequente de apresentação da SPA tipo III.<sup>24</sup>

O tratamento da SPA é idêntico ao tratamento das várias doenças na sua forma isolada.<sup>24</sup> É importante manter vigilância regular da função suprarrenal pois a qualquer momento, uma SPA tipo III pode ser reclassificada em SPA tipo II. A normalidade da cortisolémia isolada ou da cortisolúria das 24 horas não permitem excluir o diagnóstico de insuficiência suprarrenal.<sup>25</sup>

A terapêutica de reposição com hormona tiroideia aumenta o metabolismo hepático dos corticóides e pode precipitar, por si só, uma crise adrenal.<sup>24</sup>

A morbi-mortalidade da SPA tipo III é determinada pelos componentes individuais da síndrome.

As SPAS têm um largo espectro de apresentação, podendo haver DAIS clinicamente assintomáticas. A classificação da SPA é dinâmica, pode mudar ao longo do tempo, de acordo com o aparecimento de novas disfunções endócrinas ou outras DAIS não endócrinas. No entanto, a necessidade de rastreio com doseamentos seriados de anticorpos mantém-se controversa.

Conclui-se que neste caso há uma sobreposição entre a SPA tipo III A e B.

A combinação destas três identidades é rara, existindo até ao momento poucos casos descritos na literatura.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Referências

1. Oki K, Yamane K, Koide J, Mandai K, Nakanishi S, Fujikawa R, et al. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis. *Endocr J.* 2006 ;53:705-9.
2. Tincani A, Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Sulli A, Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases.* New Jersey: Humana Press; 2008. p. 265-269.
3. Kim SJ, Kim SY, Kim HB, Chang Hyukwon, Cho HC. Polyglandular autoimmune syndrome type iii with primary hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2013;28:236-240.
4. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13:85-9.
5. Briscoe NK, Mezei MM. Polyglandular autoimmune syndrome type 3 in a patient with ocular myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009;40:1064-5.
6. Adriana G. Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome type III in a group of adults with thyroid diseases and diabetes mellitus. *Eur Sci J.* 2013 ;2013:575-81.
7. Shimomura H, Nakase Y, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Hanabusa T, et al. A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61:103-8.
8. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones.* 2013;12:39-45.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193-213.
10. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611-29.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004.
12. Cosgun S, Sar F, Kurnaz S, Bozkurt OB, Temel M, Ozturk S, et al. a case of autoimmune hepatitis and thyroiditis associated with Sjögren's syndrome. *BANTAO J.* 2009; 7: 52-4.
13. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009;67:376-87.
14. Matejkova-Behanova M. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and autoimmune thyroiditis. *Endocr Regul.* 2001;35:167-72.
15. Husebye ES, Anderson MS. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity.* 2010; 32: 479-87.
16. Iwahashi A, Nakatani Y, Hirobata T, Nakata H, Funakoshi S, Yamashita Y, et al. Autoimmune polyglandular syndrome III in a patient with idiopathic portal hypertension. *Intern Med.* 2013;52:1375-8.
17. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30:803-17.
18. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes.* 2005;54 Suppl 2:S68-72.
19. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:391-410, vii-viii.
20. Melo M. Tiroidites autoimunes. *Acta Med Port.* 2006; 19:387-94.
21. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:208-13.
22. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S132-44.
23. Yu H, Qiu H, Pan J, Wang S, Bao Y, Jia W. Hashimoto's thyroiditis concomitant with sequential autoimmune hepatitis, chorea and polyserositis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome? *Intern Med.* 2013;52:255-8.
24. Queiroz MS. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias auto-imunes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:198-204.
25. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 1987;26:221-6.



Artigo de Revisão

## Tratamento da Síndrome de Prader-Willi com Somatropina Recombinante: Uma Revisão da Literatura



Ema Piloto<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Patologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 05 de março de 2016

Aceite a 01 de junho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Hormona do Crescimento Humano/uso terapêutico  
Síndrome de Prader-Willi/tratamento

#### Keywords:

Human Growth Hormone/therapeutic use  
Prader-Willi Syndrome/drug therapy

### R E S U M O

**Introdução e Objectivos:** A somatropina recombinante é uma opção terapêutica na síndrome de Prader-Willi. Este artigo tem como objectivo rever os benefícios e riscos da terapêutica com somatropina na síndrome de Prader-Willi, e o seu modo de utilização em crianças e adultos.

**Métodos:** Pesquisa de publicações na PubMed a partir das “palavras-chave”: síndrome de Prader-Willi e hormona do crescimento. Foram ainda incluídos nesta revisão: o documento das Normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento, e um relatório de consenso internacional acerca da segurança da somatropina.

**Conclusões:** Os estudos publicados sugerem benefícios da terapêutica com somatropina a nível da estatura e desenvolvimento psicomotor nas crianças, e da composição corporal em crianças e adultos. Existem algumas especificidades da síndrome de Prader-Willi no que respeita à segurança do tratamento, contudo, actualmente, o perfil de segurança da somatropina é considerado favorável.

## Treatment of Prader-Willi Syndrome with Recombinant Somatropin: A Review

### A B S T R A C T

**Introduction and Objectives:** Recombinant somatropin is a therapeutic option in Prader-Willi syndrome. This article aims to review the benefits and risks of somatropin in Prader-Willi syndrome, and the way to use it both in children and in adults.

**Methods:** Research was undertaken in PubMed using the “keywords”: Prader-Willi syndrome and growth hormone. The Standards of the Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento and an international consensus report on the safety of somatropin were also included in this review.

**Conclusions:** Published studies suggest that there are benefits of somatropin therapy in Prader-Willi syndrome in terms of stature and psychomotor development in children, and body composition in children and in adults. There are safety issues regarding treatment of Prader-Willi syndrome with somatropin; however, at present, the treatment is considered to be safe.

### Introdução

Devido ao crescente número de publicações internacionais focando a terapêutica da síndrome de Prader-Willi (SPW) com somatropi-

na recombinante e as controvérsias envolvidas na mesma, julgou-se oportuno reunir, num só artigo, um resumo da evidência acumulada até ao momento, no que respeita aos benefícios e aos riscos deste tratamento, atentando ainda às normas para a sua aplicação em Portugal. Sendo um tema ainda pouco discutido na literatura nacional, o objectivo deste artigo é dar aos leitores uma visão do “estado da arte” nesta matéria.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [emapiloto@gmail.com](mailto:emapiloto@gmail.com) (Ema Piloto)

Serviço de Patologia Clínica

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.,

Rua Professor Lima Basto.

1099-023 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.011>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Métodos

Foi efectuada pesquisa de publicações na PubMed a partir das “palavras-chave”: síndrome de Prader-Willi e hormona do crescimento; entre as publicações incluídas nesta revisão encontram-se vários ensaios clínicos e casuísticas de séries. Foram ainda incluídos na presente revisão: o documento das Normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento (CNNHC) que se encontra em vigor no nosso país à data de submissão deste artigo para publicação; e o relatório do *Workshop* para a segurança da somatropina, publicado em 2016.

## Tratamento da SPW

A SPW é causada por uma ausência de expressão dos genes paternos na região cromossómica 15q11.2-q13. A incidência é estimada em 1/10 000-30 000 nascidos-vivos e não há diferença na prevalência entre os sexos.<sup>1-4</sup> Clinicamente, a SPW é uma entidade polissistémica que evolui ao longo do tempo numa sequência característica, que se resume na **Tabela 1**.

Alguns estudos têm sugerido uma taxa de mortalidade superior em doentes com SPW quando comparados com pessoas com défice cognitivo por outras causas. Nas crianças, a morte decorre de distúrbios respiratórios ou infecções agudas; as complicações da obesidade são a principal causa de morbi-mortalidade destes doentes na idade adulta.<sup>1-16,17</sup>

O acompanhamento dietético e a prática de exercício físico regular são a base da terapêutica para a SPW. Segundo dados publicados, uma dieta controlada desde o segundo ano de idade pode conduzir a um índice de massa corporal (IMC) normal aos 10 anos.<sup>2,18</sup>

A terapêutica farmacológica para perda de peso tem tido resultados variáveis na SPW, e não existe evidência suficiente para se fazerem recomendações explícitas. Já a cirurgia bariátrica não está recomendada nestes doentes: a percentagem de peso perdido não é satisfatória, ao que se acresce uma taxa elevada de complicações pós-operatórias.<sup>2,19</sup>

Embora o hipotálamo seja apontado como o centro da disfunção na SPW, os factores que regulam o apetite e a saciedade nestes doentes permanecem pouco compreendidos, e ainda não foi encontrada uma forma de os modificar. Têm sido investigados fármacos com efeito no sistema nervoso central (como a fluoxetina, fluvoxamina e fenfluramina, a naltrexona e a naloxona, mazindol, clordiazepóxido, rimonabant, risperidona, e topiramato); no entanto, os resultados dos estudos não foram conclusivos quanto à eficácia desses fármacos, existindo concomitantemente limitações relacionadas com efeitos secundários adversos.<sup>12,20</sup>

Actualmente preconiza-se a terapêutica com somatropina nos doentes com SPW, pois, conquanto não contribua para reduzir o apetite nestes indivíduos, poderá apresentar benefícios nos indivíduos sem contra-indicações para o seu uso.<sup>2,12</sup>

**Tabela 1.** Características dos indivíduos com SPW<sup>1,3,5-15</sup>

Período perinatal	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fácies característico, com olhos amendoados e lábio superior fino</li> <li>Hipopigmentação do cabelo, olhos e pele</li> <li>Hipoplasia genital em rapazes e raparigas, e criptorquidia em 80% - 100% dos rapazes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprimento e peso normal ou reduzido em relação aos irmãos</li> <li>Hipotonia, com diminuição dos reflexos, da força do choro e da sucção, e consequentes dificuldades alimentares</li> </ul>
Infância	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atraso no desenvolvimento psicomotor em 90% a 100%</li> <li>Alterações do comportamento, caracterizadas por teimosia, compulsividade, explosões emocionais, e dificuldades no relacionamento social</li> <li>Convulsões/epilepsia em 4%-26%, com ou sem anomalias neuro-radiológicas</li> <li>Melhoria da capacidade de alimentação ao longo dos primeiros 2 anos</li> <li>Hiperfagia com aumento de peso a partir dos 2 anos</li> <li>Baixa estatura ou altura normal/baixa</li> <li>Hipotiroidismo central em até 25% das crianças (diagnóstico em média aos 2 anos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Melhoria da hipotonia (sem total desaparecimento)</li> <li>Escoliose em 15% - 80%</li> <li>Incidência aumentada de problemas respiratórios, tais como infecções (que são causa importante de mortalidade e podem cursar sem febre) e distúrbios respiratórios durante o sono</li> <li>Está descrita a morte súbita inexplicada, sobretudo durante infecções agudas aparentemente não complicadas</li> <li>Insuficiência supra-renal central de prevalência desconhecida</li> </ul>
Adolescência	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Agravamento da baixa estatura: o surto de crescimento da puberdade não se dá, em ambos os sexos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O desenvolvimento pubertário é tardio ou incompleto (embora possa existir adrenarca precoce)</li> <li>Nas raparigas, a amenorreia primária ou a oligomenorreia são a regra</li> </ul>
Idade Adulta	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Redução da massa muscular</li> <li>Hipotonia relativa</li> <li>Geometria óssea alterada, com incidência de fracturas aumentada</li> <li>Os problemas comportamentais e psiquiátricos pioram com a idade (10%-20% dos adultos jovens têm diagnóstico de psicose)</li> <li>A maioria destes doentes não é capaz de residir sozinha, nem trabalhar fora de um ambiente protegido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baixa estatura</li> <li>Obesidade mórbida com as suas complicações: apneia do sono, <i>cor pulmonale</i>, diabetes <i>mellitus</i> (até 25%, com uma idade média de diagnóstico aos 20 anos), arteriosclerose, hipertensão arterial</li> <li>O hipogonadismo conduz a infertilidade, com raros casos publicados em contrário</li> </ul>

### Benefícios da terapêutica com somatropina na SPW

Estima-se que cerca de 80% (58% - 100%) das crianças e 50% dos adultos com SPW tenham défice de somatropina. Os níveis de factor-1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) estão reduzidos na maioria dos doentes, (podendo, contudo, ser normais). Mesmo quando são sub-normais, respondem à administração de doses relativamente pequenas de somatropina.<sup>2,5,6,21,22</sup>

O défice de somatropina manifesta-se por baixa estatura, obesidade, composição corporal alterada, dislipidémia, redução da força muscular, e redução da densidade mineral óssea (DMO) com aumento do risco de fracturas.<sup>5,6,23,24</sup> Será então expectável uma melhoria destes parâmetros aquando do tratamento com somatropina. (Tabela 2).

### Melhoria da progressão estatural

A estatura normal/baixa na infância, associada à ausência do surto de crescimento da puberdade, conduz a uma estatura média final de 155 cm nos homens e 148 cm nas mulheres.<sup>1,25</sup>

Vários estudos demonstram que a terapêutica prolongada com somatropina na infância pode aumentar a estatura das crianças com SPW. Alguns estudos sugerem mesmo que a somatropina permite atingir a estatura-alvo familiar. O ganho de altura pode ser maior quando a terapêutica é iniciada antes dos 8 anos de idade, e parece ocorrer sem efeitos adversos na maturação óssea.<sup>3,6,7,26-30</sup>

A velocidade de crescimento é dependente da dose utilizada.<sup>31</sup>

### Composição corporal e obesidade

Entre os 2 e os 4 anos de idade, as crianças com SPW iniciam um quadro de hiperfagia. Se o acesso aos alimentos não for restrito, estas crianças desenvolvem obesidade, que é agravada por actividade física reduzida e uma taxa metabólica basal diminuída. A percentagem de gordura corporal aumenta ao longo da infância, sendo típico da SPW que essa ultrapasse a percentagem de massa magra.<sup>1,3,19,32</sup>

O tratamento com somatropina mostrou aumentar a massa magra e diminuir a massa gorda em alguns estudos com crianças, embora a normalização do rácio massa gorda/massa magra não seja um achado ubíquo.<sup>3,6,9,24,28,29,31,32</sup> Os adultos com SPW também poderão beneficiar de melhorias na composição corporal, independentemente dos seus resultados nas provas de estimulação da somatropina endógena.<sup>13,33</sup>

Não obstante os efeitos favoráveis (e dose-dependentes) da somatropina recombinante sobre a composição corporal, esses são reversíveis, podendo perder-se em alguns meses após a paragem da terapêutica, tal como acontece noutras indicações para o tratamento com somatropina.<sup>2,3,28,34,35</sup>

Os efeitos no IMC são menos consistentes, no entanto, a somatropina poderá contribuir para a prevenção de um aumento excessivo do IMC na infância, alterando a evolução natural da doença. Adicionalmente, um estudo mostrou deterioração do IMC nos dois anos subsequentes à paragem da terapêutica com somatropina em adolescentes no final do crescimento.<sup>7,8,26-29,34,36,37</sup>

**Tabela 2.** Efeitos benéficos potenciais do tratamento com rGH

1. Melhoria da progressão estatural (nas crianças)
2. Melhoria da composição corporal e do índice de massa corporal (IMC)
3. Melhoria da força muscular e capacidade de exercício
4. Outros benefícios:
  - a) Melhoria da fragilidade óssea
  - b) Melhoria do perfil lipídico
  - c) Melhoria cognitivo-comportamental

rGH: recombinant growth hormone

### Força muscular e capacidade de exercício

Após um período neonatal com hipotonia extrema e quase imobilidade, as crianças com SPW têm um desenvolvimento motor lento: em média, controlam a cabeça aos 8 meses, sentam-se aos 12 meses, e andam aos 27-32 meses. Pensa-se que tal se deve à composição corporal alterada - com aumento da massa gorda e redução da massa muscular desde o nascimento. O atraso nas aquisições motoras pode influenciar negativamente o desenvolvimento noutras áreas, uma vez que é a interacção dinâmica (motora) com o ambiente que permite à criança aprender.<sup>24,38,39</sup>

Nas crianças com SPW o tratamento com somatropina parece influenciar positivamente o desenvolvimento motor se iniciada antes dos 18 meses de idade, promovendo também a agilidade e a força muscular torácica. A somatropina permite que as crianças emitam as primeiras palavras e iniciem a marcha mais cedo do que é habitual na SPW. O treino muscular e a somatropina poderão ter efeitos aditivos.<sup>24,29,32,38,40</sup>

Nos adultos, uma metanálise não foi conclusiva neste aspecto: se alguns estudos reportam aumento da força muscular e tolerância ao exercício em adultos com SPW tratados com somatropina, outros estudos não têm mostrado melhorias objectivas no despenho físico.<sup>33,41,42</sup>

A interrupção da terapêutica pode conduzir à regressão dos ganhos na massa muscular ao final de apenas alguns meses.<sup>4</sup>

### Fragilidade óssea

Parece existir uma incidência de fracturas aumentada nos doentes com SPW, embora a redução da densidade mineral óssea (DMO) não esteja sempre presente.<sup>9,10,11,43</sup>

Os estudos sobre o efeito da terapêutica com somatropina sobre a DMO têm sido contraditórios: se por vezes, a DMO parece aumentar sob terapêutica, outras vezes não se constata melhorias significativas. Um estudo com doentes adultos com SPW encontrou uma melhoria na geometria óssea (mas não na DMO) após tratamento com somatropina.<sup>9,10,11,13,42,43</sup>

É provável que mais estudos tenham de ser realizados para apurar o real impacto da terapêutica com somatropina na fragilidade óssea da SPW; se os resultados estão dependentes da idade de administração, da dose, ou da duração da terapêutica; se o benefício se perde com a descontinuação; e se o tratamento efectivamente reduz a ocorrência de fracturas.

### Perfil lipídico

O défice de hormona do crescimento em adultos já foi associado a dislipidemia e elevação de marcadores de risco cardiovascular.<sup>44</sup>

Alguns estudos registam melhorias em parâmetros do perfil lipídico associadas ao tratamento com somatropina, quer em crianças quer em adultos com SPW.<sup>29,35</sup> Serão necessários mais dados para esclarecer a influência do tratamento com somatropina sobre o risco cardiovascular nesta população.

### Efeitos na cognição e comportamento

Enquanto o quociente intelectual (QI) das pessoas com SPW está geralmente entre 50 e 70 (35-105), o seu desempenho social e comportamental é inferior ao esperado para o seu QI. Os problemas psiquiátricos e de comportamento pioram com a idade.<sup>12,38,39,45,46</sup>

Os efeitos da terapêutica com somatropina na cognição já foram sugeridos nas crianças com SPW (assim como em crianças e adultos com outras indicações para somatropina recombinante) mas a evidência de melhorias nos problemas cognitivos e comportamentais não é conclusiva.<sup>4,8,13,18,21,47,48</sup>

A evidência mais promissora respeita à administração muito

precoce: entre os 4 e os 37 meses de idade. A melhoria da função motora nessa idade contribui para uma melhor interação com o ambiente, podendo resultar numa melhoria do desenvolvimento mental.<sup>24,39,46,49,50</sup> Não obstante, apesar do tratamento com somatropina, continua a verificar-se um atraso no desenvolvimento em comparação com as crianças sem doença. Presentemente, desconhece-se se uma eventual aceleração do desenvolvimento infantil com recurso à somatropina contribuirá para melhorar o desempenho cognitivo destes indivíduos enquanto adultos.<sup>38,39,46</sup>

### Riscos da terapêutica e incertezas de longo prazo

A somatropina é geralmente bem tolerada, tanto em adultos como em crianças, e o perfil de segurança é considerado favorável; os efeitos adversos são raros.<sup>2,51</sup> Um relatório internacional acerca da segurança da somatropina recombinante (independentemente da indicação) foi publicada em 2016: nela foi reafirmada a segurança do tratamento, pese embora a reserva relativamente ao longo-prazo, devido à escassez de dados.<sup>52</sup>

As preocupações relativas à segurança do tratamento na SPW estão resumidas na [Tabela 3](#).

### Agravamento da apneia obstrutiva do sono em crianças

A prevalência de apneia/hipopneia do sono (central, obstrutiva, ou mista) nas crianças com SPW varia entre as populações estudadas, chegando por vezes aos 44-57%.<sup>53-55</sup> A SPW poderá conferir maior risco de síndrome de apneia do sono do tipo obstrutivo (SAOS) devido à obesidade, hipotonia, e dismorfias faciais. A história clínica poderá não prever fidedignamente a presença de SAOS nesta população.<sup>54-56</sup>

A somatropina já foi implicada no surgimento e agravamento de SAOS na SPW. A associação do início desta terapêutica a óbitos levou à formulação da hipótese de que esta hormona poderia causar morte súbita ao desencadear ou exacerbar problemas respiratórios, sobretudo durante o sono. De facto, a hiperplasia linfóide, que pode agravar a apneia do sono obstrutiva, está relacionada com a acção do IGF-1.<sup>2,54,57</sup>

Consequentemente, é mandatório realizar o estudo respiratório do sono antes, e dentro dos primeiros 3-6 meses da terapêutica com somatropina em crianças.<sup>2</sup> Alguns autores sugerem uma avaliação mais precoce, em 4-8 semanas; outros sugerem avaliações periódicas repetidas.<sup>5,23,27,56-59</sup> O período de maior risco coincide com os primeiros 9 meses de terapêutica, devendo também ter-se atenção aos momentos de aumento da dose de somatropina.<sup>17,56</sup>

Numa série, o estudo do sono inicial conduziu ao adiamento do início da terapêutica em 38% dos doentes. Após o início da somatropina, a incidência de apneia do sono difere nas diferentes séries: de 3% a 25%.<sup>7,31,54,58</sup> Em alguns casos poderá ser necessária cirurgia otorrinolaringológica (ORL) para garantir segurança no tratamento. Principalmente nas crianças mais velhas, também pode ser utilizado um aparelho de ventilação não invasiva com pressão contínua ou variável/binível. Os aparelhos de pressão aérea contínua/variável também têm sido utilizados com sucesso na apneia do sono residual

pós-operatória.<sup>53,55,60</sup>

Não deve iniciar-se a terapêutica com somatropina no decorrer de uma infecção respiratória aguda, já que os estudos têm identificado estas alturas como sendo as de maior risco de obstrução respiratória nas primeiras semanas de tratamento com somatropina. Alguns autores sugerem suspender a terapêutica durante infecções respiratórias, embora tal não seja consensual. O tratamento deve ser suspenso em qualquer criança que tenha sinais de dificuldade ou obstrução respiratória, devendo realizar-se observação ORL.<sup>2,5,6,56,58</sup>

Não há evidência de uma relação entre a somatropina recombinante e apneia do sono em adultos, e neles não está descrita a morte inesperada após início do tratamento.<sup>2,61</sup> Contrariamente aos riscos do curto prazo, no longo prazo a terapêutica com somatropina poderá melhorar a função respiratória em crianças e adultos devido a melhoria da função muscular torácica.<sup>2</sup>

### Intolerância à glicose e diabetes mellitus

As crianças com SPW têm níveis de insulina mais baixos quando comparadas com controlos obesos, e maior sensibilidade à insulina face a controlos com o mesmo IMC, aspectos que podem dever-se a um défice de somatropina, entre outros factores.<sup>12,20,50</sup>

Tem-se verificado uma tendência para níveis mais elevados de glicemia e de insulinemia durante a terapêutica com somatropina em doentes com SPW. No entanto, a deterioração glicémica durante o tratamento não se verifica sempre. Não há evidência de que a somatropina aumente o risco de diabetes em crianças com SPW.<sup>3,5,13,18,23,27,28,33,35,42,61,62</sup> Não obstante, a Growth Hormone Society recomenda o rastreio de insulino-resistência/diabetes *mellitus* nas crianças com SPW obesas com idade igual ou superior a 12 anos - antes do início do tratamento com *recombinant growth hormone* (rGH) - através do doseamento da glicose e insulina em jejum, e da HbA1c, com realização de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) se existir *acanthosis nigricans* ou história familiar de diabetes *mellitus*.<sup>2</sup>

Alguns autores consideram que a diabetes *mellitus* bem controlada não é uma contra-indicação para terapêutica com somatropina, e adultos diabéticos têm sido incluídos nos estudos. No entanto, se o seu controlo glicémico piorar significativamente durante um ensaio clínico, é possível que sejam excluídos do estudo, enviando assim a análise final os resultados, e conduzindo a uma subestimativa do impacto da somatropina no controlo glicémico. O sub-reporte da adesão às medidas de estilo-de-vida também poderá enviesar as conclusões dos estudos a este nível, pelo que, neste aspecto em particular, as conclusões das publicações devem ser escrutinadas com redobrada prudência.<sup>13,27,33</sup>

### Desenvolvimento de neoplasias

Existe a preocupação teórica de que a terapêutica com somatropina possa aumentar o risco de neoplasias devido às propriedades mitogénicas e anti-apoptóticas do IGF-1. No entanto, a evidência relativa ao risco de neoplasia decorrente de terapêutica com somatropina é insuficiente.<sup>2,23,62,64</sup> Num estudo de grandes dimensões em crianças com várias indicações para terapêutica com somatropina, o

**Tabela 3.** Efeitos deletérios potenciais do tratamento com rGH

1. Agravamento da apneia do sono em crianças, com possível obstrução respiratória
2. Intolerância à glicose e diabetes *mellitus*
3. Desenvolvimento de neoplasias
4. Promoção de insuficiência supra-renal aguda em doentes susceptíveis durante episódios de *stress*
5. Possibilidade de desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo
6. Outros riscos (ver texto)

risco de neoplasia aumentou apenas nos sobreviventes de neoplasia, sobretudo nas crianças previamente irradiadas (ou seja, indivíduos já com factores de risco para surgimento de tumores).<sup>64</sup> O risco de neoplasia inerente à SPW não é conhecido, e apenas recentemente, com o aumento da esperança de vida destes doentes, esta questão tem começado a emergir.<sup>65</sup> Não obstante, parece razoável manter os níveis de IGF-1 na faixa normal para obviar o risco de desenvolvimento tumoral, ainda que este seja apenas teórico.<sup>52,66</sup>

### Promoção de insuficiência supra-renal (ISR) aguda em doentes susceptíveis durante episódios de stress

A prevalência de ISR central na SPW não é conhecida. Dependendo do método utilizado e da amostra estudada, esse valor tem oscilado entre 0% e 14% na maioria dos estudos, com um estudo isolado utilizando metirapona a indicar o valor de 60%; no entanto, esta prova tem uma especificidade de apenas 47%, podendo resultar em falsos positivos.<sup>18,67</sup>

A morte súbita inexplicada que está descrita na SPW já foi atribuída por alguns autores a uma ISR não diagnosticada. Embora não existam recomendações relativamente ao rastreio de ISR nestes doentes, é recomendado que se administrem glucocorticoides em doses de stress quando a clínica o justificar.<sup>2,5,64,67</sup>

A somatropina afecta o metabolismo glucocorticoide, diminuindo a disponibilidade de cortisol. Teoricamente, a somatropina recombinante poderá desmascarar um hipoadrenalismo central em doentes com algum grau de redução de reserva funcional - como poderá ser o caso de uma fracção de doentes com SPW - em situação de stress infeccioso ou cirúrgico.<sup>18,52,64,68</sup> Contudo, não está provado que a terapêutica com somatropina esteja relacionada com um maior risco de descompensação de ISR em doentes com SPW.<sup>64</sup>

### Hipertrofia do ventrículo esquerdo

Na SPW, a secreção diminuída de somatropina já foi associada a uma redução na massa do ventrículo esquerdo (VE) e função sistólica cardíaca, tal como pode acontecer nos doentes com défice de somatropina de outra etiologia.<sup>30,69</sup>

Um estudo em crianças e adolescentes com SPW a fazer tratamento com somatropina detectou um risco de 7,7% de desenvolver hipertrofia do VE. Nos adultos, já foi reportada uma associação da terapêutica a um aumento da massa do VE, com tendência para redução da fracção de ejeção e da taxa de enchimento do VE.<sup>69,70</sup>

Assim, embora se tornem necessários mais estudos para substanciar esta suspeita, pode considerar-se curial controlar por ecocardiografia as crianças e os adultos com SPW em tratamento de longa duração com somatropina.<sup>50,69</sup>

### Outros riscos

Os efeitos adversos da somatropina, independentemente da indicação, consistem maioritariamente em dor e hematoma no local da injeção, cefaleias, hipertensão intracraniana benigna (raro, frequentemente reversível, mas por vezes com sequelas persistentes), epifisiólise da cabeça do fémur (raro), pancreatite (relação causa-efeito não estabelecida), edema periférico, ginecomastia ligeira, artralgias e mialgias. Num único estudo francês pareceu existir maior risco de morte por doença cérebro-vascular hemorrágica, mas esses resultados não se replicaram noutras populações.<sup>13,23,27,42,51,52,64</sup>

Apesar dos receios de que uma aceleração do crescimento através do tratamento com somatropina pudesse piorar a escoliose na SPW, estudos randomizados não o confirmaram. A escoliose não é contra-indicação para o início de somatropina, no entanto, recomenda-se monitorização antes e durante o tratamento, e se existir agravamento deve considerar-se uma pausa na terapêutica.<sup>1,2,27,40,51</sup>

A somatropina poderá diminuir os níveis de tiroxina por aumento da conversão a tri-iodotironina, e recomenda-se vigilância da função tiroideia nos doentes com SPW que iniciam a somatropina.<sup>2,50,52</sup>

### Início da terapêutica

A idade ideal para o início da terapêutica com somatropina na SPW não é consensual, embora vários autores concordem que deve iniciar-se antes do início da obesidade, ou seja, antes dos 2 anos de idade. Um estudo sugeriu um aumento da prevalência de défice de somatropina nestas crianças a partir dos 18 meses de idade.

**Tabela 4.** Procedimentos a realizar antes do início da terapêutica com rGH em crianças com SPW- Recomendações de segurança<sup>2,71</sup>

<b>Obstrução respiratória</b>	
• Estudo polissonográfico do sono.	• Avaliação otorrinolaringológica (ORL).
<b>Intolerância à glicose</b>	
• Doseamento da glicose e insulina em jejum e HbA1c nas crianças obesas com 12 anos ou mais.	• Prova de tolerância à glicose oral (PTGO) se existir história familiar de diabetes <i>mellitus</i> ou <i>acanthosis nigricans</i> .
<b>Dislipidemia</b>	
• Nas crianças obesas: doseamento do colesterol total, triglicérides, colesterol LDL e colesterol HDL, em jejum.	
<b>Esteatose hepática</b>	
• Nas crianças obesas: níveis de ALT, AST, e ecografia hepática (biópsia hepática apenas quando apropriado).	
<b>Agravamento da escoliose</b>	
• Radiograma da coluna, com referenciação a Ortopedia se necessário.	
<b>Função hipofisária/défices endocrinológicos múltiplos</b>	
• Nas crianças com valores de IGF-1 abaixo do valor de referência para a idade e sexo, deve efectuar-se não só uma avaliação da função hipotálamo-hipofisária, mas também realizar uma ressonância magnética crânio-encefálica para avaliação morfológica.	• Avaliação de função tiroideia e correcção de hipotiroidismo se presente.
	• Considerar avaliação para disfunção supra-renal numa base individual.

**Tabela 5.** Contra-indicações para o início de terapêutica com rGH<sup>2,22,71</sup>

• Obesidade grave	• Apneia do sono não tratada
• Diabetes <i>mellitus</i> não controlada*	• Dificuldade respiratória grave
• Retinopatia diabética proliferativa ou não-proliferativa grave*	• Doença aguda grave
	• Neoplasia activa
• Hipersensibilidade ao produto	• Psicose activa

\* Em Portugal, a CNNHC determina que a diabetes *mellitus* é critério de exclusão para a terapêutica em crianças, tal como a escoliose grave sem acompanhamento ortopédico.  
rGH: *recombinant growth hormone*

Entretanto, devido à evidência de eficácia a nível do desenvolvimento psicomotor, alguns autores recomendam início da terapêutica entre os 4 e os 6 meses.<sup>5,21,40,50</sup>

As Recomendações de Consenso da Growth Hormone Research Society (de 2013) explicitam que as provas estimulação da somatropina endógena não devem ser requeridas no processo de decisão quanto ao início de terapêutica com rGH nas crianças com SPW; no entanto, referem que podem ser realizadas no processo de avaliação geral e multidisciplinar destas crianças.<sup>2</sup> Da mesma forma, as recomendações da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento (de 2015) referem que as crianças com SPW com IGF-1 normal não necessitam de realizar testes de estimulação da somatropina endógena. No entanto, as mesmas recomendações referem que, na presença de um valor de IGF-1 inferior ao valor de referência para idade e sexo, deve efectuar-se não só uma avaliação da função hipotálamo-hipofisária, mas também uma ressonância magnética crânio-encefálica para avaliação morfológica.<sup>71</sup>

Antes do início da terapêutica na idade pediátrica, deverão registar-se os dados clínicos (peso, comprimento/altura, IMC, perímetro da cintura, estádio pubertário), e determinar-se a idade óssea, e a composição corporal (quando tal for possível); para garantir a segurança do tratamento, devem ainda observar-se os procedimentos/exames complementares de diagnóstico enumerados na **Tabela 4**.<sup>2</sup>

As contra-indicações para o início de terapêutica com somatropina estão listadas na **Tabela 5**.

### Utilização da terapêutica nas crianças

Segundo as recomendações da Growth Hormone Research Society, em idade pediátrica a terapêutica deve ser iniciada com a dose de 0,5 mg/m<sup>2</sup>/dia, ajustando até um máximo de 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dia em 3-6 meses. Em Portugal, a CNNHC recomenda um início mais paulatino, com 0,25-0,3 mg/m<sup>2</sup> por dia, com aumento posterior até 1 mg/m<sup>2</sup> por dia, em semanas ou meses.<sup>2,71</sup>

Autores americanos sugerem monitorização com oxímetro de pulso - em casa, durante o sono - quando a terapêutica é iniciada em idade muito precoce. O estudo do sono deve ser repetido algumas semanas após o início da terapêutica. Deve efectuar-se monitorização analítica da insulino-resistência (sobretudo após os 12 anos),

**Tabela 6.** Indicações para suspensão da terapêutica com rGH<sup>71</sup>

• Obesidade incontrolável, definida por aumento igual ou superior a 0,5 DP por ano no IMC
• Agravamento do controlo glicémico
• Agravamento da perturbação obstrutiva do sono
• Agravamento da escoliose

rGH *recombinant growth hormone*

**Tabela 7.** Critérios de resposta ao tratamento com rGH<sup>2,5,18</sup>

• Aumento de altura em 0,3 DP para idade e sexo, ao final do primeiro ano de administração*
• Aumento da velocidade de crescimento em 1 DP para idade e sexo, ao final do primeiro ano de administração*
• Aumento da velocidade de crescimento em 3 cm/ano, ao final do primeiro ano de administração*

\* Prevê-se que a melhor resposta ocorra no primeiro ano de tratamento.  
rGH: *recombinant growth hormone*

perfil lipídico, e função tiroideia.<sup>2,18,27,58</sup>

A vigilância clínica deverá ser feita a cada 3 meses, atentando a possíveis efeitos secundários e avaliando os níveis de IGF-1. O ajuste da dose de somatropina faz-se através da monitorização do IGF-1, que deverá manter-se entre o valor mediano para a idade e sexo, e o nível correspondente a +2 desvio-padrão (DP).<sup>2,71</sup>

Segundo a CNNHC, o tratamento deverá ser suspenso em qualquer das situações enumeradas no **Tabela 6**.

A definição de resposta ao tratamento com somatropina é arbitrária, em termos de altura e velocidade de crescimento na idade pediátrica (**Tabela 7**), não estando definida relativamente a outros aspectos que não a estatura.<sup>2</sup>

### Utilização da terapêutica nos adultos

Nos adultos com SPW, a deficiência de hormona do crescimento não é universal, e o seu tratamento com somatropina é um conceito relativamente recente. No entanto, uma revisão sistemática da Growth Hormone Research Society mostrou uma tendência favorecedora da terapêutica, traduzindo-se nas suas recomendações de 2013.<sup>2,3</sup>

Não obstante a não obrigatoriedade de testar o eixo somatotrófico nas crianças com SPW antes de iniciar o tratamento com somatropina, nos adultos esse procedimento é obrigatório. Todavia, não se sabe se o estado inicial do doente quanto à suficiência em hormona do crescimento prediz a resposta metabólica ao tratamento.<sup>2</sup>

A dose inicial é de 0,1-0,2 mg/dia, cabendo ao clínico ter em consideração factores como a idade, presença de edema, exposição prévia a somatropina, e uso de estrogénios orais antes de prescrever. O ajuste de dose subsequente deve ser baseado na clínica, nos níveis de IGF-1 (de 0 a +2 DP para idade e sexo), até um máximo de 1,6 mg/dia.<sup>2,23</sup>

Deve efectuar-se uma avaliação clínica regular, rastreio de insulino-resistência/diabetes *mellitus*, e monitorização do perfil lipídico. Alguns autores propõem excluir o surgimento de esteatose hepática por ecografia.<sup>2,27</sup>

### Final da terapêutica

Nas crianças com SPW não tratadas, os parâmetros auxológicos e de composição corporal pioram ao longo do tempo. Assim, se com

o tratamento com somatropina se notarem melhorias, ou pelo menos estabilização, o tratamento é mantido até ao atingimento da altura final.<sup>2</sup>

Apesar de não haver estudos controlados com o tratamento continuado na fase de transição e posteriormente, dados indirectos parecem sugerir benefício, e as recomendações actuais da Growth Hormone Research Society são de manutenção da terapêutica nos adultos enquanto os efeitos benéficos superarem os deletérios.<sup>2,27</sup>

## Discussão

Como já referido, a SPW é uma doença rara, e o tratamento com somatropina está a ser realizado há relativamente pouco tempo, o que conduz a escassez relativa de dados - sobretudo de dados de longo prazo. Muitos estudos têm amostras pequenas, e a generalização de conclusões, e a detecção de efeitos adversos raros, tornam-se consequentemente difíceis. O agrupamento (por exemplo, em metanálises) de estudos com metodologias diferentes - para tentar obviar a dimensão reduzida das amostras - é questionável. Assim, a evidência publicada deve ser analisada com cautela.<sup>7,42,61,62</sup>

Por outro lado, alguns estudos poderão estar intrinsecamente sujeitos a vieses: é o caso dos que se focam no efeito da somatropina sobre o IMC, a composição corporal, e o metabolismo glucídico, sem controlar nem reportar a adesão à dieta e exercício físico; esta omissão cria um factor confundidor importante.<sup>2,27</sup>

Um aspecto adicional a considerar é o custo da terapêutica, segundo o conceito de custo-utilidade. Alguns autores advogam que a maior utilidade do tratamento com somatropina na SPW é a melhoria da composição corporal; contudo, não estão definidos os critérios de resposta à somatropina a este nível. Assim, sem forma de medir a eficácia após o término do crescimento, torna-se difícil proceder a estudos de custo-utilidade.<sup>28,30,72</sup> Uma avaliação fármaco-económica (publicada em 2010) da terapêutica com somatropina em crianças com SPW não foi favorável ao tratamento.<sup>72</sup> Desconhece-se se os estudos entretanto realizados e a nova evidência acumulada poderiam alterar essa conclusão.

## Conclusões

A terapêutica com somatropina está a ser instituída na SPW desde a década de 1990, tendo sido oficialmente aprovada nos Estados Unidos da América em 2000, e em 2001 na Europa.<sup>2,5</sup> Apesar de ser uma doença rara, a incidência da SPW poderá vir a elevar-se devido ao aumento da idade materna. A suspeita clínica é importante para o diagnóstico; hoje em dia, este está a ser realizado logo nas primeiras semanas a meses de vida. Internacionalmente, a somatropina é prescrita logo após o diagnóstico devido ao reporte de efeitos benéficos da terapêutica precoce no desenvolvimento psicomotor e composição corporal.<sup>36,50,58</sup>

Existem algumas especificidades da SPW no que respeita à segurança do tratamento, contudo, actualmente, o perfil de segurança da somatropina recombinante é considerado favorável. Ainda assim, está recomendada a vigilância prolongada de todos os doentes submetidos a terapêutica com somatropina; só assim será possível esclarecer os seus efeitos (quer benéficos quer adversos) no longo prazo.<sup>51,71</sup>

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012;14:10-26.
- Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E1072-87.
- Høybye C. Growth hormone treatment of Prader-Willi syndrome has long-term, positive effects on body composition. *Acta Paediatr*. 2015;104:422-7.
- Bohm B, Ritzen EM, Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2015;104:59-67.
- Aycan Z, Bas VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6:62-7.
- Siklar Z, Berberoglu M. Syndromic disorders with short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6:1-8.
- Scheemeyer E, Hughes I, Harris M, Ambler G, Crock P, Verge CF, et al. Response to growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome: Auxological criteria versus genetic diagnosis. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:1045-51.
- Lo ST, Festen DA, Tummers-de-Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Behaviour in children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone treatment: a randomized controlled trial and 8-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24:1091-101.
- Longhi S, Grugni G, Gatti D, Spinozzi E, Sartorio A, Adami S, et al. Adults with Prader-Willi Syndrome have weaker bones: effect of treatment with GH and sex steroids. *Calcif Tissue Int*. 2015;96:160-6.
- Nakamura Y, Murakami N, Iida T, Asano S, Ozeki S, Nagai T. Growth hormone treatment for osteoporosis in patients with scoliosis of Prader-Willi syndrome. *J Orthop Sci*. 2014;19:877-82.
- Jørgensen AP, Ueland T, Sode-Carlson R, Schreiner T, Rabben KF, Farholt S et al. Two years of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome do not improve the low BMD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E753-60.
- Griggs JL, Sinnayah P, Mathai ML. Prader-Willi syndrome: From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;59:155-72.
- Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the Scandinavian study. *Endocrine*. 2012;41:191-9.
- Verrotti A, Cusmai R, Laino D, Carotenuto M, Esposito M, Falsaperla R, et al. Long-term outcome of epilepsy in patients with Prader-Willi syndrome. *J Neurol*. 2015;262:116-23.
- Verrotti A, Soldani C, Laino D, d'Alonzo R, Grosso S. Epilepsy in Prader-Willi syndrome: clinical, diagnostic and treatment aspects. *World J Pediatr*. 2014;10:108-13.
- Whitman BY, Myers SE. Prader-Willi syndrome and growth hormone therapy: take a deep breath and weigh the data. *J Pediatr*. 2013;162:224-6.
- Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:881-7.
- Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013:14.
- Bingham NC, Rose SR, Inge TH. Bariatric surgery in hypothalamic obesity. *Front Endocrinol*. 2012;3:23.
- Irizarry KA, Bain J, Butler MG, Ilkayeva O, Muehlbauer M, Haqq AM, et al. Metabolic profiling in Prader-Willi syndrome and nonsyndromic obesity: sex differences and the role of growth hormone. *Clin Endocrinol*. 2015;83:797-805.
- Cohen M, Harrington J, Narang I, Hamilton J. Growth hormone secretion decreases with age in paediatric Prader-Willi syndrome. *Clin*



- Endocrinol. 2015;83:212-5.
22. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 ;19:1-7.
  23. Franklin SL, Geffner ME. Growth Hormone: the expansion of available products and indications. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58:1141-65.
  24. Reus L, Zwarts M, van Vlimmeren LA, Willemsen MA, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35:956-69.
  25. Butler MG, Lee J, Manzardo AM, Gold JA, Miller JL, Kimonis V, et al. Growth charts for non-growth hormone treated Prader-Willi syndrome. *Pediatrics.* 2015;135:e126-35.
  26. Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Hägström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain? – longitudinal analysis of KIGS data. *Clin Endocrinol.* 2014;81:721-6.
  27. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome? *Arch Dis Child.* 2014;99:166-70.
  28. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC, et al. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4013-22.
  29. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1131-6.
  30. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1249-63.
  31. Meinhardt U, Christiansen JS, Farholt S, Lämmer C, Ostergaard JR, Schmidt F, et al. The efficacy and safety of long-term Norditropin® treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Metab Res.* 2013;45:532-6.
  32. Reus L, Pillen S, Pelzer BJ, van Alfen-van der Velden JA, Hokken-Koelega AC, Zwarts M, et al. Growth hormone therapy, muscle thickness, and motor development in Prader-Willi syndrome: an RCT. *Pediatrics.* 2014 ;134:e1619-27.
  33. Sode-Carlson R, Farholt S, Rabben KF, Bollerslev J, Schreiner T, Jurik AG, et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4943-50.
  34. Oto Y, Tanaka Y, Abe Y, Obata K, Tsuchiya T, Yoshino A, et al. Exacerbation of BMI after cessation of growth hormone therapy in patients with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:671-5.
  35. Butler MG, Smith BK, Lee J, Gibson C, Schmolz C, Moore WV, et al. Effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23:81-7.
  36. Coupaye M, Lorenzini F, Lloret-Linares C, Molinas C, Pinto G, Diene G, et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader-Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E328-35.
  37. Sipilä I, Sintonen H, Hietanen H, Apajasalo M, Alanne S, Vitta AM, et al. Long-term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr.* 2010;99:1712-8.
  38. Reus L, Pelzer BJ, Otten BJ, Siemensma EP, van Alfen-van der Velden JA, Festen DA, et al. Growth hormone combined with child-specific motor training improves motor development in infants with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial. *Res Dev Disabil.* 2013;34:3092-103.
  39. Reus L, van Vlimmeren LA, Staal JB, Otten BJ, Nijhuis-van der Sanden MW. The effect of growth hormone treatment or physical training on motor performance in Prader-Willi syndrome: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36:1817-38.
  40. Kim YJ, Cheon CK. Prader-Willi syndrome: a single center's experience in Korea. *Korean J Pediatr.* 2014;57:310-6.
  41. Lafortuna CL, Minocci A, Capodaglio P, Gondoni LA, Sartorio A, Vismara L, et al. Skeletal muscle characteristics and motor performance after 2-year growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1816-24.
  42. Sanchez-Ortiga R, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2012 1;77(1):86-93.
  43. Khare M, Gold JA, Wencil M, Billimek J, Surampalli A, Duarte B, et al. Effect of genetic subtypes and growth hormone treatment on bone mineral density in Prader-Willi syndrome. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2014; 27:511-8.
  44. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol.* 2013;4:64.
  45. Van Nieuwpoort IC, Deijen JB, Curfs LM, Drent ML. The relationship between IGF-1 concentration, cognitive function and quality of life in adults with Prader-Willi syndrome. *Horm Behav.* 2011;59:444-50.
  46. Lo ST, Festen DA, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Collin PJ, Hokken-Koelega AC. Beneficial effects of long-term growth hormone treatment on adaptive functioning in infants with Prader-Willi syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2015;120:315-27.
  47. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2307-14.
  48. Hoybye C, Thorén M, Böhm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2005;49:245-52.
  49. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Böhm B, Otten BJ, Wit JM, et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol.* 2008;68:919-25.
  50. Jin DK. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. *Korean J Pediatr.* 2012;55:224-31.
  51. Divall SA, Radovick S. Growth hormone and treatment controversy: long term safety of rGH. *Curr Pediatr Rep.* 2013;1:128-32.
  52. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biler BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:P1-9.
  53. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi syndrome. *PLoS One.* 2014;9:e101012.
  54. Vandeleur M, Davey MJ, Nixon GM. Are sleep studies helpful in children with Prader-Willi syndrome prior to commencement of growth hormone therapy? *J Paediatr Child Health.* 2013;49:238-41.
  55. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, Colella M, Ramirez A, Aubertin G, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2015 ;50:1354-9.
  56. Nixon GM, Rodda CP, Davey MJ. Longitudinal association between growth hormone therapy and obstructive sleep apnea in a child with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:29-33.
  57. Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, Zweerink A, Iaboni A, Narang I. Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing in children with Prader-Willi syndrome during 2 years of growth hormone therapy. *J Pediatr.* 2013 ;162:263-8.
  58. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:448-53.
  59. Berini J, Spica Russotto V, Castelnovo P, Di Candia S, Gargantini L, Grugni G, et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1516-23.
  60. Meyer SL, Splaingard M, Repaske DR, Zipf W, Atkins J, Jatana K. Outcomes of adenotonsillectomy in patients with Prader-Willi syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:1047-51.
  61. Human Growth Hormone Treatment for Prader-Willi Syndrome in Adolescent and Adult Patients: Clinical Evidence, Safety, and Guidelines Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.
  62. Pfäffle R, Schwab KO, Marginean O, Walczak M, Szalecki M, Schuck E, et al. Design of, and first data from PATRO Children, a multicentre, noninterventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® in children requiring growth hormone treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4:3-11.
  63. Cook DM, Rose SR. A review of guidelines for use of growth hormone in pediatric and transition patients. *Pituitary.* 2012;15:301-10.
  64. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:167-77.
  65. Nenekidis I, Stathopoulos GT, Anagnostakou V, Kokkori A, Dedeilias P, Kokotsakis J, et al. Atypical pulmonary carcinoid tumour in a 28-year-old

- nonsmoker with Prader-Willi syndrome. *Eur Respir J*. 2011;38:1230-3.
66. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:573-9.
  67. Beauloye V, Dhondt K, Buysse W, Nyakasane A, Zech F, De Schepper J, et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its relationship with central respiratory dysfunction in children with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:106.
  68. de Lind van Wijngaarden RF, Joosten KF, van den Berg S, Otten BJ, de Jong FH, Sweep CG, et al. The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2387-93.
  69. Marzullo P, Marcassa C, Minocci A, Campini R, Eleuteri E, Gondoni LA, et al. Long-term echocardiographic and cardioscintigraphic effects of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2106-14.
  70. Hauffa BP, Knaup K, Lehmann N, Neudorf U, Nagel B. Effects of growth hormone therapy on cardiac dimensions in children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:56-62.
  71. Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento - CNNHC. Normas da Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento. Lisboa: CNNHC; 2015.
  72. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-209.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo de Revisão

## Paragangliomas: Diagnóstico, Tratamento e Seguimento



Ana Palha<sup>a</sup>, Luísa Cortez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 28 de setembro de 2016

Aceite a 27 de dezembro de 2016

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Neoplasias da Cabeça e do Pescoço

Paraganglioma/diagnóstico

Paraganglioma/genética

Paraganglioma/tratamento

### R E S U M O

Os paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos raros de localização extra-adrenal com origem no sistema nervoso simpático e parassimpático. Os PGLs simpáticos derivam de células cromafins e podem secretar catecolaminas, localizando-se maioritariamente na região abdominal; os PGL parassimpáticos têm origem em células não cromafins, são geralmente não funcionantes e localizam-se mais frequentemente na cabeça e no pescoço.

Avanços recentes da genética têm demonstrado que cerca de 40% a 60% dos PGLs derivam de mutações da linha germinativa, prevenindo-se que o peso da hereditariedade seja ainda mais significativo do que hoje considerado. O estudo genético está indicado em todos os doentes com PGLs, permitindo um diagnóstico mais precoce, vigilância adequada e terapêuticas atempadas.

A apresentação clínica é variável e depende do perfil secretor e localização do tumor. O diagnóstico dos PGLs assenta no estudo bioquímico (doseamento de catecolaminas/ seus metabolitos) e topográfico na identificação da lesão primária, doença síncrona ou metastática.

A tomografia computadorizada e ressonância magnética são exames de primeira linha, mas estudos funcionais, como cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG), cintigrafia com análogos da somatostatina e tomografia por emissão de positrões, têm ganho progressivamente maior importância. Apesar de a cirurgia ser o tratamento de eleição, a terapêutica radiometabólica, como <sup>131</sup>I-MIBG e *peptide receptor radionuclide therapy*, é cada vez mais utilizada, sobretudo na abordagem da doença metastática ou irrecetável.

A recorrência dos PGLs pode ocorrer até 20 anos após a apresentação inicial, pelo que o seu seguimento deve ser para toda a vida.

## Paragangliomas: Diagnosis, Treatment and Follow-up

### A B S T R A C T

Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors that arise from the extra-adrenal sympathetic and parasympathetic paraganglia. Sympathetic paragangliomas derived from chromaffin cells, usually secrete catecholamines and are located mostly in abdomen. In contrast, most parasympathetic paragangliomas are nonfunctional, derived from non-chromaffin cells located in the neck and at the base of the skull.

Recent advances in the genetics of PGLs have revealed that 40% to 60% carried a germline mutation, and this rate is likely to increase as additional susceptible genes probably remain to be discovered. Based upon these data, genetic screening is advised for all patients diagnosed with a paraganglioma, allowing an early diagnosis, proper follow up and treatment.

Clinical presentation of paragangliomas is variable and depends upon catecholamine secretion and tumor location. Their diagnosis is typically made by biochemical tests (measurements of catecholamines/metanephrines) followed by radiologic evaluation to locate the tumor and screen for synchronous or metastatic disease.

#### Keywords:

Head and Neck Neoplasms

Paraganglioma/diagnosis

Paraganglioma/genetics

Paraganglioma/therapy

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [anamfpalha@gmail.com](mailto:anamfpalha@gmail.com) (Ana Palha)

Rua São João Nepomuceno N°31, 3° Dto

1250-230 Lisboa

Portugal

Computed tomography and magnetic resonance are the first line imaging modalities, however radioisotope imaging, such as metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy, somatostatin receptor scintigraphy and PET scanning have gained significant importance.

Although surgery is the first choice of treatment for paragangliomas, radionuclide therapy, such as <sup>131</sup>I-MIBG and peptide receptor radioligand, is becoming more often used, mainly in the approach of metastatic or unresectable disease. Recurrence of paragangliomas can occur until 20 years from the initial diagnosis, lifelong follow-up is indicated for all patients.

## Introdução

Os paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos com origem extra-adrenal, derivados da crista neural com origem em paragânglios simpáticos ou parassimpáticos.

Embora muitas vezes os termos paraganglioma e feocromocitoma sejam ainda utilizados indiscriminadamente, estes devem ser distinguidos, dado apresentarem diferentes riscos de malignidade e associações a outros tumores e síndromes hereditárias.<sup>1</sup> Em 2004 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu PGL como um tumor neuroendócrino de localização extra-adrenal, independentemente do seu *status* secretório, reservando o termo feocromocitoma para descrever um paraganglioma intra-adrenal.<sup>2</sup>

O objetivo dos autores é fazer uma revisão de paragangliomas, baseada na definição usada pela OMS, reforçando aspetos relacionados com estudo genético, diagnóstico, tratamento e seguimento, por vezes ainda não consensuais, inerente ao facto de se tratar de tumores raros.

## Epidemiologia

Os PGL são tumores raros, com uma incidência global de 1/30 000 indivíduos por ano.<sup>3</sup> Afetam ambos os géneros, embora na literatura seja referido um ligeiro predomínio feminino no grupo dos PGL esporádicos da cabeça e do pescoço.<sup>4</sup> Têm um pico de incidência entre os 30 e 50 anos, contudo, quando associados a síndromes hereditárias tendem a ocorrer uma década mais cedo.<sup>5</sup>

## Classificação

Os PGLs podem classificar-se como simpáticos ou parassimpáticos de acordo com a sua origem nos paragânglios do sistema nervoso autónomo.<sup>1</sup>

Os paragangliomas simpáticos são provenientes das células cromafins e desenvolvem-se ao longo da cadeia simpática, que se estende desde a base do crânio até à pélvis, localizando-se a maioria na região abdominal (75%).<sup>6</sup> Oitenta e seis por cento dos casos têm a capacidade de secretar catecolaminas (funcionante) e 25% têm origem em síndromes genéticas.<sup>7,8</sup> Por outro lado, os paragangliomas parassimpáticos têm origem em células não cromafins e localizam-se predominantemente na cabeça e pescoço. O PGL do corpo carotídeo é o mais frequente, seguindo-se o jugulo-timpânico, vago ou mais raramente paragânglio laríngeo. A maioria é não funcionante, no entanto cerca de 5% pode produzir catecolaminas. A secreção de dopamina pode também estar elevada sendo observada em cerca de 30% destes tumores. Em metade dos doentes há evidência de etiologia genética.<sup>6</sup>

## Etiologia

Os PGLs podem ser esporádicos ou surgir no contexto de uma síndrome familiar. Nas últimas décadas, tem-se assistido a uma grande evolução dos estudos de genética molecular, estimando-se que atualmente cerca de 40% a 60% dos doentes com PGLs sejam portadores de mutações da linha germinativa.<sup>3,9</sup>

Do ponto de vista biomolecular são hoje conhecidas as principais vias de sinalização intracelular oncogénicas. Os genes mutados estão organizados em dois grupos diferentes (*clusters*), consoante a via de génese tumoral que lhes está associada, estado de pseudo-hipóxia (*cluster* 1) ou ativação de vias oncogénicas de sinalização por cinases (*cluster* 2).<sup>9</sup>

Têm vindo a ser identificados cada vez mais genes envolvidos na patogénese dos PGLs, prevendo-se que o peso da hereditariedade seja ainda mais significativo do que hoje considerado. O estudo genético permite que se faça atualmente uma correlação genótipo-fenótipo bem definida (Tabela 1).<sup>10</sup>

1. A **síndrome de paraganglioma familiar** resulta de mutações de genes que codificam as subunidades da enzima succinato desidrogenase (SDH) - *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* e *SDHD* - do complexo mitocondrial II, essencial no ciclo de Krebs e cadeia respiratória mitocondrial.<sup>11</sup> Um quinto gene nuclear - *SDHAF2* ou *SDH5* - que codifica uma proteína necessária para a flavinação da subunidade *SDHA* foi também identificado. No conjunto estes genes são designados *SDHx* e acredita-se que funcionem como genes supressores tumorais.<sup>6</sup> Estão descritos cinco síndromes hereditárias com transmissão autossómica dominante, penetrância e malignidade variável (Tabela 2).<sup>12</sup> A mutação *SDHB* é a que apresenta maior risco de malignidade (31-71%), sendo por isso necessário a pesquisa de lesões metastáticas como parte da avaliação pré-operatória.<sup>13</sup>

2. A **doença de von Hippel-Lindau** é uma patologia rara, com transmissão autossómica dominante e penetrância relacionada com a idade (> 90% aos 60 anos).<sup>14</sup> É causada por mutações no gene supressor tumoral *VHL* que codifica a proteína pVHL. A perda de função desta proteína leva à manifestação clínica da doença, caracterizada pela presença de vários tumores benignos e malignos, tais como angiomas da retina, hemangioblastomas do sistema nervoso central, carcinoma das células renais.

Apesar dos feocromocitomas serem mais frequentes, os PGLs podem estar presentes em menos 10% dos casos.<sup>14</sup>

3. A **neoplasia endócrina múltipla tipo 2** é uma síndrome de transmissão autossómica dominante causada por uma mutação ativadora do proto-oncogene *RET* que codifica o recetor transmembranar tirosina cinase.

Os PGLs são raros, contudo os feocromocitomas bilaterais podem ser observados em 63% dos casos.

4. A **neurofibromatose tipo 1** é uma doença de transmissão autossómica dominante, caracterizada por mutações no gene *NF-1*, que codifica a proteína neurofibromina envolvida no crescimento e diferenciação celular. O diagnóstico é clínico e assenta na presença de manchas “café com leite”, neurofibromas periféricos, alterações neurocognitivas, sarcomas e outros tumores.

Nos portadores desta patologia, os paragangliomas/feocromocitomas surgem em 0,1% a 6% dos casos, sendo o feocromocitoma o mais frequente (95%), com envolvimento bilateral em até 14%.<sup>12</sup>

**Tabela 1.** Correlação entre genótipo e o fenótipo dos paragangliomas.

Gene	Síndrome	Locus	Localização primária	Bilateral/multifocal	Taxa de malignidade	Perfil bioquímico	Imprinting materno
<i>VHL</i>	VHL	3p25-26	SR	40%	<5%	NA	-
<i>RET</i>	MEN2	10Q11.2	SR	60%	<5%	AD	-
<i>NF1</i>	NF1	17q11	SR	15%	≈9%	AD	-
<i>SDHD</i>	PGL1	11q23.1	CP	50%	<5%	NA DA (raro)	+
<i>SDHB</i>	PGL4	1p36.1	Variável (PGL simpático 66%)	20%	30-70%	NA DA (10%)	-
<i>SDHC</i>	PGL3	1q23.3	CP	15-20%	Raro	NA DA (raro)	-
<i>SDHAF2</i>	PGL2	11q12.2	CP	90%	Raro	?	+
<i>SDHA</i>	PGL5	5q15	Variável	-	Raro	Misto	-
<i>TMEM127</i>	-	2q11.2	SR	40%	<5%	Misto	-
<i>MAX</i>	-	14q23	Variável	60%	25%	Misto	+
<i>FH</i>	-	1q43	Variável (++SR e PGL simpáticos)	++?	++?	Misto	-

CP: paraganglioma da cabeça e do pescoço; SR: suprarrenal; NA: noradrenalina; AD: adrenalina; DA: dopamina;+: presente; -: ausente; ?: desconhecida.

(Adaptado de Kirmani S, et al. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2016; Benn DE, et al. Endocr Relat Cancer. 2015;22:91-103).

5. A **díada Carney-Stratakis** é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, caracterizada pela presença de tumores do estroma gastrointestinal (GIST) e PGLs. Cada vez mais mutações da linha germinativa de *SDHB*, *SDHC* ou *SDHD* têm sido descritas nesta síndrome.<sup>15</sup> Ocasionalmente o seu quadro clínico assemelha-se à tríada de Carney, representada por GIST, PGL e condroma pulmonar, predominante no sexo feminino e para a qual uma etiologia genética ainda não foi identificada.<sup>16</sup>

## 6. Outras mutações

O gene *TMEM127* é responsável pela codificação da proteína transmembranar 127 e atua como supressor tumoral. Ainda não é clara a sua função, mas parece relacionar-se com o transporte de proteínas entre a membrana citoplasmática, o complexo de Golgi e lisos-

somas, bem como na regulação das vias de sinalização de mTor.<sup>14</sup>

Mutações neste gene foram encontradas em 2% dos doentes com feocromocitoma/PGL, embora a localização adrenal seja mais frequente.<sup>17</sup>

O gene *MAX* (*MYC-associated factor X*), atua como supressor tumoral e é responsável pela codificação da proteína MAX, envolvida na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose. A perda de função deste gene tem sido identificada em 1,12% dos casos de feocromocitomas/PGLs.<sup>6</sup> A manifestação da doença ocorre apenas se a mutação for transmitida pelo pai (*imprinting* materno).<sup>14</sup>

O gene *FH* codifica a enzima fumarato hidratase que atua como inibidor competitivo das enzimas HIF (fator indutor de hipoxia) pro-lil hidroxilases, prevenindo a degradação do fator HIF. Tomlison *et*

**Tabela 2.** Características clínicas das síndromes de paragangliomas familiares.

		PGL1 ( <i>SDHD</i> )	PGL2 ( <i>SDHAF2</i> )	PGL3 ( <i>SDHC</i> )	PGL4 ( <i>SDHB</i> )	PGL5 ( <i>SDHA</i> )
<b>Frequência</b>		35%	1%	10%	52%	2%
<b>Idade de diagnóstico</b>		35	30	38	30	Variável
<b>Localização primária</b>	Tóraco-abdominal	20 - 25%	-	Raro	50%	< 10 - 30%
	CP	85%	100%	≈ 100%	20 - 25%	30 - 60%
	Feocromocitoma	10 - 25%	-	Muito raro	20 - 30%	Raro
<b>Penetrância</b>		75% (40 anos)	75 - 100% (45 anos)	Desconhecida	40% (40 anos) 80% (70 anos)	Baixa
<b>Carcinoma células renais</b>		8%	-	Raro	14%	-
<b>Outros</b>		GIST / Hipófise (raro)		GIST	GIST (2%) Tumores da hipófise/CPT (raros)	GIST/ Hipófise

CP: paraganglioma da cabeça e do pescoço; CPT: carcinoma papilar da tireóide; GIST: tumores do estroma gastrointestinal.

(Adaptado de: Evenepoel L, et al. Genet Med. 2015;17:610-20; Benn DE, et al. Endocr Relat Cancer. 2015;22:91-103; Corssmit EP, et al. Eur J Endocrinol. 2014;171:6:231-43; Fishbein L, et al. Cancer Genet. 2012;205:1-11; Taiëb D, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:1977-95).

al (2002) e Pollard *et al* (2005) demonstram que a deficiência desta enzima leva à acumulação de fumarato e subsequente ativação da via pseudo hipoxia, tendo sido associada ao desenvolvimento de leiomioma uterino e carcinoma das células renais. Estudos mais recentes (Castro-Vega *et al*, 2014) identificaram mutações na linha germinativa em 0,83% (5/598) dos doentes com feocromocitomas/paragangliomas, sugerindo a importância de considerar o rastreio genético de mutações inativadoras no gene *FH*.<sup>9</sup>

O gene *MDH2* (malato desidrogenase tipo 2) é um gene supressor tumoral, localizado no cromossoma 17, envolvido na oxidação reversível do malato em oxaloacetato no ciclo de Krebs. Casco *et al* (2015) reportaram pela primeira vez uma mutação germinativa *MDH2* num homem diagnosticado com paragangliomas múltiplos malignos. O estudo genético de 5 familiares assintomáticos mostrou que dois deles eram portadores da mutação, evidenciando a possibilidade de vir a ser considerado um novo gene familiar de paraganglioma.<sup>9</sup> Existem ainda outras mutações somáticas e/ou germinativas muito raras, como as dos genes *KIF1B*, *EGLN1/PHD2*, *HIF2A*, *IDH1*, *HRAS* e *ZAC/PLAGL1* identificadas em poucas famílias, não sendo por isso pesquisados habitualmente na prática clínica.<sup>14</sup>

### Manifestações Clínicas

A apresentação clínica é variável dependendo da secreção de catecolaminas e localização tumoral. Como já referido, os PGL simpáticos são maioritariamente funcionantes e tendem a manifestar-se por um quadro relacionado com excesso de catecolaminas, enquanto, os parassimpáticos são habitualmente não secretores e o seu diagnóstico assenta na presença de sintomas compressivos das estruturas adjacentes e nervos cranianos IX – XIII.<sup>3</sup>

### Secreção de catecolaminas

Os PGLs secretam preferencialmente noradrenalina e normetanefrina, ao contrário dos feocromocitomas, onde predomina a secreção de adrenalina.<sup>14</sup> Este aspeto é decorrente da ausência nos paraganglios da enzima noradrenalina N-metil transferase responsável pela metabolização da noradrenalina em adrenalina. Mais raramente podem produzir dopamina, estando a sua secreção mais frequentemente associada a lesões malignas, resultante da desdiferenciação tumoral.<sup>18</sup>

O quadro clínico é extremamente variável e geralmente inespecífico, caracterizando-se tipicamente por paroxismos, resultantes da libertação episódica de catecolaminas. A hipertensão arterial (mantida ou paroxística) é a manifestação mais comum, no entanto até 15% dos doentes podem ser normotensos ou mesmo hipotensos, especialmente na presença de uma secreção aumentada de dopamina. Cefaleias, taquicardia, diaforese, palidez, ansiedade e ataques de pânico são também frequentes à apresentação.<sup>3</sup>

A triada clássica caracterizada por cefaleias, palpitações e sudorese associada à hipertensão arterial, pode providenciar uma especificidade superior a 90%, mas é menos comum nos paragangliomas que nos feocromocitomas.<sup>3,18,19</sup>

### Efeito compressivo

Os PGL da cabeça e do pescoço podem apresentar-se sob a forma de massa pulsátil (abaixo mandíbula), acufenos, hipoacusia, disfonia, disfagia e em situações mais graves paralisia dos pares cranianos.<sup>20</sup> Quando localizados nas regiões torácica ou abdominal podem manifestar-se por queixas algicas, massa abdominal, obstipação, crises suboclusivas, hemorragia digestiva ou sintomas neurológicos compressivos.

Por vezes são descobertos de forma acidental em exames de ima-

gem realizadas por outra razão (incidentalomas) ou durante o *screening* de portadores de mutação de síndromes genéticas.

### Diagnóstico

O estudo bioquímico está indicado em todos os doentes com PGLs, mesmo na ausência de sintomatologia adrenérgica e deve incluir o doseamento de metanefrinas urinárias e/ou plasmáticas fracionadas.<sup>21</sup> Níveis elevados de metoxitiramina, metabolito da dopamina, constituem um marcador de malignidade, podendo observar-se em até 70% das mutações *SDHx*.<sup>3,21</sup>

O doseamento de cromogranina A tem sido recomendado particularmente em doente com PGLs não funcionantes. Os seus níveis estão habitualmente elevados nas lesões malignas e correlacionam-se com a massa tumoral. Tem uma elevada sensibilidade (83% - 93%), mas baixa especificidade, podendo observar-se falsos positivos em doentes com insuficiência renal, hepática ou no uso de inibidores da bomba de protões.<sup>10</sup>

O diagnóstico e estadiamento tumoral assentam na realização de exames imagiológicos e funcionais.

A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são considerados exames de primeira linha na deteção de PGLs. Têm uma elevada sensibilidade (77% – 98% e 90% – 100% respetivamente) mas baixa especificidade (29% – 92% e 50% – 100% respetivamente).<sup>10</sup>

Na TC os PGLs apresentam um aspeto homogéneo com coeficiente de atenuação superior 10 UH, por vezes podem evidenciar alterações quísticas, necrose ou calcificações, o que lhes confere um aspeto heterogéneo.<sup>22</sup>

A utilização de contrastes não iónicos não impõe a realização de bloqueio adrenérgico.

A RM é um exame mais sensível na caracterização tecidular de PGLs localizados na base do crânio ou adjacentes às estruturas vasculares.<sup>23</sup> É especialmente útil nas lesões múltiplas, metastáticas ou recidivantes, exibindo sinal de elevada intensidade em T2. Segundo a *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, deve constituir o método de escolha nas seguintes situações:

- Estudo de PGL da cabeça e do pescoço;
- Alergia ao contraste iodado;
- Presença de *clips* cirúrgicos de titânio ou aço inoxidável que causem artefactos na TC (excetuando-se os *clips* de aneurisma cerebral ferromagnéticos que contraindicam a realização de RM);
- Sempre que se procure limitar exposição a radiação ionizante (crianças, grávidas, estudo de doentes com mutações germinativas ou exposição recente a radiação).<sup>21</sup>

A cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo 123, baseia-se na utilização de um composto estruturalmente semelhante à noradrenalina, que é captado e concentrado nos grânulos de secreção do tecido adrenérgico. Apresenta sensibilidade (83% – 100%) e especificidade (95% – 100%) elevadas na deteção de tumores primários, mas baixa sensibilidade na presença de metástases (56% – 83%) e mutações *SDHB* ( $\approx$  50%). Resultados similares de sensibilidade subótima foram também observados nos PGL da cabeça e do pescoço (acumulação <sup>123</sup>I-MIBG nas glândulas salivares) ou na doença recorrente.<sup>10,13</sup> Quando comparado com os feocromocitomas este exame apresenta maior taxa de falsos negativos (29% - 44%), particularmente nos PGL produtores de dopamina.<sup>24</sup>

A *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* recomenda a utilização da cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG em todos os doentes com evidência de PGL metastáticos sempre que a terapêutica com <sup>131</sup>I-MIBG seja considerada.

A tomografia por emissão de positrões (PET)/CT  $^{18}\text{F}$ FDG utiliza como marcador o 18 F-fluorodeoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ FDG), um composto captado pelos tecidos metabolicamente ativos. A sua elevada sensibilidade (74% - 100%), superior à TC, RM ou cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG confere-lhe uma vantagem no estudo de lesões metastáticas, principalmente nos portadores da mutação *SDHB*.<sup>13</sup> Foram relatados falsos negativos em PGL retroperitoneais, da cabeça e do pescoço ou na síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.<sup>13</sup>

Nos últimos anos tem havido grandes progressos no desenvolvimento de novos radiofármacos marcados com emissores de positrões, como é o caso do gálio-68-DOTA-NOC ou outros similares como o gálio-68-DOTA-TATE ou gálio-68-DOTA-TOC. Todos apresentam elevada afinidade para os recetores de somatostatina (SST) tipo 2, mas o DOTA-NOC liga-se ainda aos SST3, SST4 e SST5. A PET-68Ga mostrou superioridade à cintigrafia com  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido e  $^{123}\text{I}$ -MIBG, particularmente na deteção de lesões metastáticas associadas a mutação *SDHB*.<sup>13</sup> Este método parece ainda mostrar superioridade na identificação de PGL da cabeça e pescoço (sensibilidade  $\approx$  100%).

A utilização de outros marcadores como o  $^{18}\text{F}$ -DOPA parece ser promissora. Ao contrário do MIBG, não apresenta captação significativa pelas suprarrenais normais, o que poderá revelar-se como uma vantagem diagnóstica. Estudos demonstraram taxas de sensibilidade e especificidade elevadas (79% e 95%, respetivamente), podendo nos PGL da cabeça e do pescoço a sensibilidade chegar mesmo aos 100%, sendo por isso considerada por alguns autores como o exame de eleição nestes casos.<sup>13</sup>

Contudo, estudos recentes têm vindo a demonstrar maior sensibilidade da PET-68Ga-DOTA em doentes com paragangliomas da cabeça e do pescoço e com mutação *SDHX* quando comparados com outros métodos de diagnóstico como TC/RM, PET- $^{18}\text{F}$ -DOPA e PET- $^{18}\text{F}$ FDG, quer na deteção de doença primária quer metastática, sugerindo que este exame poderá vir a torna-se o exame funcional de eleição no estudo de PGLs da cabeça e do pescoço.<sup>25</sup>

A cintigrafia com análogos da somatostatina (Octreoscan) utiliza como radioisótopo o  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido, permitindo a deteção de PGLs pela elevada expressão de recetores somatostatina tipo 2. Tem uma sensibilidade elevada (94%) mas inferior à RM, particularmente no estudo dos PGLs da cabeça e do pescoço.<sup>10</sup>

Atualmente não existe consenso sobre qual o melhor exame funcional no diagnóstico/*screening* dos PGLs e a sua seleção varia de acordo com os recursos das instituições. Embora a TC e PET-FDG tenham uma grande sensibilidade, por vezes fornecem pouca informação sobre a natureza da lesão, pelo que outros exames funcionais como a cintigrafia com MIBG ou PET-68Ga-DOTA podem ser vantajosos.

A maioria dos autores recomenda a PET  $^{18}\text{F}$ -DOPA ou PET-68Ga-DOTA como exames de eleição, seguido da PET-FDG, especialmente no seguimento de lesões metastáticas.<sup>13</sup>

## Estudo Genético

Como já referido, as mutações da linha germinativa são comuns em doentes com PGLs e estão associadas a um maior risco de recorrência, multifocalidade e malignidade. O estudo genético reveste-se assim de particular importância, devendo ser considerado em todos os doentes com PGL.<sup>21</sup>

Uma síndrome hereditária deverá sempre ser considerada quando o diagnóstico é feito em idade jovem (< 45 anos), na presença de história familiar, características síndromicas e lesões múltiplas ou metastáticas.<sup>21</sup>

Têm sido propostos vários algoritmos para o estudo sequencial de mutações em doentes com PGLs. Na presença de características síndromicas específicas ou história familiar devem ser pesquisadas as mutações *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHD*, *NF1*, *FH* ou *HIF2A*.<sup>3</sup> Em doentes com PGLs funcionantes (torácico e abdominal) o sequenciamento genético das mutações *SDHB*, *SDHD*, *VHL* e *MAX* está indicado, enquanto que nos da cabeça e do pescoço as *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, devem ser testados primeiro e se negativas continuar o estudo genético com *SDHAF2* e *SDHA*.<sup>26</sup> Se a mutação apresentar *imprinting* materno então o *SDHD*, *SDHAF2* e *MAX* deverão ser considerados.<sup>10</sup> Tumores malignos estão associados maioritariamente a mutações germinativas *SDHB*, se esta for negativa deve proceder-se ao estudo adicional de mutações nos genes *VHL*, *SDHD*, ou *MAX*.<sup>10</sup>

Atualmente o sequenciamento de nova geração possibilita o estudo de vários genes simultaneamente (*RET*, *VHL*, *NF-1*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *SDHAF2*, *TMEM127* e *MAX*) e inclui habitualmente a pesquisa “automática” de deleções nas várias subunidades *SDH* nos casos negativos.

## Tratamento

### Cirurgia

A cirurgia é o tratamento de eleição dos PGLs pelo potencial de cura definitiva. Por vezes uma abordagem mais conservadora pode estar indicada no caso de tumores não secretores, de menores dimensões (< 2-3 cm) e assintomáticos.<sup>27</sup>

A ressecção por via “aberta” é preferida pela maior parte dos autores, embora uma abordagem laparoscópica possa estar indicada no caso de tumores pequenos, não invasivos e com localização favorável.

A preparação pré-operatória é fundamental para minimizar as complicações cirúrgicas, estando indicada nos paragangliomas secretores, dado o risco acrescido de crise hipertensiva, arritmias, hipotensão grave ou choque hipovolémico. Os principais objetivos do tratamento pré-operatório assentam na normalização da pressão arterial, frequência cardíaca e correção da hipovolémia.<sup>21</sup>

O bloqueio alfa adrenérgico deve ser realizado pelo menos 7 a 14 dias antes da cirurgia, procurando alcançar a normalização da pressão arterial, frequência cardíaca e reduzir a vasoconstrição sistémica. O fármaco mais utilizado é a fenoxibenzamina, um bloqueador não seletivo (alfa1 e alfa2) de ação prolongada. A dose inicial é de 10 mg/dia podendo ser aumentada progressivamente (em doses de 10–20 mg), a cada 2 - 3 dias, até que os valores tensionais estejam controlados ( $\leq$  130/85 mm Hg). Os principais efeitos adversos incluem cefaleias, congestão nasal e taquicardia reflexa. Fármacos alternativos incluem a prazosina, doxazosina ou terazosina, bloqueadores específicos (alfa1), com menor duração de ação. O principal efeito adverso é hipotensão postural, por vezes grave, pelo que devem ser administrados antes de deitar.<sup>11</sup>

O bloqueio beta adrenérgico está indicado na presença de taquicardia ou arritmias e deve ser iniciado só após o bloqueio alfa (2 - 5 dias), uma vez que pode exacerbar a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas e induzir uma crise adrenérgica, se usado isoladamente.<sup>11</sup>

Em alguns casos, os alfa-bloqueantes não são suficientes para controlar a pressão arterial e a adição de antagonistas dos canais de cálcio está indicada.<sup>11</sup> Alguns autores consideram que estes podem ser usados isoladamente, no controlo tensional em doentes com baixo risco e que não toleram os efeitos adversos dos alfa-bloqueantes.

A metirosina é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase que tem sido utilizado em alguns centros na abordagem pré-operatória. Promove a diminuição da síntese de catecolaminas e redução

das suas reservas, facilitando o controlo da pressão arterial antes e durante a cirurgia.<sup>11</sup> O tratamento é iniciado numa dose de 250 mg, via oral, a cada 6-8 horas, sendo progressivamente aumentada em doses de 250 - 500 mg a cada 2 - 3 dias, até uma dose total 1,5 - 4 g/dia.

Os principais efeitos adversos incluem letargia, por vezes grave, sintomas neurológicos extrapiramidais e gastrointestinais, sendo por isso, geralmente reservado como tratamento adjuvante na doença metastática e nas grandes massas secretoras, em doentes que não respondem ao bloqueio alfa.

O tratamento deve ainda incluir reforço hídrico e dieta sem restrição salina para reverter a vasoconstricção induzida pelas catecolaminas e prevenir hipotensão grave após a remoção do tumor.<sup>27</sup>

A cura cirúrgica assenta na normalização das metanefrinas, que só devem ser avaliadas 2 a 4 semanas após a cirurgia, pelo facto de durante esse tempo ocorrer a libertação de reservas de catecolaminas a partir das terminações adrenérgicas.<sup>11</sup>

### Radioterapia

Sempre que a cirurgia não é possível ou há evidência de recorrência loco-regional, a radioterapia convencional ou estereotáctica pode ser uma abordagem alternativa, no caso de PGLs não funcionantes.<sup>27</sup> Para os doentes com doença metastática ou irrecesável, a radioterapia externa pode providenciar controlo tumoral e alívio sintomático. Um estudo de 17 doentes com PGL maligno submetidos a esta terapêutica, revelou em 76% controlo local e alívio sintomático durante mais de um ano.<sup>28</sup>

### Outras terapêuticas

A utilização de outros métodos de ação local, nomeadamente, ablação percutânea, quimioembolização e radiofrequência têm sido utilizados em doentes com lesões metastáticas, mas com resultados pouco consistentes. Esta terapêutica pode desencadear uma crise hipertensiva por induzir libertação catecolaminas e por isso a preparação médica está sempre indicada.<sup>29</sup>

### Terapêuticas sistémicas

Não existe ainda consenso sobre o *timing* ideal para a realização de terapêuticas sistémicas. Um estudo retrospectivo recente em doentes “naïves” com PGL/feocromocitoma maligno mostrou que em metade houve estabilização da doença após um ano, desta forma, o seguimento regular parece ser a abordagem inicial mais indicada em doentes assintomáticos.<sup>10</sup>

#### • Terapêutica radiometabólica

##### - 131I-iodine-labeled meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG)

O tratamento com <sup>131</sup>I-MIBG deve ser considerado em doentes que evidenciem boa captação de <sup>123</sup>I-MIBG (60% dos casos) e que apresentem doença sintomática, irrecesável e progressiva, não controlada por tratamento loco-regional.<sup>30,31</sup> Apesar de menos de 5% dos doentes apresentarem remissão completa, uma resposta bioquímica e sintomática é observada em até 67% e 89% dos casos, respetivamente.<sup>32,33</sup>

A dose ótima não está ainda estabelecida, a maioria dos estudos referem a utilização de doses únicas entre 100 e 200 mCi com doses cumulativas variando entre 557 to 2322 mCi e médias de 400 e 600 mCi. Para estas doses os efeitos adversos são geralmente bem tolerados e incluem trombocitopenia e leucopénia transitória. Raramente pode levar ao aparecimento de toxicidades mais graves como mielossupressão prolongada, síndrome de dificuldade respiratória, pneumonia criptogénica, síndrome mielodisplásico e leucemia aguda.

Em doentes com doença rapidamente progressiva ou envolvimento ósseo extenso, a quimioterapia é geralmente preferível, mesmo que haja boa evidência de captação na cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG.<sup>34</sup>

#### - Peptide receptor radionucleotide therapy (PRRT)

A PRRT baseia-se na ligação de um análogo da somatostatina a um radioisótopo, sendo o mais usado o lutécio (177Lu). A sua utilização tem vindo a aumentar, especialmente na abordagem de tumores irrecesáveis ou recidivantes. Os seus principais efeitos adversos incluem a toxicidade renal e trombocitopenia.

Apesar da carência de estudos comparativos, vários relatos parecem demonstrar uma melhoria da sintomatologia e estabilização tumoral em 50% - 70% dos doentes.<sup>27</sup> Estudos adicionais são, no entanto, necessários de forma a perceber quais as doses mais eficazes a serem utilizadas.

#### • Análogos da somatostatina

A eficácia dos análogos da somatostatina (octeótido e lanreótido) em PGLs malignos é ainda muito limitada. Não existe consenso nos estudos até agora publicados, enquanto uns apontam para respostas *minor* num pequeno número de doentes,<sup>35</sup> outros não foram capazes de demonstrar benefício no controlo sintomático e estabilização tumoral.<sup>36,37</sup> Há ainda autores que consideram esta terapêutica em doentes com PGL maligno, que ainda não sejam candidatos a outras terapêuticas sistémicas com maior toxicidade.<sup>27</sup>

#### • Quimioterapia

A quimioterapia pode ser considerada em doentes com doença irrecesável e rapidamente progressiva, particularmente na presença de elevado número de metástases ósseas. As combinações mais utilizadas incluem a ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina e doxirubicina. Estudos não demonstraram aumento da sobrevida em doentes tratados com quimioterapia, contudo parecem apontar um benefício no alívio sintomático, redução tumoral e como terapêutica neoadjuvante da cirurgia.<sup>27</sup> Pequenas séries sugerem que estes tumores podem responder a temozolamida, principalmente em doentes com mutação *SDHB*.<sup>38</sup>

#### • Terapêuticas dirigidas a alvos moleculares

Apesar de não existir atualmente nenhuma terapêutica eficaz no tratamento do PGL maligno, novos tratamentos dirigidas a alvos moleculares têm vindo a ser propostos, particularmente quando as restantes terapêuticas falham.

Destaca-se o sunitinib como um dos inibidores da tirosina cinase mais estudados. Ele é responsável pela inibição de vários recetores, incluindo o fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento derivado plaquetas, c-KIT, FLT3 e RET, demonstrando atividade anti-angiogénica e anti-tumoral.<sup>39</sup> Estudos preliminares têm demonstrado respostas positivas num número significativo de doentes, com evidente estabilização da doença, redução dos marcadores tumorais, diminuição do *uptake* de glicose pelas células tumorais e normalização da tensão arterial. A sua eficácia é ainda limitada, parecendo existir uma resistência progressiva ao fármaco, com a maioria dos doentes a desenvolver mais tarde progressão tumoral e reaparecimento dos sintomas. Apesar de a hipertensão ser um dos principais efeitos adversos, esta terapêutica pode ser usada com segurança mesmo nos PGLs secretores.<sup>27</sup>

O everolimus é um inibidor do mTor e têm vindo a ser proposto no tratamento dos PGLs malignos. Estudos são ainda preliminares, mas parecem sugerir resposta positiva na estabilização da doença, contudo a sua eficácia é muito limitada.<sup>40</sup>



## Prognóstico e Seguimento

A maioria dos PGLs é benigna, no entanto entre 15% a 35% podem ser malignos. Não existem ainda marcadores (bioquímicos, histológicos, genéticos ou imagiológicos) que permitam diferenciar uma lesão benigna de maligna e único indicador de malignidade continua a ser a presença de metástases em tecido não cromafim. Há ainda estudos que sugerem que tumores de grande dimensão, secretores de dopamina, a presença de níveis elevados de cromogranina A ou mutações *SDHB*, estão associados a maior potencial maligno.<sup>3</sup>

Os PGLs da cabeça e do pescoço metastizam mais frequentemente para os gânglios cervicais, mas podem também originar metástases ósseas e pulmonares. A presença de metástases à distância nestes doentes está associada a pior sobrevida aos 5 anos quando comparada com as ganglionares (12% versus 77% respetivamente).<sup>27</sup> Por outro lado, os PGLs não cervicais tendem a metastizar habitualmente para o osso, pulmão e fígado.

A recorrência dos PGLs pode ocorrer até 20 anos após a apresentação inicial, pelo que o seguimento deve ser para toda a vida e incluir uma avaliação clínica, bioquímica e imagiológica.<sup>10</sup>

O *follow-up* pós-operatório com doseamento anual de metanefrinas plasmáticas ou urinárias está indicado em todos os doentes com PGLs funcionantes. Estudos têm no entanto demonstrado que doentes operados a lesões não funcionantes podem desenvolver subsequentemente outros tumores bioquimicamente ativos, especialmente no contexto de uma síndrome genética.<sup>18</sup> Não é consensual a sua avaliação por rotina em PGLs não funcionantes, principalmente nos casos esporádicos, embora alguns autores sugiram a sua determinação em doentes com mutações *SDHx* (particularmente *SDHB* e *SDHD*).

A cromogranina A é também recomendada no seguimento anual destes tumores, particularmente em doentes cujo doseamento de metanefrinas é negativo.<sup>18</sup>

A TC ou RM são os exames imagiológicos de escolha, o último geralmente preferível em doentes com síndromes hereditárias por permitir menor exposição a radiação. Devem ser realizados em todos os PGLs não funcionantes com uma periodicidade anual, dado ser o único método de *follow-up* na ausência de outros marcadores. Nos PGLs funcionantes o estudo imagiológico está geralmente apenas indicado na presença de estudo bioquímico positivo.

Estudos funcionais, como a PET-FDG e PET-Ga, têm vindo a ser cada vez mais utilizados no seguimento destes tumores, particularmente na presença de PET previamente positiva.<sup>18</sup>

Não existe atualmente um consenso internacional sobre seguimento de portadores assintomáticos e a seleção de exames varia de acordo com o tipo de tumor e recursos de cada instituição. Têm sido sugeridos vários protocolos que incluem uma avaliação clínica, bioquímica e imagiológica em todos os doentes, exceto em crianças de mãe portadoras de mutações *SDHD*, *SDHAF2* e *MAX*, devido ao seu fenómeno de *imprinting* materno.

### • Seguimento bioquímico

Os portadores de mutação *SDHX* devem manter seguimento bioquímico anual com doseamento metanefrinas plasmáticas ou urinárias e cromogranina A.

### • Seguimento Imagiológico

Na presença de mutações *SDHB*, *SDHD* ou *SDHC* o seguimento imagiológico inclui TC ou RM cervico-toraco-abdomino-pélvico, esta última preferível por minimizar a exposição a radiação. Por outro lado, nos portadores de mutações *SDHC* ou *SDHAF2*, o exame de

primeira linha é habitualmente a RM craniana e cervical.<sup>10,18,27</sup>

Alguns autores sugerem que estes exames sejam realizados com periodicidade de 3 anos a partir dos 10 anos de idade. Uma vigilância mais apertada (a cada 2 anos) pode ser requerida em portadores *SDHB* e *SDHD* entre os 25 e os 50 anos de idade.

Os exames funcionais têm sido cada vez mais utilizados no *follow-up* de portadores assintomáticos de *SDHX* e podem ser indicados a cada 5 anos após 15 anos de idade. A PET-FDG ou PET-Ga-DOTA são atualmente os exames de eleição devendo a sua realização ser desfasada da RM.

## Conclusão

Os PGLs são tumores neuroendócrinos raros de localização extra-adrenal com origem em paragânglios simpáticos ou parassimpáticos. A sua apresentação clínica é variável e depende do perfil secretor e localização do tumor.

Avanços recentes da genética têm demonstrado que 40% a 60% dos PGL derivam de mutações da linha germinativa, prevendo-se que o peso da hereditariedade seja ainda mais significativo do que o atualmente estimado. Desta forma, o estudo genético deve ser considerado em todos os doentes com PGLs, permitindo um diagnóstico mais precoce, vigilância adequada e terapêuticas atempadas.

Apesar da cirurgia ser o tratamento de eleição, a terapêutica radiometabólica tem sido cada vez mais utilizada, sobretudo na abordagem da doença metastática ou irresssecável.

A recorrência dos PGLs pode ocorrer até 20 anos após a apresentação inicial, pelo que o seguimento deve ser para toda a vida.

## Perspetivas Futuras

Avanços recentes na genética têm permitindo identificar cada vez mais genes envolvidos na etiologia dos PGLs e prevê-se que esse número venha a aumentar. Uma melhor compreensão da correlação genótipo-fenótipo e dos defeitos moleculares subjacentes, poderá contribuir para o desenvolvimento de terapêuticas moleculares dirigidas, conduzindo a uma melhor abordagem terapêutica destes tumores, em particular nos casos de lesões malignas/metastáticas, para os quais o tratamento é ainda muito insatisfatório.

A utilização de exames funcionais no estudo dos paragangliomas, em particular a PET-68Ga-DOTA tem vindo a ser considerado um exame promissor na identificação destas lesões, em particular quando associado a mutação *SDHX*, e na seleção para terapêutica radiometabólica com PRRT.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Tumours of the paraganglionic system: Introduction. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.

- Lyon:IARC Press;2005. p 362.
2. DeLellis RA. Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. In: World Health Organization Classification of Tumours, Lyon:IARC Press;2005.
  3. Martins R, Bugalho MJ. paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187.
  4. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:126-9.
  5. Eisenhofer G. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:375-84.
  6. Lin D, Carty S, Young WF. Paragangliomas: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology [acesso em setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
  7. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5210-6.
  8. Lee JA, Duh QY. Sporadic paraganglioma. *World J Surg.* 2008;32:683-7.
  9. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Apr;100:190-208.
  10. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R231-43.
  11. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: atualizações no diagnóstico e tratamento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;4:99-111.
  12. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R253-76.
  13. Taieb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1977-95.
  14. Ferreira MA, Vilaverde J. A genética dos feocromocitomas e paragangliomas. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014;9:29-35.
  15. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:79-88.
  16. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 2009;266:43-52.
  17. Dahia PL. Novel hereditary forms of pheochromocytoma and paragangliomas; endocrine tumor syndromes and their genetics. *Front Horm Res.* 2013;41:79-91.
  18. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R111-22.
  19. Harthy M, Harthy S, Otieschan A, Velagapudi S, Alzahrani AS. Comparison of pheochromocytomas and abdominal and pelvic paragangliomas with head and neck paragangliomas. *Endocr Pract.* 2009;15:194-202.
  20. Schipper J, Boedeker CC, Maier W, Neumann HP. Paragangliome im Kopf-/halsbereichteil I: systematik und diagnostik. *HNO.* 2004;52:569-74.
  21. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1915-42.
  22. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:684-8.
  23. Olsen WL, Dillon WP, Kelly WM, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. MR imaging of paragangliomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148:2014.
  24. Milardovic R, Corssmit EP, Stokkel M. Value of 123I-MIBG scintigraphy in paraganglioma. *Neuroendocrinology.* 2010;91:94-100.
  25. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the localization of head and neck paragangliomas compared with other functional imaging modalities and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2016;57:186-91.
  26. Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermesen M, et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 ;69:3650-6.
  27. Carty S, Young WF, Lin D. Paragangliomas: Treatment of locoregional disease. [acesso setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
  28. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, Nathanson KL, Cohen DL, Pryma D, et al. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res.* 2012; 44:405-10.
  29. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young WF Jr, Wass TC, Callstrom MR. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2011; 22:1263-70.
  30. Van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123I)]metaiodobenzylguanidine and [(111In)]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:685-93.
  31. Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med.* 2005; 257:60-8.
  32. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:725-33.
  33. Chen H, Sippel RS, Pacak K. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas.* 2010 ; 39: 775-83.
  34. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010; 39:775-83.
  35. Koriyama N, Kakei M, Yaekura K, Okui H, Yamashita T, Nishimura H, et al. Control of catecholamine release and blood pressure with octreotide in a patient with pheochromocytoma: a case report with in vitro studies. *Horm Res.* 2000; 53:4650.
  36. Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, Baudin E, Luton JP, Plouin PF. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 2002; 57:629-34.
  37. Plouin PF, Bertherat J, Chatellier G, Billaud E, Azizi M, Grouzmann E, et al. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with pheochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol.* 1995; 42:289-94.
  38. Bravo EL, Kalmadi SR, Gill I. Clinical utility of temozolomide in the treatment of malignant paraganglioma: a preliminary report. *Horm Metab Res.* 2009; 41:703-6.
  39. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, Knox JJ. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:5-9.
  40. Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer.* 2012; 118:6162-70.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo de Revisão

## A Dieta Mediterrânica na Prevenção Secundária da Síndrome Metabólica



Rita Aguiar Fonseca<sup>a</sup>, Luciana Couto<sup>a</sup>, Paulo Santos<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 13 de setembro de 2016

Aceite a 01 de março de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

#### Palavras-chave:

Dieta Mediterrânica

Síndrome Metabólica/prevenção e controlo

### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome metabólica representa um fator de risco *major* para a diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular. A crescente prevalência nos países ditos desenvolvidos vem alertar para a necessidade de adotar estilos de vida saudáveis capazes de reverter esta tendência. A dieta mediterrânica tem demonstrado benefícios na prevenção secundária desta síndrome, embora os mecanismos subadacentes não estejam completamente esclarecidos. Esta revisão pretende analisar a interação entre os alimentos-chave da dieta mediterrânica e as principais vias fisiopatológicas envolvidas tanto na síndrome metabólica, como nos seus componentes individualmente, contribuindo para a integração da evidência atual no contexto pré-existente.

**Material e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa eletrónica na base de dados PubMed de revisões sistemáticas, metanálises, estudos originais e orientações clínicas normas, publicados em português ou inglês, entre janeiro de 1991 e julho de 2016.

**Resultados:** A maioria das publicações encontrou uma associação negativa entre a dieta mediterrânica e a prevalência de síndrome metabólica, bem como das suas complicações cardiovasculares e metabólicas. As frutas e legumes, o azeite, os frutos secos, o peixe, a água, as especiarias e sementes e o vinho tinto em quantidades adequadas, consumidos isoladamente, mas sobretudo integrados na dieta mediterrânica, mostraram uma intervenção favorável ao nível das vias fisiopatológicas envolvidas na síndrome metabólica.

**Discussão e Conclusão:** A dieta mediterrânica é uma estratégia com resultados positivos comprovados na prevenção secundária desta síndrome como entidade, mas também dos seus componentes individualmente, contribuindo para o controlo ou regressão dos mesmos. Importa neste sentido revitalizar e aplicar esta dieta futuramente em termos de orientações preventivas e terapêuticas. método para purificar a insulina, que

## The Mediterranean Diet in Secondary Prevention of Metabolic Syndrome

### A B S T R A C T

**Introduction:** The metabolic syndrome is a major risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Its prevalence is alarming in the developed countries, and there is a need to adopt healthy lifestyles in order to reverse this trend. Mediterranean diet has proven benefits in secondary prevention of metabolic syndrome, even though subjacent mechanisms are not completely understood.

This article aims to review the interaction between the key nutrients of the Mediterranean diet and the main pathophysiological pathways of both metabolic syndrome, and its individual components, contributing to the integration of current evidence in the pre-existing context.

**Material and Methods:** We conducted an electronic search in PubMed database, in the period from

#### Keywords:

Mediterranean

Metabolic Syndrome X/prevention & control

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [ritaaguiarfonseca@gmail.com](mailto:ritaaguiarfonseca@gmail.com) (Rita Fonseca)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Hernani Monteiro

4200-319 Porto

Portugal

January 1991 to July 2016. Systematic reviews, meta-analysis, original studies and clinical guidelines, published in English or Portuguese, were included in the present paper.

**Results:** Most publications found a negative association between Dimed and the prevalence of metabolic syndrome, as well as its cardiometabolic complications. Fruits and vegetables, olive oil, nuts, fish, water, spices, seeds and red wine, have showed a favorable intervention in the pathophysiological of metabolic syndrome both alone but especially in a Mediterranean diet context.

**Discussion and Conclusion:** The Mediterranean diet is a strategy with proven results on the secondary prevention of metabolic syndrome and its independent components, with a view to their control or regression. It is therefore important to revitalize this diet, adjusting it properly to current preventive and therapeutic guidelines.

## Introdução

A síndrome metabólica (SMet) é uma complexa constelação de fatores de risco (FR) clínicos, bioquímicos, metabólicos e psicológicos que atuam sinergicamente, aumentando cinco vezes o risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e duas vezes a probabilidade de sofrer um evento cardiovascular, num período de 5 a 10 anos.<sup>1</sup> Em indivíduos com história, quer de DMT2, quer de doença cardiovascular (DCV), ou mesmo de ambas, a presença de SMet acelera a progressão da doença, associando-se a pior prognóstico.<sup>2</sup> Implica também aumento de risco a longo prazo para outras condições, desde fígado gordo, a apneia do sono e disfunção sexual.<sup>1</sup>

Os parâmetros que definem esta síndrome são a alteração do metabolismo da glicose, a obesidade abdominal, a hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia aterogénica (elevação de lipoproteínas contendo apolipoproteína B, elevação dos triglicéridos (TG) e de lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL), e níveis diminuídos de lipoproteínas de elevada densidade (c-HDL)), a disfunção endotelial, o estado pró-trombótico (acompanhado por disfunção plaquetária e aumento de fatores pró-coagulantes e antifibrinolíticos) e o estado pró-inflamatório (com elevação de citocinas circulantes e marcadores de fase aguda).<sup>1,2</sup> O risco associado aumenta na presença de outros fatores, como o sedentarismo, a disfunção endócrina, a idade avançada e a suscetibilidade genética.<sup>2</sup> Apesar da intensa investigação realizada nos últimos anos, não é ainda claro se a SMet é uma simples agregação de anomalias cardiometabólicas ou, por outro lado, representa em si uma entidade clínica.

Também não há consenso quanto aos critérios de diagnóstico, aceitando-se mais frequentemente as classificações do *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III 2004* (NCEP - ATPIII), da International Diabetes Federation (IDF) e da American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI), na medida em que tomam em consideração parâmetros de fácil acessibilidade e adaptabilidade clínica e epidemiológica.<sup>1-3</sup>

A discrepância existente surgiu em consequência de diferentes teorias etiológicas que se foram desenvolvendo em torno da SMet. A primeira definição formalizada por uma instituição internacional surgiu em 1998, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que considerou, à semelhança da proposta de Reaven de 1988,<sup>4</sup> a insulinoresistência como causa primária da via fisiopatológica, estipulando que a sua evidência bioquímica, a par de dois outros FR, faria o diagnóstico.<sup>3</sup>

Entretanto, novas evidências propiciaram a formulação e aperfeiçoamento de outras teorias. A definição do NCEP-ATPIII (2004) foi amplamente adotada, sobretudo nos Estados Unidos da América, constando da associação de três ou mais FR dos seguintes: aumento do perímetro da cintura ( $H \geq 102$  cm e  $M \geq 88$  cm), dislipidemia aterogénica ( $TG \geq 150$  mg/dL; e  $c-HDL < 40$  mg/dL nos homens e  $< 50$  mg/dL nas mulheres), HTA (pressão arterial  $\geq$

130/85 mmHg) e alteração da glicemia em jejum ( $\geq 110$  mg/dL ou DMT2). Embora nenhum parâmetro seja obrigatório, a obesidade abdominal parece ter uma importância acrescida segundo esta entidade.<sup>2</sup> A classificação da AHA/NHLBI (2005) veio apoiar a publicação do NCEP-ATPIII, com pequenas variações, que passaram pela redução dos valores alvo de glicemia em jejum para 100 mg/dL, seguindo as recomendações da Associação Americana de Diabetes, e pela contabilização dos parâmetros, independentemente do seu valor, caso o doente se apresente sob terapêutica antidiabética, hipolipemiante ou antihipertensora.<sup>1</sup>

Em 2005, o IDF propôs novos critérios, com ligeiras alterações relativamente à formulação do NCEP-ATPIII, apontando a obesidade abdominal como parâmetro fundamental e adaptando os seus valores-limite para diferentes grupos étnicos e populacionais, com base em estudos que demonstram a associação de um aumento do perímetro da cintura ligeiro/moderado, em determinadas populações, com predisposição para a insulinoresistência. Segundo estas orientações, em indivíduos europeus, considera-se obesidade abdominal nos adultos com perímetro da cintura  $\geq 94$  cm nos homens e  $\geq 80$  cm nas mulheres.<sup>1</sup> Para o diagnóstico somar-se-ão mais dois parâmetros entre a dislipidemia aterogénica ( $TG \geq 150$  mg/dL;  $c-HDL < 40$  mg/dL (H),  $c-HDL < 50$  mg/dL (M)), HTA ( $PAS \geq 130/85$  mmHg) e glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dL), contabilizando-se o FR mesmo que o indivíduo esteja sob terapêutica direcionada, independentemente do grau de controlo.<sup>5</sup>

Mais recentemente, o IDF e a AHA/NHLBI tentaram uniformizar a definição, dispensando a obrigatoriedade do aumento do perímetro da cintura. De facto, pensa-se hoje que as diversas vias fisiopatológicas contribuem autonomamente para a etiologia da SMet. Assim, quer a insulinoresistência, quer a obesidade, não serão necessariamente causas, mas possíveis consequências de uma cascata de eventos endócrinos e metabólicos.<sup>3</sup>

Torna-se evidente que o percurso se tem desenrolado numa tentativa de colmatar as falhas existentes, com constantes atualizações relativas ao diagnóstico e abordagem da SMet. Persistem algumas limitações, nomeadamente na definição dos limites do perímetro da cintura. Em ocidentais, uma variação de 14 cm entre ambos os sexos é discutível, podendo originar uma diluição da SMet em mulheres ou, pelo contrário, sobrediagnóstico de risco cardiometabólico em homens.<sup>3</sup>

Existe assim a necessidade de consensualizar critérios uniformes, aceites universalmente, indexados ao género, e aos grupos étnicos e populacionais, que permita a aplicação do conceito tanto na prática clínica e como na investigação.<sup>3</sup>

Independentemente da definição utilizada, a SMet é um crescente problema de saúde pública, fruto da generalização de estilos de vida urbanos, com deterioração da qualidade alimentar, aumento do consumo energético e sedentarismo. Nos últimos anos, tem-se assistido a um estudo intensivo dos potenciais benefícios cardiovasculares da dieta mediterrânica (DiMed), que parece reduzir substancialmente a progressão e prevalência da SMet. Contudo, os principais mecanismos através dos quais os elementos desta

dieta influenciam a fisiopatologia quer da SMet, quer dos seus componentes isoladamente, permanecem pouco claros.

O objetivo deste artigo é caracterizar o papel da DiMed na abordagem dos doentes com SMet, integrando a evidência atual no contexto pré-existente, com análise da interação entre nutrientes base da DiMed e a SMet.

A presente revisão foi baseada numa pesquisa bibliográfica de revisões sistemáticas, metanálises, estudos originais e orientações clínicas, publicados em português ou em inglês, entre janeiro de 1991 e julho de 2016 na base de dados PubMed. Os termos MeSH utilizados foram “mediterranean diet”, “metabolic syndrome”, “vegetables”, “fruit”, “fish”, “olive oil”, “nuts”, “dairy products”, “salt”, “cinnamon”, “flax seeds”, “intensive training”, “red wine”, e combinação dos mesmos. Foram selecionados os artigos que apresentaram uma descrição clara em relação, tanto aos processos de seleção e seguimento da população estudada, como aos critérios de utilização da DiMed; um tamanho amostral suficientemente representativo para a relação a estudar; e uma análise de dados consistente com as variáveis determinadas *a priori*.

### A dieta mediterrânica na síndrome metabólica

O termo dieta mediterrânica diz respeito a um modelo alimentar tradicional, originário de zonas de cultivo de oliveiras, na bacia do Mediterrâneo. Esta dieta era praticada, sobretudo em meios rurais. A globalização e industrialização alimentares, que dominaram a Europa nos anos 60, alteraram os hábitos alimentares e o estilo de vida destas populações,<sup>6</sup> o que contribuiu para o progressivo aumento dos fatores de risco e de DCV. A prevalência crescente da SMet atinge atualmente 0,2% - 45,7% de adultos jovens, e 25% - 55,2% de indivíduos com mais de 65 anos, em países do Mediterrâneo.<sup>6</sup>

A DiMed foi concretamente definida pelo estudo *Seven Countries Study*, em 1950, apesar das diferenças culturais que determinam ligeiras variações entre os países de origem.<sup>7</sup>

A base desta dieta é caracterizada por uma elevada ingestão de produtos de origem vegetal - legumes e frutas da época, cereais integrais, azeite, frutos secos e sementes, e, com menor frequência, de peixe e marisco. Por sua vez, as aves, os ovos e os laticínios (queijos e iogurtes), são alimentos que seguem um padrão de consumo moderado-baixo, assim como o álcool, sobretudo vinho, ingerido tipicamente durante as refeições. As carnes vermelhas e produtos de pastelaria, tão presentes na dieta ocidental, têm aqui uma presença escassa.<sup>8,9</sup>

As orientações mais recentes preferem a prática de aconselhamento segundo um padrão alimentar concreto, como a DiMed, em detrimento de planos baseados em proporções de nutrientes, pois parece haver benefícios cumulativos no padrão alimentar que compensam a eventual presença de alimentos nefastos com menor representatividade.<sup>10,11</sup> A pirâmide da DiMed é uma ilustração gráfica das recomendações alimentares para uma população adulta (18 - 65 anos), segundo o padrão da DiMed. (Fig. 1) Inclui na sua formulação, ideias-chave para a seleção dos alimentos, porções e frequência de ingestão e técnicas de confeção. Esta versátil pirâmide, reflete o processo dinâmico que é a DiMed, podendo adaptar-se a variações geográficas, socioeconómicas e culturais. Tem assim a particularidade de trabalhar o rico envolvimento cultural e social inevitavelmente associado à alimentação, enfatizando a importância da sazonalidade, das atividades culinárias e do convívio em volta da mesa durante as refeições, além da necessidade de atividade física regular e de descanso apropriados.<sup>8</sup>

A dieta e estilos de vida têm um papel central no desenvolvimento de doenças CV e metabólicas e são os principais alvos da

primeira linha terapêutica na SMet.<sup>12</sup> A DiMed tem demonstrado vários benefícios, quer no desenvolvimento da SMet, quer a nível dos seus componentes individualmente.<sup>6</sup> Numa metanálise de 50 estudos randomizados e controlados, envolvendo um total de 534 906 participantes, Kastorini (2011) verificou uma diminuição significativa do risco de SMet nos indivíduos aderentes à DiMed, com redução do perímetro da cintura, da glicemia, dos triglicérides, da pressão arterial sistólica e diastólica, e aumento dos níveis de c-HDL, quando comparados com outros regimes alimentares.<sup>13</sup>

A DiMed também não mostrou efeitos adversos em qualquer população, e apresentou taxas de adesão elevadas, suportadas pela sua sustentabilidade económica, social e ambiental, que contribuíram favoravelmente para a opção pela DiMed, em detrimento da dieta ocidental atualmente generalizada.<sup>14,15</sup>

Os mecanismos através dos quais a DiMed interage com a fisiopatologia da SMet são complexos, não estando totalmente esclarecidos. Sabe-se, contudo, que há particularidades da DiMed que parecem ter um papel-chave na regulação desta síndrome.

### Vegetais, fruta e cereais integrais

A DiMed assenta numa forte base de origem vegetal. Recomendações atuais<sup>8</sup> sugerem que legumes, vegetais, frutas e cereais integrais constituam o núcleo das principais refeições, complementados, em menor escala, por fontes de proteína animal. Na escolha de frutas e vegetais, é importante selecionar uma diversidade de cores e texturas, a fim de garantir o fornecimento de uma ampla variedade de antioxidantes e de outros nutrientes, evitando possíveis défices nutricionais.<sup>8</sup> Um consumo inferior a 400 g/dia de frutas e vegetais é considerado um dos dez principais condicionadores de risco para mortalidade global pela OMS.<sup>12</sup> São vários os estudos que apoiam esta premissa, apontando a estes alimentos vantagens ao nível do controlo glicémico, da insulinoresistência, dos níveis de pressão arterial e do excesso de peso, e consequentemente um papel protetor na SMet, DCV e DMT2.<sup>12,16,17</sup>

O consumo de fruta tem sido frequentemente associado a um menor risco de SMet.<sup>19</sup> Hosseinpour-Niaz *et al* (2015), num estudo prospetivo a três anos, de base populacional, envolvendo quase 3000 indivíduos, demonstraram uma diminuição do risco de SMet de 21% com a ingestão de fibras provenientes da fruta.<sup>18,19</sup> De facto, os principais benefícios da fruta, vegetais e legumes têm sido associados ao seu elevado teor de fibra dietética, embora outros elementos, como antioxidantes, possam também ser importantes.<sup>19,20</sup>

Estes dados confirmam o benefício da ingestão de fibras dietéticas totais, sejam solúveis ou insolúveis, na SMet, com variações em função da fonte e do tipo de fibras.<sup>18,19</sup> Um consumo superior a 30 g/dia de fibras alimentares está linearmente associado a uma redução do risco de SMet, com um efeito mais notório nas fibras solúveis (OR = 0,89; IC 95%: 0,83-0,96), do que nas insolúveis (OR = 0,93; IC 95%: 0,90-0,97),<sup>18</sup> corroborando outros estudos nesta área,<sup>21</sup> o que se deve provavelmente à textura viscosa das fibras solúveis que lentifica o esvaziamento gástrico<sup>19</sup> e diminui a absorção de carboidratos.<sup>18</sup> Durante o processo de digestão intestinal, estas fibras são fermentadas e levam à formação de ácidos gordos de cadeia curta, que por sua vez promovem a saciedade, a sensibilidade à insulina e a melhoria da captação de glucose pelo músculo-esquelético.<sup>19</sup>

No entanto, a questão do tipo de fibras não está encerrada visto haver resultados contraditórios demonstrando maior benefício das fibras insolúveis,<sup>18,22</sup> que atuam como facilitadores do trânsito intestinal, desfavorecendo a absorção de carboidratos no jejuno e

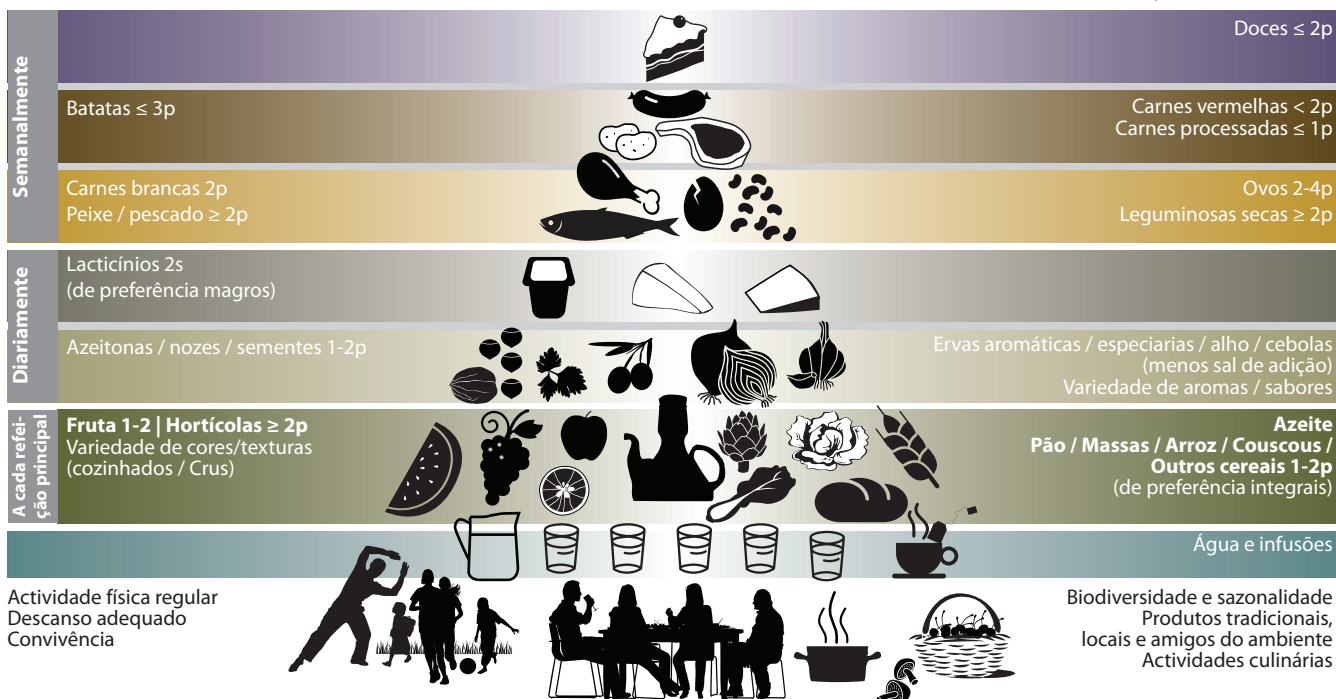
## A Pirâmide da Dieta Mediterrânea: um estilo de vida para os dias de hoje

Recomendações para a população adulta

Porções de alimentos baseadas na frugalidade e nos hábitos locais



Vinho em moderação e de acordo com as crenças sociais



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea  
O uso e promoção desta pirâmide é recomendado sem qualquer restrição



ICAF  
International Commission on the  
Anthropology of Food and Nutrition



**Figura 1.** Pirâmide da Dieta Mediterrânea, versão em português, 2010

(disponível para consulta em [http://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide\\_PORTUGUES.pdf](http://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide_PORTUGUES.pdf))

reduzindo assim a necessidade de insulina.<sup>18</sup> A linha pode ainda ter um papel no controlo da homeostasia da glicose, na insulino-resistência e na redução de peso.<sup>16</sup>

A fibra da fruta é também capaz de interferir na cascata inflamatória, central na fisiopatologia da SMet. De facto, parece reduzir as concentrações de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), o TNF- $\alpha$  e os seus níveis de mRNA, o fator nuclear  $\kappa$ B-1 (FN-kB) e as moléculas de adesão intercelular-1.<sup>19</sup>

Embora estejam já determinadas algumas vias de atuação dos componentes de frutas, legumes e vegetais, a evidência é ainda relativamente escassa e inconsistente.

Shin *et al* reviram os estudos randomizados e controlados publicados até 2013, envolvendo um total de 396 participantes, e encontraram apenas benefício da ingestão de frutas e vegetais na redução da pressão arterial diastólica. Contudo, os estudos apresentavam diversas limitações com potencial interferência nas conclusões: a ausência da correlação dos dados com a quantidade ou variedade de frutas e vegetais, com possível viés associado às condições e duração do armazenamento dos alimentos, o pequeno número de participantes incluídos, o limitado período de tempo de observação, a inexistência de enquadramento destes alimentos num padrão dietético, como a DiMed, não sendo possível avaliar um efeito global, e a ausência de ajuste para possíveis fatores

confundidores, nomeadamente a etnia e o género.<sup>23</sup> Há assim a necessidade de mais estudos nesta área, com controlo das variantes em amostragens significativas, permitindo estabelecer se há de facto benefício na ingestão de fibras vegetais, determinar uma relação dose-efeito, e compreender a interação dos principais componentes destes alimentos na fisiopatologia da SMet e dos seus componentes individualmente.<sup>14</sup>

Entre os cereais recomendam-se os integrais,<sup>8</sup> que incluem as partes exteriores perdidas durante o processamento industrial, particularmente ricas em vitaminas, minerais, fibras, fitoquímicos e outros nutrientes.<sup>9</sup>

Todos os carboidratos complexos presentes nos cereais integrais, à exceção do amido, constituem fibras dietéticas, capazes de diminuir os lípidos e a glicemia; de promover uma melhor gestão do peso com redução de leptina, insulina, e péptido-C, de reduzir a expressão de marcadores inflamatórios, como a IL-10, e de estimular a libertação de mediadores anti-inflamatórios, como as adiponectinas. Têm sido associados a um menor risco de doença cardiometabólica, como a HTA, acidente vascular cerebral (AVC), DMT2 e SMet.<sup>8,24</sup>

### Azeite

A ingestão moderada-alta de gorduras mono (MUFA) e polinsaturadas (PUFA), representando 30% - 40% do consumo energético

total,<sup>9</sup> com um rácio elevado de MUFA por ácidos gordos (AG) saturados, é uma das principais características que distingue a DiMed de outros regimes alimentares. De facto, embora o consumo de gordura assuma frequentemente uma conotação negativa, reconhece-se que o tipo de gordura selecionada se sobrepõe muitas vezes à própria quantidade, uma vez que determinados lípidos podem ajudar a reverter a inflamação e oxidação bem presentes na SMet.<sup>25</sup> Estudos no âmbito da DiMed registaram uma redução significativa da PCR, dos TG e do c-LDL, e um aumento do c-HDL.<sup>25-27</sup>

O azeite virgem extra é por excelência a principal fonte de gordura na DiMed, tratando-se de um produto regional do Mediterrâneo presente na gastronomia há vários séculos.<sup>9</sup> É obtido através da primeira pressão mecânica a frio das azeitonas, resultando num produto de cor verde escura, de sabor intenso, acidez inferior a 1%, rico em MUFA e em AG ómega-3. É o único azeite com concentrações substanciais de antioxidantes, polifenóis de baixo peso molecular, e outros compostos bioativos, que acabam por ser perdidos durante os processos de refinação.<sup>25,28,29</sup> Numa subanálise do estudo PREDIMED, que avaliou a introdução deste azeite na alimentação de 7216 indivíduos mediterrânicos com risco cardiovascular elevado, mostrou-se a diminuição de 48% no risco de morte cardiovascular, e a redução de 10% do risco de eventos CV e de 7% de mortalidade por cada aumento de 10 g/dia da ingestão.<sup>28,30</sup>

Maiores níveis de ácidos gordos ómega-3, presentes no azeite virgem extra e também no peixe, vegetais de folha verde e alguns frutos secos, aumentam a concentração ao nível das membranas celulares, designadamente do ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), do ácido eicosapentaenoico (EPA) e do ácido docosahexaenoico (DHA).<sup>25,29</sup> Esta incorporação confere efeito anti-inflamatório e antiaterogénico através da inibição da síntese de espécies reativas de oxigénio intracelulares e da sua posterior interação com a transcrição de fatores envolvidos na expressão de genes pró-inflamatórios, como o FN- $\kappa$ B, em monócitos e células endoteliais vasculares.<sup>25</sup>

Os AG ómega-3 modulam a oxidação de AG e a transcrição de proteínas fundamentais no metabolismo de TG, como proteínas de ligação a elemento regulador de colesterol (SREBP) e recetores ativados por proliferador de peroxissomas (PPAR) $\alpha$ . Promovem ainda a estabilidade do ritmo cardíaco através da regulação de canais iónicos, prevenindo arritmias cardíacas<sup>27</sup> e da atuação direta nos sistemas vagal e simpático, com impacto na frequência cardíaca, um importante preditor de morte súbita.<sup>23</sup> Por último, é de salientar a relação inversa já estabelecida entre AG ómega-3 e a prevalência de HTA.<sup>25</sup>

Outra via importante surge através da competição do EPA com o ácido araquidónico na sua habitual cascata, favorecendo a síntese de prostanóides da série-3 (PGE<sub>3</sub>, PGI<sub>3</sub> e TXA<sub>3</sub>), e de leucotrienos de série-5 e inibindo a atividade pró-inflamatória e vasoconstritora.<sup>29</sup>

Os produtos do metabolismo dos AG ómega-3 têm também uma ação benéfica. É o caso dos nitrolípidos, resultantes da nitratação dos AG, que vão atuar na via eletrofílica, estimulando o relaxamento do músculo liso e a inativação plaquetária e na via neutrofílica, com supressão global da inflamação.<sup>29</sup>

No conjunto, os AG ómega-3 inibem os processos inflamatórios fundamentais, através de todos estes mecanismos, e modulam os diferentes estádios do processo aterosclerótico.<sup>29</sup>

Componentes *minor* presentes no azeite contribuem ativamente para os seus benefícios cardiovasculares. Os compostos fenólicos participam na modulação de fatores de transcrição, nomeadamente do FN- $\kappa$ B e da proteína-quinase ativada por mitogénio

(MAP quinase), alterando a expressão de genes pró-inflamatórios, como a ciclooxigenase, a lipogenase, sintase de óxido nítrico e variadas citoquinas, com efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antitrombóticos. Verifica-se uma redução dos níveis plasmáticos da PCR, de IL6, IL7 e IL18, de moléculas aderentes e da expressão de mRNA do TNF- $\alpha$ . Os compostos fenólicos desempenham um papel ativo na regulação da lipídemia pós-prandial, da homeostasia da glucose e de insulinoresistência, com prevenção da redistribuição da gordura periférica para gordura abdominal, contribuindo para a redução da incidência e prevalência da SMet.<sup>31</sup>

A oleoletanolamida é outra substância de destaque no azeite que lhe confere um poder de promover a saciedade, através da ativação das fibras sensoriais intestinais do nervo vago e da ativação concomitante do PPAR- $\alpha$ .<sup>32</sup>

Assim, de forma global e no contexto da DiMed, o azeite virgem extra melhora o perfil lipídico, reduz a pressão arterial,<sup>25,33</sup> melhora a sensibilidade à insulina, o controlo glicémico e diminui a incidência de DMT2.<sup>28</sup> A ingestão de azeite está também associada a redução do risco cardiovascular, nomeadamente na doença cardíaca isquémica, no AVC e na mortalidade. Deve ser consumido na forma crua, ao invés de cozinhado, para que possa manter as suas propriedades nutricionais.<sup>34,35</sup>

### Frutos secos

Os frutos secos são outra importante fonte de gordura na DiMed e, apesar de bastante energéticos, quando consumidos de forma moderada, não se relacionam com um ganho de peso ou obesidade abdominal significativos.<sup>36</sup> Pelo contrário, vários benefícios advêm do seu elevado teor em MUFA, fibras, aminoácidos e minerais como o magnésio, cálcio e potássio.<sup>27,36</sup>

De facto, a presença de MUFA promove a secreção do peptídeo semelhante a glucagon (GLP)-1, com melhoria do controlo da glicemia pós-prandial, da sensibilidade à insulina e dos valores de PA. A fibra presente nos frutos secos traduz-se num aumento da saciedade, com menor absorção de gordura e menor adiposidade, exacerbando o controlo a nível da glicemia pós-prandial. A riqueza em L-arginina, um precursor natural do óxido nítrico endógeno, contribui para reduzir a reatividade vascular.<sup>36</sup> O magnésio, por sua vez, é um dos minerais a destacar nos frutos secos, atuando por diferentes mecanismos, levando à produção de óxido nítrico e prostaglandinas vasodilatadoras, com redução da inflamação periférica e melhorando a insulinoresistência. O seu défice foi já correlacionado com o risco de SMet, DMT2 e DCV.<sup>36</sup> Por último, os polifenóis, fitosteróis e outros antioxidantes igualmente presentes, têm um poder neutralizante de espécies oxidantes reativas, diminuindo também a expressão de genes inflamatórios em células endoteliais e macrófagos.<sup>36</sup>

As nozes são um caso particular, uma vez que possuem maior teor de PUFA que os seus pares, cadeias longas mais facilmente oxidáveis. Contudo, o potencial dos seus compostos bioativos, como o ácido elágico, a L-arginina,<sup>36</sup> e o próprio ALA em quantidades superiores às presentes no azeite,<sup>27</sup> confere-lhes propriedades anti-inflamatórias que parecem contrabalançar a riqueza enquanto fonte de ácidos gordos.<sup>36</sup>

O estudo PREDIMED comparou também a suplementação com frutos secos *versus* a alimentação normal e concluiu por uma redução de 40% na mortalidade nos indivíduos com ingestão superior a três vezes por semana, com a diminuição dos TG, da pressão arterial e do perímetro da cintura, sem concomitante perda de peso ou atividade física.<sup>30</sup> Estes resultados sugerem que tanto o azeite, como os frutos secos, consumidos de forma moderada, são capazes de influenciar positivamente fatores centrais da

fisiopatologia da SMet, como a oxidação sistémica, a inflamação crónica, a dislipidemia e a distribuição da adiposidade,<sup>27</sup> com reflexo na DCV.<sup>37</sup>

### Peixe e outras proteínas animais

Alimentos ricos em proteínas animais não têm um papel central nas refeições da DiMed, sendo usados como complemento, com o intuito de diversificar sabores. A pirâmide da DiMed preconiza o seu consumo semanal em duas ou mais porções de peixe ou marisco, ricos em proteínas e lípidos saudáveis, duas porções de carne branca e duas a quatro porções de ovos. As carnes vermelhas e processadas são evitadas, com preferência se possível pelas partes magras do animal. Excetam-se os laticínios, cujo consumo diário está previsto, aconselhando-se as variantes magras de iogurte, queijo e outros produtos fermentados, pois caso contrário podem representar uma fonte importante de AG saturados.<sup>8</sup> Estudos recentes têm sugerido uma associação entre os laticínios e um menor risco cardiometabólico.<sup>9</sup>

O peixe é uma das principais fontes de proteínas animais na DiMed,<sup>8</sup> sendo a adesão flutuante conforme a proximidade geográfica a regiões costeiras.<sup>29</sup> Há evidência que associa a ingestão de peixe fresco, de óleo de peixe e de ómega-3 à prevenção de FR e de DCV,<sup>38</sup> embora vários estudos apontem uma superioridade do peixe integral no que concerne ao consumo isolado da suplementação com ómega-3.<sup>9</sup> Este benefício pode dever-se à presença de vários componentes protetores, como fibras, proteínas e minerais e do seu potencial efeito sinérgico, mas também ao papel substituto que o peixe desempenha em relação a outras fontes proteicas excessivamente industrializadas ou ricas em AG saturados, como carnes gordas e alimentos fritos.<sup>8,9</sup>

A evidência entre o consumo de peixe e o aparecimento da SMet é ainda controversa. Lai *et al* (2013) não encontraram relação entre o consumo de peixe e de ómega-3 e a prevalência de SMet, numa análise transversal de uma população norte-americana de quase cinco mil indivíduos participantes do NHANES, verificando níveis aumentados de triglicérides, embora admitindo a existência de possíveis confundidores, como diferentes processos de confeção do peixe ingerido.<sup>39</sup>

Num estudo Francês, realizado numa população exclusivamente masculina entre os 45 e os 64 anos, verificou-se um aumento de prevalência de SMet de 23,5% para 29%, quando a ingestão de peixe isoladamente era inferior à média (33 g/dia),<sup>20</sup> o mesmo acontecendo num outro estudo de coorte prospetivo a 4 anos, na Coreia, envolvendo homens dos 40 aos 69 anos, onde o risco ajustado de desenvolver SMet foi menos de metade em homens que consumiam peixe diariamente, em comparação com os que tinham uma ingestão inferior a uma vez por semana (OR = 0,43, IC 95%: 0,23-0,83).<sup>40</sup>

No entanto, a relação não é linear. Kouki *et al* (2011), na Finlândia, descreveram um risco inferior de desenvolver SMet nos homens do tercil superior de consumo de peixe comparativamente ao tercil inferior ( $p = 0,002$ ), mesmo após ajuste dos resultados para a idade, o tabagismo e o consumo de álcool. Porém, tal não se verificou após o ajuste dos resultados para *fitness* cardiorrespiratório ( $VO_{2max}$ ), deixando a associação de ter significado.<sup>38</sup>

Da mesma forma, na Noruega, num estudo de coorte envolvendo 23 907 indivíduos, entre os 26-70 anos, apenas se verificou uma relação significativa entre o consumo de peixe superior a uma vez por semana e o menor risco de desenvolvimento de SMet na faixa etária dos 60-70 anos. O benefício evidenciado neste estudo, que se revelou particularmente importante a nível do perfil lipídico, associou-se à escolha de peixe magro em detrimento do peixe

gordo. Esta diferença deve-se possivelmente ao maior conteúdo proteico do peixe magro, capaz de aumentar a saciedade, reduzir de peso, aumentar a sensibilidade à insulina e regular o metabolismo lipídico, com diminuição da absorção e síntese de lípidos e aumento da sua excreção.<sup>41</sup>

Nas publicações referidas, as associações feitas restringem-se ao sexo masculino, uma vez que nas mulheres os resultados não foram estatisticamente significativos. Num estudo exclusivamente feminino, realizado numa população de enfermeiras iranianas, o tercil mais elevado de consumo de peixe, quando comparado com o inferior, foi associado a uma prevalência 65% inferior de SMet (OR = 0,35, IC 95%: 0,14-0,88). O ajuste posterior para possíveis confundidores, como a dieta, índice de massa corpora (IMC) e variáveis sociodemográficas fortaleciam a associação (OR = 0,04, IC 95%: 0,004-0,610). Por outro lado, as alterações cardiometabólicas que mais beneficiaram do consumo de peixe, quando analisadas isoladamente, foram a hipertrigliceridemia, a diminuição do c-HDL e a HTA.<sup>42</sup>

De facto, das diferenças já conhecidas entre os géneros, a interferência de hormonas sexuais, e as distintas fases hormonais nas mulheres, são variáveis a ter presentes na avaliação da SMet. A multiparidade é um fator importante, uma vez que o número maior de filhos está associado a taxas mais elevadas de SMet.<sup>43,44</sup> Por sua vez, a sobrecarga metabólica causada pela lactação, e a importância que esta fase representa na reversão das alterações ocorridas durante a gravidez, como acumulação da gordura visceral e aumento de lípidos, devem ser tidas em linha de conta.<sup>45</sup> A própria menopausa e envelhecimento, que conduzem à perda do papel protetor propiciado pelos estrogénios, podem alterar o perfil lipídico, com destaque para a hipertrigliceridemia.<sup>39,43</sup>

Há assim evidência que a ingestão de peixe possa ter influência na prevalência da SMet, embora seja ainda inconsistente, havendo necessidade de mais estudos para conclusões mais robustas, sobretudo nas mulheres e em diferentes estratos etários.

### Água e minerais

O consumo recomendado de água na DiMed é de 1,5 a 2 L diários, embora possam existir variações interpessoais das necessidades de acordo com a idade, a atividade física, circunstâncias fisiológicas, e envolvimento climático.<sup>8</sup> Em situações de perda de peso considerável, é essencial garantir uma hidratação adequada no sentido de evitar diurese osmótica. Além disso, o consumo de água não acrescenta carga energética à dieta diária, podendo ser consumida durante as refeições ou fora delas.<sup>3</sup>

O sal é um mineral com uma presença significativa na dieta corrente. Segundo o estudo PHYSA publicado em 2014, em Portugal, o consumo médio situa-se na ordem dos 10,7 g/dia, quase o dobro do recomendado pela OMS.<sup>46</sup> São portanto valores preocupantes, dado que a elevada ingestão de sal conduz a um aumento dos valores da PA, independentemente do doente ser ou não hipertenso, e consequentemente a um maior risco de AVC, de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), de aumento da rigidez arterial, e de DMT2.<sup>46,47</sup> Restringir a ingestão diária de sódio para 3 a 6 g associa-se a uma diminuição significativa da pressão arterial<sup>48</sup> e a um menor risco de morte por DCV, que O'Donnell descreve como uma relação em curva J.<sup>49</sup>

É também conhecida e relação entre a redução da pressão arterial e a ingestão de outros minerais, nomeadamente do potássio.<sup>49</sup>

A introdução de ervas, especiarias, cebolas e alhos é estimulada, a fim de conferir uma variedade de sabores ao prato e de contrariar o consumo excessivo de sal.<sup>8</sup> Quando há um reajuste no



teor de sal para valores mais baixos, ocorre supressão dos recetores linguais para o sabor salgado e estimulação da sensibilidade dos mesmos, estabelecendo-se habituação num período de 1-2 meses.<sup>47</sup>

### Especiarias e sementes

As especiarias são uma forma saudável de diversificar e intensificar o sabor dos pratos, poupando o sal, e adicionando distintos benefícios para a saúde, consoante as escolhas. Desde o alecrim, coentro e sálvia, ao tomilho e manjerição, várias têm sido as especiarias estudadas pelo poder antioxidante associado aos compostos fenólicos, e outros atributos adicionais.<sup>50</sup> Um bom exemplo é a canela (*Cinnamom zeylanicum*), uma especiaria empregue há centenas de anos nos países mediterrâneos, que tem demonstrado intervir na manutenção dos lípidos, da glicemia e da pressão arterial, além de apresentar atividade antimicrobiana, antifúngica, antivírica, antioxidante, anticancerígena e protetora gastrointestinal.<sup>51</sup>

Vários são os mecanismos propostos em modelos animais para esta atuação tão vasta. Um deles baseia-se no aumento da captação da glucose nos tecidos periféricos através do transportador GLUT-4, na inibição da  $\alpha$ -glucosidase e na intervenção em vias de sinalização insulínica. Alguns dos seus compostos fenólicos, como a catequina, auxiliam também na inibição a formação de produtos terminais da glicação avançada. Assim, através destes mecanismos, a canela contribui para uma diminuição da glicemia pós-prandial e para a prevenção de complicações de DMT2.<sup>51</sup> Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, incluindo um total de 435 indivíduos com o objetivo de estudar o efeito da ingestão diária de 1-6 g de canela, após um seguimento que variou entre 40 dias a quatro meses, verificou uma diminuição significativa de HgA1c (0,09%; IC 95%: 0,04-0,14) e da glicemia em jejum (0,84 mmol/L; IC 95%: 0,66-1,02).<sup>52</sup>

As sementes têm igualmente um vasto potencial na adição de oligoelementos aos pratos confeccionados, enriquecendo também a sua textura. Os benefícios das sementes de linhaça, comparáveis aos dos seus pares, devem-se parcialmente ao teor de ALA e ao seu forte poder antioxidantes, tendo sido correlacionadas com uma diminuição de colesterol e triglicérides séricos, do risco de HTA e de DMT2.<sup>53</sup>

O consumo de três colheres de café de linhaça por dia durante três meses no contexto de DiMed associou-se a uma perda ponderal moderada, com redução da pressão arterial, do colesterol total (28%), dos triglicérides (28%), da glicemia (36%), da insulínia (22%), da HgA1c (32%) e aumento da sensibilidade à insulina (31%). Os autores deste estudo atribuíram à linhaça, um poder exacerbante do efeito base da DiMed nestes parâmetros.<sup>53</sup> No entanto apenas envolveu 36 doentes, pelo que é necessária mais evidência antes de uma recomendação formal, com estudos maiores e menos confundidores dietéticos.

### Álcool

Uma das particulares características da DiMed relativamente a outras dietas é a previsão de consumo moderado álcool, mais especificamente do vinho, de acordo com os hábitos sociais e culturais da região e sobretudo integrada no padrão de DiMed.<sup>8</sup>

O aconselhamento da ingestão de bebidas alcoólicas, com base nos seus possíveis benefícios cardiovasculares, tem levantado um debate aceso entre as comunidades científicas e vários são os estudos que surgem a debater o tema.<sup>54</sup>

Estima-se que os benefícios descritos das bebidas alcoólicas no aparelho cardiovascular, em particular do vinho tinto, se

devam sobretudo aos componentes *minor*, como os polifenóis. A sua ação repercute-se na redução da reatividade vascular, trombose, *stress* oxidativo, e ainda na lipídemia, glicemia, coagulação e efeito plaquetário.<sup>54,55</sup>

Alguns estudos epidemiológicos relacionam o consumo ligeiro-moderado de álcool com a menor morbidade e mortalidade cardiovascular, sobretudo pela redução do risco de doença coronária, e, em menor escala, de AVC isquémico e insuficiência cardíaca, podendo contudo provocar um risco aumentado de AVC hemorrágico, possivelmente pela sua atividade antiagregante.<sup>55</sup>

Recentemente, uma subanálise do PREDIMED envolvendo 5801 participantes idosos e com elevado risco cardiovascular, que relacionou a prevalência de SMet com a ingestão de vinho tinto, mostrou que em comparação com não consumidores, indivíduos que o fazem com moderação têm um risco reduzido de SMet (OR = 0,56, IC 95%: 0,45-0,68;  $p < 0,001$ ), com menor perímetro da cintura, menores níveis de c-HDL, menor risco de HTA e de hiperglicémias. Esta associação revelou-se ainda mais forte no sexo feminino até aos 70 anos, e em fumadores ou ex-fumadores.<sup>56</sup>

Importa salientar que este benefício é evidente em doses moderadas. Quantidades superiores aumentam o risco de carcinoma, cirrose e DCV. A escolha da bebida também não é aleatória, sendo importante evitar contaminantes com potencial risco para a saúde, como resíduos fungicidas e pesticidas, bactérias, fungos, micotoxinas e metanol.<sup>54</sup>

### Exercício físico e aspetos culturais

A DiMed constitui um modelo cultural, que não se restringe à alimentação. Na realidade, engloba uma diversidade vasta de disciplinas que compreende a agronomia, história, antropologia, sociologia, gastronomia e turismo. A par do aconselhamento alimentar, vários elementos devem ser considerados na adoção da DiMed que mais que um padrão alimentar, é um estilo de vida. O processo que vai da produção do alimento ao momento do seu consumo baseia-se numa filosofia de alimentação sustentável, com cultivo local e preferência por produtos de origem vegetal em detrimento da criação industrial de animais, permitindo uma melhor gestão de recursos naturais, com contenção dos gastos de água, e de poluentes emitidos. A seleção de alimentos frescos, regionais e da época, em porções moderadas, garante refeições mais rentáveis, nutritivas e saborosas, livres de tóxicos e outros contaminantes, assegurando sustentabilidade ecológica ao assegurar a renovação mineral dos terrenos e ao evitar a poluição associada ao transporte. A socialização durante a confeção e em volta da mesa, num ambiente leve e descontraído, o convívio, a partilha de sabores e de experiências adaptadas ao paladar e costumes dos países do Mediterrâneo e, claro, a atividade física regular, completam o enquadramento biopsicossocial próprio da DiMed capaz de catalisar os benefícios nutricionais.<sup>15</sup>

A intervenções ao nível do estilo de vida, associado ao aconselhamento alimentar, tem mostrado resultados na redução da prevalência da SMet. Um estudo prospetivo recente, realizado em Málaga, Espanha, com um seguimento de três anos, comparou os efeitos da DiMed em conjunto com um programa de exercício aeróbio regular em 298 indivíduos com SMet, versus os hábitos correntes, com melhoria do perímetro da cintura, da pressão arterial sistólica e diastólica, e dos níveis de c-HDL, sem alteração da glicemia ou dos triglicérides.<sup>57</sup>

Assim, os ganhos de uma dieta adequada podem ser potenciados com a adesão à prática regulares de atividade física,<sup>58</sup> resultando na melhoria do estado geral de saúde, da perceção de dores

corporais, da resposta fisiológica ao esforço físico e do bem-estar social.

## Conclusão

Independentemente da discussão à volta da sua definição, gênese e fisiopatologia, o foco atual da SMet centra-se no crescimento preocupante da sua prevalência, sobretudo em países ocidentais.

Por sua vez, a DiMed é uma estratégia com resultados positivos comprovados na prevenção secundária desta síndrome, mas também dos seus componentes individualmente, contribuindo para o controlo ou regressão dos mesmos. Mais do que a soma de benefícios associados a nutrientes específicos, a DiMed engloba um estilo de vida ativo, sustentável e saudável, onde a alimentação baseada em frutas e vegetais frescos, locais e da época, complementada por um conjunto de alimentos com propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias e caracteristicamente pouco processados, tem reflexo na avaliação objetiva dos parâmetros analíticos.

Trata-se pois de um padrão alimentar que importa revitalizar e adaptar para orientações preventivas e terapêuticas, diminuindo assim a incidência de importantes complicações associadas ao SMet, tanto a curto como a longo prazo.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

## Referências

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
2. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, National Heart L, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e13-8.
3. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med*. 1993;44:121-31.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [accessed Jan 2016]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>
6. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14:255-63.
7. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1313S-1320S.
8. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274-84.
9. Trichopoulou A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med*. 2014;12:112.
10. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5:e008222.
11. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol*. 2012;110:307-13.
12. Hartley L, Igbinedion E, Thorogood M, Clarke A, Stranges S, Hooper L, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009874.
13. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299-313.
14. Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A, Katsiki N, Karagiannis A. Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology*. 2015;66:304-18.
15. Rico-Cabanas L, Garcia-Fernández, EL, Estruch R, Bach-Faig A. Mediterranean diet, the new pyramid and some insights on its cardiovascular preventive effect. *Rev Factores Risco*. 2014;31:30-47.
16. Sajjadi F, Gharipour M, Mohammadifard N, Nouri F, Maghroun M, Alikhasi H. Relationship between legumes consumption and metabolic syndrome: Findings of the Isfahan Healthy Heart Program. *ARYA Atheroscler*. 2014;10:18-24.
17. JSHIPURA KJ, HU FB, MANSON JE, STAMPFER MJ, RIMM EB, SPEIZER FE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2001;134:1106-14.
18. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Sohrab G, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Inverse association between fruit, legume, and cereal fiber and the risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:276-83.
19. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Mirzaei S, Azizi F. Cereal, fruit and vegetable fibre intake and the risk of the metabolic syndrome: a prospective study in the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28:236-45.
20. Park S, Ham JO, Lee BK. Effects of total vitamin A, vitamin C, and fruit intake on risk for metabolic syndrome in Korean women and men. *Nutrition*. 2015;31:111-8.
21. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, de Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:127-33.
22. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Aromaa A, Reunanen A. Whole-grain and fiber intake and the incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:622-9.
23. Shin JY, Kim JY, Kang HT, Han KH, Shim JY. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66:416-25.
24. Borneo R, Leon AE. Whole grain cereals: functional components and health benefits. *Food Function*. 2012;3:110-9.
25. Carrageta M. A dieta mediterrânica e as doenças cardiovasculares. *Rev Factores Risco*. 2014;31:24-29.
26. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:152-8.
27. Salas-Salvado J, Fernandez-Ballart J, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168:2449-58.
28. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Bullo M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*. 2014;12:78.
29. Scoditti E, Capurso C, Capurso A, Massaro M. Vascular effects of the Mediterranean diet-part II: role of omega-3 fatty acids and olive oil polyphenols. *Vascul Pharmacol*. 2014;63:127-34.
30. Guasch-Ferre M, Bullo M, Martinez-Gonzalez MA, Ros E, Corella D, Estruch R, et al. Frequency of nut consumption and mortality risk in the PREDIMED nutrition intervention trial. *BMC Med*. 2013;11:164.
31. Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean diet rich in olive oil and obesity,

- metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Curr Pharm Des.* 2011;17:769-77.
32. Sarro-Ramirez A, Sanchez-Lopez D, Tejada-Padron A, Frias C, Zaldivar-Rae J, Murillo-Rodriguez E. Brain molecules and appetite: the case of oleoylethanolamide. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2013;13:88-91.
  33. Alonso A, de la Fuente C, Martin-Arnau AM, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Br J Nutr.* 2004;92:311-9.
  34. Buckland G, Mayen AL, Agudo A, Travier N, Navarro C, Huerta JM, et al. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2012;96:142-9.
  35. Martinez-Gonzalez MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodriguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr.* 2014;112:248-59.
  36. Salas-Salvado J, Guasch-Ferre M, Bullo M, Sabate J. Nuts in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:399S-407S.
  37. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
  38. Kouki R, Schwab U, Hassinen M, Komulainen P, Heikkila H, Lakka TA, et al. Food consumption, nutrient intake and the risk of having metabolic syndrome: the DR's EXTRA Study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:368-77.
  39. Lai YH, Petrone AB, Pankow JS, Arnett DK, North KE, Ellison RC, et al. Association of dietary omega-3 fatty acids with prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Clin Nutr.* 2013;32:966-9.
  40. Baik I, Abbott RD, Curb JD, Shin C. Intake of fish and n-3 fatty acids and future risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:1018-26.
  41. Torris C, Molin M, Cvancarova Smastuen M. Associations between fish consumption and metabolic syndrome. A large cross-sectional study from the Norwegian Tromso Study: Tromso 4. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:18.
  42. Zaribaf F, Falahi E, Barak F, Heidari M, Keshteli AH, Yazdannik A, et al. Fish consumption is inversely associated with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:474-80.
  43. Cho YA, Kim J, Cho ER, Shin A. Dietary patterns and the prevalence of metabolic syndrome in Korean women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:893-900.
  44. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. *J Womens Health.* 2006;15:763-73.
  45. Torris C, Thune I, Emaus A, Finstad SE, Bye A, Furberg AS, et al. Duration of lactation, maternal metabolic profile, and body composition in the Norwegian EBBA I-study. *Breastfeed Med.* 2013;8:8-15.
  46. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHYSA study. *J Hypertens.* 2014;32:1211-21.
  47. Polonia J, Maldonado J, Ramos R, Bertoquini S, Duro M, Almeida C, et al. Estimation of salt intake by urinary sodium excretion in a Portuguese adult population and its relationship to arterial stiffness. *Rev Port Cardiol.* 2006;25:801-17.
  48. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f1325.
  49. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371:612-23.
  50. Angelo P, Jorge N. Phenolic compounds in food - a brief review. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2007;66:1-9.
  51. Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine.* 2016;23:1134-44.
  52. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. *Clin Nutr.* 2012;31:609-15.
  53. Bekkouche L, Ait Yahia D. P1-01: Linseed consumption associated with mediterranean diet reduces hyperglycemia and blood pressure among west algerian patients with metabolic syndrome. *Ann Cardiol Angeiol.* 2015;64 Suppl 1:S23.
  54. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcoholism.* 2013;48:270-7.
  55. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med.* 2015;278:238-50.
  56. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remon A, Lamuela-Raventos RM, Bullo M, Salas-Salvado J, Corella D, et al. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S121-30.
  57. Gomez-Huelgas R, Jansen-Chaparro S, Baca-Orsorio AJ, Mancera-Romero J, Tinahones FJ, Bernal-Lopez MR. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur J Intern Med.* 2015;26:317-23.
  58. Landaeta-Diaz L, Fernandez JM, Da Silva-Grigoletto M, Rosado-Alvarez D, Gomez-Garduno A, Gomez-Delgado F, et al. Mediterranean diet, moderate-to-high intensity training, and health-related quality of life in adults with metabolic syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20:555-64.