

# REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



**SPEDM** *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439 E-ISSN 2183-9514





# REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial / Affiliations:

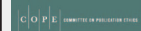
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas; Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2019)

ISSN: 1646-3439  
E-ISSN: 2183-9514

A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) <http://www.publicationethics.org>



#### Open Access

Licença Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)  
A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional / Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International



**Propriedade, Edição, Publicidade e Administração | Property, Editing, Advertising and Management**  
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Rua Fernando Vicente Mendes, nº 1B - 1º Dto  
1600-892 Lisboa - Portugal  
<http://www.spedm.pt/>

#### Registo | Register

Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

#### Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

#### Tiragem | Edition

5000 exemplares

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper

**Depósito Legal | Legal Deposit:** 01020304/04

#### Normas de Publicação | Instructions for Authors

<http://www.spedmjournal.com/>

#### Assinatura anual | Annual Subscription

#### Preço por número | Price per number

Gratuito

#### E-mail para pedidos de subscrições da revista | Email for subscriptions:

[geral@spedm.pt](mailto:geral@spedm.pt)

#### Paginação | Publishing

Next Color – Porto

#### Indexada | Indexed in:

IndexRMP: Index Revistas Médicas Portuguesas

Latindex

Journal Following the ICMJE Recommendations (8/5/17)

Web of Science Emerging Sources Citation Index

#### Informações sobre reprints | recompilações:

[geral@spedm.pt](mailto:geral@spedm.pt)

#### Editor / Editor in Chief:

Paula Freitas, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

#### Director / Director:

Davide Carvalho, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

#### Editores Adjuntos / Co-Editors:

Manuela Carvalheiro, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Manuel Lemos, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

#### Editores Associados / Associated Editors:

##### Tiroide:

Miguel Melo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Valeriano Leite, Instituto Português de Oncologia

Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Paula Soares, IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Hipófise:**

Leonor Gomes, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Davide Carvalho, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Ana Agapito, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

##### Suprarrenal:

Duarte Pignatelli, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Isabel Paiva, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Henrique Almeida, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

**Cardiovascular:**

Adelino Leite Moreira, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Ricardo Fontes de Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Cardiologia Centro Hospitalar de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

Nuno Bettencourt, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

##### Lípidos:

Isabel Palma, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Elisabete Rodrigues, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

João Sequeira Duarte, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

##### Reprodução e Desenvolvimento:

Manuel Fontoura, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Filipa Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Manuel Bicho, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

##### Metabolismo Fosfocálcico:

Mário Mascarenhas, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Ana Paula Barbosa, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Carlos Vaz, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

##### Envelhecimento:

Manuel Teixeira Veríssimo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helder Simões, Instituto Português de Oncologia

Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

##### Obesidade:

Mariana Pereira Monteiro, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Cláudia Cavadas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

##### Diabetes Mellitus:

José Silva Nunes, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Raquel Seica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

João Jácome de Castro, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

##### Nutrição:

Isabel do Carmo, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Pedro Lima Reis, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Tumores Neuroendócrinos:**

Maria João Bugalho, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Raquel Martins, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Isabel Torres, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

#### Consultor de Estatística /

#### Statistical Advisor:

Ana Cristina Santos, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Inês Sousa, Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Braga, Portugal

#### Editor Técnico / Technical Editor:

Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

#### Editores Internacionais /

#### International Editors:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Torino, Italy

Felipe F. Casanueva Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

John Monson St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom

José Manuel Miralles García Universidade de Salamanca, Spain

Martin Buysschaert Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium

Ricardo Garcia Mayor Clínica Vida, Vigo, Spain

#### Editores Eméritos / Editors Emeriti:

Alberto Galvão-Teles, Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Daniel Carvalho Braga Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Edward Limbert Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

José Luis Medina Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

#### Secretariado da Revista / Secretariat:

Sónia Carapinha



Volume 15 • Número 3-4 • Julho / Setembro • Outubro / Dezembro 2020

## SUMÁRIO

### Editorial

2020 – O Ano da COVID-19, da Ciência e da Comunicação

Paula Freitas .....107

### Artigos Originais

Novos Clusters da Diabetes Tipo 2: Uma Abordagem Terapêutica Personalizada

Vitoria Duarte, Catarina Ivo, David Verissimo, João Silva, Luís Lopes, Dolores Passos,  
João Jácome de Castro, Mafalda Marcelino.....109

Internamentos por Hipoglicemia: Um Custo a Considerar no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Portugal

Sílvia Alão, Lèlita Santos, Francisco Araújo, Jorge Dores, João Ferreira, João Romano,  
Pedro Laires, João Conceição .....114

Associação Entre Uricemia, Síndrome Metabólica e Insulinorresistência em Doentes Obesos: Ácido Úrico Como Novo Marcador Metabólico?

Mariana Barbosa, Inês Ferreira Barros, Claudia Matta-Coelho, Ana Margarida Monteiro,  
Marta Alves, Maria Lopes Pereira, Vera Fernandes, Selma B. Souto .....124

Melhoria dos Perfis Tensional e Lipídico em Doentes com Obesidade Após Perda Ponderal Induzida por Medidas de Estilo de Vida

Inês Ferreira Barros, Mariana Barbosa, Sara Lopes, Cláudia Matta-Coelho, Ana Margarida Monteiro,  
Marta Alves, Selma Souto, Maria Lopes Pereira .....130

Avaliação do Perfil Lipídico, Insulinorresistência e Citocinas em Doentes com Tiroidite Autoimune

Juliana Ribeiro Gonçalves, Celestino Neves, Francisco Pêgo, João Sérgio Neves,  
Sofia Castro Oliveira, Oksana Sokhatska, Miguel Pereira, Ana Oliveira, José Luis Medina,  
Luís Delgado, Davide Carvalho .....136

Carência de Iodo nas Grávidas da Ilha de São Miguel, Açores: Avaliação do Impacto das Medidas Corretivas

Isabel Sousa, André Sampaio, Rita Carvalho, Inês Mendes, Susana Prazeres, Rui César,  
Edward Limbert.....142

Adenomas Tóxicos Tratados com <sup>131</sup> Iodo: Análise Retrospectiva de 2 Anos Ana Sofia Osório, Ana Filipa Martins, Vânia Gomes, Raquel Vaz de Castro, Ema Nobre, Mickael Ferreira, Guilhermina Cantinho, Maria João Bugalho.....	146
--	-----

Doença de Addison em Idade Pediátrica Nuno Cordeiro Raposo, Elena Kazakova, Rosa Pina, Lurdes Lopes.....	151
---	-----

Síndrome de Klinefelter em Adultos: Casuística de Doentes Seguidos num Serviço de Endocrinologia Mariana Barbosa, Claudia Matta-Coelho, Vera Fernandes, Selma B. Souto .....	156
---	-----

### Artigos de Revisão

O Papel das Células T Reguladoras na Diabetes Mellitus Tipo 1 Margarida Vieira, Celestino Neves, João Sérgio Neves, Davide Carvalho.....	162
---	-----

O Impacto na Estatura da Somatotropina em Sobreviventes Oncológicos Catarina Pereira, Joana Serra Caetano, Alice Carvalho, Manuel Brito, Rita Cardoso, Isabel Dinis, Alice Mirante.....	168
---	-----

### Guidelines

Recomendações para Contraceção em Mulheres com Excesso de Peso/Obesidade, Antes e Após Cirurgia Bariátrica Ana Rosa Costa, Teresa Bombas, Selma B. Souto, Paula Freitas.....	173
--	-----

### Casos Clínicos

Cetoacidose Diabética Após Cirurgia Bariátrica: A Propósito de um Caso Clínico Fernando Miguel Mendonça, Maria Manuel Silva, Vanessa Chaves, Selma Souto, Paula Freitas, Davide Carvalho.....	178
---	-----

Lesão Tiroideia Benigna: Timo Ectópico Intratiroideu Joana Tenente, Cátia Leitão, Margarida Peixoto, Isabel Ayres Pereira, Pedro Melo, Marina Amaral, Ana Luísa Leite.....	182
--	-----

Endocrinopatias Secundárias ao Uso de Inibidores de Checkpoints Imunológicos Matilde Jácome de Castro, David Veríssimo, Mafalda Marcelino, João Jácome de Castro .....	185
---	-----

Um Caso Raro de Hipogonadismo Hipergonadotrófico por Mosaico 47,XXY/46,XX Catarina Chaves, Filipe Manuel Cunha, Daniela Coelho, Margarida Silva Vieira, Susana Garrido, Mariana Martinho, Margarida Almeida.....	190
--	-----

**Imagem em Endocrinologia**

Uma Causa Rara de Insuficiência Suprarrenal Joana Maciel, Helder Simões .....	193
<b>Errata</b> .....	195
<b>Instruções aos Autores e Políticas Editoriais</b> .....	196

Neste último número de 2020 a **Revista da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo** reconhece a importante contribuição de um grupo invisível cujo trabalho não é compensado nem divulgado mas que é fundamental para a qualidade científica e ética da revista, os revisores. Nomeando os revisores é a forma que temos de reconhecer que foram essenciais para a missão da revista, sem a sua generosidade a revista não podia realizar o seu trabalho:

Adriana De Sousa Lages	Eduarda Resende	Márcia Alves
Alberto Mota	Fatima Palma	Maria de Lurdes Lopes
Ana Cristina Santos	Fernando Rodrigues	Maria João Oliveira
Ana Isabel Oliveira	Fernando Rodrigues	Mariana Martinho
Ana Maia Silva	Fernando Schmitt	Miguel Gouveia
Ana Margarida Monteiro	Filipe mota	Miguel Melo
Ana Paula Barbosa	Flora Correia	Paula Freitas
Ana Paula Santos	Gustavo Rocha	Pedro Gouveia
Andre Carvalho	Henrique Luiz	Pedro Melo
Andreia Oliveira	Iva Brito	Pedro Rodrigues
Bernardo Dias Pereira	Jacinta Santos	Pedro Sá Couto
Carla Costa	Joana Oliveira	Pedro Souteiro
Carlos Vaz	Joana Saraiva	Pedro Viana Pinto
Carmen Lisboa	Joana Simões Pereira	Raquel Carvalho
Carolina Brito Lobato	Joao Anselmo	Romeu Mendes
Catarina Eloy	Joao Filipe Raposo	Rosa Maria Principe
Catarina Matos	João Sérgio Neves	Sandra Martins
Celestino Neves	Jorge Dores	Selma de Maria Barbosa Souto
César Esteves	Jorge Pedro	Silvestre Abreu
Cíntia Castro-Correia	José Carlos Ribeiro	Silvia Pinhão
Claudia Freitas	José Carvalho	Sofia Oliveira
Cristina Arteiro	José Castedo	Sofia Teixeira
Cristina Gavina	Jose Nunes	Sonia do Vale
Cristina Teixeira	Liliana Letra	Teresa Azevedo
Daniel Macedo	Luis Raposo	Valeriano Leite
Diana Martins	Luisa Barros	
Duarte Pignatelli	Manuel Lemos	

Volume 15 • Number 3-4 • July / September • October / December 2020

## CONTENTS

### Editorial

- 2020 – The Year of COVID-19, Science and Communication  
Paula Freitas .....107

### Original Articles

- Novel Clusters of Type 2 Diabetes: A Tailored Therapeutic Approach  
Vitoria Duarte, Catarina Ivo, David Verissimo, João Silva, Luís Lopes, Dolores Passos,  
João Jácome de Castro, Mafalda Marcelino.....109
- Hospitalization Due to Hypoglycemia: A Cost to be Considered in the Treatment of Diabetes Mellitus  
Type 2 in Portugal  
Sílvia Alão, Lèlita Santos, Francisco Araújo, Jorge Dores, João Ferreira, João Romano,  
Pedro Lares, João Conceição ..... 114
- Association Between Serum Uric Acid Level, Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Obese  
Patients: Can Uric Acid Be Considered a New Metabolic Marker?  
Mariana Barbosa, Inês Ferreira Barros, Claudia Matta-Coelho, Ana Margarida Monteiro,  
Marta Alves, Maria Lopes Pereira, Vera Fernandes, Selma B. Souto.....124
- Blood Pressure and Lipid Profiles Improvement in Patients with Obesity After Lifestyle Intervention-  
Induced Weight Loss  
Inês Ferreira Barros, Mariana Barbosa, Sara Lopes, Cláudia Matta-Coelho, Ana Margarida Monteiro,  
Marta Alves, Selma Souto, Maria Lopes Pereira .....130
- Lipid Profile, Insulin Resistance and Cytokines Evaluation in Autoimmune Thyroiditis Patients  
Juliana Ribeiro Gonçalves, Celestino Neves, Francisco Pêgo, João Sérgio Neves,  
Sofia Castro Oliveira, Oksana Sokhatska, Miguel Pereira, Ana Oliveira, José Luis Medina,  
Luís Delgado, Davide Carvalho .....136
- Iodine Deficiency in Pregnant Women on São Miguel Island, Azores: Assessing the Impact of  
Corrective Measures  
Isabel Sousa, André Sampaio, Rita Carvalho, Inês Mendes, Susana Prazeres, Rui César,  
Edward Limbert.....142



Toxic Adenomas Treated with <sup>131</sup>Iodine: 2 Years Retrospective Analysis  
 Ana Sofia Osório, Ana Filipa Martins, Vânia Gomes, Raquel Vaz de Castro, Ema Nobre,  
 Mickael Ferreira, Guilhermina Cantinho, Maria João Bugalho .....146

Addison’s Disease in Paediatric Age  
 Nuno Cordeiro Raposo, Elena Kazakova, Rosa Pina, Lurdes Lopes .....151

Klinefelter Syndrome in Adults: Variability in Clinical Findings  
 Mariana Barbosa, Claudia Matta-Coelho, Vera Fernandes, Selma B. Souto .....156

**Review Articles**

The Role of Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes  
 Margarida Vieira, Celestino Neves, João Sérgio Neves, Davide Carvalho .....162

Height Impact of Somatotropin in Cancer Survivors  
 Catarina Pereira, Joana Serra Caetano, Alice Carvalho, Manuel Brito, Rita Cardoso,  
 Isabel Dinis, Alice Mirante .....168

**Guidelines**

Guideline for Contraception on Obese Women Before and After Bariatric Surgery  
 Ana Rosa Costa, Teresa Bombas, Selma B. Souto, Paula Freitas .....173

**Case Reports**

Diabetic Ketoacidosis after Bariatric Surgery: A Case Report  
 Fernando Miguel Mendonça, Maria Manuel Silva, Vanessa Chaves, Selma Souto,  
 Paula Freitas, Davide Carvalho .....178

Benign Thyroidal Lesion: Intrathyroidal Ectopic Thymus  
 Joana Tenente, Cátia Leitão, Margarida Peixoto, Isabel Ayres Pereira, Pedro Melo,  
 Marina Amaral, Ana Luísa Leite .....182

Endocrinopathies Related to Immune Checkpoint Inhibitors: A Clinical Case Report  
 Matilde Jácome de Castro, David Veríssimo, Mafalda Marcelino, João Jácome de Castro .....185

A Rare Case of Hypergonadotrophic Hypogonadism by 47,XXY/46,XX Mosaicism  
 Catarina Chaves, Filipe Manuel Cunha, Daniela Coelho, Margarida Silva Vieira, Susana Garrido,  
 Mariana Martinho, Margarida Almeida .....190

## Image in Endocrinology

### A Rare Cause of Adrenal Insufficiency

Joana Maciel, Helder Simões .....193

**Erratum** .....195

**Instructions for Author e Editorial Policies**.....196

In this latest issue of 2020, **Journal of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism** recognizes the important contribution of an invisible group whose work is neither compensated nor disclosed but which is fundamental to the scientific and ethical quality of the journal. Naming the reviewers is the way we have to recognize that they were essential to the journal's mission, without their generosity the magazine could not do its work:

Adriana De Sousa Lages  
 Alberto Mota  
 Ana Cristina Santos  
 Ana Isabel Oliveira  
 Ana Maia Silva  
 Ana Margarida Monteiro  
 Ana Paula Barbosa  
 Ana Paula Santos  
 Andre Carvalho  
 Andreia Oliveira  
 Bernardo Dias Pereira  
 Carla Costa  
 Carlos Vaz  
 Carmen Lisboa  
 Carolina Brito Lobato  
 Catarina Eloy  
 Catarina Matos  
 Celestino Neves  
 César Esteves  
 Cíntia Castro-Correia  
 Claudia Freitas  
 Cristina Arteiro  
 Cristina Gavina  
 Cristina Teixeira  
 Daniel Macedo  
 Diana Martins  
 Duarte Pignatelli

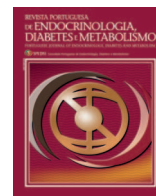
Eduarda Resende  
 Fatima Palma  
 Fernando Rodrigues  
 Fernando Rodrigues  
 Fernando Schmitt  
 Filipe mota  
 Flora Correia  
 Gustavo Rocha  
 Henrique Luiz  
 Iva Brito  
 Jacinta Santos  
 Joana Oliveira  
 Joana Saraiva  
 Joana Simões Pereira  
 Joao Anselmo  
 Joao Filipe Raposo  
 João Sérgio Neves  
 Jorge Dores  
 Jorge Pedro  
 José Carlos Ribeiro  
 José Carvalho  
 José Castedo  
 Jose Nunes  
 Liliana Letra  
 Luis Raposo  
 Luisa Barros  
 Manuel Lemos

Márcia Alves  
 Maria de Lurdes Lopes  
 Maria João Oliveira  
 Mariana Martinho  
 Miguel Gouveia  
 Miguel Melo  
 Paula Freitas  
 Pedro Gouveia  
 Pedro Melo  
 Pedro Rodrigues  
 Pedro Sá Couto  
 Pedro Souteiro  
 Pedro Viana Pinto  
 Raquel Carvalho  
 Romeu Mendes  
 Rosa Maria Principe  
 Sandra Martins  
 Selma de Maria Barbosa Souto  
 Silvestre Abreu  
 Sílvia Pinhão  
 Sofia Oliveira  
 Sofia Teixeira  
 Sonia do Vale  
 Teresa Azevedo  
 Valeriano Leite



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

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



Editorial

2020 – O Ano da COVID-19, da Ciência e da Comunicação



2020 – *The Year of COVID-19, Science and Communication*

Paula Freitas <sup>a</sup>

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

Neste editorial, o último deste ano que ficará marcado para sempre na nossa memória, abordarei 3 temas, que foram uma preocupação em 2020. O primeiro tema é, inevitavelmente, a pandemia COVID-19, com a qual ainda teremos de lidar ao longo do ano de 2021, apesar de já se ter iniciado o processo de vacinação em Portugal e um pouco por todo o mundo. O segundo tema é a comunicação em Medicina, nomeadamente a telemedicina, as conferências e os congressos online que tanto mudaram a nossa forma de comunicar com os doentes e entre pares. Por último, abordarei a necessidade de diferenciar “o trigo do joio” quando se escolhe uma revista para publicar.

A rápida propagação do SARS-CoV-2 a partir de Wuhan, China, para os 6 continentes num curto espaço de tempo colocou uma urgência tanto na investigação básica como na investigação clínica. A comunidade científica produziu uma enorme quantidade de informação e de conhecimento. No dia 21 de Dezembro, às 16h07 min só na PubMed existiam 83 029 artigos científicos sobre a COVID-19 - incluindo múltiplas áreas do conhecimento – epidemiologia, propagação da doença, análise das hospitalizações, métodos de diagnóstico e tratamento, doenças cardiovasculares, hematológicas, dermatológicas, neurológicas, metabólicas, gastrointestinais, vitamina D, gerontologia, cirurgia plástica, saúde mental, saúde pública, gravidez e telemedicina, entre muitas outras – todas associadas à COVID-19. Fez-se história com a rapidez com que as publicações científicas so-

bre a COVID-19 foram aceites! Porém, o número de artigos submetidos e publicados disparou no ano de 2020, não só sobre a COVID-19, talvez pelo efeito do confinamento na comunidade científica que proporcionou mais trabalho de escrita científica.

A Telemedicina era uma solução que já existia, mas o seu uso aumentou de forma exponencial em 2020. Já em 2010, a Organização Mundial de Saúde, no seu relatório “*TELEMEDICINE - Opportunities and developments in Member States*”, referia que a informação e as tecnologias de comunicação tinham um grande potencial para abordar alguns dos desafios enfrentados por países desenvolvidos e em desenvolvimento, na prestação de serviços de saúde de alta qualidade, acessíveis e económicos. E acrescentava que, o uso da telemedicina permitia ultrapassar barreiras geográficas e aumentar o acesso aos cuidados de saúde. Atualmente, acessibilidade, equidade, qualidade e relação custo-eficácia são questões-chave enfrentadas na assistência à saúde tanto em países desenvolvidos como em países economicamente menos desenvolvidos, e as modernas tecnologias de informação e comunicação, como computadores, Internet e telemóveis, que revolucionaram a forma como comunicamos, procuramos e trocamos informações podem ser uma fonte de enriquecimento das nossas vidas. Estas tecnologias têm um grande potencial para ajudar a resolver problemas de saúde globais contemporâneos. Durante os primeiros meses da pandemia, os doentes tinham um medo enorme de

<sup>a</sup> Autor Correspondente/Corresponding Author:  
Correio eletrónico: [paula\\_freitas@sapo.pt](mailto:paula_freitas@sapo.pt) (Paula Freitas)  
Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism  
Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto.  
1600-892 Lisboa, Portugal

recorrer aos serviços de saúde por puder contrair a doença dentro das instalações de saúde ou no percurso nos transportes coletivos. Nos últimos meses, constatamos que existem vários benefícios da telemedicina, nomeadamente melhorar a experiência individual do doente, redução da necessidade de deslocação, redução do absentismo, maior envolvimento do doente nos seus cuidados de saúde, mas também, melhoria da acessibilidade em locais mais remotos, ou no caso de dificuldade na deslocação, benefícios em parâmetros de controlo das doenças crónicas, redução dos custos dos cuidados, reforço da continuidade dos cuidados, reforço da ligação médico-doente e promoção do auto-controlo/auto-gestão da doença pelo próprio indivíduo.

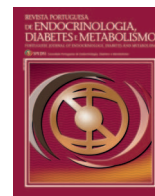
Também as reuniões de trabalho foram re-inventadas com reuniões e congressos online. Este formato tem várias vantagens tais como a redução de custos e do tempo em deslocações, a possibilidade de, em determinadas plataformas, voltar a visualizar a palestra, e uma menor exposição pública da assistência, permitindo a colocação de questões muitas vezes de forma anónima e sem exposição da imagem pessoal.

A publicação científica independente é hoje um desafio das sociedades científicas, dos editores e dos revisores, mas também dos autores que têm que assumir um papel na defesa de publicações de reconhecida qualidade. A pressão sobre os académicos para publicar pode contribuir para diminuir as precauções que se deve ter para não publicar em revistas predatórias. O conceito de revista predatória é

o de revistas que publicam qualquer artigo por um custo associado e sem “*peer review*”. No entanto, estas revistas podem ser definidas como predatórias mesmo que tenham revisores, mas, a revisão por pares que essas revistas conduzem não está de acordo com os padrões que a maioria da comunidade científica reconhece e aceita. Por outro lado, se as revisões são genuínas, são “uma perda de tempo e de esforço valiosos” dos revisores, já que as revistas continuam predatórias. Milhares de revistas académicas não aspiram à qualidade, existindo principalmente para cobrar aos autores. Estas revistas predatórias exibem esquemas de *marketing* questionáveis, seguem procedimentos de revisão por pares negligentes ou inexistentes e não fornecem rigor científico ou transparência.

Este fenómeno, surgiu com o movimento de “*open-access*”, que embora nobre nas suas intenções, tem sido um hospedeiro involuntário para essas revistas parasitas, que podem imitar as legítimas, que também cobram aos autores. A revisão de artigos que é atribuída a especialistas é considerada uma posição de prestígio pessoal e também de enorme valor para aumentar o prestígio das revistas. Nós reconhecemos e agradecemos o enorme esforço, as horas de trabalho altruísta que os revisores concederam a esta revista.

Todo o corpo editorial da revista da SPEDM agradece aos autores e aos revisores o trabalho realizado durante este ano tão desafiante de 2020 e deseja um excelente 2021 repleto de êxitos profissionais e pessoais.



Artigo Original

## Novel Clusters of Type 2 Diabetes: A Tailored Therapeutic Approach



Vitoria Duarte <sup>a,\*</sup>, Catarina Ivo <sup>a</sup>, David Verissimo <sup>a</sup>, João Silva <sup>a</sup>, Luís Lopes <sup>a</sup>,  
Dolores Passos <sup>a</sup>, João Jácome de Castro <sup>a</sup>, Mafalda Marcelino <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armada, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-06-11

Accepted/Aceite: 2020-10-25

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

Cluster Analysis;

Diabetes Mellitus, Type 2/drug therapy.

#### Palavras-chave:

Análise de Cluster;

Diabetes Mellitus Tipo 2/tratamento farmacológico.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Type 2 diabetes is a heterogeneous disease for which etiological mechanisms are incompletely understood and subclassification may improve patient care. In this paper, we aimed to stratify a cohort of Portuguese patients with adult-onset diabetes followed at our Diabetic clinic into subgroups and assess the impact of the clusters on outcomes and therapy.

**Methods:** We performed a cluster analysis on 1280 patients followed at our Diabetic clinic. Clusters were based on three variables: presence of glutamic acid decarboxylase antibodies, age at diagnosis and body mass index. Clinical data was retrieved from patient records. Statistical analysis was performed using SPSS v.25.0.

**Results:** We identified four replicable clusters of adult-onset diabetes, with significantly different patient characteristics and risk of diabetic complications. Clusters 1 and 2 were characterized by early-onset disease, higher HbA1c and insulin treatment. More than half of patients were included in cluster 3, requiring combined therapy. Cluster 4 was characterized by late-onset disease, low HbA1c and monotherapy. Cluster 1 had the highest risk of retinopathy.

**Conclusion:** The recently proposed cluster analysis is easily replicable in real-world clinical practice and applicable to different populations, including other Portuguese settings. This new subclassification may contribute patient tailored therapy, therefore representing a first step towards precision medicine in type 2 diabetes.

### Novos Clusters da Diabetes Tipo 2: Uma Abordagem Terapêutica Personalizada

#### R E S U M O

**Introdução:** A diabetes tipo 2 é uma doença heterogênea, sendo o conhecimento da sua etiopatogenia ainda incompleto e a subclassificação pode beneficiar o cuidado aos doentes. Neste artigo, o objetivo foi estratificar uma coorte de doentes com diabetes em subgrupos e avaliar o impacto dos clusters nas complicações e terapêutica.

**Métodos:** Realizámos uma seriação de 1280 doentes seguidos no nosso Departamento de Endocrinologia. Os clusters foram baseados em três variáveis: presença de anticorpos GAD, idade ao diagnóstico e IMC. Os dados de cada doente foram obtidos dos processos clínicos. A análise estatística foi realizada no SPSS v.25.0.

**Resultados:** Identificámos quatro clusters replicáveis de diabetes no adulto, com características e risco de complicações significativamente diferentes. Os clusters 1 e 2 foram caracterizados por doença de início precoce, maior HbA1c e tratamento com insulina. A maioria dos doentes foi incluído no cluster 3, necessitando de terapia combinada. O cluster 4 foi caracterizado por doença de início tardio, baixa HbA1c e monoterapia. O cluster 1 teve o maior risco de retinopatia.

**Conclusão:** A análise de clusters proposta é facilmente replicável na prática clínica e aplicável a diferentes populações, incluindo outros contextos da população Portuguesa. Esta nova subclassificação irá permitir uma terapêutica mais personalizada para o doente, representando, portanto, um primeiro passo em direção à medicina de precisão na diabetes tipo 2.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.  
E-Mail: [vita\\_pires@hotmail.com](mailto:vita_pires@hotmail.com) (Vitoria Duarte)  
Rua Barão de Sabrosa, 320 1º esquerdo,  
1900-097 Lisboa, Portugal

## Introduction

Diabetes is traditionally classified into two main forms: type 1 and type 2. Type 1 diabetes, previously called “insulin-dependent diabetes” or “juvenile-onset diabetes,” accounts for 5%–10% of diabetes and is due to cellular-mediated autoimmune destruction of the pancreatic beta cells.<sup>1</sup> Type 2 diabetes, previously referred to as “non-insulin-dependent diabetes” or “adult-onset diabetes,” accounts for approximately 90%–95% of all diabetes. Beta cell autoimmune destruction does not occur, although its specific etiology remains unclear. Familial predisposition has been observed, but the underlying genetic abnormalities are poorly understood.<sup>2</sup> Type 2 diabetes is a heterogeneous disease with large variation in the relative contributions of insulin resistance and beta cell dysfunction between subgroups and individuals. New data emphasizes that type 2 diabetes is not a single disease entity but that subgroups exist.<sup>3</sup>

Causal mechanisms for type 2 diabetes are incompletely understood and subclassification may improve patient management. In an attempt to deconstruct the heterogeneity of the disease, recent studies have performed cluster analysis of individuals using serum biomarkers and clinical data. Ahlqvist and colleagues<sup>4</sup> proposed five new subgroups for patients with adult-onset diabetes: an autoimmune form, two severe forms (insulin-deficient and insulin-resistant diabetes) and two mild forms (obesity and age-related diabetes). Clusters were based on six clinical variables: presence of glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies, age at diagnosis, body mass index - BMI, HbA1c, homeostatic model assessment estimates of beta cell function (HOMA-B) and insulin resistance (HOMA-IR). The results revealed a higher prevalence of retinopathy in the insulin-deficient cluster and a higher risk for nephropathy in the insulin-resistant cluster.

Other efforts have tried to identify subtypes of type 2 diabetes. Udler and colleagues stratified individuals by clusters of genetic loci.<sup>5</sup> Out of the five, two clusters presented reduced beta cell function, with marked insulin deficiency, and three clusters displayed features of insulin resistance. The results revealed a higher prevalence of coronary artery disease and stroke in the insulin-deficient cluster. In contrast to serum biomarkers, germline genetic variants associated with type 2 diabetes remain constant regardless of disease stage or treatment. In summary, clustering of genetic variants associated with type 2 diabetes has identified five robust clusters with distinct trait associations, which likely represent different mechanistic pathways.

In this paper, we aimed to stratify a cohort of Portuguese patients with adult-onset diabetes followed at our Diabetic clinic into subgroups and assess the impact of the clusters on outcomes and therapy.

## Methods

We conducted a retrospective cross-sectional study and cluster analysis in 1280 patients followed at our Diabetic clinic at the Armed Forces Hospital, in Lisbon, in 2018. We included patients diagnosed with type 2 diabetes and a disease duration of at least 12 months. Diagnosis of diabetes was based on American Diabetes Association criteria. We excluded patients diagnosed with type 1 diabetes under 30 years, early onset of diabetes (<18 years) and diabetes of other causes (monogenic diabetes, diseases of the exocrine pancreas, gestational diabetes, secondary to endocrinopathies and drug-induced diabetes).

Clusters were based on three variables: presence of GAD an-

tibodies, age at diagnosis and BMI. We looked for BMI values at the time of diagnosis. Patients with type 1 features (young, lean, no family history and/or early insulin therapy) had antibody testing years after the initial diagnosis of type 2 diabetes.

Cluster 1 was characterized by presence of GAD antibodies and age at diagnosis over 30 years; Cluster 2 was defined by BMI < 27 kg/m<sup>2</sup> and age at diagnosis before 65 years; Cluster 3 was characterized by BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>; Cluster 4 was defined by age at diagnosis over 65 years.<sup>6-8</sup>

Data from patient records was collected, particularly focusing on diabetes-related complications, therapy, family history and metabolic control. We selected the most recent HbA1c value for each patient.

Microvascular complications were evaluated on yearly basis with urine albumin and serum creatinine samples to assess the presence of nephropathy. Retinopathy was diagnosed by an ophthalmologist with dilated fundus examination and retinal photography. All patients attended consultation for foot surveillance at least once a year where the presence of neuropathy was assessed with the 10 g monofilament by a foot care nurse.<sup>9,10</sup> Macrovascular complications were screened with an annual electrocardiogram and on individual basis, according with symptoms of angina or claudication, as routine stress tests in asymptomatic patients are not recommended.<sup>11</sup>

*Statistical analysis was performed using SPSS v.25.0. A p-value of less than 0.05 was regarded as statistically significant.* Pearson chi-square test for independence was used to study differences in diabetic complications between the clusters. ANOVA test was used to analyse the differences among group means (BMI, HbA1c, age).

The study was approved by the Health Ethics Committee at Armed Forces Hospital. Consent has been obtained from each patient after full explanation of the purpose and nature of the study.

## Results

In the analysis of our population, 71% of patients were males, with a median age of 69.7 years. The mean duration of disease was 13.7 years. A total of 75% of patients were overweight (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) or obese (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>).

In the analysis of the 1280 patients, we identified four clusters of adult-onset diabetes, with significantly different patient characteristics and risk of diabetic complications. The male to female ratio was similar in all clusters (7:3). Cluster 1 consisted of 2% of all patients, cluster 2 of 22%, cluster 3 of 63% and cluster 4 the remaining 13% (Fig. 1).

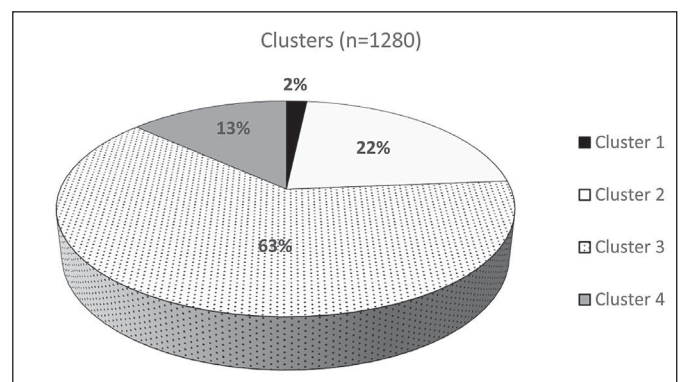


Figure 1. Patient distribution according to cluster classification (n=1280)

Table 1. Cluster characteristics in the Portuguese cohort

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	p-value
Number of patients (%)	22 (2%)	282 (22%)	805 (63%)	171 (13%)	---
Mean age at diagnosis (years)	45.8	51.9	54.3	71.9	$p < 0.0001$
Average duration of disease (years)	10.2	18.9	13	8.2	---
Mean BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.2	23.8	31.7	24.2	$p < 0.0001$
Mean HbA1c % (mmol/mol)	7.3% (56)	7.0% (53)	6.9% (52)	6.6% (49)	$p < 0.033$
Family history of diabetes (%)	38	65	60	34	$p < 0.0001$
Insulin treatment a (%)	73	30	26	14	$p < 0.0001$
Combination therapy b (%)	23	62	58	38	$p < 0.0001$
Male sex (%)	68	73	73	61	---

Cluster 1 (autoimmune); Cluster 2 (adult); Cluster 3 (obesity-related); Cluster 4 (age-related)

a Insulin treatment accounts for single and multiple daily injection regimens.

b Combination therapy is defined as more than one antihyperglycemic agent (nonspecified).

Clusters 1 to 4 patients had a mean age at diagnosis of 46, 52, 54 and 72 years, respectively (Table 1).

Cluster 3 patients displayed the highest mean BMI (31.7 kg/m<sup>2</sup>). The remaining clusters presented a mean BMI of 24.4 kg/m<sup>2</sup>.

Regarding metabolic control, cluster 1 had substantially higher mean HbA1c throughout follow-up (7.3%), while cluster 4 presented the lowest 49 (6.6%), with a  $p$ -value of 0.033.

Concerning therapeutics, insulin was prescribed to 73% of patients in cluster 1 versus <30% in other clusters ( $p < 0.001$ ). Most patients in clusters 2 (62%) and 3 (58%) required combination therapy, whereas monotherapy was the standard for cluster 4 ( $p < 0.001$ ).

Most patients in clusters 2 and 3 (>60%) had family history of diabetes (nonspecified) versus <40% in the other clusters ( $p < 0.001$ ).

Retinopathy was significantly more frequent in clusters 1 (18%) and 2 (16%) than in other clusters (<10%). Nephropathy was the most common diabetic-related complication in this cohort, with a prevalence of 21%, with no significant difference between clusters (Table 2). Moreover, the prevalence of hypertension was 32% in cluster 1, 78% in cluster 2, 86% in cluster 3 and 84% in cluster 4.

As regards to macrovascular complications, the most prevalent was coronary artery disease (9%-15%), with no statistically significant difference among clusters.

## Discussion

Clusters 1 and 2 were characterized by early-onset disease, higher HbA1c and low BMI. Furthermore, they presented the highest prevalence of retinopathy. Cluster 4 was characterized by late-onset disease, low HbA1c, low BMI, and monotherapy was the treatment of choice.

In the current analysis, the percentage of males is higher than reported in the Ahlqvist study (70% versus 60%). That can probably be explained by our setting – a military hospital.

C-peptide and insulin levels were lacking for most patients, thus we were unable to calculate HOMA index and therefore assess insulin resistance. From a practical point of view, the dosing of C-peptide is of clinical importance in measuring the reserve of beta-pancreatic cells in patients with type 1 diabetes, making differential diagnosis in case of type 1 versus type 2 and initiating the suitable treatment or when evaluating insulin resistance in obese patients.<sup>12</sup> In type 2 diabetes, high values of C-peptide are associated with a high risk of macrovascular complications.<sup>13</sup> Also, it is generally accepted that there is progressive  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. Therefore, C-peptide measurement can also be a marker for  $\beta$ -cell function in these patients.

Due to unavailability of C-peptide levels, our study included fewer clusters than those presented by Ahlqvist *et al.*<sup>4</sup> Ahlqvist

Table 2. Prevalence of diabetes-related complications in each cluster

Complications	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	p-value
Retinopathy (%)	18	16	10	5	$p < 0.001$
Nephropathy (%)	5	21	22	19	NS
Neuropathy (%)	5	3	5	2	NS
Cerebrovascular disease (%)	5	6	7	11	NS
Coronary artery disease (%)	9	14	14	15	NS
Periphery artery disease (%)	9	6	3	4	NS

NS – not significant

Table 3. Management of adult-onset diabetes by clusters

Complications	Clusters 1 & 2	Cluster 3	Cluster 4
Suggested therapeutic approach	Early insulin therapy if <b>GAD positive or low C-peptide</b>	Combination therapy: Met+aGLP1 or Met+iSGLT2 Lifestyle interventions	Monotherapy: Met or iDDP4
Active surveillance	Retinopathy screening Follow-up every 3 months	Follow-up every 6 months	Follow-up every 6 to 12 months

Met – metformin; aGLP1 - glucagon-like peptide 1 receptor agonists; iSGLT2 - sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; iDDP4 - inhibitors of dipeptidyl peptidase 4

proposed 5 clusters: autoimmune, insulin-deficient, insulin-resistant, obese-related and age-related.

Nevertheless, most our findings are in line to those published by Ahlqvist.

Patients in the autoimmune cluster (=cluster 1) were also younger with poorer metabolic control, while those in the age-related cluster (=cluster 4) had lower HbA1c. Retinopathy was more frequent in clusters 1 and 2 corresponding to the insulin-deficient cluster proposed by Ahlqvist. Cluster 3 may represent patients in the insulin-resistant and obese-related clusters proposed by Ahlqvist.

Contrarily, we did not find nephropathy to be more prevalent in any cluster. In the Ahlqvist analysis, patients in the insulin-resistant cluster had the highest risk of developing nephropathy. The fact that insulin resistance was not determined in the current study may have contributed to the different outcome.

A significant difference between the studies concerns the timing of HbA1c measurement. Whereas we selected the most recent HbA1c for each patient (with therapy), the previous study used HbA1c at diagnosis. Regardless, the severity of HbA1c was similar in both studies, with poorer metabolic control in the autoimmune and insulin-deficient clusters (=clusters 1 and 2). The mean HbA1c for cluster 1 was 7.3%, whereas in the autoimmune cluster was 9%. For cluster 4, the mean HbA1c was 6.6%, whereas in age-related cluster was 6.7%.

While cluster 1 overlapped with type 1 diabetes, cluster 2 may represent a new form of diabetes, neither related to age nor obesity. These are young, lean individuals who may benefit from early intensified treatment with insulin to prevent diabetic complications. In particular, screening for diabetic retinopathy appears to be of paramount importance.

Most adults with diabetes have overweight or obesity, so those in cluster 3 seem to represent the standard patient in our clinical practice. There is strong evidence that obesity management is beneficial for the treatment of type 2 diabetes.<sup>14</sup> In the latest *ADA-EASD Consensus Report*, efforts targeting weight loss, including lifestyle, medical and surgical interventions, are recommended. When selecting a glucose-lowering medication, we should consider one that promote weight loss, such as GLP-1 agonists or SGLT2 inhibitors, in addition to metformin, as most patients will require combination therapy in order to have an adequate metabolic control.<sup>16</sup> Regarding cluster 4, age-related diabetes is characterized by lower HbA1c and the use of less insulin, suggesting a mild form of diabetes. The aim of the treatment is to protect the quality of life, prevent hypoglycemia and related complications.<sup>8</sup> Metformin is an attractive choice for elderly patients due to low cost, positive effects on cardiovascular disease and low risk of hypoglycemia. However, the most important restricting factor of metformin treatment is glomerular filtration rate and treatment should be stopped if < 30 mL/min. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) increases in those over 65 years, so we need to consider other op-

tions. DPP-4 inhibitors are an advantageous treatment choice for this population due to the single daily dose, lack of risk for hypoglycemia and neutral effect on weight.<sup>16,17</sup> Monotherapy appears to be sufficient in most of these individuals (Table 3).

Diabetic nephropathy is the most common cause of CKD in those with diabetes.<sup>18</sup> However, it is not the only cause of CKD in diabetic patients. Hypertension is highly prevalent among patients with diabetes, leading to further progression of kidney disease and increased incidence of cardiovascular disease in this population.

Screening for diabetic complications must be initiated at the time of diagnosis in patients with type 2 diabetes. Screening for retinopathy, nephropathy, peripheral neuropathy and foot care should be performed at least once a year.<sup>8</sup>

In asymptomatic patients, routine screening for coronary artery disease is not recommended. However, cardiovascular risk factors should be systematically assessed in all patients with diabetes. There are now several large randomized controlled trials reporting statistically significant reductions in cardiovascular events for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. For patients with type 2 diabetes who have cardiovascular disease, it is recommended to incorporate one of these agents, in addition to metformin.<sup>14</sup>

The strengths of this study include adequate sample size, clinical relevance and replication feasibility. Moreover, it supports most findings published by Ahlqvist *et al.*<sup>4</sup> Limitations of this study include its retrospective nature and lack of c-peptide levels to assess insulin resistance. Finally, family history was not studied extensively to exclude a potential MODY.

## Conclusion

In summary, this new subclassification is easily replicable in a real world clinical practice setting. We expect to find similar outcomes in other populations if our cluster criteria is employed, regarding patient characteristics, metabolic control and treatment options.

It will be exciting to explore whether individuals respond differently to medications based on the pathway predominantly disrupted or whether they have a variable rate of progression and diabetic complications. Furthermore, classification of patients by clusters of genetic loci may offer individualized treatment choices, therefore representing a first step towards precision medicine in type 2 diabetes.

## 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 fi-



nanciamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

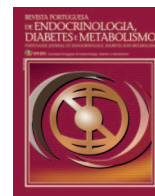
**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**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).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### References / Referências

1. Yoon JW, Jun HS. Autoimmune destruction of pancreatic beta cells. *Am J Ther* 2005; 12: 580-91.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42 (Suppl. 1): S13-S28.
3. Faerch K, Hulmán A, Solomon TP. Heterogeneity of pre-diabetes and type 2 diabetes: implications for prediction, prevention and treatment responsiveness. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12: 30-41. doi: 10.2174/1573399811666150416122903.
4. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6: 361-69. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
5. Udler M, Kim J, Grotthuss M, Bonàs-Guarch S, Cole J, Chiou J, et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. *PLOS Med*. 2018;15: e1002654. doi: 10.1371/journal.pmed.1002654
6. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005; 48: 2206-12.
7. Afzal S, Tybjærg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Change in Body Mass Index Associated with Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA*. 2016; 315: 1989-96. doi: 10.1001/jama.2016.4666.
8. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl. 1): S119-S125. doi: 10.2337/dc20-S012.
9. Aalaa M, Malazy O, Sanjari M, Peimani M, Mohajeri-Tehrani M. Nurses' role in diabetic foot prevention and care: a review. *J Diabetes Metab Disord*. 2012; 11: 24. doi: 10.1186/2251-6581-11-24.
10. Silva C, Pereira D, Almeida D, Venâncio M. Diabetic foot and assessment of the risk for ulceration. *Rev Enferm*. 2014; 4: 149-57.
11. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2006; 333: 475-80.
12. Novac C, Radulian G, Orzan A, Balgradean M. Short update on C-peptide and its clinical value. *Maedica*. 2019;14:53-8. doi: 10.26574/maedica.2019.14.1.53.
13. Sari R, Balci MK. Relationship between C peptide and chronic complications in type-2 diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc*. 2005; 97:1113-8.
14. Bramante C, Lee C, Gudzone K. Treatment of obesity in patients with diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017; 30:237-43. doi: 10.2337/ds17-0030.
15. Davies M, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669-701. doi: 10.2337/dci18-0033.
16. Yakaryılmaz F, Öztürk Z. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes*. 2017;8: 278-85. doi: 10.4239/wjd.v8.i6.278.
17. Duarte R, Melo M, Nunes J. SPD National Guidelines for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *Rev Port Diabetes*. 2013;8: 30-41.
18. Buren P, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Disease*. 2011;18: 28-41. doi: 10.1053/j.ackd.2010.10.003.



Artigo Original

## Internamentos por Hipoglicemia: Um Custo a Considerar no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 em Portugal



Sílvia Alão <sup>a,\*</sup>, Lèlita Santos <sup>b,c</sup>, Francisco Araújo <sup>d</sup>, Jorge Dores <sup>e</sup>, João Ferreira <sup>a</sup>, João Romano <sup>a</sup>, Pedro Laires <sup>a</sup>, João Conceição <sup>f</sup>

<sup>a</sup>MSD Portugal, Paço de Arcos, Portugal.

<sup>b</sup>Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

<sup>c</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>d</sup>Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal.

<sup>e</sup>Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal.

<sup>f</sup>MSD International GmbH (Singapore Branch), Medical Affairs, Singapore.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-07-10

Accepted/Aceite: 2020-09-27

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/economia;  
Hipoglicemia/economia;  
Hipoglicemiantes/economia;  
Hospitalização/economia.

### Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2/economics;  
Hospitalization/economics;  
Hypoglycemic Agents/economics;  
Hypoglycemia/economics.

### R E S U M O

**Introdução:** Episódios de hipoglicemia são consensualmente considerados como o evento adverso mais frequente e dispendioso relacionado com o tratamento da diabetes *mellitus* porém, o real impacto económico é ainda pouco estimado. No sentido de avaliar o impacto económico destes eventos, desde a urgência até à alta hospitalar, foram combinados dados de dois estudos de microcusteio conduzidos em Portugal (HIPOS-ER e HIPOS-WARD).

**Métodos:** A homogeneidade da população (diabetes *mellitus* 2, >40 anos) foi ajustada através de uma regressão linear e o ano de valoração (2018) pela inflação. Foram considerados os custos diretos decorrentes do transporte à urgência, tempo despendido pelos profissionais de saúde, ocupação de cama, análises laboratoriais, exames e medicação utilizados na urgência e no internamento. Custos indiretos foram avaliados de maneira exploratória.

**Resultados:** O custo direto total médio de um episódio de hipoglicemia foi estimado em 2323,73€, sendo 87% atribuído ao internamento hospitalar. Exames e a ocupação de cama são os custos com maior expressão na urgência (36,3%) e no internamento hospitalar (38,4%), respetivamente. Relativamente aos subgrupos de tratamento, doentes tratados com insulina apresentam um maior custo direto total médio (2673,02€).

**Discussão:** Os resultados obtidos confirmam o expectável elevado custo dos eventos de hipoglicemia. Espera-se que estes dados contribuam para um melhor planeamento de políticas públicas (em termos clínicos, humanísticos e económicos) com vista à prevenção de episódios de hipoglicemia – bem como de picos hiperglicémicos – decorrentes do tratamento de diabetes *mellitus* 2.

## Hospitalization Due to Hypoglycemia: A Cost to be Considered in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 in Portugal

### A B S T R A C T

**Introduction:** Hypoglycemic episodes are consensually acknowledged as the most frequent and costly adverse event related to the treatment of diabetes mellitus but the real economic valuation is scarce. We combined the data from two micro-costing studies conducted in Portugal (HIPOS-ER and HIPOS-WARD) to assess the economic impact of hypoglycemic episodes, from the emergency room assistance to hospital discharge.

**Methods:** The homogeneity of the population (type 2 diabetes mellitus 2, > 40 years) was adjusted through a linear regression model, while the year of valuation (2018) was adjusted by inflation. We

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [silvia.alao@merck.com](mailto:silvia.alao@merck.com) (Sílvia Alão)

R. Qta da Fonte 19, 2770-192 Paço de Arcos, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200046>

1646-3439/© 2020 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/>).

considered the direct costs resulting from the transportation to the emergency room, time spent by healthcare professionals, bed occupancy, and laboratory assessments, exams and medications used during emergency care and hospitalization. Indirect costs were assessed in an exploratory manner.

**Results:** The mean total direct cost of a hypoglycemic episode was estimated at 2323.73€, of which 87% was attributed to hospitalization costs. Exams and bed occupancy were the most significant costs in emergency room (36.3%) and hospitalization (38.4%), respectively. Regarding treatment subgroups, patients treated with insulin had the highest mean total direct cost (2673.02€).

**Discussion:** The results obtained confirm the high cost associated with hypoglycemic events. This finding may contribute to a better planning of public policies aiming at preventing hypoglycemic episodes – in addition to hyperglycemic spikes – resulting from the treatment of diabetes mellitus 2, from a clinical, humanistic and economic perspective.

## Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica caracterizada pela elevação glicémica devido à deficiente produção e/ou ação da insulina endógena. Esta patologia tem um elevado impacto na morbidade e mortalidade a nível global. De acordo com o relatório da Federação Internacional de Diabetes (IDF) de 2019, estima-se que existam 463 milhões de pessoas com DM no mundo, das quais 90% apresentam DM tipo 2 (DM2). Em Portugal, a prevalência estimada de DM é de 14,2% na população com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos.<sup>1</sup>

Apesar de existirem diversas terapêuticas disponíveis no mercado, o controlo correto dos níveis de glicemia ainda é um enorme desafio que culmina frequentemente em episódios de hipoglicemia.<sup>2,3</sup> A hipoglicemia (glicose no sangue  $\leq 70$  mg/dL) traz impactos negativos na saúde e qualidade de vida do doente de diversas magnitudes, desde episódios sintomáticos, em que o doente apresenta alguns sinais e sintomas que podem ser revertidos pelo próprio ou com assistência de terceiros, até episódios graves que podem evoluir rapidamente para convulsões e coma.<sup>4-6</sup> Estima-se que a incidência de hipoglicemia grave seja de 3-7 casos por 100 doentes/ano.<sup>7</sup> Esta incidência é distribuída de forma desequilibrada, uma vez que aproximadamente 5% dos doentes são responsáveis por mais de 50% dos eventos. Em casos graves, o tratamento com glucagon, dextrose ou glicose intravenosa deve ser imediato,<sup>1</sup> podendo exigir e/ou prolongar o internamento do doente e apresentar elevada morbidade e mortalidade.<sup>5,6,8-11</sup> Em alguns países, a hipoglicemia é considerada a principal causa de internamentos não-cirúrgicos decorrentes do tratamento da DM.<sup>4,5,12-15</sup> Porém, devido a variações metodológicas entre estudos, o tipo de hipoglicemia estudado, as limitações de recolha de dados e o tipo e período de seguimento, o impacto real dos episódios de hipoglicemia grave ainda é desconhecido, dificultando a gestão e o planeamento dos recursos em saúde.

Para compreender melhor o impacto clínico e económico dos episódios de hipoglicemia grave, associados ao tratamento da DM, foram conduzidos uma série de estudos observacionais transversais multicêntricos em Portugal (Programa HIPOS, *Hypoglycemia In Portugal Observational Study*). Esta série foi conduzida em três contextos de cuidados médicos, nomeadamente, em ambulatório (HIPOS-PHARMA),<sup>16</sup> na urgência (HIPOS-ER),<sup>17,18</sup> e em internamento hospitalar (HIPOS-WARD).<sup>19</sup> Não obstante o objetivo primário epidemiológico destes estudos, foi realizada uma análise económica secundária a partir da metodologia de *microcusteio*. Nesta análise, foi atribuído o respetivo custo unitário a cada recurso utilizado em cada tipo de cuidados médicos, para os episódios de hipoglicemia grave, com base nos registos disponíveis. Resumidamente, os estudos confirmaram o elevado impacto económico associado à ocorrência de episódios hipoglicémicos devido à terapêutica nos três setores estudados. Destacamos ainda a elevada taxa de hospitalizações após ida à urgência (44,1%).<sup>17</sup>

Neste estudo, apresentamos os resultados da análise económica combinada dos estudos HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD,<sup>19</sup> com o objetivo de mostrar o impacto económico total expectável durante o controlo de episódios de hipoglicemia grave que requerem internamento, considerando o circuito desde a ida à urgência até alta após internamento hospitalar.

## Material e Métodos

Para estimar o impacto económico total de um episódio hipoglicémico grave, combinámos os resultados dos estudos HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD,<sup>19</sup> considerando cada cenário específico de cuidados de saúde e excluindo recursos em sobreposição. Primeiramente, garantimos a robustez da análise combinada através da uniformização da população. Originalmente, no estudo HIPOS-ER<sup>18</sup>, foram incluídos 238 doentes com DM2, de ambos os géneros e com idade superior a 40 anos, admitidos na urgência devido a um evento de hipoglicemia associado ao tratamento com 1) insulina com ou sem agentes não secretagogos; 2) agentes secretagogos de insulina com ou sem agentes não-secretagogos; 3) agentes anti-hiperglicémiantes (AAH) não-secretagogos (incluindo metformina, acarbose, glitazona, inibidores da DPP4, agonistas dos recetores do GLP1 e inibidores do SGLT2); e 4) terapêutica combinada com insulina e agentes secretagogos com ou sem agentes não secretagogos. Deste estudo, considerámos apenas os dados de 105 doentes que evoluíram para internamento, excluindo aqueles casos com resolução imediata após atendimento na urgência. No estudo HIPOS-WARD,<sup>19</sup> os mesmos grupos de tratamentos foram considerados porém, não se restringiu o tipo de DM mas sim o tipo de evento, limitando-se aos eventos hipoglicémicos registados durante ou desencadeados no internamento. O objetivo primário dos dois estudos foi avaliar a prevalência de episódios hipoglicémicos em doentes diabéticos e caracterizar esta população. Adicionalmente, o estudo pretendeu também caracterizar o evento hipoglicémico quanto à sua causa principal, a ocorrência nos 12 meses anteriores ao internamento e a duração média do atendimento na urgência e do internamento. Como objetivo secundário, avaliou-se o impacto económico pela metodologia de *microcusteio*, que consistiu na valorização dos recursos utilizados durante o período observacional de cada estudo atribuindo os respetivos custos unitários provenientes das bases de dados nacionais oficiais. Os custos diretos referem-se aos custos com medicação, análises laboratoriais, exames complementares e tempo de assistência pelos profissionais de saúde. O custo indireto foi calculado com base no método do capital humano, tendo por base o salário médio oficial, as contribuições de segurança social e o imposto de renda em Portugal para o período desde o atendimento na urgência até ao término do internamento.

Com o objetivo de estimar o custo de um evento hipoglicémico grave, que conduz ao internamento, a presente análise propõe a conjugação dos custos observados em cada um dos estudos porém, restritos aos eventos hipoglicémicos associados a doentes

com DM2 e que conduziram a internamento hospitalar.

Para o presente estudo, de forma a homogeneizar as populações, a partir do HIPOS-WARD, considerámos apenas os custos relativos a 152 doentes com diagnóstico de DM2, sendo este o único tipo de DM incluído no estudo HIPOS-ER.<sup>18</sup> Do estudo HIPOS-ER,<sup>18</sup> utilizámos exclusivamente os custos diretos suportados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) com transporte até à urgência hospitalar e a utilização de recursos durante o atendimento na urgência, excluindo do total de custos diretos os dados sobre o período de hospitalização subsequente. No estudo HIPOS-WARD,<sup>19</sup> considerámos apenas os custos de internamento atribuídos ao evento hipoglicémico, sendo excluídos os custos associados à entrada na urgência dos doentes ainda não hospitalizados. Sendo o SNS a perspetiva desta análise, os custos indiretos como absentismo são apresentados de maneira exploratória, separadamente do total. A metodologia usada para as estimativas dos custos encontra-se detalhada em publicações prévias.<sup>18,19</sup>

A homogeneidade populacional e da caracterização do evento hipoglicémico dos dois estudos foi validada através do teste estatístico *T-Student* para variáveis quantitativas e do teste qui-quadrado para variáveis qualitativas. Dada a variabilidade na distribuição de doentes pelos subgrupos terapêuticos (valor-*p*: 0,04374), aplicámos um modelo de regressão linear múltipla no qual considerou-se cada componente de custo como variável dependente. Como variáveis independentes, considerou o estudo originário dos dados (HIPOS-ER ou HIPOS-WARD) e uma variável *dummy* baseada no grupo secretagogo por ser o grupo com maior tamanho de amostra. Estimámos os custos médios ajustados através do método dos mínimos quadrados, considerando a diferença entre custos médios como parâmetro de regressão ajustado e a soma dos custos médios ajustados dos estudos como o custo médio total. Detalhes dos modelos de regressões gerado e método de cálculo encontram-se como material suplementar Os custos com transportes e ocupação de cama no internamento não foram ajustados pois, não havia correspondência de custos entre os dois estudos; o primeiro custo foi recolhido apenas no âmbito do HIPOS-ER<sup>18</sup> e o segundo do HIPOS-WARD.<sup>19</sup> Adicionalmente, como subanálise exploratória, apresentámos também o custo médio por subgrupo terapêutico calculado através da soma do custo médio em ambulatório (HIPOS-ER) e no setor hospitalar (HIPOS-WARD) para um doente de um mesmo grupo terapêutico. Esta subanálise é uma extrapolação descritiva, sem ajustamento ou homogeneização, para que seja reflexo da prática clínica habitual, uma vez que estes grupos são sabidamente diferentes devido ao viés de indicação do tratamento. Por fim, equiparámos também os custos médios ajustados do HIPOS-ER (2014)<sup>18</sup> aos do HIPOS-WARD (2018)<sup>19</sup> em função da variação da taxa inflação em Portugal para este período (i.e., 1,0251). Desta forma, todos os resultados são apresentados em Euros para o ano de 2018, alinhado ao ano de desenvolvimento da análise do último estudo (HIPOS-WARD).<sup>19</sup>

Utilizámos estatística descritiva, como média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para variáveis quantitativas e contagens absolutas (n) e percentagens para variáveis qualitativas. O modelo de regressão bem como toda análise estatística foram realizados através do programa SPSS® *Statistics* versão 19.

## Resultados

### Características da população e do episódio hipoglicémico

A subpopulação em análise demonstrou ser homogénea para características como a idade média (valor-*p*: 0,050), índice de massa corporal (valor-*p*: 0,153) e perfil de obesidade (valor-*p*:

0,053) (Tabela 1). Adicionalmente, a amostra foi homogénea para a percentagem de mulheres (valor-*p*: 0,241) e de doentes economicamente ativos (valor-*p*: 0,610).

**Tabela 1.** Características dos doentes selecionados e do evento hipoglicémico aquando na urgência (HIPOS-ER) e no internamento (HIPOS-WARD).

	HIPOS-ER (n=105)	HIPOS-WARD (n=152)	Valor- <i>p</i>
<b>Idade, anos</b>			
Média (DP)	77,95 (10,34)	75,30 (11,09)	0,050
Min-Max	47 - 97	35* - 98	
Acima de 65 anos (%)	95 (90,5)	129 (84,9)	0,187
<b>Mulheres, n (%)</b>	53 (50,5)	88 (57,9)	0,241
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Média (DP)	25,62 (4,41)	26,46 (4,61)	0,153
Min-Max	17 - 40	16 - 39	
<b>Obesidade (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>	12 (11,8)	31 (21,2)	0,053
<b>Empregado, n (%)</b>			
Regime parcial	1 (1,0)	3 (2,0)	
Regime total	3 (2,9)	1 (0,7)	
Não ativo profissionalmente**	100 (96,2)	147 (97,4)	
<b>Classe terapêutica em curso, n (%)</b>			
Insulina	38 (36,19)	64 (42,11)	0,012†
Agentes secretagogos de insulina	53 (50,48)	53 (34,87)	
AAH não-secretagogos	9 (8,57)	17 (11,18)	
Combinação de Insulina e secretagogo	5 (4,76)	18 (11,84)	
<b>Principal causa do evento hipoglicémico, n (%)</b>			
Défice de hidratos de carbono	59 (56,2)	81 (53,6)	<0,001‡
Secundária a outras doenças agudas	28 (26,7)	64 (42,4)	
Relacionado a AAH	14 (13,5)	80 (52,8)	
<b>Unidade de internamento, n (%)</b>			
Medicina interna	80 (76,2)	138 (90,8)	<0,001§
Endocrinologia	6 (5,7)	8 (5,3)	
Cuidados intensivos	6 (5,7)	1 (0,7)	
Outras	13 (12,4)	5 (3,3)	
<b>Tempo despendido na urgência, horas</b>			
Média (DP)	7,54 (4,19)	9,07 (6,24)	0,399
Min-Max	0,3 - 21,2	0,27 - 24,0	
<b>Tempo de internamento, dias</b>			
Média (DP)	8,78 (9,65)	9,36 (11,26)	0,3155
Min-Max	0,13 - 62,24	0,06 - 74,26	

IMC: índice de massa corpórea; DP: desvio padrão; Min: mínimo; Máx: máximo; AAH: agentes anti-hiperglicemiantes

\* Ao limitar à população DM2 do estudo HIPOS-Ward acima de 40 anos, verificou-se a presença de um único doente fora desse intervalo porém com idade muito próxima (35 anos), pelo que optou-se mantê-lo na base e evitar mais alterações frente aos dados originais do estudo.

\*\* Doentes não ativos profissionalmente inclui os desempregados, reformados, estudantes, etc.

† Valor-*p* de qui-quadrado estimado comparativamente entre o subgrupo em terapia secretagoga vs demais subgrupos agrupados.

‡ Valor-*p* de qui-quadrado estimado comparativamente entre grupo de doentes cuja causa principal do evento de hipoglicemia é déficit de hidratos de carbono vs demais causas.

§ Valor-*p* de qui-quadrado estimado comparativamente entre grupo de doentes internados em medicina interna vs demais unidades de internamento.

Comprovámos também a consistência na caracterização do evento hipoglicémico, para o qual foram observados tempos mé-

dios de internamento semelhantes entre as subpopulações dos dois estudos (8,78 dias no estudo HIPOS-ER e 9,36 dias no HIPOS-WARD, valor-*p*: 0,315). Nos dois estudos, a medicina interna foi a unidade de internamento mais solicitada e o défice de hidratos de carbono foi apontado como a principal causa pela maioria dos doentes de todos os subgrupos de tratamento (50% - 67%). Apesar das diferenças numéricas estatisticamente significativas para estas duas características (valor-*p* < 0,05), não foi atribuído um significado clínico relevante no contexto do presente estudo.

Relativamente aos subgrupos terapêuticos, o estudo HIPOS-ER apresentou mais casos de hospitalização em doentes tratados com agentes secretagogos, seguidos daqueles tratados com insulina, com AAH não-secretagogos e, por último, com combinação de agentes secretagogos e insulina (Tabela 1). No estudo HIPOS-WARD a distribuição diferiu ligeiramente, principalmente em relação aos dois primeiros subgrupos. Uma vez que não foram determinadas diferenças relevantes para as restantes variáveis de caracterização da população em análise, não foram realizados mais ajustes aos resultados reportados por estudo.<sup>18,19</sup>

### Utilização de recursos em saúde

Em geral, observámos alguma variabilidade na utilização de recursos em saúde entre estudos (Tabela 2). O meio de transporte para idas à urgência apenas foi recolhido no estudo HIPOS-ER, tendo a maioria dos doentes (90,3%) recorrido a ambulâncias de emergência (INEM) e percorrido, em média, 17,3 km até ao hospital. Praticamente todos os doentes realizaram pelo menos uma análise laboratorial (100% HIPOS-ER vs 99,30% HIPOS-WARD). Todavia, apenas 6,67% dos doentes observados na urgência necessitaram de medicação comparativamente a 92,80% dos doentes em internamento.

Todos os doentes admitidos na urgência realizaram exames complementares, em comparação com 80,9% dos doentes internados (Tabela 2). Em média, foram despendidas mais horas pelos profissionais de saúde (médicos e enfermeiros) durante o período de internamento comparativamente à urgência. Em média, quatro doentes economicamente ativos reportaram 8,12 horas de ausência ao trabalho no estudo HIPOS-ER, devido ao tempo de atendimento em urgência, enquanto dois doentes reportaram 19,5 dias de internamento no estudo HIPOS-WARD.

Em relação aos custos médios decorrentes destes recursos, ajustados por regressão linear para ambos os estudos e por inflação para os custos do estudo HIPOS-ER, verificámos que os exames complementares contribuíram maioritariamente para os custos totais na urgência, com 103,15€ em média, enquanto no in-

Tabela 2. Consumo de recursos em saúde decorrente do evento hipoglicémico aquando na urgência (ER) e no internamento (WARD).

	ER (n=105)	WARD (n=152)
<b>Transporte à urgência, n (%)</b>	96 (92,3)	-
Quilometragem (km)	17,3	-
<b>Administração de medicação, n (%)</b>	7 (6,67)	141 (92,8)
<b>Assistência médica, horas</b>		
Média (DP)	1,61 (1,66)	11,16 (24,95)
Mín-Máx	0,17 – 10,0	0,33 – 280,0
<b>Assistência de enfermagem, horas</b>		
Média (DP)	1,41 (1,16)	50,83 (72,72)
Mín-Máx	0,17 – 8,0	1,0 – 629,50
<b>Análises laboratoriais, n (%)</b>	105 (100,0)	151 (99,3)
<b>Outros exames complementares, n (%)</b>	105 (100,0)	123 (80,9)
<b>Ocupação de cama em internamento, n (%)</b>	-	152 (100,0)
<b>Absenteísmo, n (%)</b>	4 (3,8)	2 (1,30)
<b>Período de ausência no trabalho**</b>		
Média (DP)	8,12 (11,35)	5,0 (5,66)
Mín-Máx	0,5 – 25,0	1,0 – 9,0

DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo.

\* Média calculada com base no total de doentes que reportou absenteísmo.

† Período medido em horas no HIPOS-ER e em dias no HIPOS-WARD

ternamento este custo reduziu-se para 59,83€. O custo médio com profissionais de saúde aumentou consideravelmente no internamento, atingindo uma média de 240,96€ e 685,11€ para médicos e enfermeiros, respetivamente, relativamente ao período em urgência (42,58€ e 28,05€, na mesma ordem). A medicação e as análises laboratoriais contribuíram para o total, respetivamente, com um custo médio de 4,85€ e 70,65€ na urgência e 49,33€ e 216,90€ em internamento. Relativamente aos custos isentos da necessidade de ajustamento por regressão linear, obtivemos o custo médio de 34,72€ considerando o transporte para as idas à urgência e de 781,91€, com a ocupação de cama em regime de internamento.

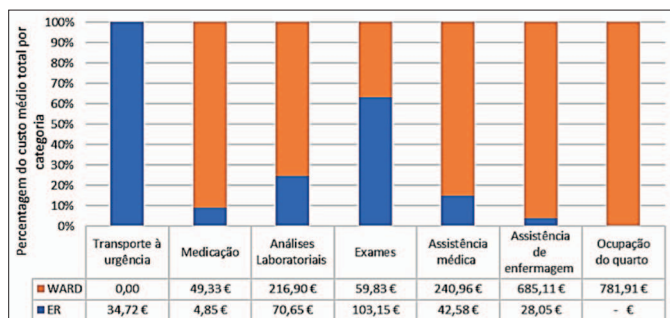
Na nossa análise, observámos um aumento em aproximadamente sete vezes dos custos diretos médios entre a admissão na urgência (301,45€) e o internamento (2022,28€) e igualmente para os custos indiretos com absentismo (de 4,89€ na urgência para 36,91€ em internamento). Com base nestes dados, estimámos que um caso de hipoglicemia grave com admissão na urgência e encaminhamento para o internamento totalize, em média, 2323,73€

Tabela 3. Variação dos custos médios do evento hipoglicémico por categoria de recurso, no período na urgência (HIPOS-ER) e em internamento (HIPOS WARD), de acordo com o ajustamento por regressão linear múltipla, Euros 2018\*.

Custos médios	Transporte à urgência	Medicação	Análises Laboratoriais	Outros exames complementares	Assistência médica	Assistência de enfermagem	Ocupação de cama	Custos diretos	Custos Indiretos
<b>HIPOS-ER</b>									
Não ajustado	34,72	4,66	67,23	100,73	34,79	16,26	-	258,39	1,71
Ajustado	34,72	4,85	70,65	103,15	42,58	28,05	-	301,45	4,89
<b>HIPOS-WARD</b>									
Não ajustado	-	49,45	219,21	61,45	246,22	693,06	781,91	2051,29	39,05
Ajustado	-	49,33	216,90	59,83	240,96	685,11	781,91	2022,28	36,91
<b>Custo médio total</b>									
Não ajustado	34,72	54,12	286,43	162,19	281,00	709,32	781,91	2309,68	40,76
Ajustado	34,72	54,18	287,55	162,97	283,55	713,16	781,91	2323,73	41,80
<b>Variação com ajustamento</b>	-	0,06	1,12	0,79	2,54	3,85	-	14,04	1,04

\* Custos médios advindos do HIPOS-ER, são ajustados ainda pela taxa de inflação de 2014 a 2018

em custos diretos e 41,80€ em custos indiretos com absentismo. A **Tabela 3** apresenta os custos médios por categoria de recurso proveniente de cada um dos dois estudos, ajustados ou não por regressão linear, em Euros 2018. A percentagem de custo médio total por setor de atendimento é apresentada na **Fig. 1**.



**Figura 1.** Composição percentual do custo médio total por categoria de recurso referente ao período na urgência (ER) e no internamento (WARD), Euros 2018.

### Custos por subgrupo terapêutico

Nesta análise exploratória, verificámos que os doentes tratados com insulina originaram o maior custo direto médio combinado (2673,02€) desde a entrada na urgência até alta hospitalar (**Tabela 4**). Na urgência, os exames complementares contribuíram maioritariamente para o custo médio total, independentemente do subgrupo, variando entre 84,20€ nos doentes tratados com agentes secretagogos e 122,18€ com insulina. No internamento, o custo com a ocupação da cama de internamento foi o que apresentou o maior peso para o custo médio total em todos os subgrupos (**Tabela 5**). Por outro lado, os transportes e a medicação, apresentaram menor impacto nos custos, independentemente do subgrupo terapêutico e, no caso da medicação, também independentemente do setor de atendimento. Por último, os custos indiretos aparecem apenas na urgência do subgrupo tratado com agentes secretagogos (2,22€) e insulina, tanto na urgência (1,64€) como no internamento (92,75€) (**Tabelas 4 e 5**).

**Tabela 4.** Custos médio total do evento hipoglicémico desde a urgência (HIPOS-ER) até alta da hospitalização (HIPOS WARD), por subgrupo de tratamento, Euros 2018\*.

	Insulina	Agentes secretagogos de insulina	AAH não-secretagogos	Combinação de Insulina e secretagogo
Transporte à urgência	33,34	35,10	23,82	60,84
Medicação	62,21	51,86	31,58	54,12
Assistência médica	288,22	186,43	594,51	240,32
Assistência de enfermagem	852,74	566,40	551,55	769,21
Análises laboratoriais	334,08	244,99	229,00	288,51
Outros exames complementares	194,55	132,52	165,31	173,70
Ocupação de cama	907,90	570,11	796,48	943,80
Custos diretos	2673,02	1787,41	2392,28	2530,52
Custos indiretos	94,39	2,22	-	-

AAH: agentes anti-hiperglicemiantes

\* Custo médio total considera o somatório dos custos médios por categoria de recurso advindos dos estudos HIPOS-WARD e HIPOS-ER, sendo o este último ajustado pela taxa de inflação de 2014 a 2018.

**Tabela 5.** Custos médios por subgrupo terapêutico por setor de atendimento: urgência (HIPOS-ER) e internamento (HIPOS-WARD), Euros 2018.

		Insulina	Agentes secretagogos de insulina	AAH não-secretagogos	Combinação de Insulina e secretagogo
HIPOS-ER	N	38	53	9	5
HIPOS-WARD	N	64	53	17	18
<b>Transporte à urgência</b>					
HIPOS-ER	Média (DP)	33,34 (27,04)	35,10 (27,50)	23,82 (20,23)	60,84 (46,97)
	Mín-Máx	0,0 – 94,75	0,0 – 94,75	0,0 – 74,80	0,0 – 94,75
HIPOS-WARD	Média (DP)	-	-	-	-
	Mín-Máx	-	-	-	-
<b>Medicação</b>					
HIPOS-ER	Média (DP)	5,43 (10,71)	4,30 (5,48)	3,35 (3,79)	5,09 (7,96)
	Mín-Máx	0,0 – 45,63	0,0 – 35,78	0,71 – 12,75	0,78 – 19,25
HIPOS-WARD	Média (DP)	56,78 (96,55)	47,57 (78,75)	28,23 (29,16)	49,03 (53,86)
	Mín-Máx	0,0 – 704,58	0,0 – 401,49	0,0 – 103,62	3,16 – 182,47
<b>Assistência médica</b>					
HIPOS-ER	Média (DP)	47,70 (47,94)	28,95 (26,15)	22,96 (14,68)	19,84 (13,32)
	Mín-Máx	9,02-216,41	3,61 – 133,45	3,61 – 43,28	10,83 – 43,28
HIPOS-WARD	Média (DP)	240,52 (332,48)	157,48 (241,58)	571,55 (1414,12)	220,49 (171,23)
	Mín-Máx	6,69 – 2253,96	20,87 – 1398,29	48,70 – 5.843,60	31,31 – 542,62

N: número de doentes; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; AAH: Agentes anti-hiperglicemiantes.

Tabela 5. Custos médios por subgrupo terapêutico por setor de atendimento: urgência (HIPOS-ER) e internamento (HIPOS-WARD), Euros 2018. (Continuação)

		Insulina	Agentes secretagogos de insulina	AAH não-secretagogos	Combinação de insulina e secretagogo
<b>Assistência de enfermagem</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	19,46 (14,6)	14,86 (12,99)	13,56 (10,10)	11,57 (7,78)
	<b>Mín-Máx</b>	5,79 – 92,59	2,89 – 57,87	1,93 – 34,72	2,98 – 23,15
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	833,28 (1.268,43)	551,54 (585,02)	537,99 (952,02)	757,64 (756,21)
	<b>Mín-Máx</b>	22,70 – 8403,83	13,35 – 2316,23	41,39 – 3844,80	93,45 – 3424,28
<b>Análises laboratoriais</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	71,85 (42,0)	68,53 (42,44)	39,32 (12,52)	68,53 (40,62)
	<b>Mín-Máx</b>	16,4 – 216,77	18,93 – 198,17	18,45 – 52,40	30,21 – 129,77
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	262,23 (303,94)	176,46 (169,95)	189,68 (153,25)	219,98 (152,29)
	<b>Mín-Máx</b>	30,0 – 1720,43	14,0 – 899,77	0,0 – 513,40	0,0 – 578,32
<b>Outros exames complementares</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	122,18 (176,32)	84,20 (107,03)	97,91 (140,25)	117,99 (182, 62)
	<b>Mín-Máx</b>	7,18 – 967,47	0,0 – 414,15	13,84 – 465,28	13,71 – 441,56
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	72,37 (69,46)	48,31 (72,84)	67,40 (76,75)	55,71 (75,60)
	<b>Mín-Máx</b>	0,0 – 250,50	0,0 – 401,49	0,0 – 247,05	0,0 – 288,11
<b>Ocupação de cama</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	-	-	-	-
	<b>Mín-Máx</b>	-	-	-	-
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	907,90 (1005,84)	570,11 (527,30)	796,48 (729,61)	943,80 (1223,48)
	<b>Mín-Máx</b>	3,33 – 5708,56	62,30 – 1934,46	111,19 – 2994,73	110,02 – 5072,51
<b>Custos diretos</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	299,95 (237,98)	235,94 (135,94)	200,95 (152,02)	283,87 (245,75)
	<b>Mín-Máx</b>	85,89 – 1.456,31	79,09 – 592,94	89,30 – 585,69	67,68 – 688,33
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	2373,07 (2571,21)	1551,47 (1398,11)	2191,33 (2572,01)	2246,65 (1817,70)
	<b>Mín-Máx</b>	194,76 – 16762,87	216,43 – 6053,24	342,71 – 10565,81	382,13 – 7468,67
<b>Custos indiretos</b>					
HIPOS-ER	<b>Média (DP)</b>	1,64 (9,66)	2,22 (13,07)	-	-
	<b>Mín-Máx</b>	0,0 – 59,54	0,0 – 92,26	-	-
HIPOS-WARD	<b>Média (DP)</b>	92,75 (571,08)	-	-	-
	<b>Mín-Máx</b>	0,0 – 4286,92	-	-	-

N: número de doentes; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; AAH: Agentes anti-hiperglicemiantes.

## Discussão

Não obstante a atenção generalizada da comunidade médica sobre o impacto clínico destes eventos no tratamento da DM, existe pouca evidência disponível quanto ao impacto económico no sistema de saúde e na sociedade. Os estudos de mundo real HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD<sup>19</sup> permitiram caracterizar a utilização de recursos em saúde e custos associados aos episódios de hipoglicemia grave, desde a entrada na urgência, internamento até alta hospitalar, em Portugal.

A robustez da análise foi confirmada pela inexistência de diferenças significativas nas características das duas populações em estudo. Além disso, verificámos a aproximação dos resultados de custos médios ajustados e não ajustados por regressão linear, observados pela variação de apenas 15,08€ no custo total e inferior a 4,00€ em todas as restantes categorias. O tratamento padrão de uma hipoglicemia grave baseia-se no restabelecimento dos níveis glicémicos através da administração de glicose por via intravenosa ou glucagon por via intra-muscular. Como tal, não é expectável que a medicação tenha um impacto relevante nos custos médios totais, ao contrário dos exames, análises laboratoriais e assistência pelos profissionais de saúde. Por outro lado, as diferenças encontradas na utilização de recursos são justificadas pelas diferenças inerentes ao contexto e tipo de atendimento (urgência versus internamento) bem como duração dos cuidados prestados. Por último,

a duração da assistência prestada pelos profissionais de saúde e os custos associados mostraram-se enquadrados na respetiva duração do atendimento em cada sector.

Relativamente aos custos, confirmámos o substancial impacto económico de um episódio de hipoglicemia grave, cujo custo direto total médio foi de 2323,73€ para o sistema de saúde. O subgrupo terapêutico de doentes tratados com insulina apresenta o custo médio por doente mais elevado: 2673,02€ em custos diretos e 94,39 € com custos indiretos. No nosso estudo, o custo direto total médio por evento hipoglicémico grave supera em 64,1% o custo médio estimado pela IDF em 2019 (1800,2 USD, equivalente a 1628,87€).<sup>1</sup> Este valor aproxima-se do custo (2377,77€) e duração média (10,88 dias) associados ao internamento por diabetes de severidade grau 3 (*major*) suportado pelo SNS em Portugal, conforme as definições de Grupo Diagnóstico Homogéneo (GDH 420), demonstrando o impacto adicional desta complicação.<sup>20</sup> No que se refere à análise de subgrupo, considerou-se preferível não artificializar as estimativas de custo com um processo de homogeneização e assim, com uma abordagem naturalista, preservar as variações de custos decorrentes das diferentes características intrínsecas de cada subgrupo. Tal como se nota nos resultados, doentes insulinizados apresentam maiores custos, que pode estar associado possivelmente a idade e severidade destes doentes, que são sabidamente superiores comparativamente a um doente com terapêutica anti-hiperglicémica oral, por exemplo. Por outro lado,

sendo uma análise exploratória descritiva com dados combinados de doentes de diferentes estudos, não é possível fazer uma análise comparativa inferencial convencional dos resultados de custo apresentados.

Relativamente a literatura internacional, apenas três estudos, dois nos EUA e outro no Japão, foram encontrados utilizando o método de microcusteio para avaliar os custos associados aos episódios de hipoglicemia em doentes com DM2. Todos os estudos procederam à análise de custos diretos através de dados provenientes de seguradoras privadas, pelo que nenhum estudo incluiu custos indiretos. Para uma comparação mais aproximada, todos os valores foram ajustados para Euros 2018. Liu J e colaboradores avaliaram a utilização de recursos e gastos atribuídos às hospitalizações por hipoglicemia em doentes com DM2 tratados com insulina basal-bólus ou insulina basal, através da base de dados da Truven MarketScan.<sup>21</sup> O custo médio para insulina basal-bólus e insulina basal foi, respetivamente, de 5348,92€ e 6357,49€. Estes valores foram aproximadamente duas vezes superiores aos custos diretos médios (2323,73€) encontrados no nosso estudo, mesmo quando comparados com o subgrupo terapêutico com insulina apenas (2673,02€). Adicionalmente, 30% dos doentes foram encaminhados diretamente para o internamento, sem entrada na urgência, o que poderá subestimar ligeiramente os custos considerando o cenário analisado no nosso estudo. Porém, ressaltamos a existência de diferenças intrínsecas ao sistema de saúde americano e à estrutura económica do país, que também justificaria a variabilidade dos resultados. À semelhança do estudo anterior, Quillian e colaboradores analisaram os registos na base de dados da Medstat MarketScan e obtiveram um custo médio de 17 825,48€ por episódio.<sup>22</sup> Este valor mais elevado contempla o custo do evento hipoglicémico desde a ida à urgência até a alta hospitalar. Contudo, a população neste estudo era mais jovem (apenas 0,1% acima de 65 anos) e apenas 6,0% recebiam tratamento com insulina. Por último, no Japão, Ikeda e colaboradores determinaram um custo médio de 3176,35€ por hospitalização, cuja a causa principal do internamento foi hipoglicemia; contudo, não foram incluídos custos em urgência e transportes anteriores ao internamento nesta análise.<sup>23</sup>

De acordo com outros estudos disponíveis na literatura, observa-se uma enorme variabilidade nas metodologias usadas para determinação do impacto económico do evento hipoglicémico na diabetes. Em particular, verificámos que a definição de hipoglicemia grave não é concordante entre estudos e a sua análise é feita assumindo diferentes graus de gravidade para estes eventos. Além disso, a inclusão de populações distintas de doentes, como aqueles com DM1 e diabetes gestacional, inviabilizam a comparação direta dos dados. Outra dificuldade encontrada prende-se com a variação na organização dos sistemas de saúde nos diferentes países, o que altera a percentagem de custos imputados ao pagador. Hammer *et al* demonstraram que uma parte significativa de doentes com DM na Alemanha e em Espanha são tratados em domicílio.<sup>24</sup> Em Portugal, cerca de um terço dos doentes com DM2 e hipoglicemia grave são acompanhados por cuidadores, recebendo tratamento em domicílio. Porém, esta situação poderá não constituir um alívio ao sistema de saúde, pois estes eventos são frequentes em doentes com complicações e maior gravidade da doença, acarretando mais custos para o SNS e a sociedade.

Em 2019, a IDF estimou um total de 161,4 bilhões USD gastos com a diabetes na Europa, dos quais aproximadamente um terço corresponde a custos indiretos, principalmente por morte prematura (64% nos países desenvolvidos). Essencialmente são apontadas duas causas principais para este impacto económico<sup>1</sup>:

31,4% das mortes por DM ocorrem antes dos 60 anos (ou seja, em doentes na faixa etária economicamente ativa) 1; 2) doentes com hipoglicemia grave apresentam maior risco de morte, independentemente da estratégia terapêutica para controlo da glicemia (intensiva ou convencional).<sup>25</sup>

Como limitação geral do método de microcusteio aplicado, restrito ao período hospitalar, é expectável que o impacto económico do evento hipoglicémico tenha sido subestimado. Nos estudos HIPOS-ER<sup>18</sup> e HIPOS-WARD<sup>19</sup> não foram considerados os custos despendidos pelo doente (*out-of-pocket*) ou os custos posteriores à alta hospitalar, por exemplo, custos com a monitorização do doente ou complicações associadas ao evento hipoglicémico, tais como condições cardiovasculares e neurológicas. É possível que os custos indiretos estejam também subestimados, dado o período prolongado de hospitalização e o fato de os dados de absentismo resultarem do autorrelato dos doentes. Por conseguinte, estes resultados podem ter introduzido alguma imprecisão e subjetividade na análise, com impacto na estimativa de custos. Uma percentagem significativa (15%) dos doentes com DM2 no HIPOS-WARD<sup>19</sup> encontravam-se na faixa etária economicamente ativa (entre os 35-65 anos); porém, menos de 5% confirmaram exercer uma atividade profissional, com um índice de absentismo inferior (1%). Por sua vez, apesar do estudo HIPOS-ER<sup>18</sup> considerar como critério de inclusão apenas doentes com idade acima de 40 anos, mais de 90% da subpopulação de doentes hospitalizados apresentavam mais de 65 anos. Contudo, é expectável que, ao transpor estes resultados para a população portuguesa em geral, o impacto económico indireto deverá ser muito superior. Além disso, o absentismo dos cuidadores não foi recolhido no estudo HIPOS-ER<sup>18</sup> e limitou-se a um registo único no estudo HIPOS-WARD<sup>19</sup>; também a perda de produtividade por morte prematura não foi analisada nestes estudos. Assim, antecipamos um maior impacto dos custos indiretos considerando um cenário representativo da população portuguesa.

Apesar das limitações, os nossos resultados vão ao encontro das conclusões obtidas em outros estudos de análise económica, corroborando com a estimativa do elevado custo associado a eventos de hipoglicemia grave que levam a hospitalização. Neste sentido, estes resultados poderão contribuir para a tomada de decisão em processos de avaliação relacionadas a gestão da DM e planeamento de políticas públicas na prevenção dos episódios de hipoglicemia decorrentes do tratamento da DM. Por fim, nosso estudo amplia e promove a disseminação da informação na comunidade técnico-científica e médica de forma a instigar futuros estudos neste campo de atuação. Mais estudos seriam ainda necessários para melhor capturar os custos indiretos com absentismo do doente e do cuidador, e avaliar os custos a longo prazo decorrentes de complicações do evento hipoglicémico severo.

## Conclusão

Com este estudo demonstrámos o elevado impacto económico dos episódios hipoglicémicos que conduzem ao internamento de doentes com DM2 decorrente do tratamento. O custo associado a estes episódios pode ser até 64,1% superior ao custo estimado para um internamento atribuído à doença pela IDF.<sup>1</sup> Assim, corroboramos a importância de direcionar o tratamento da DM, por forma a evitar não só os picos hiperglicémicos, mas também os episódios hipoglicémicos, tanto do ponto de vista clínico como económico.



### Material Suplementar

Para o desenvolvimento dos modelos de regressão, considerou-se cada componente de custo isoladamente como variável dependente e como variável independente teve-se em conta o estudo de origem do dado (HIPOS-ER ou HIPOS-WARD) e uma variável *dummy* gerada a partir do grupo secretagogo, por ser o grupo com maior tamanho de amostra.

A correlação entre as variáveis independentes pode ser verificada pela tabulação cruzada apresentada na [Tabela S1](#).

Através do *software SPSS v.19*, e tendo em conta as variáveis supracitadas e a ponderação do Grupo secretagogo (41,2%), desenvolveu-se os modelos de regressão para cada componente de

custo pelo que se obtiveram modelos descritos na [Tabela S2](#). Cabe a ressalva que os custos com transportes e ocupação da cama não foram considerados para modelo de regressão posto que são exclusivos de apenas um dos estudos, HIPOS-ER e HIPOS-WARD respetivamente.

Finalmente, custo total ajustado tal para componente de custo, tal como apresentado na [Tabela 3](#), é estimado através do cálculo: custo total ajustado = (custo ajustado HIPOS-ER \* FI) + custo ajustado HIPOS-WARD

Onde: Custo ajustado HIPOS-ER =  $k + b * 0,412$

Custo ajustado HIPOS-WARD =  $k + a + b * 0,412$

FI = Fator de inflação (2018/2014) = 1,0251

[Tabela S1](#). Tabulação cruzada entre variáveis independentes “Estudo” e “Grupo secretagogo”.

Estudo	HIPOS-ER	N	Grupo secretagogo		Total
			Não	Sim	
			52	53	105
		% no estudo	49,5%	50,5%	100,0%
	HIPOS-WARD	N	99	53	152
		% no estudo	65,1%	34,9%	100,0%
Total		N	151	106	257
		% no estudo	58,8%	41,2%	100,0%

N: número de doentes.

[Tabela S2](#). Parâmetros dos modelos de regressão.

Variável dependente	Modelo	Coef. não padron.		p-value	Intervalo de confiança (95,0%) para Beta		Resumo do modelo	
		Beta	SE		Inferior	Superior	p-value (ANOVA)	R <sup>2</sup>
Medicação	Constante (k)	5,539	7,310	0,449	-8,857	19,936	<0,001	0,113
	Estudo (a)	44,599	8,019	0,000	28,808	60,391		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-1,962	8,007	0,807	-17,731	13,806		
Análises laboratoriais	Constante (k)	83,836	21,309	0,000	41,871	125,802	<0,001	0,155
	Estudo (a)	147,983	23,374	0,000	101,951	194,015		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-36,173	23,341	0,122	-82,139	9,793		
Outros exames complementares	Constante (k)	111,144	12,119	0,000	87,277	135,011	0,004	0,044
	Estudo (a)	-40,792	13,293	0,002	-66,972	-14,613		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-25,520	13,274	0,056	-51,662	0,622		
Assistência médica	Constante (k)	75,509	48,988	0,124	-20,964	171,983	<0,001	0,067
	Estudo (a)	199,425	53,735	0,000	93,603	305,247		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-82,364	53,657	0,126	-188,034	23,306		
Assistência de enfermagem	Constante (k)	78,763	88,568	0,375	-95,659	253,184	<0,001	0,168
	Estudo (a)	657,746	97,150	0,000	466,423	849,069		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-124,616	97,011	0,200	-315,664	66,431		
Custos diretos	Constante (k)	481,739	193,298	0,013	101,068	862,410	<0,001	0,236
	Estudo (a)	1728,220	212,028	0,000	1310,663	2145,777		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-455,037	211,723	0,033	-871,994	-38,080		
Custos indiretos	Constante (k)	18,646	33,521	0,579	-47,369	84,661	0,388	0,007
	Estudo (a)	32,134	36,770	0,383	-40,278	104,547		
	Grupo secretagogo ( <i>dummy</i> ) (b)	-33,633	36,717	0,361	-105,941	38,675		

SE: erro padrão (*standard error*); Coef.: coeficiente; Padron.: padronizado.

### Acknowledgements / Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a assistência no desenvolvimento da análise económica e escrita médica fornecida por

Victoria Genovez Soares, Market Access Associate II e análise estatística fornecida por Vera Vicente, Senior Statistician, ambas funcionárias da CTI Clinical Trials and Consulting Services.

Os autores também gostariam de agradecer os demais investigadores envolvidos nos estudos: Dr. Carlos Palos [Hospital de Loures]; Vanessa Pires, Ana Filipa Rebelo, Ana Costa, Andreia Costa, Anusca Paixão, Helena Santos Gonçalves, Joana Almeida Calvão, Mónica Dinis de Mesquita, Nélson Jorge, Paulo Subtil, Rita Carneiro Silva [Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro]; Mónica Reis, Denise da Cruz, Diana Falcão, Luísa Teixeira, Nuno Sousa, Zara Soares [Hospital de Vila Franca de Xira]; Carlos Marques, Ana Grilo, Filipa Lage, Isabel Ramoa, Patrícia Marujo, Pedro Fortes, Rosa Mendes, Vera Cesário, Vera Guerreiro [Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo]; Estevão Pape, Andreia Nunes, Conceição Escarigo, Rita Nortadas, Sara Ramalho [Hospital Garcia de Orta]; João Correia, Alexandre Fontoura, Hugo Almeida, Pedro Vieira, Rita Fernandes, Sónia Canadas [Unidade Local de Saúde da Guarda]; Dr. Celestino Neves, Paula Freitas, Cesar Esteves, Daniela Salazar, Jorge Pedro, Maria Joao Ferreira, Vanessa Guerreiro [Centro Hospitalar de São João]; Arcia Chipepo, Célia Machado, Alexei Bucur, Ana Gonçalves, Sofia Mateus, Steeve Rosado, Vanda Jorge, Vasco Evangelista, Yasmin Mamade [Hospital Beatriz Ângelo]; Edite Nascimento, Filipa Mendonça, Joana Lemos, Mafalda Miranda, Miguel Sequeira, Mónica Teixeira, Nuno Monteiro, Rui Marques [Centro Hospitalar Tondela Viseu]; Prof. Lélita Santos, Rogério Vicente Ferreira, Diana Oliveira, Diogo Conceição, José Mateus, Patrícia Mendes, Sara Sintra [Centro Hospitalar Universitário de Coimbra]; Diana Guerra, Alexandra Esteves, António Ferreira, Duarte Silva, Fernando Correia, Francisco Silva, Joana Couto, João Pedro Pais, José Costa Carvalho, Lúcia Brandão, Miguel Romano, Pedro Pinto, Raquel Afonso, Rosana Maia, Soraia Azevedo [Unidade de Saúde Local do Alto Minho]; Dr. Carlos Godinho, Ana Batista, Ana Isabel Rodrigues, Ana Rita Clara, Cristina Sousa, Luís Vicente, Mariana Figueiras, Micael Mendes, Sérgio Pina, Sofia Amálio, Teresa Salero [Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Faro]; Estela Ferrão, Marta Duarte, Nádia Fernandes, Nina Fernandes [Centro Hospitalar Universitário do Algarve - Portimão]; Isabel Paiva, Adriana Lages, Nélson Cunha [Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra]; Dra. Teresa Rodrigues, João Madeira Lopes, Cristiana Mendes, Dúlio Teixeira Passos, Filipe Bessa, Francisco Cunha, Frederico Trigueiros, Inês Machado Leite, Liliana Santos, Nina Salvado [Centro Hospitalar Lisboa Norte]; André Carvalho, Ana Amado, Arlindo Guimas [Centro Hospitalar Universitário do Porto]; Teresa Sequeira, Ana Vigário, Sara Raquel Martins, Tânia Ferreira [Centro Hospitalar Universitário do Porto]; João Sequeira Duarte, Ana Sofia Carvalho, Carlos Tavares Bello, Carlos Vasconcelos, Catarina Saraiva, Cátia Ferrinho, Dora Xete, Ricardo Capitão [Centro Hospitalar Lisboa Ocidental]; Ilídio Brandão, Ana Rita Marques, Carlos Capela, Isabel Eira, Luísa Pinto, Mariana Barbosa, Rita Magalhães, Rosana Magalhães, Sandra Correia [Hospital de Braga]. Por fim, os autores gostariam de agradecer a contribuição de todos os profissionais da urgência e internamento de todos os centros hospitalares supracitados.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Sílvia Alão é funcionária da MSD Portugal. Lélita Santos atuou como palestrante remunerada e/ou consultora da Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal e AstraZeneca Portugal. Francisco Araújo atuou como palestrante remunerado e/ou bolseiro de investigação da Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal, AstraZeneca Portugal, Medinfar Portugal. Jorge Dores atuou como palestrante remunerado e/ou consultor da Merck Sharp & Dohme,

Lda, Portugal, Abbott Diagnostics, Portugal, AstraZeneca Portugal, Boehringer-Ingelheim, Portugal, Lilly Produtos Farmacêuticos, Portugal, Novartis Farma, Novo-Nordisk Portugal e Sanofi, Portugal. João Ferreira é funcionário da MSD Portugal. João Romano é funcionário da MSD Portugal. Pedro Laires era funcionário da MSD Portugal quando o estudo foi realizado. João Conceição é funcionário da MSD International GmbH (filial de Singapura).

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

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** Sílvia Alão works for MSD Portugal. Lélita Santos worked as a paid speaker and / or consultant to the Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal and AstraZeneca Portugal. Francisco Araújo worked as a paid speaker and / or research fellow Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal, AstraZeneca Portugal, Medinfar Portugal. Jorge Dores worked as a paid speaker and / or consultant to the Merck Sharp & Dohme, Lda, Portugal, Abbott Diagnostics, Portugal, AstraZeneca Portugal, Boehringer-Ingelheim, Portugal, Lilly Produtos Farmacêuticos, Portugal, Novartis Farma, Novo-Nordisk Portugal and Sanofi, Portugal. João Ferreira works for MSD Portugal. João Romano works for MSD Portugal. Pedro Laires worked for MSD Portugal. João Conceição works for MSD International GmbH (filial de Singapura).

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

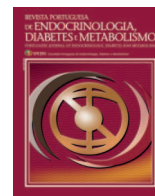
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### References / Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. London: IDF;2019.
2. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes Care. 2014; 37: S14-S80.
3. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;104:1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001.
4. Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, Son HS. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. Diabetes Metab J. 2012;36:280-4. doi: 10.4093/dmj.2012.36.4.280.
5. Mukherjee E, Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. Ther Adv Endocrinol Metab. 2011;2:81-93. doi: 10.1177/2042018811401644.
6. Bailey CJ and Day C. Hypoglycaemia:

- a limiting factor. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2010; 10: 2-4. doi: 10.1177/1474651409362458.
7. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27:178-192. doi: 10.1111/pedi.12698. PMID: 29869358.
  8. Brodovicz KG, Mehta V, Zhang Q, Zhao C, Davies MJ, Chen J, et al. Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:101-7. doi: 10.1185/03007995.2012.754744.
  9. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410-8. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
  10. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
  11. Scheen A. La vignette diagnostique de l'étudiant. Diagnostic et evaluation d'une hypoglycémie chez le patient diabétique. *Rev Méd Liège.* 2014; 69: 110-5.
  12. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency management of diabetes and hypoglycaemia. *Emerg Med J.* 2006;23:183-5. doi: 10.1136/emj.2005.026252.
  13. Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderon A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010;10:649-60. doi: 10.1586/erp.10.73. Erratum in: *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11:366.
  14. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107-16. doi: 10.1001/jama.289.9.1107.
  15. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Mingos K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1116-24. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1824.
  16. Torre C, Guerreiro JP, Romano S, Miranda A, Longo P, Alão S, et al. Real-world prevalence of mild to moderate hypoglycemic episodes in type 2 diabetes in Portugal: Results from the HIPOS-PHARMA study. *Prim Care Diabetes.* 2018;12:537-46. doi: 10.1016/j.pcd.2018.06.001.
  17. Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires PA, Carr RD, Brodovicz K, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia In Portugal Observational Study-Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:50-9. doi: 10.1111/dom.13030.
  18. Ferreira JP, Araújo F, Dores J, Santos J, Silva C, Radican L, et al. The cost of managing severe hypoglycemic episodes in Type 2 diabetic patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16:315-25. doi: 10.1586/14737167.2015.1084230.
  19. Laires PA, Araújo F, Santos L, Pape E, Reis M, et al. Hospitalization Costs Due to Hypoglycemia in Patients with Diabetes: A Microcosting Approach. *Diabetes Ther.* 2020;11:2237-55. doi: 10.1007/s13300-020-00868-0.
  20. Ministério da Saúde. Portaria nº 254/2018 de 7 de setembro. *Diário da República* 2018; 1.ª série — N.º 173.
  21. Liu J, Wang R, Ganz ML, Paprocki Y, Schneider D, Weatherall J. The burden of severe hypoglycemia in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:179-86. doi: 10.1080/03007995.2017.1391080.
  22. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care.* 2011;17:673-80.
  23. Ikeda Y, Kubo T, Oda E, Abe M, Tokita S. Retrospective analysis of medical costs and resource utilization for severe hypoglycemic events in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2019;10:857-65. doi: 10.1111/jdi.12959.
  24. Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 2009;12:281-90. doi: 10.3111/13696990903336597.
  25. Direção Geral da Saúde. Norma 052/2011. *Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto.* Lisboa: DGS; 2011.



Artigo Original

## Associação Entre Uricemia, Síndrome Metabólica e Insulinorresistência em Doentes Obesos: Ácido Úrico Como Novo Marcador Metabólico?



Mariana Barbosa <sup>a,\*</sup>, Inês Ferreira Barros <sup>a</sup>, Claudia Matta-Coelho <sup>b</sup>, Ana Margarida Monteiro <sup>a</sup>, Marta Alves <sup>a</sup>, Maria Lopes Pereira <sup>a</sup>, Vera Fernandes <sup>a</sup>, Selma B. Souto <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup>Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>c</sup>Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar e Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-07-14

Accepted/Aceite: 2020-10-11

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Ácido Úrico;  
Biomarcadores;  
Obesidade;  
Resistência à Insulina;  
Síndrome Metabólica.

Keywords:

Biomarkers;  
Insulin Resistance;  
Metabolic Syndrome;  
Obesity;  
Uric Acid.

### R E S U M O

**Introdução:** A hiperuricemia tem sido associada a fatores envolvidos na síndrome metabólica (SM). O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre ácido úrico (AU) e SM, número de componentes de SM e insulinorresistência (IR), numa população de adultos obesos.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de obesos integrados no projeto TOBe (Tratamento não cirúrgico da Obesidade) do Hospital de Braga. Excluíram-se doentes sob terapêutica hipouricemiante, sem doseamento de AU e/ou sem informação que permitisse definir SM. Análise estatística realizada com SPSSv22<sup>®</sup> (nível significância  $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Dos 239 doentes, 78,7% eram mulheres e 46,4% apresentavam SM. A média da idade foi  $45,08 \pm 12,58$  anos e a média dos níveis de AU  $4,84 \pm 1,28$  mg/dL. Os homens apresentaram níveis de AU mais elevados que mulheres ( $5,99 \pm 1,31$  vs  $4,52 \pm 1,08$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), tal como os doentes com SM (versus sem SM) ( $5,07 \pm 1,21$  vs  $4,64 \pm 1,31$  mg/dL,  $p = 0,009$ ). Doentes com mais componentes de SM apresentavam níveis mais elevados de AU (0:  $4,4 \pm 1,21$  vs 1:  $4,41 \pm 1,18$  vs 2:  $4,83 \pm 1,4$  vs 3:  $4,98 \pm 1,31$  vs  $\geq 4$ :  $5,22 \pm 1,05$  mg/dL,  $p = 0,024$ ). Nos doentes sem diabetes, níveis mais elevados de AU correlacionaram-se com HOMA-IR mais elevado ( $r = 0,194$ ,  $p = 0,01$ ). Na análise separada por sexo, os resultados mantiveram-se apenas nas mulheres.

**Discussão e Conclusão:** Em mulheres obesas, a presença de SM associou-se a níveis de AU mais elevados, que são tão mais altos quanto mais componentes da síndrome estiverem presentes. Ademais, quanto maior a IR em mulheres obesas sem diabetes, maior o nível de AU. Este surge, assim, como possível marcador de SM e IR, pelo menos no sexo feminino.

### Association Between Serum Uric Acid Level, Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Obese Patients: Can Uric Acid Be Considered a New Metabolic Marker?

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Hyperuricemia has been associated with several factors that contribute to metabolic syndrome (MS). Our aim was to determine the association between serum uric acid (UA) levels and MS, number of MS components and insulin resistance (IR) in obese patients.

**Methods:** Retrospective study of obese patients followed in specific appointments at Hospital de Braga (Non surgical Treatment of Obesity project). We excluded patients under UA lowering medi-

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [marianamb013@gmail.com](mailto:marianamb013@gmail.com) (Mariana Barbosa)

Hospital de Braga

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200049>

1646-3439/© 2020 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/>).

cation, without UA measurements and/or with no information about MS diagnosis. Statistical analysis was performed using SPSSv22® (significance defined as  $p < 0.05$ ).

**Results:** Of 239 patients, 78.7% were female and 46.4% had MS. The mean age was  $45.08 \pm 12.58$  years and mean serum UA level  $4.84 \pm 1.28$  mg/dL. Males presented higher UA levels compared with females ( $5.99 \pm 1.31$  vs  $4.52 \pm 1.08$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), as well as patients with MS (versus without MS) ( $5.07 \pm 1.21$  vs  $4.64 \pm 1.31$  mg/dL,  $p = 0.009$ ). Mean UA levels increased as the number of MS components increased (0:  $4.4 \pm 1.21$  vs 1:  $4.41 \pm 1.18$  vs 2:  $4.83 \pm 1.4$  vs 3:  $4.98 \pm 1.31$  vs  $\geq 4$ :  $5.22 \pm 1.05$  mg/dL,  $p = 0.024$ ). In non-diabetic patients, higher UA levels correlated with higher HOMA-IR ( $r = 0.194$ ,  $p = 0.01$ ). Analysing by sex, results remained significant only in females.

**Discussion and Conclusion:** In obese women, MS presence was associated with higher UA levels, which were significantly elevated as the number of MS components increased. Moreover, a positive correlation with HOMA-IR was found in non-diabetic obese women. This suggests UA as a possible new metabolic marker for MS and IR, at least in females.

## Introdução

A síndrome metabólica (SM) constitui uma condição clínica de origem metabólica que engloba uma constelação de fatores de risco cardiovascular: obesidade de predomínio abdominal, elevação da pressão arterial, dislipidemia aterogénica e elevação da glicemia plasmática.<sup>1</sup> A prevalência de SM está a aumentar em todo o mundo e a sua comprovada relação com doença cardiovascular e diabetes *mellitus* tipo 2 tornam-na um dos mais importantes problemas de saúde atuais a nível global.<sup>2</sup> Contudo, estudos sugerem que os fatores de risco atualmente definidos na SM não explicam todo o espectro de doença cardiovascular observado nestes doentes, e outros marcadores têm vindo a ser sugeridos para integrar também a definição de SM, como a hiperuricemia.<sup>3-6</sup>

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas nos humanos.<sup>7</sup> Era encarado como um produto metabólico inerte, mas recentemente tem sido apontado por estudos experimentais e clínicos como tendo papel relevante numa série de doenças crónicas, incluindo doença renal crónica, doença hepática não alcoólica, hipertensão arterial, diabetes e SM.<sup>8</sup>

A evidência sobre a associação entre ácido úrico e SM permanece controversa. Há estudos que demonstram que indivíduos com SM apresentam valores mais elevados de ácido úrico, bem como relatos de uma associação positiva entre os níveis de ácido úrico e a ocorrência de várias alterações metabólicas, sugerindo o doseamento deste elemento como componente adicional no diagnóstico da síndrome.<sup>6,9-12</sup> Por outro lado, outros trabalhos têm reportado ausência de associação entre níveis elevados de ácido úrico e presença ou desenvolvimento de SM.<sup>13-15</sup> Para além disso, a associação específica entre ácido úrico e insulinoresistência (IR) também tem sido alvo de estudo.<sup>16,17</sup>

Assim, o objetivo deste trabalho foi determinar a existência de associação entre os níveis séricos de ácido úrico e SM, número de componentes de SM presentes e IR, numa população de adultos obesos.

## Material e Métodos

### Desenho de estudo

Estudo retrospectivo que incluiu adultos obesos seguidos em Consulta de Endocrinologia no Hospital de Braga, integrados no projeto de Tratamento não cirúrgico da Obesidade – TObe. Excluímos doentes sob terapêutica hipouricemiante, doentes sem doseamento sérico de ácido úrico e aqueles sem informação clínica que permitisse estabelecer a presença de SM, perfazendo um total de 239 doentes. Recolhemos a informação a partir dos respetivos processos clínicos.

SM foi definida de acordo com os critérios *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP

III): presença de pelo menos 3 de 5 componentes para diagnóstico - obesidade abdominal, elevação dos triglicéridos, redução do colesterol-HDL, elevação da pressão arterial e alteração do metabolismo da glicose.<sup>1</sup> IR foi avaliada com recurso ao cálculo do índice de resistência à insulina *homeostasis model assessment-estimated insulin resistance* (HOMA-IR), a partir dos valores séricos de glicose em jejum e insulina.<sup>18</sup>

Recolhemos dados demográficos e clínicos: sexo, idade, diagnóstico de hipertensão arterial, dislipidemia e alteração do metabolismo da glicose (hiperglicemia intermédia ou diabetes), presença de SM e número de componentes de SM identificados. Tendo em conta o número reduzido de doentes com quatro e cinco componentes de SM na nossa população ( $n = 21$  e  $n = 22$ , respetivamente), optou-se por agrupar estes doentes. Também avaliamos os parâmetros antropométricos registados na primeira consulta (peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica), bem como os resultados analíticos até 2 meses após a primeira consulta (ácido úrico, glicose plasmática em jejum, insulina, triglicéridos e colesterol-HDL) com cálculo do HOMA-IR.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS® Statistics v.22, considerando significância estatística para  $p < 0,05$ . Na avaliação de variáveis contínuas e categóricas utilizámos testes paramétricos (teste-t para amostras independentes e *one-way* ANOVA) e não paramétricos (Mann-Whitney) de acordo com a respetiva distribuição. O teste qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas enquanto que a correlação de Spearman foi utilizada para variáveis contínuas que não cumpriam pré-requisitos para o respetivo teste paramétrico. Apresentamos os dados sob a forma de frequência absoluta e relativa, média±desvio-padrão e mediana (percentil 25 – percentil 75), de acordo com a respetiva distribuição das variáveis (avaliada por testes de normalidade e histograma).

## Resultados

A maioria da população era do sexo feminino (78,7%) e quase metade apresentava critérios de SM (46,4%). A média da idade foi de  $45,08 \pm 12,58$  anos, variando entre 18 e 78 anos. A média do índice de massa corporal (IMC) foi de  $39,99 \pm 5,24$  kg/m<sup>2</sup> (mínimo: 30,5 kg/m<sup>2</sup>, máximo: 58,5 kg/m<sup>2</sup>) e a média dos níveis de ácido úrico foi de  $4,84 \pm 1,28$  mg/dL (mínimo: 2,1 mg/dL, máximo: 9,4 mg/dL). A **Tabela 1** esquematiza os principais dados relativos à caracterização clínica, antropométrica e analítica dos doentes incluídos. No que diz respeito à comparação dos níveis de ácido úrico entre sexos, os homens apresentaram níveis significativamente mais elevados que as mulheres ( $5,99 \pm 1,31$  versus (vs)  $4,52 \pm 1,08$

Tabela 1. Caracterização clínica, antropométrica e analítica da população.

Parâmetro	Total
Sexo feminino (n=239)	188 (78,7)
Idade (anos) (n=239)	45,08±12,58
Peso (kg) (n=239)	103,71±15,84
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (n=239)	39,99±5,24
Ácido úrico (mg/dL) (n=239)	4,84±1,28
Síndrome metabólica (n=239)	111 (46,4)
Número de componentes de síndrome metabólica (n=239)	2 (1-3)
Perímetro abdominal (cm) (n=230)	122 (114-131)
Pressão arterial sistólica (mmHg) (n=228)	136,63±15,54
Pressão arterial diastólica (mmHg) (n=228)	81,62±11,46
Glicose plasmática em jejum (mg/dL) (n=239)	92 (86-102)
Triglicérides (mg/dL) (n=238)	111 (81-148,25)
Colesterol-HDL (mg/dL) (n=239)	50,15±12,02
Hipertensão arterial (n=238)	105 (44,1)
Dislipidemia (n=239)	97 (40,6)
Alteração do metabolismo da glicose (n=239)	57 (23,8)
HOMA- IR (n=233)	3,15 (2,06-4,98)

Resultados sob a forma de n (%), média±DP ou mediana (P25-P75)

mg/dL,  $p<0,001$ ). Por sua vez, não verificamos uma correlação estatisticamente significativa entre ácido úrico e idade ( $r=0,117$ ,  $p=0,07$ ).

Os níveis de ácido úrico foram significativamente mais elevados em doentes com SM vs doentes sem critérios para esta síndrome ( $5,07\pm 1,21$  vs  $4,64\pm 1,31$  mg/dL,  $p=0,009$ ). No entanto, quando procedemos à subanálise deste resultado por sexo não foram encontradas diferenças nos níveis de ácido úrico em homens com SM ( $n=27$ ) e sem SM ( $n=24$ ):  $5,7\pm 1,22$  vs  $6,33\pm 1,36$  mg/dL ( $p=0,088$ ), enquanto que mulheres com SM ( $n=84$ ) apresentaram valores de ácido úrico mais elevados que mulheres sem SM ( $n=104$ ):  $4,87\pm 1,15$  vs  $4,25\pm 0,94$  mg/dL,  $p<0,001$ . Verificamos também que na população total, doentes com mais componentes de SM apresentavam níveis mais elevados de ácido úrico, sendo esta diferença estatisticamente significativa: 0 componentes ( $n=3$ ):  $4,4\pm 1,21$  mg/dL; 1 componente ( $n=57$ ):  $4,41\pm 1,18$  mg/dL; 2 componentes ( $n=68$ ):  $4,83\pm 1,4$  mg/dL; 3 componentes ( $n=68$ ):  $4,98\pm 1,31$  mg/dL; 4 ou 5 componentes ( $n=43$ ):  $5,22\pm 1,05$  mg/dL ( $p=0,024$ ) (Fig. 1). Dividindo por sexos, nas mulheres esta associação também se verificou ( $p<0,001$ ) enquanto que nos homens não se encontraram diferenças ( $p=0,115$ ).

Quando avaliámos os componentes de SM isoladamente, foi possível verificar que doentes com diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) apresentavam níveis de ácido úrico mais elevados que doentes sem HTA:  $5,2\pm 1,39$  vs  $4,55\pm 1,12$  mg/dL,  $p<0,001$ . O mesmo ocorreu nos indivíduos com alteração do metabolismo da glicose (hiperglicemia intermédia ou diabetes) em comparação com doentes sem este diagnóstico:  $5,18\pm 1,02$  vs  $4,73\pm 1,34$  mg/dL ( $p=0,019$ ), bem como nos indivíduos com dislipidemia ( $5,08\pm 1,31$  vs  $4,67\pm 1,24$  mg/dL,  $p=0,017$ ). Mais especificamente, encontrámos uma correlação negativa entre níveis de ácido úrico e de colesterol-HDL ( $r=-0,201$ ,  $p=0,002$ ) e uma correlação positiva entre níveis de ácido úrico e de triglicérides ( $r=0,225$ ,  $p<0,001$ ). Por último, também se encontrou uma correlação positiva entre ácido úrico e perímetro abdominal ( $r=0,240$ ,  $p<0,001$ ).

Nos doentes sem diabetes ( $n=182$ ), constatámos uma cor-

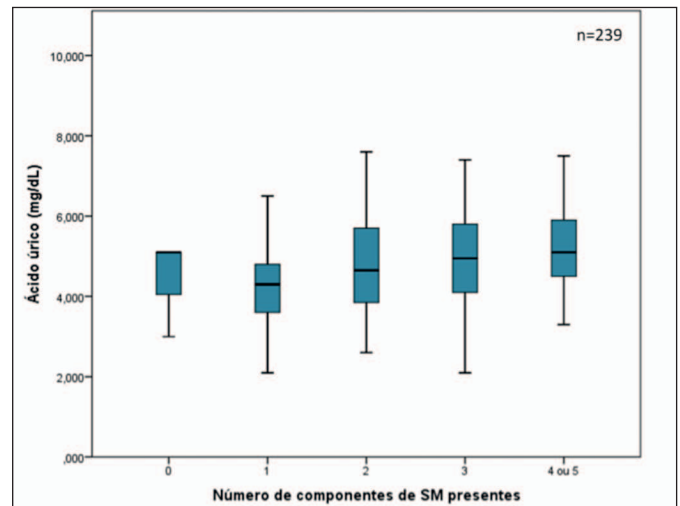


Figura 1. Níveis séricos de ácido úrico de acordo com o número de componentes de síndrome metabólica presentes.

relação positiva entre os níveis de ácido úrico e o HOMA-IR ( $r=0,194$ ,  $p=0,01$ ). Nas mulheres, níveis mais elevados de ácido úrico correlacionaram-se com maior IR (HOMA-IR mais elevado) ( $r=0,174$ ,  $p=0,037$ ).

## Discussão

Não existe uma definição universalmente aceite para hiperuricemia; foram sugeridos diferentes cut-offs mas o conhecimento sobre o papel fisiopatológico mais abrangente deste elemento levou vários autores a considerar o valor de ácido úrico sérico  $> 6$  mg/dL para definição clínica.<sup>19,20</sup> Para efeitos de análise e interpretação dos resultados, não considerámos nenhum limiar para o nível de ácido úrico, avaliando esta variável de forma contínua. Verificámos que o valor médio de ácido úrico nesta população de obesos se encontra dentro do intervalo dito normal, o que de acordo com a literatura,<sup>6,12</sup> poderá indicar que mesmo valores normais de ácido úrico poderão implicar já algum efeito metabólico adverso, mas mais estudos serão necessários para avaliar esta hipótese.

Está também descrito que os valores considerados normais em homens são superiores aos das mulheres em idade reprodutiva devido à estimulação da *clearance* renal de ácido úrico induzida por componentes estrogénicos, efeito atenuado no período pós-menopausa.<sup>21</sup> Com efeito, encontrámos também na nossa população diferença nos níveis médios de ácido úrico entre homens e mulheres (sendo a média da idade nas mulheres de  $45,14\pm 13,17$  anos), tal como noutros trabalhos.<sup>9</sup>

Na nossa população de adultos obesos, os doentes com diagnóstico de SM apresentaram níveis de ácido úrico significativamente mais elevados que doentes sem SM. Este resultado vai de encontro a relatos prévios que compararam adultos com SM com adultos saudáveis.<sup>6,12,22,23</sup> Os resultados encontrados quando realizámos subanálise por sexos também já foram descritos em trabalhos que mostraram que a concentração de ácido úrico está mais intimamente associada com SM e seus componentes em mulheres do que em homens.<sup>24,25</sup> De qualquer forma, na amostra em estudo a prevalência de indivíduos do sexo feminino foi significativamente superior, pelo que o número algo limitado de doentes do sexo masculino incluído pode ter condicionado estes resultados, o que deve ser tido em conta na interpretação dos mesmos.

Apesar de no nosso trabalho os níveis de ácido úrico serem mais elevados em indivíduos com SM e de termos encontrado na

literatura vários estudos que estão de acordo com os nossos resultados, também está descrita evidência noutro sentido. Por um lado, Zhang *et al* mostraram que o ácido úrico constituía um fator de risco independente para SM, sendo que concentrações mais altas aumentavam o risco de desenvolvimento de SM.<sup>26</sup> Babio *et al* descreveram a mesma associação numa população europeia de idade avançada.<sup>27</sup> Nejatnamini *et al* reportaram em 2015 que níveis mais elevados de ácido úrico, mesmo dentro de valores de referência normais, estavam associados a um maior risco para SM, sendo que para cada aumento de 1 mg/dL de ácido úrico, o risco de desenvolver SM aumentava cerca de 2 vezes.<sup>6</sup> Chen *et al* já tinham relatado em 2007 que indivíduos com hiperuricemia (definida neste trabalho como ácido úrico  $\geq 7$  mg/dL em homens e  $\geq 6$  mg/dL em mulheres) apresentavam aproximadamente 1,6 vezes mais risco de SM que aqueles sem hiperuricemia, em ambos os sexos.<sup>28</sup> Dados de uma amostra representativa de adultos dos EUA (NHANES III) indicaram que a prevalência de SM aumenta substancialmente com níveis crescentes de ácido úrico sérico, variando entre 18,9% (IC 95% 16,8-21) para valores de ácido úrico inferiores a 6 mg/dL até 70,7% (IC 95% 51,4-89,9) para valores iguais ou superiores a 10 mg/dL.<sup>29</sup> Khichar *et al* sugerem inclusivamente que o ácido úrico se pode tornar num marcador bioquímico de *screening* útil no diagnóstico precoce da SM, apesar de reforçarem a necessidade de mais estudos.<sup>11</sup> Nesta mesma linha, Jeong *et al* sugeriram na sua amostra *cut-offs* de ácido úrico para determinação da presença de SM por idade e sexo (6,05 mg/dL nos homens e 4,45 mg/dL nas mulheres), reforçando que mesmo valores considerados normais deverão ser tidos em atenção no contexto diagnóstico.<sup>12</sup> Por outro lado, foram também publicados trabalhos que argumentam contra o ácido úrico como marcador de SM: Wang *et al* estudaram uma população de mulheres chinesas e não encontraram evidência de que a elevação dos níveis de ácido úrico fosse um fator de risco causal para o desenvolvimento de SM ou seus componentes, não apoiando assim a terapêutica hipouricemiante como forma de prevenção de SM ou doenças cardiovasculares.<sup>14</sup> Por fim, Yu *et al* descreveram uma associação negativa entre a variação percentual do nível de ácido úrico e a incidência de SM em doentes saudáveis, mesmo após ajuste para o valor de ácido úrico basal, sugerindo que o aumento nos níveis de ácido úrico poderia atuar como mecanismo protetor.<sup>15</sup>

Apesar da associação ser controversa e de dois estudos longitudinais recentes mostrarem também resultados inconsistentes<sup>15,30</sup> no nosso trabalho indivíduos com um maior número de componentes da SM apresentaram níveis de ácido úrico mais elevados. Estes achados estão de acordo com outros trabalhos já publicados.<sup>6,9,17,23,31</sup> Adicionalmente, na análise separada por sexo, esta associação manteve-se apenas nos indivíduos do sexo feminino. Lin *et al* em 2006<sup>9</sup> e Khichar *et al* em 2016<sup>11</sup> relataram que os níveis séricos de ácido úrico eram mais elevados e aumentavam de forma linear à medida que o número de componentes de SM aumentava, sendo que o componente que apresentou a associação mais forte foi a hipertrigliceridemia no primeiro trabalho e a IR no segundo.

Encontrámos também na nossa população uma associação entre os níveis de ácido úrico e a presença dos diferentes componentes de SM isoladamente. Com efeito, esta relação está também descrita em algumas publicações individualmente para hipertensão arterial,<sup>32</sup> obesidade,<sup>33,34</sup> hiperglicemia,<sup>35</sup> hipertrigliceridemia e baixo colesterol-HDL.<sup>11,36</sup>

No que diz respeito à IR, na nossa amostra de mulheres não diabéticas, níveis mais elevados de ácido úrico correlacionaram-se com HOMA-IR mais elevado. De facto, a IR foi já sugerida

como fator contribuinte para o desenvolvimento de SM e o seu eventual papel na ligação entre SM, diabetes e hiperuricemia tem sido estudado.<sup>17</sup> Yoo *et al* encontraram uma correlação significativa entre os níveis de ácido úrico e o HOMA-IR,<sup>37</sup> bem como Avula *et al*, que mostraram na sua amostra que mesmo após ajuste para variáveis confundidoras, um valor de HOMA-IR  $> 3,4$  estava associado de forma independente com hiperuricemia (neste trabalho definida como ácido úrico sérico  $> 6,8$  mg/dL).<sup>16</sup> Por seu lado, Adnan *et al* reportaram que o valor médio de ácido úrico em doentes com IR era tendencialmente mais elevado que em doentes sem IR mas sem significância estatística.<sup>17</sup> Outro trabalho encontrou uma associação positiva entre os níveis de ácido úrico e a ocorrência de *acanthosis nigricans* mesmo após ajuste para o HOMA-IR, sugerindo o ácido úrico como fator de risco para *acanthosis nigricans* independente da IR e que poderá ser utilizado para selecionar indivíduos obesos em maior risco de apresentar alterações metabólicas graves.<sup>10</sup>

Relativamente ao mecanismo fisiopatológico subjacente à associação entre ácido úrico e SM, este permanece por esclarecer, sendo sugeridas algumas hipóteses. Pensa-se que o ácido úrico poderá despoletar um estado de disfunção endotelial pela redução da biodisponibilidade endotelial de óxido nítrico.<sup>38</sup> O óxido nítrico parece ter um papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina, na medida em que o seu défice leva a redução do fluxo sanguíneo para tecidos como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, bloqueando assim a ação da insulina.<sup>39</sup> Para além disso, a hiperinsulinemia reduz a excreção urinária de ácido úrico, resultando em hiperuricemia.<sup>40</sup> Outros mecanismos biológicos propostos para explicar a relação entre ácido úrico e SM para além da IR e da disfunção endotelial incluem o stress oxidativo, lesões renais microvasculares e o desequilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição.<sup>10</sup> Com efeito, modelos animais de ratinhos com hiperuricemia induzida por uma dieta rica em frutose mostram o desenvolvimento de componentes da SM (aumento do peso e da pressão arterial sistólica, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia) enquanto que a administração de fármacos hipouricemiantes a estes animais, como o alopurinol, conseguia prevenir ou reverter estas características.<sup>41</sup> Contudo, e apesar desta associação comprovada entre níveis elevados de ácido úrico e disfunção vascular e metabólica, também foi demonstrado um efeito antioxidante do ácido úrico. Isso pode ser explicado pelo facto de a função do ácido úrico ser diferente nos meios intra e extracelular: enquanto funciona como potente antioxidante nos fluidos extracelulares, tem efeito pró-oxidante no interior das células. Adicionalmente, está descrito que em condições de isquemia, a sua atividade antioxidante é ultrapassada pelos efeitos pró-oxidantes e pró-inflamatórios das espécies reativas de oxigénio geradas.<sup>8,42</sup>

O nosso trabalho apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a natureza transversal do estudo limita à partida a obtenção de conclusões sobre a causalidade inerente à associação entre ácido úrico e SM. Para além disso, apesar de terem sido excluídos doentes sob terapêutica hipouricemiante, não foram tidos em conta outros potenciais fatores confundidores do doseamento de ácido úrico, como o consumo de álcool, o uso de fármacos como diuréticos, estatinas e fibratos, bem como o conteúdo em purinas da dieta, sendo esta uma limitação transversal à maioria dos trabalhos publicados sobre o tema. Por outro lado, a nossa população incluiu apenas doentes com obesidade, o que, apesar de representar grande parte dos doentes com SM que encontramos na prática clínica, compromete a extrapolação dos resultados para populações de indivíduos normoponderais. Quanto ao tamanho amostral, o número reduzido de indivíduos do sexo masculino pode também

ter condicionado os resultados, devendo ser alvo de interpretação crítica. Por outro lado, muitos dos trabalhos publicados nesta área são referentes a populações asiáticas, pelo que resultados num grupo de doentes ocidentais constitui uma mais-valia, além de abordar patologia prevalente e transversal a muitas especialidades médicas.

## Conclusão

Na nossa população de adultos obesos, indivíduos com SM apresentaram níveis de ácido úrico mais elevados que indivíduos sem SM. Verificámos também uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de ácido úrico e o número de componentes de SM presentes, bem como com o HOMA-IR em doentes sem diabetes. Na análise separada por sexo, os resultados descritos mantiveram-se apenas nos indivíduos do sexo feminino. Assim sendo, estes dados apoiam a evidência que propõe o ácido úrico como possível marcador metabólico de SM e IR, pelo menos em mulheres, embora sejam necessários mais estudos neste sentido.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

**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).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

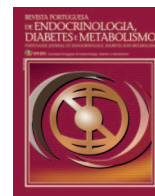
## References / Referências

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

- Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.
3. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens*. 2006;19:1055–62.
4. Lanasma MA, Sautin YY, Ejaz AA, Madero M, Le M, Manitius J, et al. Uric acid and metabolic syndrome: what is the relationship? *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7:162–169.
5. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricaemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014; 2014:852954. doi: 10.1155/2014/852954.
6. Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:1e7. doi: 10.1186/s40200-015-0200-z.
7. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375:318. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
8. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3–8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026.
9. Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2006;69: 512–6. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70320-X.
10. Zhu C, Cui R, Gao M, Rampersad S, You H, Sheng C, et al. The Associations of Serum Uric Acid with Obesity-Related Acanthosis nigricans and Related Metabolic Indices. *Int J Endocrinol*. 2017; ;2017:5438157. doi: 10.1155/2017/5438157.
11. Khichar S, Choudhary S, Singh VB, Tater P, Arvinda RV, Ujjawal V. Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: a case control study. *Diab Metabol Syndr*. 2016;11:19–23. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.021.
12. Jeong J, Suh YJ. Association between serum uric acid and metabolic syndrome in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e307. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e307.
13. Li L, Song Q, Yang X. Lack of associations between elevated serum uric acid and components of metabolic syndrome such as hypertension, dyslipidemia, and T2DM in overweight and obese Chinese adults. *J Diabetes Res*. 2019 ;2019:3175418. doi: 10.1155/2019/3175418.
14. Wang L, Zhang T, Liu Y, Tang F, Xue F. Association of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Its Components: A Mendelian Randomization Analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 6238693. doi: 10.1155/2020/6238693.
15. Yu TY, Jin SM, Jee JH, Bae JC, Lee MK, Kim JH. The protective effects of increasing serum uric acid level on development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J*. 2019;43:504–20. doi: 10.4093/dmj.2018.0079.
16. Avula NR, Shenoy D. Evaluation of association of hyperuricaemia with metabolic syndrome and insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2016;10: OC32–4. doi: 10.7860/JCDR/2016/22182.9113.
17. Adnan E, Rahman IA, Faridin HP. Relationship between insulin resistance, metabolic syndrome components and serum uric acid. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:2158–62. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.001.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28: 412–9.
19. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:186–91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
20. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1295–306.
21. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod*. 2013;28:1853–62. doi: 10.1093/humrep/det085.
22. Numata T, Miyatake N, Wada J, Makino H. Comparison of serum uric acid levels between Japanese with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80:1–5.
23. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med*. 2007;46:1353–8.
24. Yang T, Chu CH, Bai CH, You SL, Chou YC, Chou WY, et al. Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study. *Atherosclerosis*. 2012;220:525–31. doi: 10.1016/j.



- atherosclerosis.2011.11.014.
25. Tani S, Matsuo R, Imatake K, Suzuki Y, Takahashi A, Yagi T, et al. The serum uric acid level in females may be a better indicator of metabolic syndrome and its components than in males in a Japanese population. *J Cardiol*. 2020;76:100-8. doi: 10.1016/j.jcc.2020.01.011.
  26. Zhang Q, Zhang C, Song X, Lin H, Zhan D, Meng W, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health*. 2012;12:419. doi: 10.1186/1471-2458-12-419.
  27. Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Wärnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:173-80. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.006.
  28. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007;8:593-8.
  29. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120:442-7.
  30. Sumiyoshi H, Ohyama Y, Imai K, Kurabayashi M, Saito Y, Nakamura T. Association of uric acid with incident metabolic syndrome in a Japanese general population. *Int Heart J*. 2019;60:830-5. doi: 10.1536/ihj.18-444.
  31. Desai MY, Santos RD, Dalal D, Carvalho JA, Martin DR, Flynn JA, et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. *Am J Cardiol*. 2005;95:865-8.
  32. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 1990;131:1017-27.
  33. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol*. 1998;8:250-61.
  34. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000;10:283:2404-10.
  35. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1737-42.
  36. Cibičková L, Langová K, Vaverková H, Kubičková V, Karásek D. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2017;18;66:481-7. doi: 10.33549/physiolres.933410.
  37. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;69:928-33.
  38. Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:967-78.
  39. Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S. Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:123-9.
  40. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:1059-64.
  41. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:625-31.
  42. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;392.



Artigo Original

## Blood Pressure and Lipid Profiles Improvement in Patients with Obesity After Lifestyle Intervention-Induced Weight Loss



Inês Ferreira Barros <sup>a,\*</sup>, Mariana Barbosa <sup>a</sup>, Sara Lopes <sup>a</sup>, Cláudia Matta-Coelho <sup>a</sup>, Ana Margarida Monteiro <sup>a</sup>, Marta Alves <sup>a</sup>, Selma Souto <sup>a</sup>, Maria Lopes Pereira <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinology Department, Hospital de Braga, Braga, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-05-28

Accepted/Aceite: 2020-10-05

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

Blood Pressure;  
Life Style;  
Lipid Metabolism;  
Obesity;  
Weight Loss.

#### Palavras-chave:

Estilo de Vida;  
Metabolismo dos Lípidos;  
Obesidade;  
Perda de Peso;  
Pressão Arterial.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Obesity, as a marker of metabolic syndrome, is frequently associated with hypertension and dyslipidemia, which improve with weight loss. The aim of this study was to verify the relationship between weight loss and blood pressure and lipid profiles improvement in patients followed in our project named “TObe”, in which obese patients lose weight through an intensive medical intervention, involving Endocrinology and Nutrition.

**Methods:** Retrospective study with 213 patients with obesity, with twelve months of follow up in the “TObe” project and weight, body mass index (BMI), blood pressure and lipid profile assessment at 0 and 12 months. Data was collected from clinical appointments. Statistical analysis was performed with SPSSvs25, with a significance level of 0.05.

**Results:** One hundred sixty four (77%) were female and the mean age was 45.98±12.69 years. Baseline BMI was 39.55 (P25: 36.62; P75: 43.29) kg/m<sup>2</sup>. Patients with hypertension (n=35), dyslipidemia (n=43) or both (n=64) were under medication and controlled. After twelve months, there was a weight reduction of 4.70 (1.40 – 9.35) kg,  $p<0.001$ , BMI reduction of 2.00 (0.60 – 3.98) kg/m<sup>2</sup>,  $p<0.001$ , a systolic blood pressure (SBP) reduction of 3.53 ± 15.40 mmHg,  $p=0.002$ , a diastolic blood pressure (DBP) decrease of 1.71 ± 9.66 mmHg,  $p=0.010$ , a total cholesterol (Total-C) increase of 6.00 (11.00 – 24.00) mg/dL,  $p=0.012$ , a high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) increase of 4.00 (0.00 - 10.00) mg/dL,  $p<0.001$ , and apolipoprotein A1 (Apo-A1) increase of 5.47 ± 19.09 mg/dL,  $p=0.002$ . BMI variation correlated positively with SBP and DBP variation ( $r=0.168$ ;  $p=0.024$  and  $r=0.286$ ;  $p<0.001$ , respectively) and negatively with HDL-C variation ( $r=-0.160$ ;  $p=0.040$ ).

**Conclusion:** Clinically significant weight loss through lifestyle intervention allowed a reduction of SBP and DBP, and an increase in HDL-C, improving blood pressure and lipid profile, which may reduce the cardiovascular disease risk of patients with obesity.

### Melhoria dos Perfis Tensional e Lipídico em Doentes com Obesidade Após Perda Ponderal Induzida por Medidas de Estilo de Vida

#### R E S U M O

**Introdução:** A obesidade, marcador de síndrome metabólica, associa-se frequentemente a hipertensão arterial e dislipidemia, que melhoram com a perda ponderal. Este estudo visa a relação entre perda ponderal e melhoria dos perfis tensional e lipídico em doentes seguidos no nosso projecto “TObe”, no qual doentes com obesidade perdem peso através de uma intervenção médica intensiva por Endocrinologia e Nutrição.

**Métodos:** Estudo retrospectivo com 213 doentes com obesidade, com 12 meses de seguimento no projecto “TObe” e avaliação do peso, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e perfil lipí-

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [barros.ines@gmail.com](mailto:barros.ines@gmail.com) (Inês Ferreira Barros)

Rua das Comunidades Lusíadas 133,

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200032>

1646-3439/© 2020 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/>).

dico aos 0 e 12 meses. Os dados foram colhidos do processo clínico e a análise estatística realizada através do programa SPSSvs25, com nível de significância de 0.05.

**Resultados:** Cento e sessenta e quatro eram do sexo feminino (77%) e a média de idades era de 45,98±12,69 anos. O IMC inicial era de 39,55 (P25: 36,62; P75: 43,29) kg/m<sup>2</sup>. Doentes com hipertensão arterial (n=35), dislipidemia (n=43) ou ambas (n=64) encontravam-se medicados e controlados. Ao fim de 12 meses, verificou-se redução do peso de 4,70 (1,40 – 9,35) kg,  $p<0,001$ , do IMC de 2,00 (0,60 – 3,98) kg/m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ , da pressão arterial sistólica (PAS) de 3,53 ± 15,40 mmHg,  $p=0,002$ , da pressão arterial diastólica (PAD) de 1,71 ± 9,66 mmHg,  $p=0,010$ , aumento do colesterol total (C-Total) de 6,00 (11,00 – 24,00) mg/dL,  $p=0,012$ , aumento do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) de 4,00 (0,00 – 10,00) mg/dL,  $p<0,001$ , e aumento da apolipoproteína A1 (Apo-A1) de 5,47 ± 19,09 mg/dL,  $p=0,002$ . A variação do IMC correlacionou-se positivamente com a variação da PAS e da PAD ( $r=0,168$ ;  $p=0,024$  e  $r=0,286$ ;  $p<0,001$ , respectivamente) e negativamente com a variação do C-HDL ( $r=-0,160$ ;  $p=0,040$ ).

**Conclusão:** Uma perda de peso clinicamente significativa através de medidas de estilo de vida permitiu reduzir a PAS e a PAD, e aumentar o C-HDL, melhorando o perfil tensional e lipídico, o que pode reduzir o risco de doença cardiovascular de doentes com obesidade.

## Introduction

Obesity is a major public health problem, with more than one third of the world population classified as overweight or obese. It is estimated that obesity prevalence in 2030 will reach 57.8% if the current trend continues.<sup>1,2</sup>

Chronic positive energy balance contributes to adipose tissue accumulation, which defines obesity.<sup>1,3,4</sup> But visceral fat is not only a depot for triglycerides, it is also an endocrine organ responsible for adipocytokines secretion and chronic low grade inflammation that ultimately leads to insulin resistance and metabolic syndrome. Therefore obesity is an important risk factor for metabolic and cardiovascular diseases, such as hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes, chronic kidney disease, ischemic heart disease, stroke, dementia, several malignancies, nonalcoholic fatty liver disease, asthma and obstructive sleep apnea.<sup>3-8</sup>

Hypertension world prevalence in 2015 was 30%-45% (20% in females and 24% in males).<sup>6,7,9,10</sup> In the USA, half of the patients with hypertension are obese and, on the other hand, one-third of the obese population has hypertension, compared to less than one-fifth of normal-weight individuals.<sup>7,10</sup> Small increments in blood pressure are associated with increased risk of cardiovascular disease, which aggravates if associated with obesity. On the other hand, obesity is a risk factor for hypertension, being responsible for 40% to 78% of the cases.<sup>11-13</sup> The pathophysiological mechanisms by which obesity promotes the development of hypertension are multiple and include altered concentrations of adipokines, inflammation, insulin resistance, oxidative stress, activation of sympathetic nervous system, altered hemodynamics, renal dysfunction, endothelial dysfunction, impaired sodium homeostasis and activation of renin-angiotensin-aldosterone system.<sup>7,13-15</sup> This obesity-related hypertension has important therapeutic implications: weight loss results in blood pressure reduction and it is advised as the first therapeutic approach.<sup>6,7,9,12,13,16,17</sup>

Obesity is also associated with an atherogenic lipid profile, leading to a further increased cardiovascular disease risk. The link between obesity and this atherogenic dyslipidemia may be the development of insulin resistance, which increases hepatic lipase activity, hepatic flow of dietary fatty acids, intravascular lipolysis, resistance of the adipose tissue to the anti-lipolytic effect of insulin and formation of smaller low density lipoprotein particle size.<sup>18-20</sup> Lipid profile associated with obesity is mainly characterized by increased triglycerides and decreased high density lipoprotein cholesterol levels.<sup>17,19,21-24</sup> Consequently, cardiovascular risk reduction guidelines recognize the importance of lifestyle modifications with weight loss to improve lipid profile

and other comorbidities, decreasing morbidity and mortality ultimately.<sup>17,25,26</sup>

The aim of this study was to analyze blood pressure profile and lipid profile variations after weight loss through medical treatment and to determine the correlation between those differences and weight reduction.

## Material and Methods

It was performed a retrospective, observational and analytical study with patients with obesity referred by general practitioners to our center, a tertiary and academic hospital, between January 2016 and July 2018. These patients were submitted to an intensive medical treatment program for obesity called “TObe Project – medical Treatment of Obesity”.

This project involved a multidisciplinary team of Endocrinologists and Nutritionists that elaborated a follow up plan of one year. Endocrinology appointments were at 0, 2, 6 and 12 months. Nutrition appointments took place 2 weeks after the first Endocrinology appointment, 1 month after and scheduled thereafter so that there were 2 appointments between each of the Endocrinology's. The purpose of the first Endocrinology appointment was to collect the clinical history with emphasis in obesity evolution, risk factors and comorbidities, to execute physical examination to characterize obesity and search for endocrinopathies features, to assess body composition through bioelectrical impedance analysis (InBody®), to request blood and urine analysis to exclude obesity endocrine secondary causes and to evaluate risk factors and comorbidities such as diabetes or dyslipidemia. Each patient received a manual with information about the disease, its management and tables which could be filled with treatment adherence and its results. After this first appointment, the patient was encouraged to start nutritional and physical activity improvements. In Nutrition's first appointment it was again evaluated body composition through bioelectrical impedance analysis (Tanita®), collected nutritional history with the most frequently consumed foods in a day recall method, established the weight goal and a personalized dietary plan based in calorie restriction was provided. The diagnosis of an endocrinopathy was an exclusion criteria of the project. Patients without a secondary cause for obesity engaged nutritional and physical activity modifications, following a calorie restricted nutritional plan with an energy deficit of 500 Kcal and practicing 150 minutes of aerobic activity per week, namely 30 minutes walking, 5 times per week. If weight loss at 6 months was inferior to 5%, pharmacological and/or surgical treatment was considered. Patients under pharmacological treatment or referred to bariatric

surgery were excluded. At 12 months, the patients were clinically and biochemically reevaluated.

Nutritional status was evaluated through weight and body mass index (BMI) (weight (kg)/height<sup>2</sup> (m)), blood pressure profile by systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and lipid profile through total cholesterol (Total-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), apolipoprotein B (Apo-B) and apolipoprotein A1 (Apo-A1).

These data were collected at 0 and 12 months and analyzed using the software IBM SPSS® version 25.0, with statistical significance set at  $p < 0.05$ . For continuous quantitative variables, the existence of normal distribution was tested through histogram observation and kurtosis and skewness analysis. To describe variables, we used central tendency measures (mean and median) and dispersion measures (standard-deviation and percentiles 25-75) for quantitative variables and absolute numbers and percentages for qualitative variables. The Wilcoxon test was used to compare continuous variables with non-normal distribution within groups. The correlation between variables was determined with Spearman's correlation method.

The study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki and informed consent was collected from all the participants at the first appointment. It was approved by the ethical committee of Hospital de Braga at 13 of June of 2019 (Ref<sup>a</sup> 90\_2019).

## Results

From the 372 patients evaluated in this project in the referred time frame, 47 initiated pharmacological therapy, 14 were referred to bariatric surgery and 213 (57%) completed 12 months of our intensive lifestyle intervention program. Table 1 displays the characteristics of the population at baseline. At twelve months of fol-

Table 1. Characteristics of the population of the study at baseline.

	Baseline
Feminine gender (n; %)	164; 77.00
Masculine gender (n; %)	49; 23.00
Age (n; m±SD years)	213; 45.98 ± 12.69
With HT (n; %)	35; 16.43
With dyslipidemia (n; %)	43; 20.19
With HT and dyslipidemia (n; %)	64; 30.05
Without HT or dyslipidemia (n; %)	71; 33.33

HT=hypertension; m=mean; SD=standard deviation

low up and nutritional and physical activity optimization, it was verified a significant reduction of weight, BMI, SBP and DBP, and an increase in Total-C, HDL-C and Apo-A1 (Table 2).

Patients lost a median of 4.90 (P25: 1.41; P75: 9.60) % of initial body weight, which represents a median of 4.70 (P25: 1.40; P75: 9.35) kg and a median reduction of BMI of 2.00 (P25: 0.60; P75: 3.98) kg/m<sup>2</sup> at twelve months. SBP decreased 3.53 ± 15.40 mmHg, DBP decreased 1.71 ± 9.66 mmHg, Total-C increased 6.00 (P25: 11.00; P75: 24.00) mg/dL, HDL-C increased 4.00 (P25: 0.00; P75: 10.00) mg/dL and Apo-A1 increased 5.47 ± 19.09 mg/dL.

It was detected a positive correlation between BMI variation and SBP variation (rho (181) 0.168;  $p=0.024$ ) and DBP variation

Table 2. Weight, body mass index, blood pressure profile and lipid profile at baseline and at twelve months of the intensive medical treatment program for obesity.

	Baseline	At twelve months	<i>p</i>
Weight (n; md(P25-P75)/n; m±SD kg)	213; 101.20 (92.50 – 112.60)	213; 97.77 ± 19.45	<0.001
BMI (n; md(P25-P75)/n; m±SD kg/m <sup>2</sup> )	213; 39.55 (36.62 – 43.29)	213; 37.81 ± 6.52	<0.001
SBP (n; md(P25-P75)/n; m±SD mmHg)	188; 136.00 (125.00 – 147.00)	188; 133.27 ± 13.98	0.002
DBP (n; m±SD/n; md(P25-P75) mmHg)	187; 80.76 ± 10.68	187; 81.00 (73.00 – 87.00)	0.010
Total-C (n; md(P25-P75)/n; m±SD mg/dL)	166; 181.50 (161.75 – 210.00)	166; 190.32 ± 35.56	0.012
LDL-C (n; md(P25-P75)/n; m±SD mg/dL)	129; 113.50 (97.25 – 135.75)	129; 116.93 ± 31.97	0.156
HDL-C (n; md(P25-P75) mg/dL)	167; 49.00 (40.00 – 57.00)	167; 53.00 (45.00 – 62.00)	<0.001
TG (n; md(P25-P75) mg/dL)	169; 113.00 (86.50 – 151.00)	169; 114.00 (78.50 – 167.50)	0.744
Apo-B (n; md(P25-P75)/n; m±SD mg/dL)	134; 91.00 (78.00 – 109.00)	134; 92.82 ± 21.76	0.341
Apo-A1 (n; md(P25-P75) mg/dL)	133; 146.00 (128.50 – 163.00)	133; 151.00 (135.00 – 166.00)	0.002

BMI=body mass index; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; Total-C=total cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; TG=Triglycerides; Apo-B=apolipoprotein B; Apo-A1=apolipoprotein A1; m=mean; SD=standard deviation; md=median; P25=25<sup>th</sup> percentile; P75=75<sup>th</sup> percentile

(rho (181) 0.286;  $p<0.001$ ). A negative correlation between BMI variation and HDL-C variation throughout the twelve months was identified (rho (165) -0.160;  $p=0.040$ ) (Table 3).

Table 3. Correlation between body mass index variation and blood pressure and lipid profiles variation at the twelve months of the intensive medical treatment program for obesity.

	<i>r</i>	<i>p</i>
SBP variation (mmHg)	0.168	0.024
DBP variation (mmHg)	0.286	<0.001
Total-C variation (mg/dL)	-0.087	0.270
LDL-C variation (mg/dL)	-0.128	0.155
HDL-C variation (mg/dL)	-0.160	0.040
TG variation (mg/dL)	0.041	0.603
Apo-B variation (mg/dL)	0.083	0.341
Apo-A1 variation (mg/dL)	-0.033	0.710

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; Total-C=total cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides; Apo-B=apolipoprotein B; Apo-A1=apolipoprotein A1

In a subanalysis of the population with HT, it was verified a reduction of DBP of 2.24 ± 9.6 mmHg ( $p=0.032$ ) at twelve months. There was a BMI reduction of 3.86 (P25: 1.4; P75: 37.2) kg/m<sup>2</sup> ( $p<0.001$ ) that correlated with DBP reduction (rho (86) 0.304;  $p=0.004$ ). In patients with dyslipidemia, HDL-C increased 4.00 (P25: -2.00; P75: 10.00) mg/dL ( $p<0.001$ ). Although there was a reduction in BMI of 2.94 (P25: 1.4; P75: 34.9) kg/m<sup>2</sup> ( $p<0.001$ ) in this group, there was no correlation with the verified HDL-C increase (rho (87) -0.169;  $p=0.118$ ).

## Discussion

The intensive medical treatment program for obesity “TObe Project – medical Treatment of Obesity” allowed a clinically significant weight loss at the twelve months period, with a median of weight loss of 4.90 (1.41 – 9.60) % of initial weight, corresponding to 4.70 (1.40 – 9.35) kg of weight and 2.00 (0.60 – 3.98) kg/m<sup>2</sup> of BMI.

Regarding the blood pressure profile, it was verified a reduction of both SBP and DBP at the one year of the project, but SBP suffered a greater reduction than DBP. In the population with HT, DBP suffered a reduction and correlated with weight loss.

This is in accordance with previous studies.<sup>7,10,12,27,28</sup> The look AHEAD study, a similar 12 months intensive lifestyle intervention for the treatment of obesity, with 5154 patients, showed comparable results: a weight reduction of  $4.8 \pm 7.6$  kg, a mean SBP reduction of 4.76 mmHg and a mean DBP reduction of 2.40 mmHg.<sup>10</sup>

The positive correlation between BMI and blood pressure profile is well documented. Weight loss induces proportional reductions of SBP and DBP. Consequently, the extent of the improvement of blood pressure profile depends on the magnitude of weight loss, which is a result of the obesity treatment strategy adopted and its adherence.<sup>10,12,17</sup> Concerning lifestyle modifications, a reduction of at least 1 kg/m<sup>2</sup> of BMI at one year was inversely associated with the presence of uncontrolled hypertension,<sup>12</sup> patients losing more than 5% of initial weight had a greater improvement in blood pressure and a weight loss of 4 kg reduces systolic and diastolic by 4.5 and 3.2 mmHg, respectively.<sup>16</sup> In this study it was observed a lower degree of reduction of SBP and DBP for a superior median weight reduction of 4.70 kg, possibly related with the mixed population, that englobes patients with and without hypertension. Nevertheless, this association is observed in patients with and without hypertension, such as the population of this study.<sup>10</sup> This fact led to the reinforcement of the importance of weight loss as the first line of the hypertension treatment<sup>9</sup> and to the recommendation of maintaining a BMI inferior to 25 kg/m<sup>2</sup> for hypertension primary prevention.<sup>13</sup>

The mechanism under this weight loss effect in SBP and DBP seems to be related with the reduction of adipose tissue mass, which disrupts the pathophysiological pathways that lead to metabolic syndrome.<sup>7,10</sup> An explanation for the highest decrease in SBP than in DBP is yet to find. Concerning lipid profile, it was detected an elevation in Total-C, HDL-C and Apo-A1, twelve months after the beginning of the follow-up. However, only HDL-C variation correlated negatively with BMI difference over one year. In the group of patients with dyslipidemia, HDL-C suffered an elevation, though it did not correlate with BMI reduction.

In accordance with these results, it is considered that weight loss mediated by lifestyle modification results in HDL-C elevation.<sup>19,22,23,29</sup> Each kilogram of weight loss increases HDL-C by 0.009 mmol/L.<sup>22</sup>

Several studies confirmed that lifestyle modifications were responsible for HDL-C and Apo-A1 increase as the BMI decreased.<sup>22,30</sup> Nevertheless, there are differences in the HDL-C variation depending on the weight loss approach. In one study, although HDL-C increased with weight loss induced by caloric restriction and by physical exercise, Apo-A1 only increased in groups submitted exclusively to exercise.<sup>30</sup> Other authors verified that weight loss induced by aerobic exercise was more effective at increasing HDL-C than diet.<sup>31-33</sup> Diet composition is also an important determinant of HDL metabolism, with low-fat diets pos-

sibly leading to a HDL-C decrease, though without compromise of HDL function.<sup>18,22,31,34</sup> Once the patients of the present study had probably dissimilar diet and exercise adherence, it is not possible to detect these differences, but this fact, besides sample size, can explain why it was not detected a correlation between BMI and Apo-A1 variations, despite Apo-A1 increase.

The reasons why weight loss by lifestyle modification increases HDL-C and Apo-A1 are: diet induced triglycerides reduction leads to a decrease in the exchange of very low density lipoprotein triglyceride for esterified cholesterol in the HDL particle core, which increases HDL-C particle size; exercise increases the number of normal HDL-C particles; weight loss per se reduces HDL-C and Apo-A1 catabolism.<sup>22,29,30,34</sup>

Total-C variations with weight loss are not uniform, depending on the percentage of weight loss and timing of evaluation.<sup>35</sup> Schwartz *et al*<sup>30</sup> found that Total-C underwent a reduction after a 13 kg weight loss induced by a 3 months calorie-restrictive diet. Leenen *et al* showed that a weight loss of approximately 11 kg in 26 weeks was responsible for a Total-C reduction.<sup>29</sup> This study detected an increase in Total-C at the one year of weight loss, which might have been related with the lower weight loss verified but mostly with the timing of the evaluation. During the active weight loss phase it is observed an initial Total-C reduction, followed by a late increase that results from mobilization of adipose cholesterol reserves. This effect is more pronounced 6 months after the initiation of major weight loss, but it ceases after weight stabilization.<sup>35</sup> These facts, along with small sample size and the lack of data on the weight loss phase in which each patient was, could explain why Total-C did not correlate with BMI.

It is important to note that the obtained variations were within normal range, which could have resulted from the presence of metabolically healthy obese patients in the study population in unknown number, which could have diluted the benefits of weight loss. In these individuals, weight loss showed slightly improves in lipid profile, but within normal ranges.<sup>18</sup>

Regarding the limitations of this study, it is important to highlight: a small and non-calculated sample size; selection bias, with patients from one specific geographic area of our country, referred by general physicians to our hospital; no group control; missing values for some variables at zero and at twelve month evaluation; no method apart patient report to control the adherence to food plan and physical activity advised in the “TObe” program; no data concerning diet composition or type of physical exercise adopted by each patient; no data on whether the patients are in the active or passive weight loss phase; the population analyzed was composed by patients with and without hypertension/dyslipidemia; no recording if there was initiation of anti-HT or anti-dyslipidemia therapy in patients diagnosed during the project or alterations of these medications in patients previously diagnosed; no information about how many patients were metabolically healthy obese; the cardiovascular risk score was not evaluated at zero and twelve months once only 36 patients fulfilled the criteria for its calculation.

## Conclusion

Clinical significant weight loss through lifestyle intervention in patients with obesity allowed an improvement in blood pressure profile and lipid profile at the twelve months.

The observed decrease in both SBP and DBP and the increase in HDL-C at one year of weight loss is responsible for a reduction of cardiovascular disease risk. For this reason, diet and physical activity induced weight loss is the first recommendation for

obesity, hypertension and dyslipidemia treatment, with important implications in morbidity and mortality of patients with obesity.

Clinicians must be aware of the possible late rise of Total-C with major and prolonged weight loss. This phenomenon ceases as the patients reach weight stability, without need of pharmacologic intervention.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

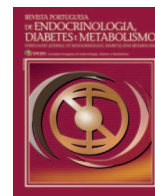
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32:1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
- Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, Rahman Moghal MM, Das A, Hossain MZ, et al. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:1213-24. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.041.
- Vorotnikov AV, Stafeev IS, Menshikov MY, Shestakova MV, Parfyonova YV. Latent inflammation and defect in adipocyte renewal as a mechanism of obesity-associated insulin resistance. *Biochemistry*. 2019;84:1329-45. doi: 10.1134/S0006297919110099.
- Karczewski J, Sledzinska E, Baturio A, Jonczyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw*. 2018;29:83-94.
- Fazliana M, Liyana AZ, Omar A, Ambak R, Mohamad Nor NS, Shamsudin UK, et al. Effects of weight loss intervention on body composition and blood pressure among overweight and obese women: findings from the MyBFF@home study. *BMC Womens Health*. 2018;18:93.
- Cohen JB. Hypertension in obesity and the impact of weight loss. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:98. doi: 10.1007/s11886-017-0912-4.
- Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7:14-24.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi A. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients*. 2019;11:1667. doi: 10.3390/nu11071667.
- Zhao Q, Miljkovic I. Weight loss and blood pressure changes, roles played by genetic susceptibility and macronutrients. *Hypertension*. 2019;74:1300-1. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13677.
- Sabaka P, Dukat A, Gajdosik J, Bendzala M, Caprnda M, Simko F. The effects of body weight loss and gain on arterial hypertension control: an observational prospective study. *Eur J Med Res*. 2017;22:43.
- Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101:139-57.
- Karaca Ü, Schram MT, Houben AJ, Muris DM, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:382-7.
- Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005;111:1985-91.
- Fortenberry K, Ricks J, Kovach F. How much does weight loss affect hypertension? *J Fam Pract*. 2013;62:258-9.
- Mehta AK, Doshi RS, Chaudhry ZW, Jacobs DK, Vakil RM, Lee CJ, et al. Benefits of commercial weight-loss programs on blood pressure and lipids: a systematic review. *Prev Med*. 2016;90:86-99.
- Rodriguez-Garcia E, Ruiz-Nava J, Santamaria-Fernandez S, Fernandez-Garcia JC, Vargas-Candela A, Yahyaoui R, et al. Characterization of lipid profile by nuclear magnetic resonance spectroscopy (1H NMR) of metabolically healthy obese women after weight loss with Mediterranean diet and physical exercise. *Medicine*. 2017;96:e7040. doi: 10.1097/MD.0000000000007040.
- Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, Nevin DN, Brunzell JD, Schwartz RS. Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):977-82.
- Al-Zoairy R, Melmer A, Ress C, Laimer M. Lipid profile changes after pronounced weight loss induced by bariatric surgery. *Clin Lipidol*. 2012;7:163-75.
- Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Effect of weight loss on VLDL-triglyceride and apoB-100 kinetics in women with abdominal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E549-56.
- Richard C, Couture P, Desroches S, Lichtenstein AH, Lamarche B. Effect of weight loss, independent of change in diet composition, on apolipoprotein AI kinetic in men with metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2013;54:232-7.
- Asztalos BF, Swarbrick MM, Schaefer EJ, Dallal GE, Horvath KV, Ai M, et al. Effects of weight loss, induced by gastric bypass surgery, on HDL remodeling in obese women. *J Lipid Res*. 2010;51:2405-12. doi: 10.1194/jlr.P900015.
- Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019;92:71-81.
- Members ATF, (CPG) ECfPG, Societies ENC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Melanson K, Gootman J, Myrdal A, Kline G, Rippe JM. Weight loss and total lipid profile changes in overweight women consuming beef or chicken as the primary protein source. *Nutrition*. 2003;19:409-14. doi: 10.1016/s0899-9007(02)01080-8.
- Hagman E, Danielsson P, Elimam A, Marcus C. The effect of weight loss and weight gain on blood pressure in children and adolescents with obesity. *Int J Obes*. 2019;43:1988-94. doi: 10.1038/s41366-019-0384-2.
- Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Walerling A, Hemkens LG, Semlitsch T, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008274. doi: 10.1002/14651858.CD008274.pub2.
- Leenen R, van der Kooy K, Meyboom S, Seidell JC, Deurenberg P, Weststrate JA. Relative effects of weight loss and dietary fat modification on serum lipid levels in the dietary treatment of obesity. *J Lipid Res*. 1993;34:2183-91.
- Schwartz RS. The independent effects of dietary weight loss and aerobic training on high density lipoproteins and apolipoprotein A-I concentrations in obese men. *Metabolism*. 1987;36:165-71.
- Aicher BO, Haser EK, Freeman LA, Carnie AV, Stonik JA, Wang X, et al. Diet-induced weight loss in overweight or obese women and changes in

- high-density lipoprotein levels and function. *Obesity*. 2012;20:2057-62.
32. Rashid S, Genest J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. *Obesity*. 2007;15:2875-88.
  33. Khan A, Nestel P, Straznicki N. Effect of weight loss and exercise on the high-density lipoprotein (HDL) lipidome in individuals with metabolic syndrome (METS). *Atherosclerosis*. 2015;241:E186. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.919.
  34. Ng TW, Watts GF, Barrett PH, Rye KA, Chan DC. Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol-binding protein-4 and adiponectin levels. *Diabetes Care*. 2007;30:2945-50. doi: 10.2337/dc07-0768.
  35. Phinney SD, Tang AB, Waggoner CR, Tezanos-Pinto RG, Davis PA. The transient hypercholesterolemia of major weight loss. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:1404-10.



Artigo Original

## Avaliação do Perfil Lipídico, Insulinorresistência e Citocinas em Doentes com Tiroidite Autoimune



Juliana Ribeiro Gonçalves <sup>a,h,\*</sup>, Celestino Neves <sup>b</sup>, Francisco Pêgo <sup>c</sup>, João Sérgio Neves <sup>b</sup>, Sofia Castro Oliveira <sup>d</sup>, Oksana Sokhatska <sup>e</sup>, Miguel Pereira <sup>f</sup>, Ana Oliveira <sup>f</sup>, José Luis Medina <sup>g</sup>, Luís Delgado <sup>e</sup>, Davide Carvalho <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Departamento de Medicina; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Instituto de Investigação e Inovação em Saúde / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João; Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>c</sup> MEDCIDS - Departamento de Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde; CINTESIS - Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>d</sup> Departamento de Medicina; Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

<sup>e</sup> Departamento de Medicina; Serviço e Laboratório de Imunologia / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

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

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

<sup>h</sup> Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-04-26

Accepted/Aceite: 2020-09-30

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Citocinas;

Lípidos;

Mediadores da Inflamação;

Resistência à Insulina;

Tiroidite Autoimune.

Keywords:

Cytokines;

Inflammation Mediators;

Insulin Resistance;

Lipids;

Thyroiditis, Autoimmune.

### R E S U M O

**Introdução:** A disfunção tiroideia associa-se ao aumento de eventos cardiovasculares, agravando a aterogénese, a insulinorresistência e a dislipidemia. As hormonas tiroideias e as adipocinas regulam o metabolismo, permanecendo controversa a sua inter-relação. O nosso objetivo foi avaliar inter-relações entre a função tiroideia e fatores de risco cardiovascular: marcadores de insulinorresistência, perfil lipídico, marcadores inflamatórios e adipocinas.

**Métodos:** Em 60 doentes diagnosticados com tiroidite autoimune, determinamos a função e autoimunidade tiroideia, perfil lipídico, homocisteína, vitamina B12, ácido fólico, proteína C reativa de alta sensibilidade, adiponectina, resistina, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e índices de insulinorresistência como HOMA-IR e WBISI (*Whole-Body Insulin Sensitivity Index*) e doseamos a glicose plasmática, insulina e peptídeo-C a cada 30 minutos durante 120 minutos na prova de tolerância à glicose oral. Calculamos correlações de Person para avaliar as associações entre os parâmetros analisados. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:** A idade mediana da amostra foi 51,0 (32,3-59,8) anos. Dos doentes, 40% estavam suplementados com levotiroxina. Os níveis de TSH correlacionaram-se positivamente com o HOMA-IR ( $r=0,317$ ;  $p=0,014$ ) e negativamente com o WBISI ( $r=-0,311$ ;  $p=0,027$ ). Observamos uma correlação negativa entre a T3 livre e o PAI-1 ( $r=-0,328$ ;  $p=0,011$ ).

**Conclusão:** As inter-relações entre função tiroideia, insulinorresistência e PAI-1 poderão contribuir para aumento de risco cardiovascular nesta população.

### Lipid Profile, Insulin Resistance and Cytokines Evaluation in Autoimmune Thyroiditis Patients

A B S T R A C T

**Introduction:** Thyroid dysfunction has been associated with cardiovascular events since it worsens atherogenesis, insulin resistance and dyslipidemia. Thyroid hormones and adipokines regulate

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: 1995julianagoncalves@gmail.com (Juliana Patrícia Ribeiro Gonçalves)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200027>

1646-3439/© 2020 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/>).



metabolism. The impact of thyroid dysfunction on adipokines remains controversial. Our objective was to evaluate interrelations between thyroid function and cardiovascular risk factors as insulin resistance, lipid profile, inflammatory markers and adipokines, in autoimmune thyroiditis patients.

**Methods:** Sixty patients with autoimmune thyroiditis were evaluated and measured thyroid function and autoimmunity, lipid profile, serum homocysteine, vitamin B12, folic acid, high sensitivity C reactive protein, adiponectin, resistin, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), VCAM-1 (vascular adhesion molecule 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), and insulin resistance markers comprising HOMA-IR and WBISI (Whole-Body Insulin Sensitivity Index). A 75-g OGTT was performed and blood samples were collected every 30 minutes for 120 minutes for measurements of plasma glucose, insulin, and C-peptide. Pearson's correlations were performed for statistical analysis.

**Results:** In our sample, median age was 51.0 (32.3-59.8) years. Forty percent of patients were taking levothyroxine. TSH was correlated positively with HOMA-IR ( $r=0.317$ ;  $p=0.014$ ) and negatively with WBISI ( $r=-0.311$ ;  $p=0.027$ ). Free T3 was correlated negatively with PAI-1 ( $r=-0.328$ ;  $p=0.011$ ).

**Conclusion:** The association between autoimmune thyroiditis and cardiovascular risk is complex and multifactorial. We found significant interrelationships between thyroid function, insulin resistance and PAI-1.

## Introdução

No campo da autoimunidade, as doenças autoimunes da tireoide são das mais frequentes, sendo a mais prevalente a tireoidite de Hashimoto (TH).<sup>1,2</sup> A prevalência situa-se nos 10% a nível mundial.<sup>3</sup>

A TH é uma doença autoimune mediada por células T, cuja fisiopatologia assenta na infiltração linfocítica da tireoide com formação de centros germinativos e progressiva atrofia dos folículos devido à destruição das células mediada pelas células T CD4+, CD8+ e células B ativadas, o que conduz à perda da função tireoideia.<sup>2,4</sup> A TH associa-se a níveis séricos aumentados de anticorpos antitiroglobulina (anti-Tg) e/ou antitiroperoxidase (anti-TPO). Contudo, estes anticorpos também podem ser detetados em indivíduos saudáveis.<sup>3-7</sup> O estudo NHANES III demonstrou que numa amostra de indivíduos saudáveis, 10,4% apresentavam anticorpos anti-Tg positivos e que 11,3% evidenciaram positividade para anticorpos anti-TPO.<sup>3,7</sup> A TH é a principal causa de hipotireoidismo.

As hormonas tiroideias têm um papel de forte relevo na regulação de mecanismos de diversos sistemas e órgãos, nomeadamente no sistema cardiovascular e no tecido adiposo.<sup>8-10</sup> Deste modo, a desregulação da função tiroideia está associada a um aumento dos eventos adversos cardiovasculares, estando na origem de processos ateroscleróticos e de alterações analíticas do perfil lipídico e insulinoresistência.<sup>4,8-11</sup>

O tecido adiposo é um importante órgão endócrino que sintetiza diversas adipocinas, como a resistina, a adiponectina e a leptina.<sup>9,12</sup> As hormonas tiroideias e as adipocinas partilham papéis na regulação do metabolismo e consumo de energia, interagindo amplamente entre si.<sup>9,13</sup>

Vários estudos têm descrito o impacto da disfunção tiroideia nos níveis séricos destas adipocinas, porém os dados são controversos. A maioria dos estudos aponta para um aumento da resistina associado ao hipotireoidismo.<sup>9,13</sup> Os estudos relativamente à associação entre os níveis sérios de adiponectina e o hipotireoidismo são muito díspares, tendo Chen Y *et al* encontrado uma associação positiva entre os níveis séricos de adiponectina e os de T4L (tiroxina livre).<sup>9,13</sup> Entre as inúmeras consequências da disfunção tiroideia, ainda não totalmente esclarecidas, que poderão contribuir para um acréscimo no risco cardiovascular, são de destacar a interferência na hemostase. Apesar da divergência entre os resultados dos estudos, a maioria salienta que o hipotireoidismo clínico grave está associado a um estado pró-hemorrágico, enquanto que o hipotireoidismo moderado e subclínico cursam com estado pró-trombótico.<sup>14,15</sup> Diversas alterações da coagulação, da fibrinólise ou da função plaquetária têm sido descritas em doentes hipotireoides, nomeadamente, o aumento do PAI-1 (*plasminogen activator*

*inhibitor-1*), uma proteína inibidora da fibrinólise, que contribui para um estado pró-trombótico.<sup>15-17</sup>

Neste estudo, pretendemos avaliar as inter-relações entre a função tiroideia e fatores de risco cardiovascular, como marcadores de insulinoresistência, perfil lipídico, marcadores inflamatórios, adipocinas e proteínas reguladoras da hemostase.

## Métodos

O presente estudo retrospectivo foi conduzido no serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário de São João – EPE (CHUSJ), no Porto e foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos com tireoidite autoimune seguidos na consulta externa de Endocrinologia no CHUSJ entre 2007 e 2018. Definimos a autoimunidade subjacente à tireoidite autoimune como concentrações plasmáticas dos anticorpos anti-TPO e/ou dos anti-Tg superior a 60,0 UI/mL.

Analisamos os seguintes parâmetros laboratoriais: TSH, T3L, T4L, anticorpos anti-Tg, anticorpos anti-TPO, hemoglobina A1c, marcadores de insulinoresistência [HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*), QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), HISI (*hepatic insulin sensitivity index*), WBISI (*whole-body insulin sensitivity index*), IGI (*insulino-genic index*)], colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), LDL (*low density lipoprotein*), HDL (*high density lipoprotein*), lipoproteína (a) (Lp(a)), apoproteína A1 (apoA1), apoproteína B (apoB), hs-PCR (proteína C reativa de alta sensibilidade), homocisteína, ácido fólico, vitamina B12, adiponectina, resistina, PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), VCAM-1 e ICAM-1 e realizamos uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose, em que foram colhidas amostras de sangue venoso a cada 30 minutos durante 120 minutos para determinação de glicose plasmática, insulina e peptídeo C. As amostras foram colhidas após a primeira consulta de seguimento e analisadas de seguida. A adiponectina e a resistina foram doseadas pela técnica *multiplex analysis assay* (Millipore, Hamburgo, Alemanha).

Foram considerados como critérios de exclusão, os seguintes: doentes diagnosticados com neoplasia ativa, doenças infecciosas clinicamente significativas, insuficiência renal, insuficiência hepática, doença coronária, arritmia grave, acidente vascular cerebral, doença inflamatória intestinal, diabetes *mellitus*, alcoolismo, grávidas e doentes a realizarem qualquer terapêutica que possa influenciar os resultados do estudo (antidiabéticos orais, insulina, antilipídicos, anticoncepcionais orais, terapêutica hormonal de substituição, glicocorticoides, suplementos de ácido fólico ou vitamina B12). Deste modo, obtivemos uma amostra constituída por 60 doentes.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS v.25 (*Statistical Package for the Social Sciences 25th version*). Avaliamos a força de associação entre as variáveis analisadas, calculando os coeficientes de correlação de Pearson. Estratificamos a amostra de acordo com a realização de tratamento com levotiroxina e calculamos os coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis doseadas no grupo sem tratamento. As variáveis categóricas foram descritas com as frequências absolutas e relativas. Para as variáveis contínuas descrevemos a média e o desvio padrão, se distribuição normal, ou a mediana e os percentis 25 e 75, se distribuição não normal. Consideramos os resultados com  $p < 0,05$  como estatisticamente significativos.

O nosso estudo antes de iniciado foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

## Resultados

Na nossa amostra, a mediana da idade foi 51,0 (32,3-59,8) anos, sendo 93,3% dos indivíduos do sexo feminino ( $n=56$ ) e 6,7% eram do sexo masculino ( $n=4$ ). Quarenta por cento dos indivíduos

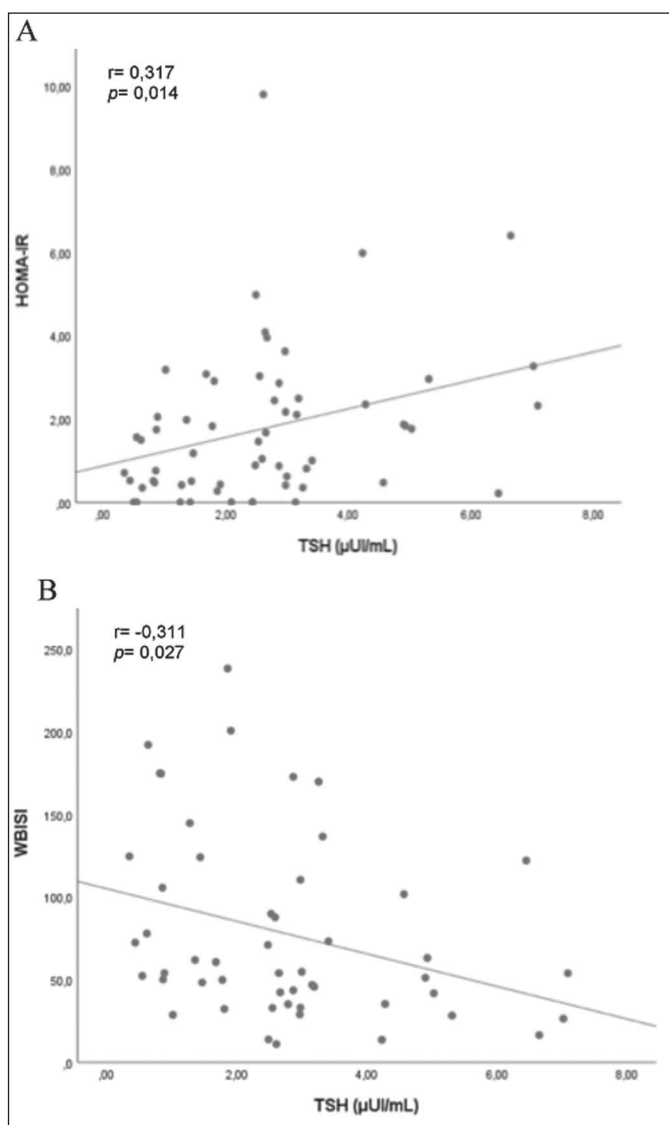


Figura 1. Correlação entre a TSH e o HOMA-IR (A) e entre a TSH e o WBISI (B). Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra. As variáveis categóricas são caracterizadas com as frequências absolutas e relativas, para as variáveis contínuas com distribuição normal são apresentados médias e desvios padrão e nas variáveis contínuas cuja distribuição não é normal são descritos medianas e percentis 25% e 75%.

Parâmetros	Amostra total (n=60)
Idade (anos)	51,0 (32,3-59,8)
Sexo [n (%)]	
Feminino	56 (93,3)
Masculino	4 (6,7)
Terapêutica [n (%)]	24 (40,0)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (23,1-30,6)
TSH (µUI/mL)	2,54 (1,30 – 3,18)
T3L (pg/mL)	2,73 (2,39-2,93)
T4L (ng/dL)	1,01 (0,91-1,16)
Anticorpos anti-TPO (UI/mL)	585,0 (45,3 – 1300,0)
Anticorpos anti-Tg (UI/mL)	56,8 (23,6-129,6)
Glicose em jejum (mg/dL)	88,0 (81,0-98,0)
Insulina em jejum (µUI/mL)	8,0 (3,2 -11,3)
Peptídeo C em jejum (ng/mL)	2,4 (1,8-3,1)
Hemoglobina A1c (%)	5,5 (5,2 – 6,0)
HOMA-IR	1,48 (0,44 – 2,48)
QUICKI	0,57 (0,48 – 1,04)
HISI	0,57 (0,35 – 1,04)
WBISI	53,9 (35,2 – 110,3)
IGI	0,41 ± 0,19
Colesterol total (mg/dL)	206,0 (185,0 – 229,0)
HDL (mg/dL)	57,0 (47,0 – 69,0)
LDL (mg/dL)	128,0 (109,0 – 145,0)
Triglicerídeos (mg/dL)	101,0 (73,0 – 136,0)
Apoproteína A1 (mg/dL)	144,0 (133,0 – 159,0)
Apoproteína B (mg/dL)	99,0 (85,0 -112,0)
Lipoproteína (a) (mg/dL)	19,0 (6,3 – 49,7)
hs-PCR (mg/L)	0,33 (0,13 – 0,55)
Homocisteína (µmol/L)	8,2 (6,8-10,5)
Ácido fólico (ng/mL)	6,3 (3,9 – 9,7)
Vitamina B12 (pg/mL)	390,0 (304,0 – 561,5)
Adiponectina (µg/mL)	16,1 (10,8 – 25,3)
Resistina (ng/mL)	7,7 (4,0-23,7)
PAI-1 (ng/mL)	17,8 (7,7-31,7)
ICAM-1 (ng/mL)	237,8 (163,1 -297,6)
VCAM-1 (ng/mL)	545,0 (438,2-715,1)

IMC, índice massa corporal; TSH, *thyroid stimulating hormone*; T3L, triiodotironina livre; T4L, tiroxina livre; TPO, tireoperoxidase; Tg, tiroglobulina; HOMA-IR, *homeostatic model assessment for insulin resistance*; QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*; HISI, *hepatic insulin sensitivity index*; WBISI, *whole-body insulin sensitivity index*; IGI, *insulinogenic index*; LDL, *low density lipoprotein*; HDL, *high density lipoprotein*; hs-PCR, proteína C reativa de alta sensibilidade; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*; ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*; VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*.

( $n=24$ ) estavam a realizar tratamento com levotiroxina. A mediana do índice de massa corporal (IMC) foi 27,1 (23,1-30,6) kg/m<sup>2</sup>, sendo que 61,7% dos indivíduos apresentava excesso de peso ou obesidade (IMC>25 kg/m<sup>2</sup>). Relativamente à função tiroideia e autoimunidade, a mediana da amostra de TSH foi de 2,54 (1,30-3,18) µUI/mL, de T3L de 2,73 (2,39-2,93) pg/mL, de T4L de 1,01 (0,91-1,16) ng/dL, de anticorpos anti-TPO de 585,0 (45,3-1300,0) UI/mL e de anticorpos anti-Tg de 56,8 (23,6-129,6) UI/mL. Os

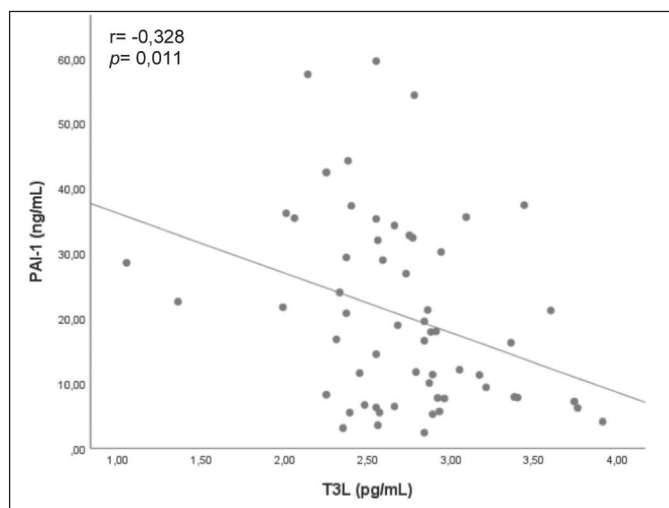


Figura 2. Correlação entre o PAI-1 e a T3 livre. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

T3L, triiodotironina livre; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*.

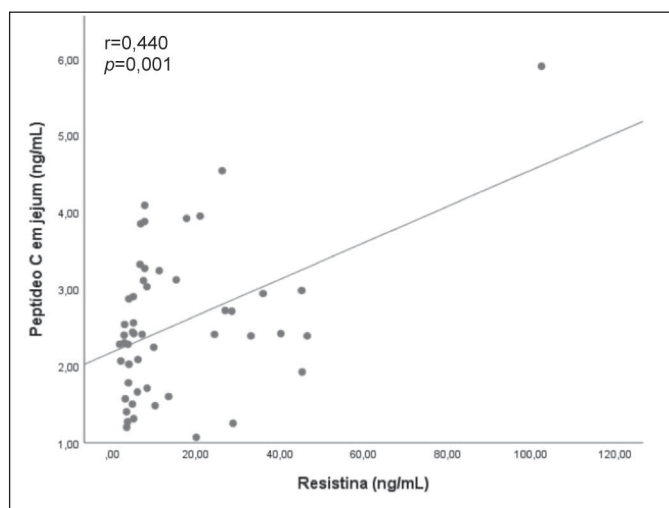


Figura 3. Correlação entre a resistina e o peptídeo C em jejum. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

restantes parâmetros analisados estão descritos na Tabela 1.

Encontramos correlações positivas entre os níveis de TSH e de peptídeo C em jejum ( $r=0,296$ ;  $p=0,033$ ), o HOMA-IR ( $r=0,317$ ;  $p=0,014$ ) (Fig. 1A) e o IGI ( $r=0,359$ ;  $p=0,010$ ). Também verificamos que a TSH se correlacionou negativamente com o WBISI ( $r=-0,311$ ;  $p=0,027$ ) (Fig. 1B). Foram demonstradas correlações positivas entre a T3L e a hs-PCR ( $r=0,288$ ;  $p=0,030$ ) e a homocisteína ( $r=0,277$ ;  $p=0,039$ ). A T3L correlacionou-se negativamente com os níveis de PAI 1 ( $r=-0,328$ ;  $p=0,011$ ) (Fig. 2).

Foram encontradas correlações positivas entre a TSH e vários marcadores lipídicos (colesterol total –  $r=0,748$ ;  $p < 0,01$  -, LDL –  $r=0,738$ ;  $p < 0,01$  -, triglicerídeos –  $r=0,676$ ;  $p < 0,01$  -, apoproteína B –  $r=0,633$ ;  $p < 0,01$ ) e a resistina ( $r=0,388$ ,  $p=0,015$ ). Também verificamos correlações negativas entre a T3L e o colesterol total ( $r=-0,370$ ;  $p=0,024$ ) e a LDL ( $r=-0,413$ ;  $p=0,011$ ).

## Discussão

A disfunção tiroideia é uma das principais causas secundárias de dislipidemia e, frequentemente, encontra-se um aumento das

concentrações das VLDL (*very low density lipoprotein*), das LDL e da apo B.<sup>9,18,19</sup> Verifica-se diminuição da depuração das LDL devido à redução da expressão de receptores LDL na superfície dos hepatócitos e diminuição da atividade da CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) e da lipase das lipoproteínas. As partículas de LDL estão mais propensas à oxidação devido à diminuição da ligação das hormonas tiroideias às partículas de LDL.<sup>9,14,16-23</sup> Todos estes fatores propiciam o aumento da aterogenicidade.<sup>24-30</sup>

À semelhança de estudos publicados, no nosso, os doentes que não estavam suplementados com levotiroxina, vários marcadores de perfil lipídico correlacionavam-se positivamente com os níveis de TSH e negativamente com os níveis de T3L. Também Tagami T *et al* demonstraram que os níveis de TSH se correlacionaram positivamente com os níveis de CT, de LDL, de TG e de HDL, e que os níveis de T4L se correlacionaram negativamente com os níveis de CT e LDL e positivamente com os níveis de HDL em doentes com tiroidite autoimune.<sup>9,18,20</sup> Os estudos conduzidos por Bruin TW *et al* evidenciaram que o acréscimo da concentração plasmática de ApoB e de Lp(a) associa-se à disfunção tiroideia em doentes com tiroidite autoimune.<sup>21</sup> Estes dados reforçam que a disfunção tiroideia está associada a um perfil lipídico propício a um maior risco cardiovascular e estão em consonância com os mecanismos fisiopatológicos descritos.

Vários estudos já demonstraram que a tiroidite autoimune pode cursar com um quadro de insulinorresistência, independentemente da gravidade da disfunção tiroideia subjacente, contribuindo para um risco cardiovascular superior.<sup>8,11,19</sup>

No nosso estudo, encontramos que os níveis de TSH se correlacionaram positivamente com os níveis em jejum do peptídeo C, o valor de HOMA-IR e de IGI e negativamente com o valor de WBISI. Enquanto o HOMA-IR é um índice de insulinorresistência, o WBISI o IGI são índices que avaliam a função das células beta.<sup>22</sup> Deste modo, os nossos resultados reforçam que a disfunção tiroideia subjacente a tiroidite autoimune está associada a maior estado de insulinorresistência.

Os nossos resultados são corroborados pelos estudos conduzidos por Yang N *et al*, em que demonstram que o HOMA-IR se correlacionou positivamente com a TSH nos doentes com hipotiroidismo clínico e negativamente com a T3L e a T4L tanto nos doentes com hipotiroidismo subclínico como nos doentes com hipotiroidismo clínico.<sup>23</sup> Os resultados de Maratou E *et al* demonstraram que os doentes com hipotiroidismo apresentam valores superiores de HOMA-IR e inferiores de WBISI.<sup>24</sup>

As hormonas tiroideias têm também um papel preponderante na regulação do metabolismo da homocisteína. Desta forma, o hipotiroidismo está associado a hiper-homocisteinemia e diminuição das concentrações plasmáticas de ácido fólico e de vitamina B12.<sup>19,25,26</sup> Os nossos resultados revelaram que a homocisteína está correlacionada positivamente com a T3L. As nossas observações são contrariadas, pelos estudos desenvolvidos por Diekman MJ *et al*, em que encontraram correlações negativas entre a T4L e a homocisteína no grupo de doentes hipotiroideus<sup>25</sup> e por Orzechowska-Pawilojc A *et al*, em que verificaram que a homocisteína se correlacionou positivamente com a TSH e negativamente com a T3L e a T4L em doentes do sexo feminino diagnosticadas com hipotiroidismo.<sup>26</sup>

A hs-PCR, um marcador de inflamação sistémica, tem sido descrita como um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.<sup>19,27</sup> Christ-Crain M *et al* verificaram que doentes com hipotiroidismo apresentavam valores plasmáticos de hs-PCR superiores comparativamente a doentes eutiroideus. Contudo, não encontraram correlações significativas entre a hs-PCR e as hor-

monas tiroideias ou a TSH.<sup>28</sup> No nosso estudo verificamos que a hs-PCR se correlacionou positivamente com a T3L.

A adiponectina, uma adipocina produzida quase exclusivamente pelo tecido adiposo, apresenta propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas, diminuindo a expressão da ICAM-1 e da VCAM-1, inibindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e aumentando a sensibilidade periférica à insulina.<sup>9,14</sup>

O nosso estudo não evidenciou correlações significativas entre a adiponectina e a T3L, a T4L ou a TSH. No entanto, Chen Y *et al* verificaram correlações positivas entre os níveis de T4L e os de adiponectina em doentes hipotiroideos,<sup>17</sup> sugerindo que o hipotiroidismo poderá condicionar uma diminuição plasmática da adiponectina. Porém vários estudos, como o nosso, não mostraram correlações significativas entre os níveis de adiponectina e os das hormonas tiroideias em doente com tiroidite autoimune.<sup>13</sup>

Em oposição, a resistina, uma adipocina sintetizada também pelo tecido adiposo e por macrófagos, está associada a insulino-resistência e evidencia propriedades pró-inflamatórias e aterogênicas, aumentando a expressão da ICAM-1 e da VCAM-1.<sup>9,12</sup>

No grupo de doentes que não estavam medicados com levotiroxina, encontramos que a concentração sérica de TSH se correlacionava positivamente com a resistina. Os resultados do estudo conduzido por Chen Y *et al* demonstraram que a resistina está correlacionada negativamente com a concentração de T4L e positivamente com o HOMA-IR nos doentes com hipotiroidismo.<sup>9</sup>

A disfunção tiroideia interfere também com a hemostase. Contudo, os resultados dos estudos acerca deste tema são contraditórios.<sup>14,15</sup> O PAI-1, uma proteína sintetizada pelas células endoteliais, plaquetas e tecido adiposo subcutâneo e visceral, inibe a ativação do plasminogénio em plasmina, diminuindo a fibrinólise. Assim, um aumento do PAI-1 contribui para um estado de hipercoagulabilidade.<sup>15</sup>

O nosso estudo evidenciou a existência de correlações negativas entre o PAI-1 e a T3L. Chadarevian R *et al* demonstraram que o PAI-1 se correlacionou negativamente com a T4L em doentes com hipotiroidismo.<sup>16</sup> Desta forma, a diminuição de valores plasmáticos das hormonas tiroideias pode cursar com níveis aumentados de PAI-1, o que poderá induzir um estado pró-trombótico, sendo mais um potencial fator risco de cardiovascular destes doentes.

O nosso estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra, a possibilidade de viés de seleção dos participantes por termos realizado amostragem por conveniência. O facto de uma parte dos indivíduos estarem a realizar tratamento para a disfunção tiroideia também é uma limitação do nosso estudo, uma vez que a levotiroxina poderá ser um fator de confundimento nas associações avaliadas. A levotiroxina influencia os valores plasmáticos das hormonas tiroideias e da TSH, podendo reverter as alterações dos marcadores de risco cardiovascular prévias ao início da terapêutica. Deste modo, são necessários mais estudos com maior tamanho amostral e cujo tipo de amostragem seja probabilístico para a melhor caracterização do risco cardiovascular na tiroidite autoimune. Contudo, no nosso estudo, observamos correlações significativas entre a função tiroideia e o PAI-1 em doentes com tiroidite autoimune, o que contribui para a melhor compreensão das consequências cardiovasculares nesta população.

Em conclusão, a associação entre tiroidite autoimune e risco cardiovascular é complexa, envolvendo múltiplos fatores. As inter-relações observadas entre a função tiroideia, a autoimunidade, os marcadores de insulinoresistência e o PAI-1 poderão contribuir para o aumento do risco cardiovascular nos doentes com tiroidite autoimune.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

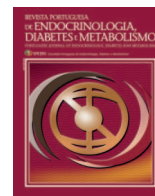
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Simmonds MJ. GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:277-87.
2. Kohling HL, Plummer SF, Marchesi JR, Davidge KS, Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: their role in thyroid autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2017;183:63-74.
3. 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.
4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390:1550-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
5. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
6. Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J.* 2015;4:143-8. doi: 10.1159/000438909.
7. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646-55. doi: 10.1056/NEJMra021194.
8. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
9. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep.* 2016;6:26174. doi: 10.1038/srep26174.
10. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1781-96. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.
11. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:39-55.

- doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
12. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:772-83.
  13. Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: an experimental and clinical update. *Endocr Connect.* 2013;2:R30-8.
  14. Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008;27:1211-36
  15. Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in hypothyroidism and autoimmune thyroid disorders. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15:e42649. doi: 10.5812/ijem.44157.
  16. Chadarevian R, Bruckert E, Ankri A, Beucler I, Giral P, Turpin G. Relationship between thyroid hormones and plasma D-dimer levels. *Thromb Haemost.* 1998;79:99-103.
  17. Canturk Z, Cetinarlan B, Tarkun I, Canturk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2003;13:971-7. doi: 10.5812/ijem.42649.
  18. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12:287-93.
  19. Cunha C, Neves C, Neves JS, Castro Oliveira S, Sokhatska O, Camila Dias C, et al. Cardiovascular risk factors in patients with autoimmune thyroiditis. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;12:133-141.
  20. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J.* 2010;57:253-8. doi: 10.1507/endocrj.k09e-315.
  21. de Bruin TW, van Barlingen H, van Linde-Sibenius Trip M, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:121-6.
  22. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.
  23. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0125922.
  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.
  25. Diekmann MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2001;54:197-204.
  26. Orzechowska-Pawilajc A, Sworzak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J.* 2007;54:471-6.
  27. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-43.
  28. 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.



Artigo Original

## Carência de Iodo nas Grávidas da Ilha de São Miguel, Açores: Avaliação do Impacto das Medidas Corretivas



Isabel Sousa <sup>a,\*</sup>, André Sampaio <sup>b</sup>, Rita Carvalho <sup>c</sup>, Inês Mendes <sup>c</sup>, Susana Prazeres <sup>d</sup>,  
Rui César <sup>a</sup>, Edward Limbert <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital Divino Espírito Santo EPER, Açores, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Ginecologia e Obstetria, Hospital Divino Espírito Santo EPER, Açores, Portugal

<sup>c</sup>Unidade de Nutrição, Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital Divino Espírito Santo EPER, Açores, Portugal

<sup>d</sup>Laboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE, Lisboa, Portugal

<sup>e</sup>Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-03-13

Accepted/Aceite: 2020-07-28

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Iodo/deficiência;

Complicações na Gravidez;

Doenças da Tiróide;

Portugal.

Keywords:

Iodine/deficiency;

Portugal;

Pregnancy Complications;

Thyroid Diseases.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [isabelmrsousa@hotmail.com](mailto:isabelmrsousa@hotmail.com) (Isabel Sousa)

Avenida D. Manuel I,

9500-370 Ponta Delgada, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200018>

1646-3439/© 2020 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/>).

### R E S U M O

**Introdução:** O iodo é um oligoelemento essencial que tem como função primordial no organismo a síntese das hormonas da tiróide, as quais desempenham um papel determinante no crescimento e desenvolvimento, especialmente na maturação do sistema nervoso. Em 2012, um trabalho do Grupo de Estudos da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo observou nas grávidas açorianas, uma mediana das iodúrias de 46,2 µg/L. Das mulheres, 98,6% apresentavam iodúrias insuficientes (<150 µg/L) e 55,7% valores <50 µg/L. Na Ilha de São Miguel, onde se registam mais de dois terços dos nascimentos dos Açores, a mediana das iodúrias observada foi de 49,7 µg/L. Face à situação, a Secretaria Regional da Saúde dos Açores implementou como medidas correctivas da carência a suplementação diária de iodo, a título gratuito, em mulheres durante a pre-conceção, gravidez e amamentação e a implementação da utilização do sal iodado na alimentação. No presente trabalho pretendeu-se avaliar o aporte iodado nas grávidas da ilha de S. Miguel, através da excreção urinária de iodo e também monitorizar o impacto das medidas correctivas para diminuição da carência de iodo após a implementação do uso de sal iodado e suplemento diário de iodo.

**Métodos:** Numa amostra aleatória de 100 grávidas seguidas no Hospital do Divino Espírito Santo, foi recolhida uma amostra ocasional de urina. O aporte de iodo foi avaliado pelas suas iodúrias, determinadas por um método colorimétrico rápido.

**Resultados:** Nas grávidas observadas a mediana das iodúrias foi de 77,4 µg/L. Observou-se um aporte iodado suficiente (>150 µg/L) em 9,1% das grávidas e insuficiente (<150 µg/L) em 90,9%. Iodúrias inferiores a 50 µg/L foram documentadas em 33,4% das grávidas.

**Conclusão:** O presente estudo indica uma melhoria considerável no aporte iodado nas grávidas de S. Miguel, em relação ao obtido em 2012. No entanto, os resultados encontram-se muito aquém dos desejáveis segundo as indicações internacionais. Neste contexto, tendo em conta os efeitos indesejáveis do deficit de iodo na gravidez, recomenda-se a intensificação das medidas iniciadas com a iodização obrigatória do sal e a suplementação com iodo na gravidez.

### Iodine Deficiency in Pregnant Women on São Miguel Island, Azores: Assessing the Impact of Corrective Measures

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Iodine is an essential trace element whose primary function in the body is the synthesis of thyroid hormones, which play a determining role in growth and development, especially in the maturation of the nervous system. In 2012, a study by the Thyroid Study Group of the Portuguese Society of Endocrinology Diabetes and Metabolism observed in the Azorean pregnant women, a median urinary iodine of 46.2 µg/L. A percentage of 98.6% of women had insufficient urinary iodine (<150 µg/L) and 55.7% values <50 µg/L. On the island of São Miguel, where more than two thirds of births in the Azores are registered, the median urinary iodine observed was 49.7 µg/L. In view of the

situation, the Regional Health Department of the Azores implemented as a corrective measures of the deficiency the daily supplementation of iodine, free of charge, in women during pre-natal, pregnancy and breastfeeding and the implementation of the use of iodized salt in the diet. The present study aimed to evaluate the iodine intake of pregnant women in S. Miguel Island, through urinary iodine excretion and also to monitor the impact of corrective measures to reduce iodine deficiency after the implementation of the use of iodized salt and daily supplement of iodine.

**Methods:** In a random sample of 100 pregnant women followed at Divino Espírito Santo Hospital, an occasional urine sample was collected. The iodine intake was evaluated by its urinary iodine excretion, determined by a fast colorimetric method.

**Results:** In the observed pregnant women, the median urinary iodine was 77.4 µg/L. Sufficient iodine intake (>150 µg/L) was observed in 9.1% of pregnant women and insufficient (<150 µg/L) in 90.9%. Urinary iodine below 50 µg/L was documented in 33.4% of pregnant women.

**Conclusion:** The present study indicates a considerable improvement in the iodine intake of pregnant women in S. Miguel, compared to that obtained in 2012. However, the results are far below those desirable according to international indications. In this context, taking into account the undesirable effects of iodine deficit in pregnancy, it is recommended to intensify the measures initiated, with the mandatory iodization of salt and supplementation with iodine in pregnancy.

## Introdução

O iodo é um oligoelemento essencial<sup>1</sup> que tem como função primordial no organismo a síntese das hormonas da tiróide, as quais desempenham um papel determinante no crescimento e desenvolvimento, especialmente na maturação do sistema nervoso.<sup>2</sup> Grávidas e crianças nos primeiros anos de vida estão numa situação de extrema vulnerabilidade relativamente às consequências da carência de iodo, podendo levar a alterações no desenvolvimento do sistema nervoso do feto com comprometimento do crescimento e desenvolvimento psico-motor.<sup>3</sup> A dose diária recomendada de iodo para as grávidas é de 250 µg/dia sendo avaliada através da iodúria, que se deve situar entre 150-249 µg/L.<sup>4</sup> Em 2012, um trabalho do Grupo de Estudos da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo (SPEDM) observou nas grávidas açorianas, uma mediana das iodúrias de 46,2 µg/L.<sup>5</sup> Das mulheres, 98,6% apresentavam iodúrias insuficientes (<150 µg /L) e 55,7% valores <50 µg/L.<sup>5</sup>

Na Ilha de S. Miguel, onde se registam mais de dois terços dos nascimentos dos Açores,<sup>6,7</sup> a mediana das iodúrias observada foi de 49,7 µg/L com 97,7% das grávidas a apresentarem um aporte de iodo insuficiente. Em Portugal, desde 2013, a Direção-Geral da Saúde recomenda que as mulheres, durante a preconcepção, gravidez e amamentação devem receber um suplemento diário de 150 a 200 µg de iodo.<sup>8</sup> Nos Açores, em 2016, foi determinado pela Secretaria Regional da Saúde que as Unidades de Saúde da Região ficariam responsáveis pela aquisição e entrega, a título gratuito, de um suplemento de iodo a estas mulheres.<sup>9</sup> A implementação da utilização do sal fortificado com 20-40 mg de iodo (34-66 mg de iodeto de potássio) por quilograma de sal na alimentação da população dos Açores foi uma medida governamentalmente promovida para toda a população dos Açores desde 2014. Segundo dados não publicados do Inquérito Alimentar Nacional<sup>10</sup> com informação recolhida em 2015 e apenas na Região Autónoma dos Açores, a pedido das autoridades regionais, 55% das grávidas entrevistadas referiram tomar suplemento diário de 200 µg de iodo.

O principal objetivo deste estudo consistiu em avaliar o aporte iodado nas grávidas da ilha de S. Miguel, através da excreção urinária de iodo. Pretende-se, também, monitorizar o impacto das medidas corretivas para diminuição da carência de iodo após a implementação do uso de sal iodado e suplemento diário de 200 µg de iodo, sob a forma de iodeto de potássio.

## Material e Métodos

Entre dezembro de 2018 e janeiro de 2019, numa amostra aleatória de 100 grávidas seguidas no Serviço de Obstetrícia do Hospital do Divino Espírito Santo (HDES), foi recolhida uma amostra ocasional de urina. O aporte de iodo foi avaliado pelas suas iodúrias, determinadas por um método colorimétrico rápido<sup>11</sup> no Laboratório de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Foram recolhidos dados sobre idade, a presença de patologia da tiróide, toma de suplemento de iodo e uso de sal iodado na alimentação. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HDES, e todas as participantes assinaram um consentimento informado conforme Declaração de Helsínquia, versão 2013.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* informático IBM SPSS Statistics Version 24.

## Resultados

Nestas grávidas, com uma média de idades de 30,0 anos (min. 15, máx. 45), a mediana das iodúrias foi de 77,4 µg/L. Observou-se um aporte iodado suficiente (>150 µg/L) em 9,1% das grávidas e insuficiente (<150 µg/L) em 90,9%. Iodúrias inferiores a 50 µg/L foram documentadas em 33,4% das grávidas (Tabela 1). Das grávidas, 76,8% referiram receber suplemento diário de 200 µg de iodo sob a forma de iodeto de potássio e as restantes não fizeram suplementação. Doze grávidas apresentaram patologia da tiróide e não fizeram suplemento de iodo nem utilizaram sal iodado. Apenas duas grávidas referiram usar sal iodado mas não fizeram suplemen-

Tabela 1. Iodúrias das grávidas estudadas, seguidas no HDES.

Iodúria (µg/L)	Mediana = 77,4 µg/L	
	Nº de grávidas	
<25	17 (17,2%)	
25-50	16 (16,2%)	
50-100	30 (30,3%)	
100-150	27 (27,3%)	
150-200	0 (0,0%)	
200-300	9 (9,1%)	
<b>Total</b>	<b>99 (100%)</b>	
<150	90 (90,9%)	
>150	9 (9,1%)	

to de iodeto de potássio e as suas iodúrias situaram-se entre 100-150 µg/L e <25 µg/L. Nas grávidas que referiram fazer suplementação de iodo não se registaram ocorrências de reações adversas.

Foi excluída uma grávida com iodúria superior a 300 µg/L por corresponder a possível contaminação.

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre as medianas das iodúrias das grávidas que fizeram suplementação de iodo e as que não fizeram. Nas grávidas que referiram tomar suplemento de iodo (76,8% da amostra) foi observada uma mediana das iodúrias de 84,6 µg/L. Um aporte iodado >150 µg/L foi obtido em 10,5% das grávidas, <150 µg/L em 89,5% e <50 µg/L em 26,3%. Nas grávidas que não fizeram suplementação com iodo (23,2% da amostra), a mediana das iodúrias foi de 44,6 µg/L, em que 4,3% apresentaram níveis >150 µg/L e 95,7% níveis <150 µg/L (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das iodúrias de acordo com a suplementação de iodo.

Iodúria (µg/L)	Suplemento de Iodo	
	Não (23,2%)	Sim (76,8%)
	Mediana = 44,6 µg/L	Mediana = 84,6 µg/L
<25	6 (26,1%)	11 (14,5%)
25-50	7 (30,4%)	9 (11,8%)
50-100	4 (17,4%)	26 (34,2%)
100-150	5 (21,7%)	22 (28,9%)
150-200	0 (0%)	0 (0%)
200-300	1 (4,4%)	8 (10,5%)
<b>Total</b>	<b>23 (100%)</b>	<b>76 (100%)</b>
<150	22 (95,7%)	68 (89,5%)
>150	1 (4,3%)	8 (10,5%)

Na Tabela 3 é feita a comparação das iodúrias obtidas em 2012 pelo Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM<sup>5</sup> para um grupo de grávidas da ilha de S. Miguel, com as do presente trabalho.

Tabela 3. Distribuição das iodúrias de acordo com a suplementação de iodo.

Iodúria (µg/L)	2012 (N = 174)	2019 (N = 99)	Comparação entre os resultados de 2012 e 2019
	Mediana = 49,7 µg/L	Mediana = 77,4 µg/L	
	Nº de grávidas	Nº de grávidas	Diferença percentual
<25	42 (24,1%)	17 (17,2%)	-6,9%
25-50	45 (25,9%)	16 (16,2%)	-9,7%
50-100	64 (36,8%)	30 (30,3%)	-6,5%
100-150	19 (10,9%)	27 (27,3%)	16,4%
150-200	3 (1,7%)	0 (0,0%)	-1,7%
200-300	1 (0,6%)	9 (9,0%)	8,5%
<b>Total</b>	<b>174 (100%)</b>	<b>99 (100%)</b>	-
<150	170 (97,7%)	90 (90,9%)	-6,8%
>150	4 (2,3%)	9 (9,1%)	6,8%

## Discussão

No presente estudo preliminar com 99 grávidas de S. Miguel, a mediana das iodúrias foi de 77,4 µg/L. Nas 76 grávidas que fizeram

suplementação com iodo, a mediana foi 84,6 µg/L. Nas 23 gestantes que negaram ter feito suplementação, a mediana das iodúrias foi 44,6 µg/L. Apenas 9,1% das grávidas estudadas apresentaram iodúrias adequadas (≥150 µg/L) conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e 33,4% revelaram iodúrias muito baixas (<50 µg/L).

No trabalho do Grupo de Estudos da Tiróide da SPEDM realizado em 2012 em 174 grávidas, também de S. Miguel, a mediana das iodúrias foi de 49,7 µg/L. A percentagem de gestantes com iodúrias adequadas foi de 2,3% e com iodúrias muito baixas foi de 50,0%.

A comparação dos resultados de 2012 com os do presente trabalho evidencia uma franca melhoria no aporte de iodo na população das grávidas de S. Miguel, quer na mediana, quer na percentagem de iodúrias muito baixas e iodúrias adequadas, o que indica que as medidas tomadas foram eficazes, ficando, no entanto, muito aquém do preconizado pela OMS (iodúria mínima de 150 µg/L).

Vinte e três grávidas referiram não fazer suplementação com iodo, das quais 12 indicaram sofrer de patologia tiroideia. Neste contexto, a percentagem de não adesão à medida corretiva foi de 23,2% mas sendo apenas de 11,1% a percentagem das gestantes que não fizeram suplementação sem terem razões médicas para tal.

No estudo de Ruescas, com o objetivo de avaliar a eficácia da suplementação com 150 µg de iodo nas grávidas da região de Múrcia,<sup>12</sup> a percentagem de adesão ao suplemento foi de 83,8%.

Num outro estudo realizado em Oviedo, com finalidade semelhante,<sup>13</sup> apenas 47% das 173 grávidas avaliadas fizeram suplementação com iodo. É de referir que 43 dessas grávidas utilizavam concomitantemente sal iodado. Se a percentagem de utilização de sal iodado é muito superior à das gestantes de S. Miguel (2%), a de adesão à suplementação está na ordem de grandeza do trabalho de Múrcia.

A comparação das medianas das iodúrias nas gestantes que não fizeram suplementação (44,6 µg/L) com as que fizeram (84,6 µg/L) evidencia uma subida marcada no aporte iodado das grávidas suplementadas, o que está de acordo com o referido noutros trabalhos realizados em Espanha,<sup>14-16</sup> na Suécia<sup>17</sup> e na Austrália.<sup>18-20</sup> A mediana da iodúria das grávidas não suplementadas (44,6 µg/L) é ainda mais baixa do que a encontrada em 2012 (49,7 µg/L), o que está em concordância com a muito baixa adesão à ingestão de sal iodado, conforme verificado no presente trabalho (2/99).

O considerável número de grávidas que refere ter feito suplementação com 200 µg de iodo por dia e que apresenta iodúrias inferiores a 50 µg/L, levanta muitas dúvidas quanto à sua real adesão à medida.

O início da suplementação com iodo na pré conceção, tal como indica a Orientação da Direção-Geral da Saúde,<sup>8</sup> é muito importante pois permite que a gestação se inicie com reservas tiroideias adequadas; mesmo quando a suplementação na gravidez é feita corretamente, o início da mesma na préconceção conduz a iodúrias mais elevadas nas gestantes.<sup>21</sup>

Tendo em conta os conhecidos efeitos deletérios sobre a mãe, aumentando a patologia obstétrica<sup>22</sup> e, sobretudo sobre o feto, com possíveis alterações cognitivas, conforme referido em variados trabalhos,<sup>23-25</sup> há que prosseguir e intensificar as medidas corretivas iniciadas e alargar o estudo a outras ilhas açorianas.

## Conclusão

O presente estudo indica uma melhoria considerável no aporte iodado nas grávidas de S. Miguel, em relação ao obtido em 2012. No entanto, os resultados encontram-se muito aquém dos desejáveis segundo as indicações internacionais - iodúrias medianas su-



periores a 150 µg/L.

Neste contexto, tendo em conta os efeitos indesejáveis do déficit de iodo na gravidez, recomenda-se a intensificação das medidas iniciadas com a iodização obrigatória do sal e a suplementação com iodo na gravidez. Para tal devem ser utilizados todos os meios: intensificação da motivação dos profissionais de Medicina Geral e Familiar e Obstetrícia, a par com a promoção de medidas de informação e sensibilização da população.

Devem ser sublinhados dois aspectos constatados neste trabalho: a melhoria observada nas iodúrias das grávidas de S. Miguel e a ausência de efeitos adversos associados à suplementação com 200 µg/dia de iodo.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

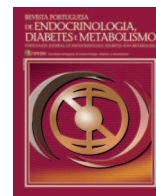
**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Teixeira D, Calhau C, Pestana D, Vicente L, Graça P. Iodo – Importância para a saúde e o papel da alimentação. Programa Nacional para a Promoção Alimentação Saudável. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2014.
- Escobar GM, Obregon MJ, Del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutrition*. 2007; 10: 1554-70.
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008; 372:1251-62. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61005-3.
- World Health Organization. Urinary iodine concentration for determining iodine status in population. Geneva: WHO/ NDH; 2013.
- Limbirt E, Prazeres S, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, Abreu FS, et al. Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2012; 7:2-7.
- Pordata. Números dos municípios e regiões de Portugal. Quadro-resumo: Ponta Delgada. [Acedido a 21.11.19] Disponível em: [https://www.pordata.pt/Municipios/Quadro+Resumo/Ponta+Delgada+\(Munic%3%a%232820](https://www.pordata.pt/Municipios/Quadro+Resumo/Ponta+Delgada+(Munic%3%a%232820)

- Hospital do Divino Espírito Santo. Relatório & Contas 2017. [Acedido a 21.11.19] Disponível em: <https://www.azores.gov.pt/NR/rdonlyres/D0D5824C-4237-4C81-A146-C30693DEBC54/0/HDESRC2017.pdf>
- Direção-Geral da Saúde. da. Aporte de iodo em mulheres na préconcepção, gravidez e amamentação: Orientação N° 011/2013 de 26/08/2013. Lisboa: DGS; 2013.
- Secretaria Regional da Saúde da Região Autónoma dos Açores. Despacho n.º 359/2016 de 01/03/2016. São Miguel: SRSRAA; 2016..
- Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Consórcio IAN-AF. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório metodológico. Porto: Universidade do Porto; 2017.
- Gnat D, Dunn AD, Chaker S, Delange F, Vertongen F, Dunn JT. Fast colorimetric method for measuring urinary iodine. *Clin Chem*. 2003; 49:186-8. doi: 10.1373/49.1.186.
- Ruescas CP, Meseguer MD, Zapata IT. Situación actual del estado nutricional del yodo en gestantes de la región de Murcia, España. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2015; 49:235-56.
- Torre EM, Alvarez ED, Artal AR, Gutiérrez LS, Caballero MG, Blanco JA, et al. Iodine nutrition in pregnant women in the Oviedo area. Is iodine supplementation required? *Endocrinol Nutr*. 2014; 61:404-9. doi: 10.1016/j.endonu.2014.02.005.
- Soriguer F, Santiago P, Vila L, Arena JM, Delgado E, Díaz Cadórniga F, et al. Clinical dilemmas arising from the increased intake of iodine in the Spanish population and the recommendation for systematic prescription of potassium iodide in pregnant and lactating women (Consensus of the TDY Working Group of SEEN). *J Endocrinol Invest*. 2009; 32:184–91. doi: 10.1007/BF03345711.
- Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutr*. 2013; 110:831–9. doi: 10.1017/S0007114512005880.
- Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornis J, Garcia-Esteban R, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 2013; 24:150-7.
- Manousou S, Andersson M, Eggertsen R, Hunziker S, Hulthén L, Nyström HF. Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2020;59:2535-45. doi:1007/s00394-019-02102-5
- Condo D, Huyhn D, Anderson AJ, Skeaff S, Ryan P, Makrides M, et al. Iodine status of pregnant women in South Australia after mandatory iodine fortification of bread and the recommendation for iodine supplementation. *Matern Child Nutr*. 2017; 13:e12410. doi: 10.1111/mcn.12410.
- Charlton KE, Yetman H, Brock E, Lucas C, Gemming L, Goodfellow A, et al. Improvement of iodine status in pregnant Australian women 3 years after introduction of a mandatory iodine fortification programme. *Prev Med*. 2013; 57:26-30. doi: 10.1016/j.ypmed.2013.03.007.
- Huynh D, Condo D, Gibson R, Makrides M, Mulhauser B, Zhou SJ. Comparison of breast-milk concentration of lactating women of Australia pre and post mandatory iodine fortification. *Public Health Nutr*. 2017; 20:12-7. doi: 10.1017/S1368980016002032.
- Hynes KL, Seal JA, Otahal P, Oddy WH, Burgess JR. Women remain at risk of iodine deficiency during pregnancy: The importance of iodine supplementation before conception and throughout gestation. *Nutrients*. 2019; 11: 172. doi:10.3390/nu11010172
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999; 341:549-55.
- Glianoer D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin Obstet Gynecol*. 1997; 40:102-16.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 2009; 19:511-9.
- Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyper activity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:6054-60.



Artigo Original

## Adenomas Tóxicos Tratados com $^{131}\text{I}$ Iodo: Análise Retrospetiva de 2 Anos



Ana Sofia Osório <sup>a,\*</sup>, Ana Filipa Martins <sup>a</sup>, Vânia Gomes <sup>a</sup>, Raquel Vaz de Castro <sup>a</sup>, Ema Nobre <sup>a</sup>, Mickael Ferreira <sup>b</sup>, Guilhermina Cantinho <sup>c</sup>, Maria João Bugalho <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo / Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa Portugal

<sup>b</sup> Statistical Independent / Statistical Independent;

<sup>c</sup> Instituto de Medicina Nuclear / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-05-17

Accepted/Aceite: 2020-09-07

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adenoma;  
Neoplasias da Tiróide;  
Radioisótopos do Iodo/farmacologia;  
Radioisótopos do Iodo/uso terapêutica.

Keywords:

Adenoma;  
Iodine Radioisotopes/pharmacology;  
Iodine Radioisotopes/therapeutic use;  
Thyroid Neoplasms.

### R E S U M O

**Introdução:** O iodo radiativo (RAI) pode ser utilizado para o tratamento de hipertiroidismo, em particular nos adenomas tóxicos (AT).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do RAI para tratamento de AT e determinar a influência da idade, género, dimensões do nódulo e atividade de iodo administrada, no resultado terapêutico.

**Métodos:** Foi um estudo retrospectivo, que incluiu os doentes com AT submetidos a tratamento com RAI, num centro terciário, durante 2 anos. Foram avaliados 58 doentes (idade média 59,6±14,0 anos), num total de 61 tratamentos.

**Resultados:** A taxa global de cura com RAI foi de 87,2%. Com a atividade mais utilizada, 10 mCi, obteve-se cura em 92,6% dos doentes e a taxa de hipotiroidismo foi de 22,2%. O sucesso terapêutico com 10 mCi de RAI foi maior do que com 5 mCi (72,7%), apesar de esta diferença não ser significativa. Nenhuma das variáveis clínicas ou demográficas estudadas influenciou o resultado terapêutico.

**Conclusão:** A taxa de cura com 10 mCi assemelha-se ao descrito na literatura para atividades mais elevadas. Quanto ao hipotiroidismo, a frequência enquadra-se nos resultados de estudos com baixas atividades.

### Toxic Adenomas Treated with $^{131}\text{I}$ Iodine: 2 Years Retrospective Analysis

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Radioiodine treatment (RAIT) can be used for hyperthyroidism treatment, particularly for toxic adenoma.

The aim of this study was to evaluate the outcome of radioiodine treatment (RAIT) for autonomous toxic nodule (ATN) and to determine the influence of age, gender, nodule size and iodine activity in the outcomes.

**Methods:** It was a retrospective study that included all patients with ATN treated with radioiodine, in a tertiary centre, for two years. We studied 58 patients (mean age 59.6±14.0 years), in a total of 61 treatments.

**Results:** The global cure rate with RAIT was 87.2%. With the most used activity, 10 mCi, cure rate was 92.6% and hypothyroidism rate was 22.2%. Treatment success with 10 mCi was higher than with 5 mCi (72.7%), although not significant. None of the clinical or demographic variables have shown influence in outcome.

**Conclusion:** The cure rate with 10 mCi is similar to those described in the literature for higher activities. Regards hypothyroidism, frequencies are comparable to those in low activities studies.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [ana\\_sofia\\_ro@hotmail.com](mailto:ana_sofia_ro@hotmail.com) (Ana Sofia Osório)

Rua 25 de Abril n° 45 - Vale de Anta  
5400-581 Chaves, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200030>

1646-3439/© 2020 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/>).

## Introdução

Os adenomas tóxicos (AT) são uma causa frequente de hipertiroidismo, especialmente nos idosos e em zonas pobres em iodo.<sup>1,2</sup> O tratamento definitivo dos nódulos hiperfuncionantes é essencial, devido à morbidade associada à tireotoxicose.<sup>3</sup> Existem duas opções terapêuticas recomendadas: o iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ) e a cirurgia.<sup>1</sup>

O iodo radioativo (RAI) é considerado um tratamento seguro, eficaz, não invasivo e de baixo custo.<sup>4,5</sup> Tem a potencialidade de diminuir o volume nodular<sup>5</sup> e tratar o hipertiroidismo, obviando as potenciais complicações associadas a um procedimento cirúrgico.

Apesar de ser usado no hipertiroidismo há várias décadas, não existe consenso relativamente à atividade ideal do radioisótopo para o tratamento dos adenomas tóxicos.<sup>6</sup> A sua administração pode ser com base em atividade fixa ou calculada, com protocolos que diferem entre os vários centros. Os estudos de eficácia terapêutica não têm demonstrado vantagem para a atividade calculada, comparativamente à atividade fixa. Isto, a par dos custos associados à determinação da captação de RAI às 24 horas, para cálculo de atividade<sup>7,8</sup> justificam a preferência, na maior parte dos serviços, pela atividade fixa.

As atividades fixas recomendadas variam entre os 10 e os 20 mCi.<sup>9</sup> Existem centros a utilizar atividades mais altas, com o argumento de maior eficácia e menor índice de recidiva.<sup>10</sup> Aqueles que utilizam atividades de RAI mais baixas fundamentam a opção na menor taxa de hipotiroidismo.<sup>11</sup>

Estão descritas altas taxas de remissão do hipertiroidismo com protocolos de atividades variadas,<sup>12,13</sup> sugerindo que atividades mais baixas possam ser suficientes para o tratamento destes doentes,<sup>14</sup> preservando a funcionalidade da restante glândula.

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia do RAI no tratamento dos AT, calcular a taxa de hipotiroidismo um ano após o tratamento e determinar a eventual influência das variáveis idade, género, tamanho do nódulo e atividade de iodo administrada, no resultado terapêutico.

## Métodos

Estudo retrospectivo, que incluiu os doentes com AT submetidos a tratamento com RAI num centro terciário, entre 01-01-2014 e 31-12-2015.

Os dados clínicos foram obtidos através dos processos informatizados dos doentes e incluíram idade, género, dimensões do nódulo tiroideu, data do diagnóstico, data da terapêutica com RAI, número de tratamentos realizados, atividade de RAI administrada, TSH ao diagnóstico, TSH um ano após a última terapêutica com RAI e a utilização de levotiroxina ou anti-tiroideus de síntese.

A seleção da atividade de RAI a administrar foi do médico assistente. A toma de anti-tiroideus de síntese foi suspensa pelo menos 5 dias antes da terapêutica com RAI.

Definiu-se hipertiroidismo como TSH  $<0,30$  uU/mL à data do diagnóstico.

Um ano após a terapêutica com RAI, considerou-se que permaneciam em hipertiroidismo os doentes com TSH  $<0,3$  uU/mL sem medicação ou TSH 0,3-4,2 uU/mL sob anti-tiroideus de síntese; eutiroidismo TSH 0,3-4,2 uU/mL sem medicação; hipotiroidismo TSH  $>4,2$  uU/mL sem medicação ou TSH 0,3-4,2 uU/mL sob levotiroxina. Dos 58 doentes submetidos a RAI, por AT, cinco doentes foram excluídos por se desconhecer a atividade administrada.

Definiu-se cura quando, um ano após o tratamento, o doente estava em eutiroidismo ou hipotiroidismo.

A análise estatística foi realizada com o programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences*<sup>®</sup> (SPSS), versão 23. Foi realizada a análise descritiva de variáveis, teste de independência do qui-quadrado, Teste T para amostras Independentes, teste exato de Fisher e teste de correlação de Spearman. Para efeitos de análise estatística foi utilizado um  $p < 0,05$ .

## Resultados

Nos anos de 2014 e 2015 foram realizados no nosso centro um total de 61 tratamentos com RAI a 58 doentes com AT. O género feminino representou 77,6% da amostra. A idade média ao tratamento de RAI situou-se nos  $59,6 \pm 14,0$  anos. A idade média dos doentes curados foi de  $62,7 \pm 12,9$  anos e dos doentes não curados foi de  $53,0 \pm 19,8$  anos.

Desde o diagnóstico até ao primeiro tratamento com RAI decorreram em média  $1,1 \pm 1,7$  anos (mínimo 0,3; máximo 7,0). Em 75,5% dos casos, a atividade total de RAI administrada foi de 10 mCi. Uma atividade de 5 mCi foi utilizada em 22,6% dos doentes. Apenas um doente recebeu uma atividade de 15 mCi (atividade cumulativa de 2 tratamentos). A maioria dos doentes (94,8%) necessitou de apenas um tratamento. Três doentes precisaram de duas administrações de RAI (2 doentes receberam 2 tratamentos com atividades de 5 mCi e 1 doente com 10 mCi e 5 mCi).

Relativamente ao tamanho dos nódulos, a média do maior diâmetro foi  $26,8 \pm 11,6$  mm (mínimo 13,0; máximo 45,0).

O doseamento da TSH ao diagnóstico mostrou um valor médio de  $0,11 \pm 0,12$  uU/mL, enquanto que um ano após a última terapêutica era de  $3,72 \pm 3,51$  uU/mL (independentemente da terapêutica). A média da TSH ao diagnóstico nos doentes submetidos a 5 mCi e a 10 mCi foi de  $0,14 \pm 0,13$  uU/mL e  $0,10 \pm 0,07$  uU/mL, respetivamente.

Foram perdidos para *follow-up* 14 doentes (1 submetido a atividade de 5 mCi, 13 submetidos a atividade de 10 mCi). A análise descritiva do resultado final, 1 ano após a terapêutica, mostrou uma taxa de eutiroidismo de 59,0% (n=23), hipotiroidismo de 28,2% (n=11) e 12,8% (n=5) mantinham hipertiroidismo. Estes resultados revelam uma taxa de cura, um ano após o tratamento de RAI, de 87,2% (n=34).

A análise, por atividade de RAI administrada, revela uma eficácia terapêutica de 92,6% com a atividade de 10 mCi, em comparação com 72,7% com 5 mCi. A taxa de hipotiroidismo em doentes submetidos a 10 mCi de RAI foi de 22,2%, em contraste com 36,4% com atividade de 5 mCi (Tabela 1).

Não se verificou associação entre o sucesso terapêutico e os fatores estudados: idade, género, tamanho do nódulo e atividade de iodo administrada.

## Discussão

Os AT são lesões benignas da tiróide que podem associar-se a mutações somáticas de ganho de função no recetor de TSH (ou na proteína G $\alpha$ ).<sup>15</sup> É mais frequente em idosos e em áreas com carência de iodo.<sup>1,2</sup>

As orientações internacionais para o tratamento do hipertiroidismo nos AT recomendam a utilização de RAI ou cirurgia, e, em casos particulares, a injeção percutânea de etanol.<sup>1</sup> Quando se opta pelo RAI, sugerem a utilização de atividades fixas entre os 10-20 mCi ou calculadas com base nas dimensões do nódulo usando 150-200  $\mu\text{Ci}$  de RAI por grama, corrigidas para a captação de iodo às 24 horas.<sup>1</sup>

Apesar do RAI ser utilizado na prática clínica desde há várias décadas, as diferentes estratégias têm coexistido e não existe consenso quanto à utilização de atividades fixas ou calculadas.<sup>16,17</sup>

Tabela 1. Análise descritiva, por atividade de RAI administrada, 1 ano após o último tratamento.

Atividade de Iodo			Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem cumulativa
5 mCi	Válido	Hipertiroidismo	3	25,0	27,3	27,3
		Eutiroidismo	4	33,3	36,4	63,6
		Hipotiroidismo	4	33,3	36,4	100,0
		Total	11	91,7	100,0	
	Omisso	SD	1	8,3		
	<b>Total</b>		12	100,0		
10 mCi	Válido	Hipertiroidismo	2	5,0	7,4	7,4
		Eutiroidismo	19	47,5	70,4	77,8
		Hipotiroidismo	6	15,0	22,2	100,0
	Omisso	Total	27	67,5	100,0	
	<b>Total</b>	SD	13	32,5		
15 mCi	Válido	Hipotiroidismo	1	100,0	100,0	100,0
	<b>Total</b>		1	100,0		

Há alguns anos que no nosso centro a terapêutica dos AT com RAI se baseia na administração de atividades fixas de radionuclídeo, geralmente 10 mCi. Por não haver evidência suficiente que suporte o custo adicional resultante da determinação da captação de RAI às 24 horas necessária ao cálculo de dose e pela simplicidade associada às atividades fixas, a decisão terapêutica tem recaído nesta última opção. Utilizam-se atividades baixas para minimizar a taxa de hipotiroidismo.

Nos diferentes estudos, os autores avaliam o sucesso do tratamento dos AT com RAI a 6 ou 12 meses.<sup>18,19</sup> Quanto à taxa de hipotiroidismo, o fator temporal é mais divergente, havendo análises desde os 6 meses a vários anos após a terapêutica com RAI.<sup>20-23</sup>

Na nossa análise retrospectiva, a taxa global de cura dos doentes com AT tratados com RAI, 12 meses após a última terapêutica, foi de 87,2%. A taxa de hipotiroidismo situou-se nos 28,2%. A maioria dos doentes realizou um total de 10 mCi de RAI, com taxas de eficácia de 92,6% e de hipotiroidismo de 22,2% (Tabela 1). A taxa de cura com 5 mCi foi de 72,7%, com uma taxa de hipotiroidismo de 36,4% (Tabela 1). A maior taxa de hipotiroidismo, com a menor atividade de RAI, foi uma observação inesperada, que interpretamos como eventual sobretratamento de alguns destes doentes. A hipótese é reforçada pela média dos valores de TSH, dos doentes no grupo submetido a 5 mCi, ser superior à dos submetidos a 10 mCi.

A alta eficácia com baixas atividades de iodo tem sido relatada com maior frequência nos últimos anos.<sup>24-26</sup> A taxa de hipotiroidismo aumenta com o incremento da atividade de RAI administrado. O objetivo é manter altas taxas de cura com baixos índices de hipotiroidismo.

Num estudo de Saki H *et al.*<sup>19</sup> com atividades de 15 e 20 mCi para o tratamento de AT, a eficácia terapêutica global foi de 93,7%, com hipotiroidismo em 37,5% dos doentes. Yano Y *et al.*<sup>24</sup> com atividades de 13,5 mCi obteve a cura em 86% dos AT, com 18% de hipotiroidismo. Tarantini B *et al.*<sup>25</sup> com atividades entre os 11 e os 15 mCi, mostrou sucesso terapêutico em 93,7% dos AT, com hipotiroidismo em 18,7%. Vidal-Trecan GM *et al.*<sup>26</sup> com atividades inferiores a 15 mCi, atingiu a cura do hipertiroidismo em 85,9%, com hipotiroidismo em 5,6%.

O resultado obtido no nosso estudo corrobora que atividades mais baixas de iodo (10 mCi) têm altas taxas de cura e baixa ocorrência de hipotiroidismo. Com a atividade de 10 mCi a atingir a

cura em 92,6% dos doentes, os nossos resultados assemelham-se ao apresentado na literatura com atividades mais altas.<sup>19</sup> Relativamente à taxa de hipotiroidismo, os resultados são mais variados na literatura.<sup>24-26</sup> No nosso estudo, o hipotiroidismo após RAI situou-se nos 22,2% com atividades de 10 mCi, o que consideramos ser enquadrável e expectável relativamente aos dados existentes na literatura. No entanto, com o passar do tempo é possível que o número de doentes em hipotiroidismo venha a aumentar.

Em termos do impacto do género no sucesso terapêutico, os vários estudos apresentam diferentes resultados. Há estudos a reportar menor sucesso terapêutico em mulheres.<sup>27</sup> Outros demonstram não haver qualquer relação entre género e cura.<sup>28</sup> A eficácia mais elevada no género feminino também é reportada.<sup>29</sup> O nosso estudo não mostrou associação entre o género e a cura.

Relativamente à idade, alguns autores reportam uma maior resistência da glândula tiroideia ao RAI em doentes jovens.<sup>10</sup> Contudo, outros advogam não existir relação entre a eficácia terapêutica do RAI e a idade.<sup>19,30</sup>

A idade dos doentes com AT tratados com RAI no nosso estudo situava-se entre os 35 e os 88 anos. A média de idades dos doentes com AT curados foi superior à dos não curados, embora sem significado estatístico.

O tratamento cirúrgico deve ser considerado em doentes jovens que apresentem nódulos tóxicos de maiores dimensões. Porém, está descrito que o RAI também é eficaz no tratamento destes nódulos, sendo para isso necessárias atividades mais elevadas ou mais do que uma administração.<sup>31</sup>

Saki H *et al.*<sup>19</sup> mostrou um maior sucesso terapêutico em AT com dimensões iguais ou inferiores a 2 cm. No nosso estudo, o tamanho do nódulo tóxico (menor ou igual a 2 cm *versus* maior que 2 cm) não se refletiu no sucesso terapêutico.

Analisando os resultados em função das duas atividades de RAI mais utilizadas, não se verificou associação entre a atividade de RAI e a cura após tratamento ( $p=0,144$ ). Contudo, a taxa de cura com 10 mCi é superior à que se verifica com 5 mCi (92,7% *vs* 71,7%) (Tabela 1). A ausência de significância estatística pode justificar-se pelo número reduzido de tratamentos com esta atividade mais baixa ( $n=12$ ). De referir que apenas um doente tinha sido submetido a atividade de 15 mCi, tendo obtido a cura e estando em hipotiroidismo.

A atividade de RAI mais utilizada no nosso centro foi de 10

mCi. Um ano após o tratamento com 10 mCi obteve-se a cura em 92,6% dos doentes, com uma taxa de hipotireoidismo de 22,2% (Tabela 1).

## Conclusão

A taxa de cura global com RAI foi de 87,2%. O sucesso terapêutico para a atividade mais utilizada (10 mCi) foi de 92,6%.

A percentagem de doentes que entrou em hipotireoidismo 12 meses após o tratamento com 10 mCi de RAI foi de apenas 22,2%. Na nossa análise, apenas dois doentes a quem foi administrada a atividade de 10 mCi permaneceram em hipertireoidismo.

Factores como a idade, género, tamanho do AT e atividade de RAI administrado não demonstraram relação com o sucesso terapêutico.

Embora não estatisticamente significativa, a taxa de cura com atividade de 10 mCi (92,6%) foi superior à taxa de cura com 5 mCi (72,7%).

A taxa de cura com 10 mCi aproxima-se das descritas na literatura para atividades superiores com menor taxa de hipotireoidismo.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

**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).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17:456-520.
- Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence

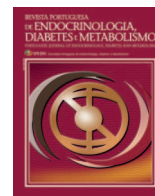
- of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med.* 1991;229:415-20.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977;7:481-93.
- Bonnema SJ, Hegedus L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev.* 2012;33:920-80. doi: 10.1210/er.2012-1030.
- Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:205-23.
- Vaidya B, Williams GR, Abraham P, Pearce SH. Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists. *Clin Endocrinol.* 2008;68:814-20.
- Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:978-83.
- Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? *Clin Endocrinol.* 1995;43:325-9.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
- Allahabadi A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3611-7.
- Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M, Galelli M, Ferrari C, et al. Dosimetry study in patients with autonomous thyroid nodule who are candidates for radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 1999;40:1928-34.
- Bertelsen J, Herskind AM, Sprogøe Jakobsen U, Hegedus L. Is standard 555 MBq 131I-therapy of hyperthyroidism ablative? *Thyroidology.* 1992;4:103-6.
- Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyiomoutzakakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, et al. Long term thyroid function after (131)I treatment for toxic adenoma. *Hormones.* 2002;1:99-103.
- Sisson JC, Avram AM, Rubello D, Gross MD. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: fixed or calculated doses; intelligent design or science? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1129-30.
- Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Sabine C, Abramowicz M, et al. Pathology of the TSH receptor. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 1:295-302.
- Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2007;48:379-89.
- Tondeur M, Glinoeir D, Sand A, Verelst J, Ham H. Variability of the administered radioiodine doses for the treatment of hyperthyroidism in Belgium. *Clin Endocrinol.* 2006;65:206-9.
- Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12:e14424. doi: 10.5812/ijem.14424.
- Saki H, Cengiz A, Yurekli Y. Effectiveness of Radioiodine Treatment for Toxic Nodular Goiter. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24:100-4. doi: 10.4274/mirt.48378.
- Kok SW, Smit JW, de Craen AJ, Goslings BM, van Eck-Smit BL, Romijn JA. Clinical outcome after standardized versus dosimetric radioiodine treatment of hyperthyroidism: an equivalence study. *Nucl Med Commun.* 2000;21:1071-8.
- Sonmez B, Erem C, Dogan I, Ersoz HO, Sonmez M. Efficacy of low and high fixed dose radioactive iodine therapy in patients with toxic nodular goiter. *Minerva Endocrinol.* 2011;36:117-21.
- Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B. Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nucl Med Commun.* 2009;30:169-75.
- Ustun F, Yuksel M, Durmus-Altun G, Kaya M, Cermik TF, Sarikaya A, et al. The incidence of recurrence and hypothyroidism after radioiodine treatment in patients with hyperthyroidism in Trakya, a mild iodine deficiency area, during the period 1991-2003. *Ann Nucl Med.* 2005;19:737-42.
- Yano Y, Sugino K, Akaishi J, Urano T, Okuwa K, Shibuya H, et al. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy. *Ann Nucl Med.* 2011;25:749-54. doi: 10.1007/s12149-011-0526-7.
- Tarantini B, Ciulli C, Di Cairano G, Guarino E, Mazzucato P, Montanaro A, et al. Effectiveness of radioiodine (131-I) as definitive therapy in patients with autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism. *J*

- Endocrinol Invest. 2006;29:594-8.
26. Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Durand-Zaleski I. Managing toxic thyroid adenoma: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:283-94.
  27. Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:767-75.
  28. Szumowski P, Rogowski F, Abdelrazek S, Kociura-Sawicka A, Sokolik-Ostasz A. Iodine isotope (1)(3)(1)I therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2012;15:7-13. doi: 10.5603/nmr-18724.
  29. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1038-42.
  30. Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewinski A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Arch Med Sci.* 2010;6:611-6. doi: 10.5114/aoms.2010.14476.
  31. Erdogan MF, Kucuk NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nucl Med Commun.* 2004;25:1083-7.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

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



Artigo Original

## Doença de Addison em Idade Pediátrica



Nuno Cordeiro Raposo <sup>a</sup>, Elena Kazakova <sup>b</sup>, Rosa Pina <sup>c</sup>, Lurdes Lopes <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Patologia Clínica / Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-01-15

Accepted/Aceite: 2020-11-16

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Criança;

Doença de Addison.

Keywords:

Addison Disease;

Child.

### R E S U M O

**Introdução:** A insuficiência suprarrenal primária não associada a défices enzimáticos é rara na idade pediátrica e pode causar significativa morbilidade. Os principais diagnósticos etiológicos são a doença de Addison (auto-imune) em ambos os sexos e a adrenoleucodistrofia no sexo masculino. O nosso objetivo foi descrever a apresentação inicial dos doentes com insuficiência suprarrenal primária, diagnóstico etiológico, terapêutica e evolução destes casos.

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva de todos os doentes com menos de 18 anos de idade com o diagnóstico confirmado de insuficiência suprarrenal primária entre 2010 e 2018.

**Resultados:** Foram diagnosticados quatro doentes, todos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 12 e 16 anos. A semiologia consistia em letargia e avidez por sal, sendo que 50% tinham evidência de hiperpigmentação cutânea e hipotensão arterial. O diagnóstico laboratorial foi estabelecido com base no doseamento sérico de hormona corticotrófica, cortisol e renina ativa; a determinação dos anticorpos anti-suprarrenal foi positiva nos quatro casos. Todos os pacientes iniciaram terapêutica com glucocorticoides e mineralocorticoides. Um doente desenvolveu factores de risco cardiovascular durante o seguimento.

**Conclusão:** A reposição hormonal ajustada à superfície corporal e à evolução clínica podem reduzir o risco de complicações associadas a crise adrenal e à síndrome de Cushing iatrogénica. O diagnóstico etiológico é fundamental para o prognóstico e eventual necessidade de rastreio de outras patologias associadas.

### Addison's Disease in Paediatric Age

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Primary adrenal insufficiency not associated to enzymatic defects is rare in pediatric patients but may cause significant morbidity. Main etiologic diagnosis are Addison's disease (auto-immune) in both sex and adrenoleukodystrophy in males.

Our objective was description of the original clinical presentation of patients with primary adrenal insufficiency, etiologic diagnosis, therapy and their evolution.

**Methods:** Retrospective analysis of patients under 18 years of age with a confirmed diagnosis of primary adrenal insufficiency between 2010 and 2018.

**Results:** Four patients were diagnosed with Addison's disease, all male, age ranging between 12 and 16 years. Clinical presentation was lethargy and salt craving and 50% showed skin hyperpigmentation and hypotension. Laboratory analysis established the diagnosis based on non-stimulated adrenocorticotrophic hormone, serum cortisol and active renin; all patients had adrenal cortex antibodies.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [nunofilipecordeiroraposo@gmail.com](mailto:nunofilipecordeiroraposo@gmail.com) (Nuno Cordeiro Raposo)

Avenida Carlos Teixeira 3, 2674-514 Loures, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200004>

1646-3439/© 2020 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/>).

All patients began therapy with glucocorticoids and mineralocorticoids. One patient presented cardiovascular risk factors during follow-up.

**Conclusion:** Hormonal replacement adjusted to body surface and clinical evolution may reduce the risk of complications due to adrenal crisis and iatrogenic Cushing syndrome. Etiologic diagnosis is important for prognosis and surveillance of associated diseases.

## Introdução

A insuficiência suprarrenal primária (ISRP) caracteriza-se por uma falência primária da síntese de hormonas esteroides do córtex das glândulas suprarrenais.<sup>1</sup>

A hiperplasia congénita da suprarrenal é a causa mais comum de ISRP em idade pediátrica, seguida pelas alterações do desenvolvimento das glândulas suprarrenais e pela resistência à ação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH).<sup>1,2</sup> Entre as causas raras de ISRP, salienta-se a adrenoleucodistrofia ligada ao X (ALD-X),<sup>3</sup> a hipoplasia suprarrenal e a doença de Addison (DA).

A DA corresponde a 12,7% das ISRP em idade pediátrica e existem poucas séries publicadas sobre a patologia nesta faixa etária, sendo a maioria constituída por poucos doentes.<sup>4</sup> A doença caracteriza-se pela destruição do córtex suprarrenal decorrente da presença de auto-anticorpos anti-21 hidroxilase (21OH),<sup>5</sup> determinando, assim, hipocortisolismo, hipoaldosteronismo e redução dos androgénios produzidos na zona *reticularis*.<sup>1</sup> Pode surgir isoladamente ou em combinação com outras endocrinopatias autoimunes.<sup>6,7</sup> A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 resulta de mutações com transmissão autossómica recessiva no gene *AIRE* e, para além do hipoparatiroidismo primário e candidíase mucocutânea crónica que surgem até aos 15 anos de idade, podem estar presentes outras manifestações de autoimunidade.<sup>1,6,7</sup> Por outro lado, a síndrome poliglandular autoimune tipo 2 distingue-se pela presença de pelo menos duas endocrinopatias autoimunes (e.g. DA, tireoide linfocítica crónica, doença de Graves e diabetes *mellitus* tipo 1).<sup>7</sup> Na idade adulta a DA é mais frequente no sexo feminino (60%)<sup>8</sup> embora em idade pediátrica a distribuição por sexo seja variável em função das séries publicadas.<sup>9,10</sup>

O diagnóstico da ISRP depende de uma elevada suspeição clínica que motiva a avaliação laboratorial dirigida, uma vez que os sintomas são frequentemente inespecíficos.<sup>11</sup> O cortisol sérico encontra-se reduzido por diminuição da síntese e a ACTH elevada, refletindo a perda do retrocontrolo negativo.<sup>12</sup>

O tratamento da ISRP consiste na reposição das hormonas esteroides em défice através da administração de hidrocortisona e fludrocortisona.<sup>13</sup> A hidrocortisona, na dose recomendada de 10-15 mg/m<sup>2</sup>, dividida em três administrações diárias, com a dose maior de manhã e a menor à noite, permite simular o ritmo circadiano do eixo corticotrófico.<sup>2,14</sup> A monitorização da dose eficaz é sobretudo clínica – melhoria do cansaço, astenia e falta de força. Durante situações de stresse, incluindo doenças intercorrentes, é indispensável aumentar a dose de glucocorticoides, dado o risco de crise adrenal.<sup>8,15</sup> A dose de fludrocortisona situa-se entre os 50-150 µg/dia, em 2 tomas e deve ser monitorizada pela vigilância da pressão arterial e da renina.<sup>16</sup>

Os objetivos deste trabalho passam pela descrição da apresentação inicial dos doentes com insuficiência suprarrenal primária, diagnóstico etiológico, terapêutica e respetiva evolução.

## Material e Métodos

Foi realizada a avaliação retrospectiva dos doentes com DA seguidos na consulta de endocrinologia entre 2010 e 2018. Todos os

doentes preenchem os critérios para diagnóstico de ISRP, ou seja, cortisol sérico abaixo do limite de referência e ACTH e renina ativa muito aumentados. A etiologia foi confirmada pela presença de anticorpos anti-21 hidroxilase séricos, sendo que também foi realizado o doseamento dos ácidos gordos de cadeia muito longa (AGCML) plasmáticos para diagnóstico diferencial com ALD-X.

Os dados apreciados incluíram idade ao diagnóstico, apresentação clínica e avaliação laboratorial iniciais, tratamento instituído, história pessoal ou familiar (parentes de primeiro grau) de doenças autoimunes. O seguimento destes doentes implicou o rastreio periódico de outras endocrinopatias autoimunes, com o doseamento dos auto-anticorpos anti-peroxidase (TPO), anti-tiroglobulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico e anti-ilhéus pancreáticos. Os anticorpos anti-transglutaminase foram usados no rastreio de doença celíaca.

## Resultados

Apenas 4 doentes tinham um diagnóstico confirmado de DA, sendo todos do sexo masculino, com idades entre os 12 e os 16 anos. A descrição das características dos doentes registados encontra-se resumida na [Tabela 1](#). A seguir é apresentada uma breve descrição da apresentação inicial dos doentes e da terapêutica e seguimento implementados.

### Doente 1

Doente do sexo masculino de 16 anos, sem antecedentes patológicos relevantes e com história familiar paterna de lupus discóide. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por um quadro de mal-estar geral, náusea e vários episódios compatíveis com hipotensão ortostática e avidez crescente por alimentos ricos em sal com duas semanas de evolução. Não foi observada hiperpigmentação cutânea ou das mucosas e a pressão arterial sistólica era de 113 mmHg (percentil 35). A investigação complementar inicial revelou hiponatremia (128 mmol/L), caliemia normal (3,7 mmol/L), cortisol sérico <5 µg/dL e ACTH 2076 pg/mL, renina ativa significativamente aumentada (3087,4 pg/mL), confirmando-se a hipótese diagnóstica de ISRP. Após iniciar terapêutica de substituição com hidrocortisona e fludrocortisona observou-se melhoria clínica progressiva, incluindo resolução do cansaço que persistia há 8 meses mas que não tinha sido valorizado. A presença de anticorpos 21OH confirmou a etiologia autoimune da doença. A pesquisa de doenças autoimunes associadas revelou anticorpos TPO positivos, contudo permaneceu em eutiroidismo durante os 72 meses de seguimento.

### Doente 2

Adolescente do sexo masculino de 14 anos, previamente saudável e sem antecedentes familiares relevantes, foi observado no SU por astenia, anorexia e tonturas com 15 dias de evolução, tendo coincidido com um período de maior exigência física (acampamento de escuteiros). Referia ainda perda de 6% do peso corporal (2,5 kg) no mesmo intervalo. À admissão no SU encontrava-se hemodinamicamente estável (pressão arterial sistólica 112 mmHg,



percentil 50), emagrecido, mas sem hiperpigmentação da pele e mucosas. Destacava-se hiponatremia (118 mmol/L), com restante ionograma e função renal normais (potássio 5,1 mmol/L). Os doseamentos hormonais confirmaram o diagnóstico de ISRP: ACTH 1234 pg/mL, cortisol sérico 1,10 µg/dL e renina ativa 3120 µUI/mL. Os anticorpos 21OH revelaram-se positivos, confirmando a hipótese de DA. A semiologia reverteu após início do tratamento com glucocorticoides e mineralocorticoides. Durante os 107 meses de vigilância não foram identificadas outras doenças autoimunes concomitantes e a estatura final foi normal.

### Doente 3

Doente do sexo masculino, 12 anos de idade, com história de obesidade (peso > percentil 95) e sem antecedentes familiares re-

levantes, foi referenciado ao SU pelo seu médico assistente por anorexia, vômitos ocasionais com seis meses de evolução e agravamento progressivo. Reconhecia igualmente avidez crescente por alimentos ricos em sal e hiperpigmentação cutânea generalizada que se desenvolveu no mesmo intervalo, objetivada na avaliação inicial. A pressão arterial sistólica à admissão era de 99 mmHg (percentil 20). O estudo complementar revelou hiponatremia moderada (133 mmol/L), com caliemia (4,8 mmol/L) e glicemia normais. Todavia, a demonstração de ACTH significativamente aumentado (1250 pg/mL) e cortisol sérico indoseável (<0,4 µg/mL) estabeleceu o diagnóstico de ISRP. Do mesmo modo, os anticorpos 21OH comprovaram a etiologia. A reposição hormonal com hidrocortisona (16,9 mg/m<sup>2</sup>) e fludrocortisona permitiu a reversão da semiologia. Porém, manteve excesso ponderal, associado a insulinoresistência, pelo que iniciou terapêutica com metformina.

Tabela 1. Resumo das características dos doentes apresentados. \*

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
<b>Sexo (M/F)</b>	M	M	M	M
<b>Idade diagnóstico (anos)</b>	16	14	12	16
<b>Idade atual (anos)</b>	22	23	18	17
<b>Sintomas (S/N)</b>				
Letargia, cansaço	S	S	S	S
Hipotensão arterial	S	S	N	N
Hiperpigmentação	N	N	S	S
Perda ponderal	N	S	N	N
Avidez por sal	S	S	S	N
Duração dos sintomas (meses)	8	0,5	6	12
<b>Avaliação laboratorial inicial</b>				
Natremia (mmol/L)	128	118	133	127
Caliemia (mmol/L)	3,7	5,1	4,8	4,7
Glicemia (mg/dL)	95	105	90	96
ACTH (pg/mL)	2076	1234	2080	1250
Cortisol (µg/mL)	1,7	1,1	0,4	1,1
Renina ativa (pg/mL)	3087,4	3120,0	3924,4	6016,0
Anticorpos anti-21 hidroxilase	POS	POS	POS	POS
<b>Terapêutica atual</b>				
Hidrocortisona (mg/m <sup>2</sup> /dia)	16	11,4	16,9	11,9
Fludrocortisona (µg/dia)	100	100	125	75
<b>Perfil metabólico</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,8	17,7	32,0	21,4
Colesterol total	164	130	205	ND
<b>Comorbilidades (S/N)</b>				
Tiroidite autoimune	S	N	N	N
<b>História familiar (S/N)</b>				
Lupus discoide	S	N	N	N
DM1	N	N	N	S
<b>Outros parâmetros</b>				
Estatura final (cm)	175,5	180,4	172,1	193,2
Tempo seguimento (meses)	72	107	76	3

\* Os sintomas e valores laboratoriais referem-se à apresentação inicial, enquanto a terapêutica, perfil metabólico e estatura referem-se à última avaliação registada. (M: masculino; F: feminino; S: sim; N: não; ND: elemento não disponível; POS: positivo; ACTH: hormona adrenocorticotrófica; PAC: concentração plasmática da aldosterona; IMC: índice de massa corporal; DM1: diabetes mellitus tipo 1). Valores de referência laboratorial: natremia 132-145 mmol/L; caliemia 3,5-5,1 mmol/L; glicemia 70-110 mg/dL; ACTH <46 pg/mL; cortisol >5 µg/dL; renina ativa <27,8 pg/mL; PAC 4-31 ng/dL.

#### Doente 4

Adolescente do sexo masculino de 16 anos, previamente saudável, com história familiar paterna de diabetes *mellitus* tipo 1. Apresentou-se no SU no contexto de cansaço com 12 meses de evolução, com agravamento nos 15 dias que antecederam a admissão hospitalar, em que se associou também mal-estar geral e mialgias de predomínio cervical e lombar. À observação destacava-se hiperpigmentação cutânea generalizada e a pressão arterial era de 107 mmHg (percentil 9). Analiticamente apresentava hiponatremia (127 mmol/L), sem outras alterações, nomeadamente da calíemia (4,7 mmol/L), função renal, leucograma ou proteína C reativa. A avaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de insuficiência suprarrenal (ACTH >1250,00 pg/mL, cortisol 1,10 µg/dL, renina 6016,0 µUI/mL). Iniciou terapêutica com hidrocortisona, com melhoria clínica progressiva e normalização da natremia em 48 horas. Posteriormente introduziu-se substituição mineralocorticoide. A investigação etiológica mostrou a presença de anticorpos 21OH. O seguimento continuou em ambulatório, com monitorização clínica e ajuste das doses de hidrocortisona e fludrocortisona.

#### Discussão

A DA é rara em idade pediátrica e existem poucas séries publicadas sobre a doença neste grupo populacional. Gómez e colaboradores apresentaram uma série semelhante à descrita, em que descreveram a apresentação clínica e o diagnóstico de cinco rapazes com DA.<sup>9</sup> Não obstante ser reconhecida a maior prevalência da DA no sexo feminino, ambas as séries relatam apenas doentes do sexo masculino. A semiologia mais frequente incluiu astenia, hiperpigmentação cutânea, avidez por sal e hiponatremia e o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou entre um e 12 meses.<sup>9</sup> O diagnóstico foi confirmado pelo doseamento de ACTH e cortisol sérico, com prova de estimulação com cosintropina em dois doentes.<sup>9</sup> Noutra série realizada num hospital Americano foram identificados 77 doentes com ISRP, dos quais 23 com DA, incluindo cinco com síndrome poliglandular autoimune.<sup>10</sup> Neste estudo, a idade média no diagnóstico foi 14,3 anos para a DA isolada, tendo ocorrido mais precocemente na síndrome poliglandular autoimune (13,2 anos) no contexto de seguimento prévio por doença endócrina (tiroidite crónica).<sup>10</sup> O sexo feminino foi o mais afetado (13:5).<sup>10</sup> Os sinais mais frequentes foram a hiperpigmentação cutânea, hipotensão ortostática e hiponatremia, sendo que os anticorpos 21OH foram detetados em todos os doentes.<sup>10</sup>

Os sintomas relacionados com a ISRP não são específicos, contribuindo para o atraso na confirmação do diagnóstico.<sup>11</sup> Efetivamente, na nossa série, em três dos doentes descritos decorreram pelo menos seis meses entre o início dos sintomas e a confirmação do diagnóstico. O diagnóstico mais precoce do doente 2 decorreu provavelmente da ISRP aguda em relação com o stresse físico a que esteve sujeito neste período.<sup>17</sup> Na verdade, outras séries reconhecem o problema do atraso no diagnóstico da ISRP e o risco inerente de crise adrenal, que pode constituir o momento do diagnóstico inaugural.<sup>18</sup> Nos quatro doentes apresentados, o cansaço e a letargia foram os sintomas mais comuns, ainda que só valorizados retrospectivamente, seguido pela hipotensão arterial e hiperpigmentação cutânea. A avidez por sal também foi frequentemente descrita e decorre do hipoaldosteronismo e consequente hiponatremia, que todos os doentes desta série apresentavam ao diagnóstico.

Perante uma elevada suspeição clínica, o diagnóstico laboratorial foi estabelecido com o doseamento da ACTH e cortisol séricos

basais. Quando o cortisol sérico é <5 µg/dL em combinação com ACTH >3 vezes o limite superior do intervalo de referência, como descrito em todos os pacientes desta série, o diagnóstico é provável<sup>19</sup> e pode dispensar o teste de estimulação com cosintropina. Na ISRP, o hipoaldosteronismo traduz-se numa baixa concentração de aldosterona plasmática e aumento compensatório da atividade da renina plasmática,<sup>20</sup> que foi confirmada nos doentes estudados.

A presença de anticorpos 21OH foi indispensável para a confirmação do diagnóstico de DA.<sup>21</sup> Adicionalmente, dois doentes tinham avaliação dos AGCML, visto que o diagnóstico diferencial com ALD-X, mesmo na ausência de sinais neurológicos, impõe-se em doentes do sexo masculino com ISRP inaugural.<sup>3</sup>

Neste trabalho, todos os doentes cumpriam três administrações diárias de hidrocortisona, que permite uma melhor reprodução da secreção fisiológica de cortisol. A dose variou entre 11 e 17 mg/m<sup>2</sup>. A monitorização da terapêutica com glucocorticoides é essencialmente clínica e visa reduzir os riscos inerentes à sobre ou sub-suplementação.<sup>16</sup> Assim, a diminuição da velocidade de crescimento e a presença de outros sinais de síndrome de Cushing sugerem sobreterapêutica, enquanto má progressão ponderal, fadiga, anorexia e hiperpigmentação podem refletir subtratamento.<sup>2</sup> O doseamento e a monitorização da ACTH plasmática não deve ser utilizada na avaliação e ajuste da terapêutica, uma vez que, numa tentativa de normalização da mesma, pode conduzir à sobre-suplementação e aos riscos inerentes descritos acima.<sup>13</sup>

Neste estudo apenas um doente apresentava obesidade (IMC 32,04 kg/m<sup>2</sup>), hiperlipidemia (colesterol total 205 mg/dL e colesterol LDL 151 mg/dL) e insulinoresistência, em relação com estilo de vida sedentário, sob terapêutica com metformina e acompanhamento em nutricionista.

A vigilância da pressão arterial e da renina plasmática permite monitorizar a terapêutica com fludrocortisona,<sup>16</sup> sendo que nesta avaliação a dose variou entre 75 e 125 µg/dia.

Durante situações de stresse, incluindo doenças intercorrentes, é indispensável aumentar a dose de glucocorticoides, dado o risco de crise adrenal.<sup>8,15</sup> Eyal e colaboradores apresentaram uma série de 120 crianças com ISR, onde identificaram as formas primárias e autoimunes (DA) da doença como fatores de risco para crise adrenal.<sup>22</sup> Todavia, na nossa série não foi registado nenhum internamento por crise adrenal. Não obstante, todos os doentes receberam informação escrita e instruções sobre ajuste de doses em doenças intercorrentes agudas (50 a 100 mg/m<sup>2</sup>/dia), assim como um cartão de identificação com a descrição da atuação em situação de emergência.

Tal como descrito anteriormente, a associação entre a DA e outras endocrinopatias autoimunes é frequente<sup>23</sup> e, neste trabalho, até à última avaliação, apenas um doente apresentava tiroidite autoimune. Foi ainda descrita a presença de doenças autoimunes em familiares de primeiro grau: lúpus discoide no pai do doente 1 e DM1 no pai do doente 4.

#### Conclusão

A DA é uma causa rara de ISRP em idade pediátrica e as séries de centros isolados incluem pequeno número de doentes, como é o caso deste estudo.

Os sintomas inespecíficos da doença atrasam o diagnóstico e o início da terapêutica, que é vital na crise adrenal. Por outro lado, a preferência por glucocorticoides de curta duração de ação em doses ajustadas à superfície corporal pode reduzir as complicações decorrentes da síndrome de Cushing iatrogénica.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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 Helsinquia da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

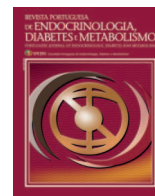
**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**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).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Kirkgoz T, Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32:397-424. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.010.
- Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:449-68. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.002.
- Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
- Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Vliet GV, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3243-50.
- Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet.* 1992;339:1559-62.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002;23:327-64.
- Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13:85-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.006.
- Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol.* 2017;78:490-4. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.010.
- Gómez R, Jiménez O, Arnao R, Martín R. Enfermedad de Addison. Formas de presentación en pediatría. *An Pediatr.* 2013;78:405-8.
- Hsieh S, White PC. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:925-8. doi: 10.1210/jc.2011-0015.
- Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol.* 2017;78:495-511. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.005.
- Park J, Didi M, Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence. *Arch Dis Child.* 2016;101:860-5. doi: 10.1136/archdischild-2015-308799.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
- Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol.* 2017;78:525-34. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.007.
- Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol.* 2017;78:535-43. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.008.
- Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann Endocrinol.* 2017;78:544-58. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.009.
- Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. adrenal crises in children: perspectives and research directions. *Horm Res Paediatr.* 2018;89:341-51. doi: 10.1159/000481660.
- Grant DB, Barnes ND, Moncrieff MW, Savage MO. Clinical presentation, growth, and pubertal development in Addison's disease. *Arch Dis Child.* 1985;60:925-8.
- Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 1987;26:221-6.
- Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29:17-24. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.008.
- Proust-Lemoine E, Reynaud R, Delemer B, Tabarin A, Samara-Boustani D. Group 3: Strategies for identifying the cause of adrenal insufficiency: diagnostic algorithms. *Ann Endocrinol.* 2017;78:512-24. doi: 10.1016/j.ando.2017.10.006.
- Eyal O, Levin Y, Oren A, Zung A, Rachmiel M, Landau Z, et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: epidemiology and risk factors. *Eur J Pediatr.* 2019;178:731-8. doi: 10.1007/s00431-019-03348-1.
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska B, Czarnocka B, Drac-Kaniewska J, Niegowska E, Czech W. Association of Addison's disease with autoimmune disorders—a long-term observation of 180 patients. *Postgrad Med J.* 1991;67:984-7.



Artigo Original

## Síndrome de Klinefelter em Adultos: Casuística de Doentes Seguidos num Serviço de Endocrinologia



Mariana Barbosa <sup>a,\*</sup>, Claudia Matta-Coelho <sup>b</sup>, Vera Fernandes <sup>a</sup>, Selma B. Souto <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga / Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>b</sup> Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>c</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar e Universitário São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-06-07

Accepted/Aceite: 2020-10-21

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Adulto;

Síndrome de Klinefelter.

#### Keywords:

Adult;

Klinefelter Syndrome.

### R E S U M O

**Introdução:** Síndrome de Klinefelter (SK) é o distúrbio cromossómico sexual mais frequente nos homens. Está descrito um vasto espectro de variabilidade fenotípica, sendo esta uma entidade clínica subdiagnosticada. O nosso objetivo foi realizar a caracterização de uma população de adultos com SK: parâmetros clínicos, antropométricos e analíticos bem como contexto de diagnóstico, tratamento e comorbilidades.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo e descritivo dos adultos com diagnóstico de SK em seguimento na consulta de Endocrinologia no Hospital de Braga.

**Resultados:** Foram identificados 17 casos de SK. A média da idade ao diagnóstico foi de 28,6±19,7 anos (mínimo 3, máximo 66). Nas crianças (n=3) o diagnóstico foi estabelecido por atraso no desenvolvimento cognitivo/psicomotor, enquanto nos adolescentes (n=3) foi ginecomastia. Dez doentes foram diagnosticados já adultos: destacam-se 2 por ginecomastia, 2 por infertilidade primária e 1 no estudo de obesidade. Dois doentes apresentavam variantes citogenéticas (47,XXY/48,XXXYY e 48,XXYY). Ao exame físico foi documentada atrofia testicular em 100% e ginecomastia em 73,3% dos casos em que há descrição destes parâmetros. A média da estatura foi 177,9±7,2 cm e do índice de massa corporal 25,9±4,8 kg/m<sup>2</sup>; a mediana da envergadura foi 181 (P25 177; P75 192,5) cm. Quanto às comorbilidades associadas, a prevalência de diabetes *mellitus* foi idêntica à de hipertensão arterial (23,5%); sendo a de dislipidemia superior (35,3%). Três doentes são acompanhados em Consulta de Psiquiatria. Dois foram submetidos a cirurgia de correção de ginecomastia e verificou-se um caso de tumor de células germinativas do mediastino. Analiticamente, em adultos, a média da FSH foi 33,8±14,8 mUI/mL; a mediana da LH 14,2 (P25 11; P75 18,5) mUI/mL e da testosterona total 298,6 (P25 93,8; P75 408,5) ng/dL. Cinco doentes realizaram espermograma (todos com azoospermia). A densitometria óssea (realizada em 13 doentes) mostrou que 84,6% apresentava osteoporose ou osteopenia. Quanto ao tratamento com testosterona injetável, foi instituído em 12 doentes (70,6%); um apresentou elevação excessiva do hematócrito.

**Conclusão:** A análise efetuada reflete, por um lado, muitas das características tipicamente reportadas na literatura em doentes com SK, mas também evidencia a variabilidade clínica desta entidade. Destaca-se a idade tardia ao diagnóstico e a prevalência significativa de comorbilidades. Assim, o reconhecimento da SK é fundamental para um diagnóstico precoce e orientação adequada.

### Klinefelter Syndrome in Adults: Variability in Clinical Findings

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Klinefelter syndrome (KS) is the most common congenital abnormality causing primary hypogonadism in males. KS phenotype varies greatly, which might be one of the reasons why the syndrome is highly underdiagnosed. Our aim was to study a population of adult patients with KS,

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [marianamb013@gmail.com](mailto:marianamb013@gmail.com) (Mariana Barbosa)

Hospital de Braga, Sete Fontes - São Victor,

4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200036>

1646-3439/© 2020 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/>).

by evaluating clinical and anthropometric parameters, as well as their diagnostic features, treatment options and related comorbidities.

**Methods:** Retrospective study including adult patients diagnosed with KS followed at the Endocrinology Department of Hospital de Braga.

**Results:** We identified 17 subjects with KS. The mean age at diagnosis was 28.6±19.7 years (minimum 3, maximum 66). In children (n=3) the diagnosis was established because of cognitive/linguistic impairments, whereas in adolescence (n=3) the referral reason was gynecomastia. Ten patients were diagnosed at adult age: we highlight 2 for gynecomastia, 2 during infertility screening and 1 during obesity screening. Two subjects presented with cytogenetic variants (47,XXY/48,XXXY and 48,XXYY). On physical examination (and regarding patients where those features were described), 100% presented small testes and 73.3% had gynecomastia. The mean stature was 177.9±7.2 cm, median armspan of 181 (P25 177; P75 192.5) cm and mean BMI of 25.9±4.8 kg/m<sup>2</sup>. Concerning related comorbidities, the prevalence of type 2 diabetes and hypertension was similar (23.5%), whereas the prevalence of dyslipidemia was higher (35.3%). Three patients are under psychiatric guidance. Two subjects underwent plastic surgery for gynecomastia and one case of mediastinal germ cell tumor was documented. Blood biochemistry in adults revealed mean FSH of 33.8±14.8 mIU/mL, median LH of 14.2 (P25 11; P75 18.5) mIU/mL and total testosterone 298.6 (P25 93.8; P75 408.5) ng/dL. Five patients performed spermogram, all with azoospermia. Bone densitometry (performed in 13 patients) showed osteopenia or osteoporosis in 84.6% of cases. Testosterone replacement therapy was initiated in 12 subjects (70.6%); 1 of them presented abnormally high hematocrit.

**Conclusion:** The present analysis reflects several of the classic features reported in the literature in patients with KS, but also underlines important variability in clinical findings. We highlight diagnosis later in life and significant occurrence of comorbidities. Therefore, KS recognition is critical in order to enable prompt diagnosis and adequate management.

## Introdução

A síndrome de Klinefelter (SK) constitui o distúrbio cromossómico sexual mais frequente nos homens, afetando cerca de 1/660 recém-nascidos do sexo masculino.<sup>1</sup> Foi descrita pela primeira vez por Klinefelter *et al* em 1942 num grupo de 9 homens com características clínicas específicas.<sup>2</sup> Resulta geneticamente da presença de cromossoma X supranumerário: 80%-90% dos casos correspondem à forma clássica (cariótipo 47, XXY), enquanto que os restantes 10%-20% incluem anomalias cromossómicas como mosaicismos, outras aneuploidias e alterações estruturais.<sup>3</sup> Não estão definidas orientações clínicas claras de diagnóstico, sendo considerada globalmente como uma entidade clínica caracterizada por achados clássicos: atrofia testicular, hipogonadismo hipergonadotrófico, infertilidade, ginecomastia e dificuldades de aprendizagem.<sup>4</sup> Contudo, está associada a um vasto espetro de variabilidade fenotípica, o que dificulta o diagnóstico correto e atempado, estimando-se em alguns estudos que 50% a 75% dos doentes com SK nunca chegue a ser identificado como tal.<sup>1,5</sup> A SK está também associada a várias patologias e a maior morbimortalidade, especialmente nos homens que nunca receberam terapêutica de substituição com testosterona.<sup>6</sup> Assim sendo, o conhecimento mais aprofundado desta entidade clínica torna-se relevante para que o diagnóstico e tratamento possam ser instituídos adequadamente. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é caracterizar de forma descritiva uma população de adultos com SK, chamando a atenção para as principais características clínicas, antropométricas e analíticas bem como o contexto de diagnóstico, tratamento e comorbilidades associadas.

## Material e Métodos

### Desenho de estudo

Estudo retrospectivo e descritivo que incluiu os doentes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de SK em seguimento no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga. A informação foi recolhida a partir dos respetivos processos clínicos. SK foi definida de acordo com critérios clínicos e resultado de cariótipo. Os dados foram introduzidos numa base de dados previamente realizada com o programa Microsoft Office Excel® 2011 e para

a análise estatística recorreu-se ao programa IBM SPSS® *Statistics* v.22. As variáveis categóricas foram apresentadas sob a forma de frequência absoluta e relativa. Quanto às variáveis contínuas, avaliou-se a normalidade da distribuição através do teste de Kolmogorov-Smirnov e respetivo histograma. As variáveis que apresentavam distribuição normal foram descritas sob a forma de média ± desvio padrão enquanto que as variáveis que apresentavam distribuição não normal foram descritas sob a forma de mediana (percentil 25 - percentil 75).

### Caracterização clínica/anamnese

Foram recolhidos dados relativos a ano de nascimento, idade ao diagnóstico, proveniência, contexto do diagnóstico/motivo da referência a uma consulta de endocrinologia, antecedentes de disfunção sexual, história de infertilidade e dificuldades de aprendizagem ou de linguagem (atraso no desenvolvimento da fala e dificuldades na leitura, soletração e produção de sintaxe). Foram também questionados sobre antecedentes de malformações congénitas e outras comorbilidades como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemia, história de fraturas ósseas, neoplasias da mama e mediastino, bem como cirurgias prévias. Da mesma forma, foi recolhida informação relativa à instituição ou não de terapêutica com testosterona, intervalo até início do fármaco e respetiva posologia.

### Exame físico

No exame físico foram avaliados os seguintes parâmetros: palpação da mama, avaliação de volume testicular, pilosidade facial e púbica, peso, estatura, segmento inferior, segmento superior, envergadura, índice de massa corporal (IMC) e perímetro de cintura.

### Avaliação laboratorial/imagiológica

Relativamente ao estudo analítico, foi considerado o primeiro doseamento disponível a partir do momento em que os doentes começaram a ser seguidos a nível hospitalar (consulta de endocrinologia pediátrica/adultos) dos seguintes parâmetros: FSH (*follicle-stimulating hormone*), LH (*luteinizing hormone*), testosterona total, SHBG (*sex hormone-binding globulin*), estradiol, PSA (*prostatic specific antigen*), glicemia em jejum, hemoglobina gli-

cosilada, perfil lipídico (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL e triglicérides), hemoglobina, hematócrito, vitamina D, TSH (*thyroid-stimulating hormone*) e as transaminases ALT (*alanina aminotransferase*) e AST (aspartato aminotransferase). Foram também realizados ecocardiograma, espermograma e densitometria óssea do colo do fêmur e coluna lombar (com recolha dos dados de T-score e Z-score). Definiu-se osteopenia como T-score entre -1 e -2,5 e osteoporose como T-score  $\leq$  -2,5. A análise cromossômica foi realizada por cariótipo de linfócitos do sangue periférico.

## Resultados

Foram identificados e incluídos um total de 17 doentes. A média da idade ao diagnóstico foi de 28,6 $\pm$ 19,7 anos, variando entre um mínimo de 3 e um máximo de 66 anos. Dez doentes (62,9%) foram diagnosticados já enquanto adultos e destes, 3 depois dos 50 anos. As especialidades que referenciaram mais doentes para observação em endocrinologia foram os Cuidados de Saúde Primários (5 doentes) e a Pediatria (4 doentes); por outro lado, um doente foi encaminhado da consulta de Infertilidade e outro da consulta de Urologia, sendo os restantes enviados de Cardiologia, Pneumologia, Medicina Interna e Genética. Quanto ao motivo de referência/contexto de diagnóstico, verificaram-se diferentes motivos, variando também de acordo com a faixa etária dos doentes na altura do diagnóstico (informação detalhada na [Tabela 1](#), não estando disponíveis esses dados para um dos doentes incluídos).

**Tabela 1.** Motivos de referência/contexto de diagnóstico

Motivo (n=16)	Número de doentes (%)	Idade ao diagnóstico (anos)
<b>Ginecomastia</b>	5 (31,3)	13, 16, 17, 24, 37
<b>Atraso no desenvolvimento cognitivo/psicomotor</b>	3 (18,8)	3, 4, 9
<b>Suspeita clínica de hipogonadismo</b>	3 (18,8)	27, 55, 66
<b>Infertilidade primária</b>	2 (12,5)	27, 40
<b>Atraso no desenvolvimento pubertário</b>	1 (6,3)	19
<b>Queixas de disfunção sexual</b>	1 (6,3)	38
<b>Obesidade</b>	1 (6,3)	62

No que diz respeito aos achados no exame físico, a característica mais amplamente descrita foi a atrofia testicular, documentada em 100% dos casos em que há referência à avaliação deste aspeto (13/13). A ginecomastia, por seu lado, foi objetivada ao exame em 11 doentes (11/15: 73,3%), sendo bilateral em 7 casos e unilateral em 4 (3 à esquerda e 1 à direita); estava ausente em 4 doentes e não foi avaliada nos restantes 2. Foi descrita pilosidade facial escassa em 5 doentes, ausente em 3 (escassa ou ausente em 8/10: 80%), presente em 2 (não registada nos restantes); quanto à pilosidade púbica, descrita como escassa em 5 e ausente em 1 caso (não registada nos restantes). Os dados antropométricos dos doentes aquando da primeira consulta de endocrinologia em idade adulta estão registados na [Tabela 2](#). Como se pode observar, a média da estatura foi de 177,9 $\pm$ 7,2 cm (mínimo de 168 e máximo de 193 cm) e a mediana da envergadura foi de 181 (177-192,5) cm (mínimo de 172 e máximo de 194 cm). Nos 5 doentes em que foram avaliados os segmentos, foi possível objetivar um rácio de

**Tabela 2.** Parâmetros antropométricos (na primeira consulta)

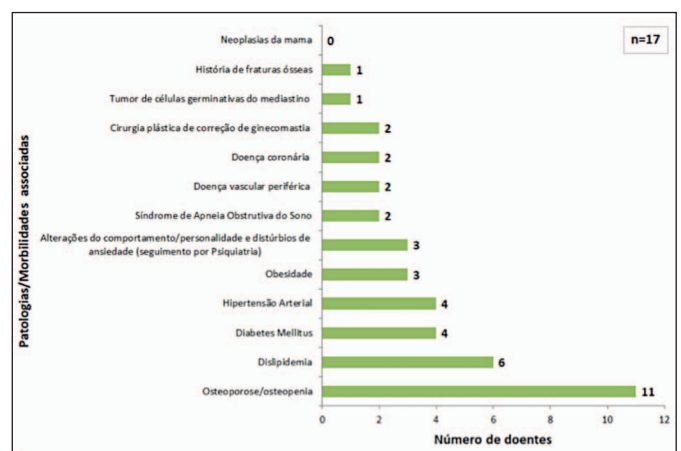
Parâmetro	Resultado
<b>Peso (kg)</b> (n=16)	82,5 $\pm$ 12,1
<b>Estatura (cm)</b> (n=15)	177,9 $\pm$ 7,2
<b>Segmento inferior (cm)</b> (n=5)	98 (95,5-107,5)
<b>Segmento superior (cm)</b> (n=5)	76 (73,5-82,5)
<b>Envergadura (cm)</b> (n=7)	181 (177-192,5)
<b>Índice de massa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b> (n=15)	25,9 $\pm$ 4,8
<b>Perímetro de cintura (cm)</b> (n=4)	106 (94,5-119)

Resultados sob a forma de média $\pm$ DP ou mediana (P25-P75)

segmento inferior/segmento superior que variou entre 1,2 e 1,4, mostrando assim o predomínio do segmento inferior. No que diz respeito à avaliação ponderal, a média do IMC foi de 25,9 $\pm$ 4,8 kg/m<sup>2</sup>; sendo que cerca de metade da amostra apresentava excesso ponderal ou obesidade (5 doentes excesso de peso, 2 obesidade classe I, 1 obesidade classe II).

Do total de doentes, 15 (88,2%) apresentavam o cariótipo clássico (47,XXY). Foi identificado um doente com mosaïcismo 47,XXY/48,XXXY e outro com aneuploidia 48,XXYY.

As principais patologias/morbilidades reportadas nestes doentes estão esquematizadas na [Fig. 1](#). A patologia mais prevalente foi



**Figura 1.** Distribuição das patologias/morbilidades associadas

a dislipidemia, presente em 35,3% dos doentes, seguida de outros componentes da síndrome metabólica (SM): diabetes *mellitus* e hipertensão arterial em 23,5% dos casos cada e obesidade em 17,6%. Por outro lado, dos 13 doentes que realizaram densitometria óssea, cerca de 85% apresentava critérios de osteoporose ou osteopenia. Foi feito o diagnóstico de osteoporose em 4 casos (30,8%), um inclusivamente com história de fraturas ósseas vertebrais neste contexto, e de osteopenia na coluna lombar em 7 casos (53,8%). Foi reportado um caso de tumor de células germinativas do mediastino e um caso de criptorquidia. Dois doentes foram submetidos a cirurgia de correção de ginecomastia. Sete indivíduos reportaram dificuldades de aprendizagem, 5 destes com diagnóstico de SK antes dos 18 anos. Três doentes encontram-se em seguimento regular por Psiquiatria para acompanhamento de alterações do comportamento/personalidade e distúrbios de ansiedade.

No que diz respeito aos exames complementares realizados

para auxiliar o diagnóstico e o despiste de comorbidades, os resultados analíticos estão expostos na [Tabela 3](#). Foi considerado

**Tabela 3.** Parâmetros analíticos (início do seguimento hospitalar)

Parâmetro	Resultado	Valores de referência
FSH (mUI/mL)* (n=12)	33,8±14,8	1,4 – 18,1
LH (mUI/mL)* (n=13)	14,2 (11-18,5)	1,5 – 9,3
Testosterona total (ng/dL)* (n=15)	298,6 (93,8-408,5)	241 – 827
SHBG (nmol/L) (n=9)	46,9±8	10 – 73
Estradiol (pmol/L) (n=14)	127,1±53,3	< 146,1
PSA (ng/mL) (n=12)	0,5 (0,2-0,7)	< 4
Glicemia em jejum (mg/dL) (n=14)	93,5 (86-98,3)	< 110
Hemoglobina glicosilada (%) (n=11)	5,4±0,5	< 5,7
Colesterol Total (mg/dL) (n=16)	186 (144-208,3)	< 200
Colesterol-LDL (mg/dL) (n=14)	95,5 (72,3-129,5)	< 130
Colesterol-HDL (mg/dL) (n=15)	52 (46-59)	> 40
Triglicérides (mg/dL) (n=16)	87,5 (48-164,3)	< 150
Hemoglobina (g/dL) (n=16)	14,6 (13,9-16,1)	13,5 – 17
Hematócrito (%) (n=16)	43,4±5	40 – 49,5
Vitamina D (ng/mL) (n=10)	22 (10,5-27,5)	31 - 100
TSH (uUI/mL) (n=15)	1,3 (0,9-2)	0,36 – 3,74
ALT (U/L) (n=15)	26 (21-32)	12 – 78
AST (U/L) (n=16)	14 (12-16,8)	15 – 37

Resultados sob a forma de média±DP ou mediana (P25-P75)

\*Parâmetros FSH, LH e testosterona total são referentes apenas a doentes em idade adulta (≥18 anos)

o primeiro doseamento disponível a partir do momento em que os doentes começaram a ser seguidos a nível hospitalar (consulta de endocrinologia pediátrica/adultos), o que correspondeu ao momento do diagnóstico em 6 casos. Apenas dois doentes colheram o estudo ainda em idade pediátrica, ambos com 14 anos na altura, pelo que foram considerados separadamente no que diz respeito aos doseamentos hormonais. Cinco doentes realizaram espermograma, todos com resultado de azoospermia. A densitometria óssea foi solicitada em 13 doentes, como referido acima: no colo do fêmur, a mediana do *T-score* foi de -0,3 (-1,3 – 0,3) e a do *Z-score* foi de -0,4 (-1,3 – 0,5) enquanto que na coluna lombar a mediana do *T-score* foi de -1,8 (-3,1 – -1,2) e a do *Z-score* foi de -1,5 (-3,2 – -1,3). Nove doentes realizaram ecocardiograma ao longo do seu seguimento, tendo sido registadas apenas alterações discretas nas câmaras cardíacas e estruturas valvulares: insuficiência tricúspide ligeira em 6, insuficiência mitral ligeira em 5, dilatação ligeira da aurícula esquerda em 5 e insuficiência aórtica ligeira em 1 doente.

No que se refere ao tratamento, do total de doentes incluídos foi instituída terapêutica com testosterona em 12 (70,6%), todos por via intramuscular. A mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico e o início da terapêutica (avaliado em 9 casos) foi de 2 (1-6,5) anos (mínimo de 0 e máximo de 12 anos), sendo que a maioria (7 doentes) iniciaram até 2 anos depois do diagnóstico. A posologia e frequência de administração foi variável, havendo

doentes a quem o injetável era administrado com intervalos de 3 a 8 semanas, dependendo de critérios clínicos e analíticos. No que concerne a efeitos laterais da terapêutica, foi reportado um caso de elevação da hemoglobina (Hb) e hematócrito (Htc) acima do limite superior do normal para esses parâmetros mas sem critérios de eritrocitose (apresentava Hb 17,9 g/dL e Htc 52% após vários anos de tratamento), tendo sido reduzida a dose de testosterona administrada. Relativamente aos 5 doentes em que a terapêutica não foi iniciada, os motivos descritos foram os seguintes: 1 recusou tratamento; 1 aguardava orientação no âmbito da fertilidade; 1 apresentava níveis de testosterona normais, idade jovem e clínica fruste; 1 aguardava completar o estudo hormonal (entretanto realizado); e o último (doente com variante 48,XXYY) aguardava discussão multidisciplinar com psiquiatria dado problemas de impulsividade e agressividade. Três doentes foram encaminhados para Consulta de Fertilidade para avaliação das opções disponíveis e seguimento nesta área.

## Discussão

Do total de 17 doentes incluídos, de destacar que a maioria (62,9%) foi diagnosticada em idade adulta. O diagnóstico tardio encontrado na nossa amostra vai de encontro ao descrito na literatura noutras populações: Aksglaede *et al* descreveram uma idade máxima ao diagnóstico de 57 anos<sup>7</sup> enquanto que Asirvatham *et al* reportaram no seu grupo uma idade média de 20,6 anos, tendo o doente mais jovem 30 dias de vida e o mais velho 50 anos.<sup>8</sup> Por outro lado, a multiplicidade de especialidades médicas que referenciaram estes doentes mostra como esta síndrome está associada a manifestações clínicas e comorbidades que são transversais a várias áreas da medicina, reforçando a importância da comunidade médica estar familiarizada com esta entidade, elevando assim o grau de suspeição clínica para o diagnóstico.

No que diz respeito ao motivo de referência, nos casos em que o diagnóstico foi estabelecido em crianças (n=3) o contexto foi o de atraso no desenvolvimento cognitivo/psicomotor, ao contrário dos casos diagnosticados na adolescência (n=3), em que o motivo de referência foi ginecomastia. De uma forma global, a ginecomastia foi a causa mais prevalente, responsável pelo diagnóstico também em 2 adultos (total de 31,3% dos casos). Nos adultos, de destacar ainda a relevância do fenótipo clínico na suspeição de hipogonadismo, que levou ao diagnóstico em 3 casos, entre os quais um homem de 66 anos internado por síndrome coronária aguda. Realçamos também que apenas dois doentes foram diagnosticados durante estudo de infertilidade primária, percentagem menor comparada com relatos como o de Aksglaede *et al*, em que 46 dos 68 doentes com cariótipo clássico diagnosticados em idade adulta foram identificados no contexto de infertilidade e apenas 5 por ginecomastia.<sup>7</sup> O tamanho amostral reduzido do nosso grupo poderá ser um dos fatores a contribuir para estas diferenças. Por último, uma referência ao doente diagnosticado no contexto de estudo de obesidade aos 62 anos, o que realça mais uma vez o subdiagnóstico marcado desta entidade durante muitos anos da vida dos indivíduos.

Os resultados relativos aos achados no exame físico estão inentemente limitados pelo caráter retrospectivo da análise, que se baseia nos dados colhidos e registados. Na literatura, está descrita nestes doentes uma frequência de atrofia testicular >95%, ginecomastia 28%-75%, diminuição da pilosidade facial 60%-80% e diminuição da pilosidade púbica 30%-60% (em adultos).<sup>4,6</sup> Tendo sido a atrofia testicular amplamente descrita na nossa amostra, coloca-se a questão do motivo pelo qual a presença de um sinal

físico tão evidente não tenha eventualmente levado a diagnósticos mais precoces. Neste contexto, consideramos poder haver contribuição de vários fatores. Por um lado, o desconhecimento por parte de alguns profissionais de saúde dos sinais definidores desta síndrome, o que reforça a pertinência do nosso trabalho. Por outro lado, o desconhecimento e eventual receio ou pudor por parte de doentes e familiares em procurar ajuda médica por alterações numa região corporal menos exposta e muitas vezes não avaliada regularmente no exame físico em consultas médicas.

No que diz respeito aos dados antropométricos, a estatura nos homens com SK está aumentada em média 5 a 7 cm em comparação com homens saudáveis, sobretudo à custa de um maior comprimento dos membros inferiores provavelmente causado pelo atraso no encerramento epifisário decorrente do hipogonadismo relativo na puberdade. O mesmo mecanismo é também responsável pelo aumento relativo da envergadura, que por vezes excede a estatura.<sup>6,9</sup> Contudo, este achado também é reportado em idade pediátrica muito antes da fusão normal das epífises, apontando para outros possíveis fatores intervenientes, como o aumento da expressão do gene *SHOX* (*sex chromosome related short stature homeobox-containing*).<sup>10</sup> Relativamente à avaliação ponderal, vários estudos têm demonstrado que homens com SK apresentam maior peso, perímetro de cintura e percentagem de massa gorda em comparação com controlos.<sup>9,11</sup> Apesar de também estar descrito IMC médio acima do normal nestes doentes<sup>9</sup> (tal como identificado na nossa amostra), este parâmetro deve ser utilizado com cautela na medida em que, apesar do domínio de gordura abdominal, o IMC pode ser normal por alteração desfavorável no rácio músculo/gordura com diminuição da massa muscular e aumento da massa gorda.<sup>6,11</sup>

No que diz respeito à avaliação do cariótipo, destaca-se o caso de aneuploidia 48,XXYY, que se revestiu de algumas particularidades: esta síndrome apresenta um fenótipo clínico idêntico mas caracteriza-se por um atingimento neurocognitivo, comportamental e psicológico muito mais marcado, sendo habitualmente diagnosticado cedo na infância por atraso no desenvolvimento.<sup>12</sup> De facto, tratou-se do doente diagnosticado mais precocemente, aos 3 anos de idade, por atraso no desenvolvimento cognitivo e psicomotor; apresentou ao longo do tempo dificuldades de aprendizagem e linguagem e encontra-se sob acompanhamento psiquiátrico por distúrbio de hiperatividade, coprofilia e problemas de comportamento e impulsividade significativos.

Relativamente às morbilidades reportadas, quase metade dos doentes (47,1%) apresentava pelo menos um componente de SM. Com efeito, tanto estudos epidemiológicos como clínicos mostram aumento significativo do risco de diabetes e SM em doentes com SK,<sup>11,13-15</sup> estimando-se que a diabetes tipo 2 ocorra em 10%–39% e a SM em 46% dos adultos com SK.<sup>4,6</sup> O estudo de Bojesen *et al* comparou 71 doentes com SK com um grupo controlo e verificou que quase metade (44%) dos doentes com SK preenchia critérios de SM (de acordo com o *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*), enquanto que no grupo controlo eram apenas 10%.<sup>11</sup> No que diz respeito especificamente ao perfil lipídico, também está descrito que homens com SK apresentam frequentemente dislipidemia<sup>6</sup>: um estudo alemão com 132 homens com SK identificou um perfil lipídico desfavorável destes doentes (elevação dos triglicérides e diminuição do colesterol-HDL) em relação aos controlos,<sup>14</sup> tal como também já descrito por Bojesen *et al*.<sup>11</sup> Estes resultados também se encontram em idades mais jovens: um trabalho recente que incluiu 89 meninos pré-púberes com SK encontrou que 37% apresentavam elevação do colesterol-LDL, 65% com diminuição do colesterol-HDL, 24% com insulinoresistência e 7% com critérios de SM.<sup>15</sup>

Com efeito, seria pertinente a caracterização mais completa destas várias comorbilidades metabólicas em trabalhos futuros, incluindo dados mais precisos como a idade de diagnóstico das mesmas.

Para além disso, destacam-se também os casos de diagnóstico de osteoporose/osteopenia. Com efeito, a propensão para a diminuição da massa óssea é uma característica associada à SK,<sup>16</sup> que pode ser explicada pelo hipogonadismo, menor capacidade de exercício físico e força muscular.<sup>4</sup> A osteopenia é descrita com maior frequência (5%-40%) enquanto que a osteoporose está presente em cerca de 10% dos casos.<sup>4,6,17</sup> Na nossa amostra, ambas foram acentuadamente mais prevalentes. Contudo, tratando-se de uma amostra com tamanho reduzido, a interpretação dos resultados deve ser cautelosa.

O doente com tumor de células germinativas do mediastino foi diagnosticado aos 13 anos de idade (4 anos antes do diagnóstico de SK), tendo sido submetido a cirurgia e quimioterapia, mantendo-se em remissão 10 anos depois. De facto, está descrito na literatura um aumento do risco (em cerca de 500 vezes) de tumores do mediastino em crianças com SK.<sup>4,18</sup> Embora esteja igualmente descrito um aumento do risco de cancro da mama em homens adultos com SK (em até 50 vezes),<sup>4,19,20</sup> na nossa amostra não houve casos identificados de neoplasia da mama. No que diz respeito a malformações congénitas, apenas de registar um caso de criptorquidia, malformação descrita na literatura em 27%–37% dos casos.<sup>4,6,21</sup> A prevalência de dificuldades de aprendizagem na nossa amostra em idade pediátrica foi de 83,3%, o que vai de encontro à literatura que refere esta como uma condição descrita em >75% das crianças.<sup>4,6,21</sup> Relativamente ao acompanhamento por Psiquiatria, estão efetivamente reportadas maiores taxas de referência a consulta de Psiquiatria em meninos com SK<sup>21</sup> e maior prevalência de distúrbios psiquiátricos (psicose, depressão, ansiedade, espectro do autismo bem como défice de atenção/hiperatividade).<sup>4,22</sup>

Na nossa amostra, uma proporção significativa de doentes encontrava-se sob terapêutica com testosterona, sendo que naqueles em que tal não se verificava foi apontado o respetivo motivo. De acordo com a literatura, a terapêutica de substituição com testosterona permanece um pilar do tratamento de homens com SK e duas revisões recomendam tratamento com testosterona *lifelong* no sentido da prevenção de morbilidades como osteoporose, obesidade, síndrome metabólica e diabetes, apesar desta prática não ser baseada na evidência.<sup>4,6</sup> Em meninos na puberdade está reportado com o tratamento aumento da energia e resistência física e melhoria do humor, concentração e relações interpessoais<sup>23</sup> enquanto que a terapêutica num grupo de homens jovens com hipogonadismo de várias causas (incluindo SK) demonstrou impacto positivo na massa gorda, massa muscular e força muscular, bem como na atividade sexual e na melhoria de aspetos relacionados com o humor.<sup>24</sup> No que diz respeito a reações adversas, no nosso estudo apenas um doente teve efeitos laterais relacionados com a administração de testosterona - elevação do hematócrito para valores acima do intervalo de referência - tendo sido reduzida a dose do fármaco. Com efeito, está demonstrado que a administração de testosterona aumenta os níveis de hemoglobina e hematócrito e que estes efeitos estão relacionados com as doses do fármaco e concentrações em circulação.<sup>25,26</sup>

O nosso trabalho apresenta algumas limitações, nomeadamente o seu caráter retrospectivo e o reduzido tamanho amostral, aspetos que poderão condicionar alguns dos resultados. De qualquer forma, traduz a relevância clínica desta entidade, salientando por que motivos se defende que o tratamento e seguimento a longo-prazo destes doentes deverá ser multidisciplinar, envolvendo elementos de diversas áreas: medicina geral e familiar, endocrinologia, pediatria, terapia da fala, psicologia/psiquiatria, urologia e infertilidade.<sup>4</sup>



## Conclusão

A análise descritiva da população estudada reflete muitas das características clínicas, antropométricas e analíticas tipicamente reportadas na literatura em doentes com SK. Destacam-se a idade avançada ao diagnóstico e a prevalência significativa de algumas comorbidades, com principal foco para os componentes da SM e osteopenia/osteoporose. A ampla variabilidade fenotípica associada a esta entidade, aqui demonstrada, reforça a importância dos profissionais de saúde estarem familiarizados com a mesma, de forma a estimular a suspeição clínica e consequente diagnóstico atempado. Desta forma, os doentes poderão ser adequadamente acompanhados e tratados em todas as dimensões inerentes à patologia, que vão muito além do hipogonadismo.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

**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).

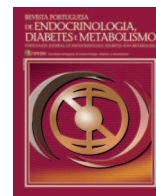
**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622–6.
- Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1942;2:615–27.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest.* 2017;40: 123–34. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6.
- Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical

review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:20–30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.

- Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust.* 2011;194:24–8.
- Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocr Rev.* 2018;39: 389–423. doi: 10.1210/er.2017-00212.
- Aksglæde L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011;100:793–806. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02246.x.
- Asirvatham AR, Pavithran PV, Pankaj A, Bhavani N, Menon U, Menon A, et al. Klinefelter syndrome: Clinical spectrum based on 44 consecutive cases from a South Indian tertiary care center. *Indian J Endocr Metab.* 2019;23:263-6. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_582\_18.
- Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome—multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E508–E517. doi: 10.1210/jc.2014-2834.
- Ottesen AM, Aksglæde L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet.* 2017;55: 9557–61. doi: 10.1002/ajmg.a.33334.
- Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care.* 2006;29: 1591–8.
- Tartaglia N, Davis S, Hench A, Nimishakavi S, Beauregard R, Reynolds A, et al. A new look at XYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet Part A.* 2008;146A:1509–1522.
- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology.* 2008;71:1109–1113.
- Zitzmann M, Bongers R, Werler S, Rogdanova N, Wistuba J, Kliesch S, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E518–E523. doi: 10.1210/jc.2014-2780.
- Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. Insulinresistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100:866–70. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02161.x.
- Bojesen A, Birkebaek N, Kristensen K, Heickendor L, Mosekilde L, Christiansen JS, et al. Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporos Int.* 2011;22:1441–50. doi: 10.1007/s00198-010-1354-7.
- van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corstens FH, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int.* 2001;12: 55–62.
- Hasle H, Mellegaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995;71:416–20.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1204–1210.
- Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997;17:4293–4297.
- Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80:192–195.
- Bruining H, Swaab H, Kas M, van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics.* 2009;123:e865–e870.
- Nielsen J, Pelsen B, Sørensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet.* 1988;33:262–9.
- Wang C, Swerdlo RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Testosterone Gel Study Group. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2839–53.
- Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:914–9.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715–44. doi: 10.1210/jc.2018-00229.



Artigo Revisão

## O Papel das Células T Reguladoras na Diabetes Mellitus Tipo 1



Margarida Vieira <sup>a,\*</sup>, Celestino Neves <sup>a,b</sup>, João Sérgio Neves <sup>a,b,c</sup>, Davide Carvalho <sup>a,b</sup>

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

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

<sup>c</sup> Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Unidade de Investigação Cardiovascular, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-04-08

Accepted/Aceite: 2020-07-12

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1/immunologia;  
Diabetes Mellitus Tipo 1/tratamento;  
Linfócitos T Reguladores.

#### Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1/immunology;  
Diabetes Mellitus, Type 1/therapy;  
T-Lymphocytes, Regulatory.

### R E S U M O

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune causada por um desequilíbrio entre as células T reguladoras (Treg), que controlam o mecanismo de tolerância imunológica, e os restantes subtipos de células T, que ao reagirem contra o próprio organismo levam à destruição das células beta dos ilhéus pancreáticos. A DM1 é uma das doenças crónicas mais comuns no mundo, com taxas de incidência e prevalência a aumentar a cada ano. Contudo, os tratamentos atualmente disponíveis para a DM1 não garantem a resolução da patologia, e por isso, atualmente, grande parte dos doentes evolui com o passar dos anos para complicações graves, o que aumenta a sua morbilidade e mortalidade.

A medicina tem caminhado cada vez mais no sentido de personalizar os tratamentos dirigidos a cada patologia, e os estudos na área das doenças autoimunes, em particular da DM1, não são exceção. Terapêuticas dirigidas às alterações celulares observadas em doentes diabéticos estão em constante estudo e evolução, nomeadamente com foco no reequilíbrio da função das células Treg. Estas células expressam marcadores à superfície que as distinguem estruturalmente de todas as outras e que são essenciais para a sua ação imunossupressora. Por esta razão são também chamadas células CD4+ CD25+ CD127- FOXP3+. Estudos focados no papel que cada um destes marcadores desempenha na função das células Treg e, conseqüentemente, na progressão da DM1, são abordados nesta revisão, assim como o seu potencial uso no tratamento desta doença. Uma outra área de investigação promissora é o isolamento e expansão *in vitro* de células Treg de doentes com DM1, com fatores que potenciam o seu crescimento e eficácia, seguidamente introduzidas na circulação do doente, com o intuito de aumentar o número de células Treg capazes de combater o desequilíbrio autoimune subjacente. Neste sentido, têm também surgido vários estudos na procura de antigénios que marquem especificamente as células Treg que atuam no pâncreas, de modo a tornar o tratamento o mais dirigido possível para o local da doença. As várias técnicas atualmente desenvolvidas nesta área, assim como futuras recomendações e limitações das mesmas serão discutidas neste trabalho.

### The Role of Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes

#### A B S T R A C T

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease caused by a shift from the balance of regulatory T cells (Tregs), that control immune tolerance and modulate the autoimmune response, and effector T cells, which become autoreactive, leading to massive destruction of the pancreatic islets beta cells. T1D is one of the most frequent chronic diseases in the world, with increasing incidence and prevalence ratios over the years. However, the treatments currently available for T1D do not cure the disease, causing a high prevalence of patients who still progress into severe complications and

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [margarida\\_v\\_18@hotmail.com](mailto:margarida_v_18@hotmail.com) (Margarida Vieira)

Rua São João Batista n° 2097

4805-319 Ponte - Guimarães, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar200022>

1646-3439/© 2020 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/>).

therefore having higher morbidity and mortality rates.

The medical area is evolving each day into personalized treatments, specific for every patient and for each disease. The papers on autoimmune diseases, namely T1D, show that this area is no exception. Therapies that target specific cellular changes in T1D patients are rapidly emerging, particularly focusing on restoring the imbalance caused by Tregs dysfunction. This group of cells express some cellular markers on the surface that distinguish them from the other cells of the immune system. According to that, they are also referred to as CD4+ CD25+ CD127- FOXP3+ cells. In this review, we examine the work of several authors on the role of these markers on Tregs function and thus, on T1D progression, as well as their potential as clinical treatments for this disease. A new promising area of investigation has emerged with the isolation and expansion of autologous Treg from T1D patients, using factors that enhance their growth and efficacy *in vitro*. They are then infused into the patients' bloodstream to increase the number of Tregs that can fight the underlying autoimmune imbalance of the body. Authors have also been working on identifying which antigens better help select the group of Tregs that act preferentially in the pancreatic islets, in order to obtain a more adapted and selective Treg treatment for T1D. The different techniques developed so far, as well as future recommendations and limitations from these studies will be addressed in this review.

## Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que resulta da destruição das células beta dos ilhéus pancreáticos por células T autorreativas, tendo por base fatores genéticos e ambientais.<sup>1-3</sup> Esta reação autoimune é causada por um desequilíbrio nas células T reguladoras (células Treg), que em situações fisiológicas controlam o mecanismo de tolerância imunológica, ao inibirem a ação de outras células do sistema imune contra o próprio organismo.<sup>1,4</sup> É este desequilíbrio, em que há aumento de células autorreativas e diminuição das células Treg, que se pensa estar na base de várias doenças autoimunes. Por outro lado, um aumento descontrolado de células Treg pode levar ao aparecimento de tumores, por supressão da resposta imune antitumoral fisiológica do organismo.<sup>5</sup>

Sabe-se que a DM1 é uma das doenças crónicas mais comuns no mundo, com taxas de incidência e prevalência a aumentar a cada ano.<sup>2,4</sup> Não obstante todos os avanços até hoje realizados nos tratamentos disponíveis para esta patologia, cerca de dois terços dos doentes continuam a não conseguir atingir ou manter os valores glicémicos necessários para evitar complicações agudas e lesões de órgão alvo crónicas.<sup>6</sup> Torna-se, portanto, cada vez mais emergente a necessidade de um tratamento eficaz, idealmente curativo, para a DM1.

As células Treg podem dividir-se em centrais e periféricas, caso sejam, respetivamente, produzidas no timo ou resultem da indução de outras células T à periferia após ligação com antígenos. O principal grupo implicado na patogénese da DM1 é o de células Treg centrais, que se encontram normalmente em tecidos linfóides e migram para tecidos periféricos aquando de processos inflamatórios locais. Contudo, ambos os tipos exercem funções imunossupressoras que se complementam no processo da tolerância autoimune.<sup>4,5</sup>

O percurso dos tratamentos dirigidos à patofisiologia da DM1 começou pela utilização de células Treg expandidas, com o intuito de travar a destruição das células betas pancreáticas, o que só é possível em doentes com diagnóstico muito recente de DM1 ou em indivíduos com alto de risco de vir a desenvolver esta doença, que ainda têm reserva pancreática valorizável. Contudo, face às várias limitações que esta estratégia apresentou, outras abordagens foram surgindo, como o uso de anticorpos dirigidos ao pâncreas, e a manipulação de outras vias que resultam no aumento do número e função destas células.<sup>3,6</sup>

Atualmente, existem duas teorias predominantes acerca da desregulação das células Treg: 1) a de que o número de células Treg se encontra diminuído, assim como a sua função; 2) a de

que este desequilíbrio se deve unicamente a um défice funcional das células Treg no mecanismo de supressão de células T autorreativas.<sup>5</sup> De qualquer forma, não foi possível negar que existem alterações na eficácia das células Treg à medida que a doença progride. E por isso, atualmente, a investigação nesta área foca-se essencialmente em dois campos, seja a potenciação do desenvolvimento e da função das células Treg *in vivo*, pela administração de fatores que se pensa serem fundamentais para a ação destas células, seja o isolamento e expansão de células Treg funcionais *in vitro*, seguidamente infundidas no organismo, de modo a aumentar o número de células Treg capazes de combater o desequilíbrio autoimune subjacente.<sup>5,7</sup>

Neste trabalho, pretende-se rever os avanços descritos até hoje no que toca às terapêuticas com foco nas células Treg para o tratamento desta patologia, abordando os vários mecanismos autoimunes com potencial uso terapêutico para a DM1. Futuras recomendações e limitações aos tratamentos atualmente em estudo serão também discutidas neste artigo.

## Alterações nas células Treg na DM1

As células Treg são o subtipo de células T responsável pelo controlo da autoimunidade, que atuam inibindo as células T auxiliares, T citotóxicas, células B e células apresentadoras de antígenos.<sup>5,8</sup> Distinguem-se estruturalmente dos restantes subtipos de células T por expressarem à superfície CD4, elevados níveis da cadeia alfa do recetor da interleucina-2 (IL-2RA, também designado CD25) e baixos níveis da subunidade alfa do recetor da interleucina-7 (IL-7RA, também designado CD127).<sup>5,8</sup> Contêm ainda o fator de transcrição *forkhead box P3* (FOXP3), que é essencial para o seu desenvolvimento e função imunossupressora (Fig. 1).<sup>8,9</sup>

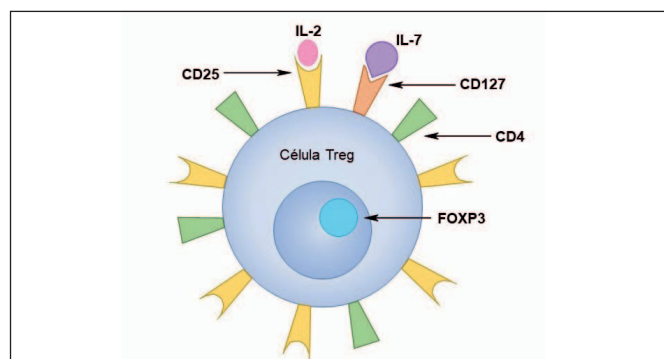
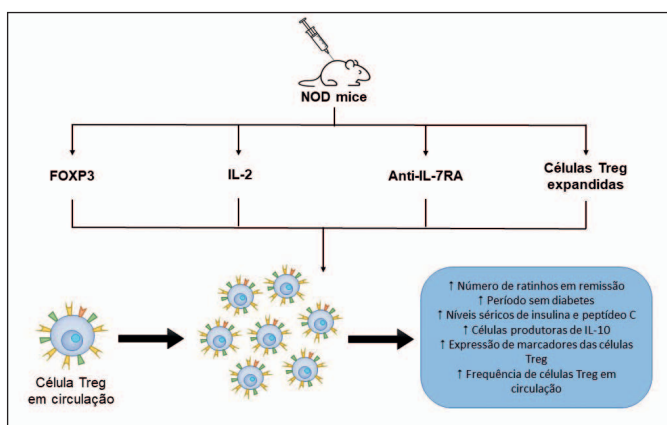


Figura 1. Marcadores celulares expressos pelas células T reguladoras.

Inicialmente considerou-se que o desequilíbrio das células T se devia diretamente a uma redução do valor absoluto de células Treg em circulação e aumento das células T autorreativas. Contudo, os estudos que procuraram identificar alterações quantitativas nas células Treg na DM1 obtiveram resultados divergentes.<sup>4,6,8,10,11</sup> Khamechian T *et al* verificaram uma diminuição do número e da função das células Treg centrais e periféricas, em doentes com DM1.<sup>11</sup> Por outro lado, Aghili B *et al* e Visperas A *et al* relataram uma diminuição isolada da função das células Treg, sem diminuição do seu número.<sup>4,10</sup> Atualmente, pensa-se que a alteração das células Treg que está na base do desenvolvimento da DM1 não se deve à diminuição da sua quantidade, mas sim a um défice da sua ação imunossupressora.<sup>4,6</sup> Tem havido, por isso, um maior enfoque da comunidade científica para a pesquisa de alterações qualitativas nas células Treg em doentes diabéticos, nomeadamente através do papel de fatores essenciais à sua função, que sendo potenciados, poderão induzir remissão da doença.<sup>5,6</sup>

### A expansão *in vitro* de células Treg na DM1

A expansão de células Treg autólogas *in vitro* e consequente reintrodução na corrente sanguínea foi a técnica que primariamente mostrou atrasar a DM1 em NOD mice e pessoas com a doença (Fig. 2).<sup>5,12</sup> Na base desta técnica, está a teoria de que estas células, depois de injetadas à periferia, migram para os locais de maior inflamação, nomeadamente o pâncreas, onde ajudam a restituir o equilíbrio das células T, travando a progressão da doença.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Resumo dos estudos realizados em NOD mice. Os estudos concluídos até à data em modelos de ratinhos diabéticos focaram-se no uso de FOXP3, IL-2, anti\_IL-7RA ou células Treg expandidas, tendo apresentado, em conjunto, os resultados descritos na imagem.

O primeiro estudo a demonstrar eficácia na administração de células Treg autólogas expandidas em doentes diabéticos foi publicado em 2012. Verificou-se que, num grupo de 10 crianças diagnosticadas com DM1 há menos de dois meses, oito permaneceram em remissão, definida como dose diária de insulina necessária inferior a 0,5 UI/kg, e duas mantiveram-se sem necessidade de insulina até um ano após a infusão de células Treg autólogas funcionais. Verificou-se ainda que os valores de hemoglobina glicada (HbA1C) variavam inversamente com a dose de células administrada em cada doente e que os valores de peptídeo C se mantiveram superiores no grupo tratado durante todo o seguimento. Mostrou-se ser um tratamento seguro, sem efeitos secundários de relevo.<sup>12,13</sup>

Um ensaio clínico de fase 1 realizado mais tarde, com 14 do-

entes, mostrou capacidade de expandir e estabilizar as células Treg autólogas durante 14 dias, com manutenção da sua atividade e da resposta à IL-2. Após a introdução na corrente sanguínea, a quantidade de células seguiu uma curva descendente com duas fases. A diminuição inicial mais aguda foi atribuída a um aumento da morte celular por défice de IL-2, o que poderá ser colmatado com uma combinação terapêutica de IL-2 aquando da infusão. Contudo, os resultados metabólicos deste estudo ficaram aquém do esperado, pelo que trabalhos de maior amplitude deverão ser levados a cabo para melhor determinar a eficácia deste tratamento.<sup>14</sup> Sabendo que este procedimento apresenta poucos ou nenhuns efeitos adversos, torna-se assim plausível avançar para estudos de fase 2, de modo a avaliar a verdadeira eficácia terapêutica e determinar a dose de cada um dos elementos do regime terapêutico.

Contudo, uma das principais limitações a realçar nesta técnica é o facto das células Treg usadas serem policlonais e introduzidas na corrente sanguínea, o que não garante a sua chegada ao pâncreas.<sup>8</sup> Por esta razão, tem-se procurado estratégias para identificar e isolar células Treg que atuem especificamente nos ilhéus pancreáticos, de modo a garantir uma terapêutica mais dirigida e eficaz.<sup>5,15</sup> Apesar de serem conhecidos alguns antígenos específicos das células Treg do pâncreas em ratinhos diabéticos, não se sabe ainda qual o antígeno humano que melhor seleciona as células Treg pancreáticas responsáveis pelo desenvolvimento da DM1.<sup>16,17</sup> Alguns investigadores têm-se focado no estudo de antígenos específicos da cadeia beta do recetor de células T (TCR-beta), enquanto outros parecem mostrar que as células Treg que controlam a progressão da DM1 podem ser identificadas através de antígenos específicos dos ilhéus pancreáticos, nomeadamente antígenos para a insulina.<sup>16,18</sup> Mais estudos nesta área serão necessários para perceber quais os antígenos que melhor permitem selecionar as células Treg que de facto exercem um papel relevante no controlo da DM1, de modo a garantir uma ação direta no local da doença e aumentar a eficácia terapêutica ao máximo.

Adicionalmente, ainda não é possível preservar células Treg expandidas *in vitro* por tempo suficiente para que o tratamento possa ser prolongado por mais de um a dois anos. Este avanço é algo que poderá favorecer bastante a transição desta técnica terapêutica para a prática clínica.<sup>6</sup>

### O FOXP3 na DM1

O FOXP3 é uma proteína presente nas células Treg do sistema imune que é essencial para o seu desenvolvimento, transcrição e função imunossupressora, demonstrado *in vivo* e *in vitro*.<sup>9</sup> Vários estudos mostraram que, na ausência de FOXP3 funcional, o ser humano desenvolve uma síndrome de desregulação autoimune, poliendocrinopatia e enteropatia (IPEX), um quadro que é semelhante ao produzido em ratinhos sob as mesmas condições e que quando tratado com células Treg FOXP3+ se resolve.<sup>19</sup> Ratinhos com défice de células Treg, por disfunção de FOXP3, desenvolveram diabetes autoimune mais cedo do que seria esperado e mostraram infiltrados autoimunes no pâncreas após apenas 2 semanas.<sup>4</sup> Aghili B *et al* mostraram que a expressão do fator FOXP3 estava diminuída num grupo de doentes com DM1, quando comparado com o grupo de controlo sem a doença, apesar da quantidade de células marcadas com CD4+ CD25+ FOXP3+ CD127- não apresentar diferenças entre os grupos. Este concluiu assim que a função imunorreguladora das células Treg se encontra diminuída em doentes com DM1 devido à expressão reduzida de FOXP3 em cada uma destas células.<sup>10</sup> Isto sugere que a administração de FOXP3 poderá ser determinante na resolução da DM1.

Nesta linha de pensamento, em 2018 Amatya C *et al* usaram uma proteína de fusão (FP) constituída pelos fatores de transcrição FOXP3 e *pancreatic duodenal homeobox-1* (PDX1) em modelos de ratinhos “*non-obese diabetic mice*” (*NOD mice*) e *in vitro*. O fator de transcrição PDX1 é um elemento crucial para o desenvolvimento das células beta do pâncreas. O objetivo foi construir uma proteína que combinasse o tratamento dirigido à desregulação autoimune, através do FOXP3, com um mecanismo de restituição da produção de insulina, pelo aumento direto de células beta pancreáticas. Os resultados *in vitro* mostraram um aumento de células “*Treg-like*”, que levaram a uma diminuição da secreção de citocinas proinflamatórias e da resposta autoimune. Nos *NOD mice*, o tratamento com FP levou a um aumento significativo de insulina e peptídeo C e a um *shift* antiinflamatório, com aumento do número de células Treg, maior número de células produtoras da interleucina anti-inflamatória IL-10 e menor número de células produtoras de interferão gama (Fig. 2).<sup>20</sup> Contudo, não teve impacto no controlo da glicemia nestes ratinhos. Por fim, apenas existem estudos acerca da administração deste fator em modelos de ratinhos, pelo que estes resultados carecem de corroboração em pessoas com DM1.

### O IL-2RA na DM1

As células Treg expressam constitutivamente IL-2RA, um recetor que lhes confere elevada afinidade para a interleucina-2 (IL-2). Sabe-se que perturbações na ligação do recetor com a IL-2 têm impacto direto na função, estabilidade e sobrevivência das células Treg.<sup>8,21</sup> Verificou-se que as células Treg encontradas no pâncreas de *NOD mice* com DM1 têm níveis reduzidos de IL-2RA e da proteína antiapoptótica Bcl2, o que sugere um aumento da morte celular causado pela privação de IL-2, devido à reduzida expressão do seu recetor nas células.<sup>8,21,22</sup> Este mecanismo poderá explicar a diminuição do número de células Treg em doentes e ratinhos diabéticos, demonstrado por alguns estudos. Paralelamente, está relatada uma relação direta entre a diminuição da expressão de IL-2RA e o aumento do risco de desenvolvimento de DM1.<sup>23</sup> Estes resultados suportam a ideia de que a IL-2 não só é indispensável para a função imunossupressora das células Treg como também para a sua sobrevivência, daí ser um potencial alvo terapêutico para travar esta doença.<sup>21,22</sup>

Posto isto, foi demonstrado que o tratamento de doentes diabéticos com baixa dose de IL-2 aumenta o número e a função das células Treg, de forma dose-dependente.<sup>24</sup> Contudo, sabe-se que a IL-2, ainda que com menor afinidade, ativa também outras células do sistema imune, como células T memória e células NK, o que agrava a DM1.<sup>8,22</sup> Face a esta limitação, Brenu EW *et al* realizaram um estudo em que combinou IL-2 com inibidores da migração de células T autorreativas para o pâncreas. Porém, ao contrário do que foi teorizado, esta combinação acelerou a progressão da DM1, por levar à ativação de células T CD8+ e células NK residentes no pâncreas.<sup>25</sup> Por outro lado, em 2018, um estudo em que se combinou IL-2 com rapamicina, um agente que impede a ativação de células T não reguladoras por diminuir a sua afinidade para o IL-2, mostrou que a terapêutica combinada provocou um aumento da função imunossupressora e da prevenção do desenvolvimento de diabetes em ratinhos maior do que cada um das terapêuticas isoladamente.<sup>15</sup>

No sentido de perceber qual a melhor estratégia de uso de IL-2 no tratamento da DM1, Seelig E *et al* propuseram um regime terapêutico com Aldesleukin, uma proteína IL-2 recombinante, numa dose reduzida de  $0,26 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup> a cada 3 dias, com um aumento registado de 30% do número de células Treg e um aumento de

25% da expressão de IL-2RA, com alterações mínimas nos outros grupos celulares e sem efeitos adversos de relevo.<sup>23</sup> Por outro lado, Trotta E *et al* testaram a possibilidade de desenvolver uma proteína IL-2 seletiva para células Treg, através da combinação com um anticorpo específico (F5111.2). Isto resultou numa conformação de IL-2 que ativou preferencialmente a proteína STAT5 *in vitro*, que atua seletivamente nas células Treg, promovendo a expansão isolada destas células em ratinhos. Verificou-se remissão da diabetes em 50% dos ratinhos ao fim de uma semana, sendo que a maioria permaneceu normoglicémico durante as quatro semanas de seguimento, e um aumento substancial dos marcadores de atividade das células Treg, sem que algum aumento das restantes células do sistema imune ou dos seus marcadores celulares fosse registado (Fig. 2).<sup>26</sup>

Existem de momento vários estudos de fase 1 e 2 a ser conduzidos acerca do uso da IL-2 para o tratamento da DM1. Dois deles decorrem atualmente no *Assistance publique – Hôpitaux de Paris* e propõe-se a estudar a relação dose-efeito de IL-2 recombinante em baixa dose nas células Treg *in vivo* e a sua capacidade de travar a destruição progressiva autoimune das células beta pancreáticas, assim como otimizar o risco-benefício deste tratamento na DM1.<sup>27,28</sup> Ambos apresentam um número de participantes mais representativo, face aos estudos prévios. Um outro estudo na mesma área decorre atualmente sob a colaboração de vários institutos de investigação, nos Estados Unidos da América.<sup>29</sup> Os resultados destes trabalhos, em conjunto com o conhecimento atual, permitirão retirar informações mais conclusivas acerca do verdadeiro papel da IL-2 no tratamento da DM1.

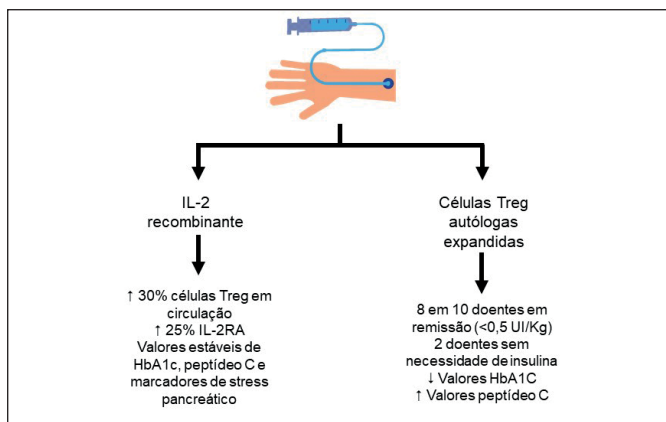
### O IL-7RA na DM1

O IL-7RA é um recetor expresso à superfície de várias células, cuja ligação com a interleucina-7 (IL-7) leva à diferenciação de células imunologicamente ativas. O bloqueio deste recetor promove um *shift* do balanço imunológico de atividade autorreativa para um estado de maior regulação. Um estudo com *NOD mice* mostrou que o uso de anticorpos anti-IL-7RA causa um aumento da frequência de células Treg à periferia, com elevada expressão de FOXP3 e da proteína *programmed cell death protein 1* (PD-1), que favorece a atividade destas células. Estas alterações foram acompanhadas por um atraso na progressão da DM1 nos *NOD mice* (Fig. 2). Contudo, pela diminuição marcada das células responsáveis pela resposta imune do organismo, questionou-se a probabilidade deste tratamento causar imunodeficiência. Para colmatar este efeito adverso, os autores propuseram o uso de anticorpos anti-IL-7RA por curtos períodos de tempo, em combinação com outras terapêuticas potenciadoras do efeito imunomodulador das células Treg.<sup>30</sup> Neste sentido, em 2019, os mesmos autores usaram uma combinação de anticorpos anti-IL-7RA com uma vacina específica para antigénios dos ilhéus, tendo-se verificado uma redução do número de células T reativas, sem o aumento esperado do número de células Treg. Os resultados indicaram ainda que os anticorpos anti-IL-7RA reduziram a eficácia da vacina e não tiveram efeito no retardar da doença em ratinhos.<sup>31</sup> Esta abordagem carece de mais estudos para melhor entender de que forma os anticorpos anti-IL-7RA poderão ser usados em conjugação com outros tratamentos, de forma a aumentar a ação das células Treg sem causar imunodeficiência nos doentes.

### O futuro da DM

Os estudos mencionados, com foco nas terapêuticas celulares

digidas para a DM1, têm mostrado resultados promissores, especialmente os que relatam o uso de IL-2 em doentes diabéticos e a infusão de células Treg autólogas expandidas *in vitro* (Fig. 3). Contudo, amostras demasiado pequenas e a divergência dos resultados entre os estudos são dois dos principais fatores que limitam a sua fiabilidade clínica. Como tal, emerge a necessidade de conduzir estudos mais alargados, idealmente tanto em doentes diabéticos como em pessoas em risco de ter a doença, que almejem otimizar as técnicas abordadas, em termos de doses, tempo de tratamento, combinações terapêuticas, entre outros (estudos de fase 2). As combinações de tratamentos parecem ser um campo importante de investigação futura, já que vários autores mencionaram falhas nas técnicas usadas, que sugerem ser colmatadas pela introdução conjunta de outro elemento terapêutico.<sup>14,31</sup> A combinação de células Treg autólogas expandidas com administração de IL-2 parece ter um papel particularmente promissor na remissão da DM1, pois permitirá aumentar a sobrevivência das células *in vivo* e assim diminuir o número de infusões necessárias para a sua maior eficácia. Um estudo de fase 1, que tem o objetivo de avaliar a segurança e a dose da infusão combinada de IL-2 e células Treg autólogas em doentes com DM1 recém-diagnosticada, encontra-se atualmente em curso, na Universidade da Califórnia, em São Francisco.<sup>32</sup> Os resultados deste estudo poderão trazer uma nova esperança no que toca ao tratamento definitivo da DM1. O uso de anticorpos antigénio-específicos para os ilhéus pancreáticos parece também trazer vantagens na capacidade de dirigir os tratamentos seletivamente para o pâncreas, apesar de ainda serem necessários mais estudos neste sentido.



**Figura 3.** Resumo dos estudos realizados em doentes diabéticos. Os estudos concluídos até à data focaram-se no uso de IL-2 recombinante e células Treg autólogas expandidas, tendo apresentado os resultados descritos na figura.

Uma outra proteína com um papel importante na regulação do sistema imune, através da ativação da apoptose de células T não reguladoras e inibição da apoptose de células Treg, é a PD-1. Um estudo de Vecchione *A et al*, de 2019, procuraram investigar a frequência das células Treg centrais e periféricas e a sua expressão de PD-1, em crianças com DM1 ou com autoanticorpos definidores de risco da doença, e em NOD *mice*. Os resultados mostraram níveis de PD-1 mais baixos nas crianças diabéticas e em risco, do que nas crianças sem autoanticorpos. Os níveis de PD-1 foram também diminuindo nos ratinhos pré-diabéticos à medida que a doença se instalava, mostrando que a expressão deste marcador diminui em paralelo com a progressão da doença.<sup>33</sup> Assim, apesar de até hoje não ter sido estudado o seu papel direto no tratamento da DM1, o PD-1 parece ser um potencial biomarcador da progres-

são da DM1, pelo que poderá ser relevante no futuro do tratamento desta patologia.

## Conclusão

Sabe-se que desde o início da desregulação autoimune até ao aparecimento dos primeiros sintomas existe um período de latência de meses ou até anos, de tal forma que à apresentação clínica é visível uma destruição pancreática de cerca de 80% da massa de células beta na maioria dos doentes, o que os torna menos respondedores a quaisquer tratamentos dirigidos à restituição da função pancreática endócrina.<sup>6,18</sup> Um ponto fundamental é, por isso, a identificação de pessoas em risco de desenvolver DM1, antes do aparecimento da doença. Quais os marcadores que nos indicam com maior certeza de que a pessoa irá desenvolver a doença, e quais as pessoas que devem ser rastreadas para tal são duas das principais questões por responder. Apesar de haver um forte componente hereditário, grande parte dos doentes com DM1 não tem história familiar da doença, o que torna mais difícil a sua deteção. Alguns anticorpos específicos dos ilhéus pancreáticos, nomeadamente anticorpos anti-insulina estão já relatados em doentes diabéticos, mas apresentam baixa sensibilidade e por isso deixam escapar muitos casos.<sup>34</sup>

Dentro dos tratamentos abordados, a expansão de células Treg antigénio-específicas mostrou-se um dos mais eficazes, assim como a administração de IL-2, daí se conjecturar que a combinação destas duas técnicas possa ter resultados melhorados. Contudo, importa lembrar que, apesar do elevado potencial destes tratamentos para travar a progressão da DM1, ainda são necessários muitos estudos nesta área para comprovar a eficácia e estabilidade clínica dos mesmos e para transitar da fase de ensaios clínicos para o meio hospitalar com segurança.

Por fim, é importante também realçar que a DM1 é uma doença relativamente heterogênea, a nível genético, clínico e celular, o que de certa forma explica que alguns doentes nos estudos apresentados tenham respondido positivamente aos tratamentos, enquanto outros se mantiveram sem alterações. Este conceito de heterogeneidade na diabetes é cada vez mais aceite e compromete a aplicabilidade clínica dos tratamentos dirigidos aqui abordados. Torna-se, por isso, importante perceber se fará sentido classificar os doentes em respondedores e não respondedores no que toca às terapêuticas celulares dirigidas e desenhar estudos que sejam capazes de identificar estes grupos de doentes.<sup>7</sup>

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

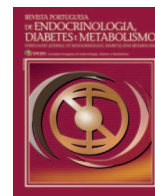
**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Support:** This work has not received any contribution grant or scholarship.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Schuster C, Jonas F, Zhao F, Kissler S. Peripherally induced regulatory T cells contribute to the control of autoimmune diabetes in the NOD mouse model. *Eur J Immunol*. 2018; 48: 1211-6. doi: 10.1002/eji.201847498.
- Wang Z, Xie Z, Lu Q, Chang C, Zhou Z. Beyond genetics: what causes type 1 diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 52: 273-86. doi: 10.1007/s12016-016-8592-1.
- Yu H, Paiva R, Flavell RA. Harnessing the power of regulatory T-cells to control autoimmune diabetes: overview and perspective. *Immunology*. 2018; 153: 161-70. doi: 10.1111/imm.12867.
- Visperas A, Vignali DA. Are regulatory T cells defective in type 1 diabetes and can we fix them? *J Immunol*. 2016; 197: 3762-70. doi: 10.4049/jimmunol.1601118.
- ElEssawy B, Li XC. Type 1 diabetes and T regulatory cells. *Pharmacol Res*. 2015; 98: 22-30. doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.009.
- Gitelman SE, Bluestone JA. Regulatory T cell therapy for type 1 diabetes: May the force be with you. *J Autoimmun*. 2016; 71: 78-87. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.011.
- Gomez-Tourino I, Arif S, Eichmann M, Peakman M. T cells in type 1 diabetes: Instructors, regulators and effectors: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016; 66: 7-16. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.012.
- Spence A, Tang Q. Restoring regulatory T cells in type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016; 16: 110. doi: 10.1007/s11892-016-0807-6.
- Holohan DR, Van Gool F, Bluestone JA. Thymically-derived Foxp3+ regulatory T cells are the primary regulators of type 1 diabetes in the non-obese diabetic mouse model. *PLoS One*. 2019; 14: e0217728. doi: 10.1371/journal.pone.0217728.
- Aghili B, Amirzargar AA, Rajab A, Rabbani A, Sotoudeh A, Assadiasl S, et al. Altered Suppressor Function of Regulatory T Cells in Type 1 Diabetes. *Iran J Immunol*. 2015; 12: 240-51. Sotoudeh A, Assadiasl S, Larjani B.
- Khamechian T, Irandoust B, Mohammadi H, Nikouejad H, Akbari H. Association of Regulatory T Cells with Diabetes Type-1 and Its Renal and Vascular Complications Based on the Expression of Forkhead Box Protein P3 (FoxP3), Helios and Neuropilin-1. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018; 17: 151-7.
- Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Dobyszuk A, Grabowska M, Techmanska I, Juscinska J, et al. Administration of CD4+CD25highCD127-regulatory T cells preserves beta-cell function in type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1817-20. doi: 10.2337/dc12-0038.
- Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Dobyszuk A, Grabowska M, Derkowska I, Juścińska J, et al. Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets - results of one year follow-up. *Clin Immunol*. 2014; 153: 23-30. doi: 10.1016/j.clim.2014.03.016.
- Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, Gitelman SE, Gupta S, Hellerstein MK, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2015;7: 315ra189. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
- Manirarora JN, Wei CH. Combination Therapy Using IL-2/IL-2 Monoclonal Antibody Complexes, Rapamycin, and Islet Autoantigen Peptides Increases Regulatory T Cell Frequency and Protects against Spontaneous and Induced Type 1 Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. *J Immunol*. 2015; 195: 5203-14. doi: 10.4049/jimmunol.1402540.
- Spence A, Purtha W, Tam J, Dong S, Kim Y, Ju CH, et al. Revealing the specificity of regulatory T cells in murine autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115: 5265-70. doi: 10.1073/pnas.1715590115.
- Krishnamurthy B, Selck C, Chee J, Jhala G, Kay TW. Analysis of antigen specific T cells in diabetes - Lessons from pre-clinical studies and early clinical trials. *J Autoimmun*. 2016; 71: 35-43. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.018.
- Akbarpour M, Goudy KS, Cantore A, Russo F, Sanvito F, Naldini L, et al. Insulin B chain 9-23 gene transfer to hepatocytes protects from type 1 diabetes by inducing Ag-specific FoxP3+ Tregs. *Sci Transl Med*. 2015; 7: 289ra281. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa3032.
- Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1417: 5-22.
- Amatya C, Radichev IA, Ellefson J, Williams M, Savinov AY. Self-Transducible Bimodal PDX1-FOXP3 Protein Lifts Insulin Secretion and Curbs Autoimmunity, Boosting Tregs in Type 1 Diabetic Mice. *Mol Ther*. 2018; 26: 184-98. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.014.
- Dwyer CJ, Bayer AL, Fotino C, Yu L, Cabello-Kindelan C, Ward NC, et al. Altered homeostasis and development of regulatory T cell subsets represent an IL-2R-dependent risk for diabetes in NOD mice. *Sci Signa*. 2017; 10. doi: 10.1126/scisignal.aam9563.
- Yu A, Snowwhite I, Vendrame F, Rosenzweig M, Klatzmann D, Pugliese A, et al. Selective IL-2 responsiveness of regulatory T cells through multiple intrinsic mechanisms supports the use of low-dose IL-2 therapy in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64: 2172-83. doi: 10.2337/db14-1322.
- Seelig E, Howlett J, Porter L, Truman L, Heywood J, Kennet J, et al. The DILfrequency study is an adaptive trial to identify optimal IL-2 dosing in patients with type 1 diabetes. *JCI Insight*. 2018; 3 :e99306. doi: 10.1172/jci.insight.99306.
- Rosenzweig M, Churlaud G, Mallone R, Six A, Dérian N, Chaara W, et al. Low-dose interleukin-2 fosters a dose-dependent regulatory T cell tuned milieu in T1D patients. *J Autoimmun*. 2015; 58: 48-58. doi: 10.1016/j.jaut.2015.01.001.
- Brenu EW, Bartley TJ, Wright CM, et al. CD11a/ICAM-1 blockade combined with IL-2 targeting therapy causes a paradoxical acceleration of type 1 diabetes. *Immunol Cell Biol*. 2017; 95: 803-13. doi: 10.1038/icb.2017.49.
- Trotta E, Bessette PH, Silveria SL, Hamilton-Williams EE. A human anti-IL-2 antibody that potentiates regulatory T cells by a structure-based mechanism. *Nat Med*. 2018; 24: 1005-1014.
- Medicine USNLo. Dose Finding Study of Il-2 at Ultra-low Dose in Children With Recently Diagnosed Type 1 Diabetes (DFIL2-Child). [accessed march 14 2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01862120?term=regulatory+T+cells&cond=Type+1+Diabetes&draw=1&rank=6>
- Medicine USNLo. Low-dose rhIL-2 in Patients With Recently-diagnosed Type 1 Diabetes (DIABIL-2). [accessed march 14 2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02411253?term=regulatory+T+cells&cond=Type+1+Diabetes&draw=1&rank=15>
- Medicine USNLo. Low-dose IL-2 in Established T1D - The "PROREG" Study. [accessed march 14 2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03243058?term=regulatory+T+cells&cond=Type+1+Diabetes&draw=1&rank=21>
- Vazquez-Mateo C, Collins J, Fleury M, Dooms H. Broad induction of immunoregulatory mechanisms after a short course of anti-IL-7/Ralpha antibodies in NOD mice. *BMC Immunol*. 2017; 18: 18. doi: 10.1186/s12865-017-0201-4.
- Vazquez-Mateo C, Collins J, Goldberg SJ, Lawson M, Hernandez-Escalante J, Dooms H. Combining anti-IL-7/Ralpha antibodies with autoantigen-specific immunotherapy enhances non-specific cytokine production but fails to prevent Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2019; 14: e0214379. doi: 10.1371/journal.pone.0214379.
- U. S. National Library of Medicine. T1DM Immunotherapy Using Polyclonal Tregs + IL-2 (TILT). [accessed march 14 2020] Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02772679?term=regulatory+T+cells&cond=Type+1+Diabetes&draw=1&rank=5>
- Vecchione A, Di Fonte R, Gerosa J, Jofra T, Cicalese MP, Napoleone V, et al. Reduced PD-1 expression on circulating follicular and conventional FOXP3(+) Treg cells in children with new onset type 1 diabetes and autoantibody-positive at-risk children. *Clin Immunol*. 2019; 211: 108319. doi: 10.1016/j.clim.2019.108319.
- Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Iwaszkiewicz-Grzes D, Gliwiński M, Derkowska I, Żalińska M, et al. Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes. *J Transl Med*. 2016; 14: 332. doi: 10.1186/s12967-016-1090-7.



Artigo de Revisão

## Height Impact of Somatotropin in Cancer Survivors



Catarina Pereira <sup>a,\*</sup>, Joana Serra Caetano <sup>a</sup>, Alice Carvalho <sup>b</sup>, Manuel Brito <sup>b</sup>, Rita Cardoso <sup>a</sup>, Isabel Dinis <sup>a</sup>, Alice Mirante <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatric Endocrinology, Diabetes and Growth Unit, Pediatric Hospital, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Pediatric Oncology Service, Pediatric Hospital, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-08-16

Accepted/Aceite: 2020-11-15

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

Body Height/drug effects;  
Child Development/drug effects;  
Growth Hormone/therapeutic use;  
Neoplasms/complications;  
Survivors.

#### Palavras-chave:

Desenvolvimento da Criança/efeitos dos fármacos;  
Estatura/efeitos dos fármacos;  
Hormona do Crescimento/uso terapêutico;  
Neoplasias/complicações;  
Sobreviventes.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Somatotropin deficiency is the most common endocrinopathy in childhood cancer survivors. However, studies of final height in these patients treated with somatotropin are limited. Thus, this study was performed to examine their growth outcomes.

**Methods:** A retrospective analysis was performed, including all childhood cancer survivors treated with somatotropin in a pediatric endocrinology department, between 1988 and 2016. Statistical analysis was performed.

**Results:** Twenty-seven cancer survivors with a median of 5.5 years of age at diagnosis were included; 16 (59.3%) had central nervous system cancer; 19 (70.4%) were submitted to radiotherapy. Concomitant endocrinopathies existed in 14 (51.9%). Somatotropin treatment was started at a median age of 11.13 years with a median duration of 4.1 years. The initial height was  $-2.30$  standard deviation score (SDS) and increased to  $-1.81$  SDS by 1 year,  $-1.68$  SDS by 2 years, and  $-1.56$  SDS by 3 years under somatotropin treatment. There were significant differences in height between the beginning and by 1 year ( $p<0.001$ ), by 1 and 2 years ( $p=0.006$ ) and between initial and the end of treatment ( $p=0.022$ ). However, the adult height was significantly lower than the midparental height ( $p=0.011$ ), with no differences associated with gender, group of cancer, radiotherapy, concomitant endocrinopathies, age or pubertal stage at beginning.

**Conclusion:** We concluded that the improvement of linear growth was significant, mainly in the first year of treatment, but these patients did not achieve their genetic potential for height. Physicians must be aware and search for somatotropin deficiency in cancer survivors and treatment should be started as soon as possible.

## O Impacto na Estatura da Somatotropina em Sobreviventes Oncológicos

### R E S U M O

**Introdução:** A deficiência de somatotropina é a endocrinopatia mais comum em sobreviventes de cancro em idade pediátrica. No entanto, estudos sobre a estatura final destes doentes tratados com somatotropina são escassos, pelo que o objetivo deste estudo foi avaliar o crescimento destes doentes.

**Métodos:** Foi realizada uma análise retrospectiva, incluindo todos os sobreviventes de cancro em idade pediátrica tratados com somatotropina numa unidade de endocrinologia pediátrica, entre 1988 e 2016. Foi realizada a análise estatística dos dados.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [catarinaopereira@gmail.com](mailto:catarinaopereira@gmail.com) (Catarina de Oliveira Pereira)

Rua Quinta da Várzea, lote 6, 2º B, 3040-380 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar190036>

1646-3439/© 2020 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/>).



**Resultados:** Foram incluídos vinte e sete sobreviventes oncológicos, com uma mediana de 5,5 anos de idade aquando o diagnóstico da patologia tumoral; 16 (59,3%) apresentavam neoplasia do sistema nervoso central; 19 (70,4%) tinham sido submetidos a radioterapia. Apresentavam endocrinopatias concomitantes 14 (51,9%). O tratamento com somatotropina foi iniciado com uma idade mediana de 11,13 anos, sendo a duração mediana do tratamento de 4,1 anos. A estatura inicial foi de -2,30 desvio padrão (DP), tendo aumentado para -1,81 DP em 1 ano, -1,68 DP em 2 anos, e -1,56 DP em 3 anos sob tratamento com somatotropina. Houve diferenças estatisticamente significativas na estatura entre o início e o final do primeiro ano ( $p<0,001$ ), entre o final do primeiro e segundo anos ( $p=0,006$ ) e entre o início e o final do tratamento ( $p=0,022$ ). No entanto, a estatura em idade adulta foi significativamente menor que a estatura alvo familiar ( $p=0,011$ ), sem diferenças no género, grupo de neoplasia, realização de radioterapia, endocrinopatias concomitantes, idade ou estágio pubertário no início do tratamento.

**Conclusão:** Concluímos que a evolução do crescimento foi significativa, principalmente no primeiro ano de tratamento, ainda assim estes doentes não atingiram o seu potencial genético para a estatura. Os médicos devem estar alerta de modo a procurar a deficiência de somatotropina em sobreviventes oncológicos e a iniciar o tratamento o mais precocemente possível.

## Introduction

Endocrine abnormalities are a common late effect of cancer disease, affecting up to 40% to 60% of childhood cancer survivors.<sup>1</sup> The first and most common endocrinopathy is the deficiency of somatotropin.<sup>2</sup> It can be due to the cancer location, surgery extent, treatment effects on the hypothalamic-pituitary axis and/or cranial irradiation, a leading cause of hypothalamic and pituitary injury.<sup>1-4</sup> Somatotropin is important not only for linear growth but also for metabolic functions, an adequate body composition and for enhancement of pubertal growth.<sup>1,5,6</sup> Besides somatotropin deficiency, growth is also affected by spinal irradiation, other endocrinopathies (such as untreated precocious puberty and hypothyroidism), excessive doses of exogenous glucocorticoids and poor nutrition.<sup>1,2</sup> Particular attention should be taken to puberty timings since a precocious puberty can disguise a low growth velocity and somatotropin deficiency might be missed.

This pathology usually manifests with slow growth velocity with decline in height standard deviation score (SDS), delayed skeletal maturation, low levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and inadequate somatotropin secretory response to pharmacologic secretagogues.<sup>2</sup>

The diagnosis of somatotropin deficiency has been the subject of controversy requiring clinical and auxological criteria and evaluation of IGF-1 levels and of bone age.<sup>5</sup> According to the National Commission on Growth Hormone Normalization of Portugal, the auxological criteria that demand investigation in these patients are: height under -2 SDS or variation in height-for-age z-score under percentile 3 for one year or under percentile 10 for two years.<sup>7</sup>

During the diagnostic investigation and follow-up of childhood cancer survivors, physicians should be alert to the frequent association between somatotropin and other pituitary hormone deficiencies.<sup>5</sup>

Somatotropin replacement therapy is effective in promoting a better linear growth<sup>2</sup> and it seems to be safe, with no evidence of an increased risk of cancer recurrence.<sup>1,5,8</sup> The association between somatotropin treatment and the risk of second cancers is insufficient to preclude its use for licensed indications.<sup>8</sup> There is few information about the appropriate interval between completion of cancer therapy and initiation of somatotropin treatment,<sup>8</sup> but, according to our national consensus, the treatment should only be done after at least one year in remission.<sup>7</sup>

The primary goal of this treatment is normalization of height in order to achieve the expected adult height.<sup>5</sup> However, studies of final height in childhood cancer survivors treated with somato-

tropin are limited; and there are very few studies of final height in cancer survivors in Portugal.

The aim of this study was to evaluate growth outcomes in these patients by assessing and comparing adult height with mid-parental height. We also wanted to evaluate stature gain along treatment and the possible differences according to gender, cancer type, history of radiotherapy, concomitant endocrinopathies, stage of puberty and age at the beginning of treatment.

## Material and Methods

A retrospective analysis was done, through the evaluation of the clinical records, on paper and using a medical software (SClínico®). All childhood cancer survivors treated with somatotropin in our pediatric endocrinology department, between 1988 and 2016, were included. We analysed demographic variables, data regarding the oncological disease (age at diagnosis, cancer type and type of treatment), criteria to establish somatotropin deficiency (using references values,<sup>9,10</sup> concomitant endocrinopathies, the age and pubertal stage at somatotropin treatment start, the somatotropin dosages, height along treatment, body mass indexes (BMI), IGF-1 levels and bone age over the first three years of treatment, midparental height and adult height (height at least with 18 years of age, with an annual increment less than 0.5 cm). Statistical analysis was performed using Excel® software version of 2013 and SPSS® software version 24. The characterization of the population was performed by calculating measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and by determining absolute and relative frequencies for qualitative variables. To analyse the evolution of variables over time, Wilcoxon's test was used. To compare variables between two independent groups we used the U-Mann-Whitney test. The Spearman correlation was used to measure the strength of association between two continuous variables. A level of statistical significance of 5% was considered.

## Results

During the study period, 27 cancer survivors were included, 63.0% (n=17) of male gender. The median age at cancer diagnosis was 5.54 years [interquartile range (IQR) 2.67; 7.21], with a minimum of three months and a maximum of 10 years. Of the sample, 59.3% (n=16) had central nervous system cancers – Table 1, being the medulloblastoma the most frequent one; 59.3% (n=16) undertook surgery, 70.4% (n=19) radiotherapy and 66.7% (n=18) chemotherapy. The median dose of prior radiation was 47.3 Gy

**Table 1.** Criteria for somatotropin deficiency diagnosis of the sample.

	n	%
Variation in height-for-age z-score < percentile 10 for 2 years or < percentile 3 for 1 year	19	70.4
Height < -2 SDS	12	44.4
IGF-1 < -2 SDS	11	40.7

SDS - standard deviation score

(IQR 24; 76.6). Neuroaxis radiation was performed in 13, with median radiation dose of 24 Gy (IQR 18; 34.5). Cranial radiation was performed in 12, with median dose of 49.7 Gy (IQR 45; 54). Seven of these were also irradiated in neuroaxis.

The most frequent criteria to investigate somatotropin deficiency was low variation in height-for-age z-score, presented in 70.4% (n=19). **Table 2** shows the criteria that led to the investigation of somatotropin deficiency.

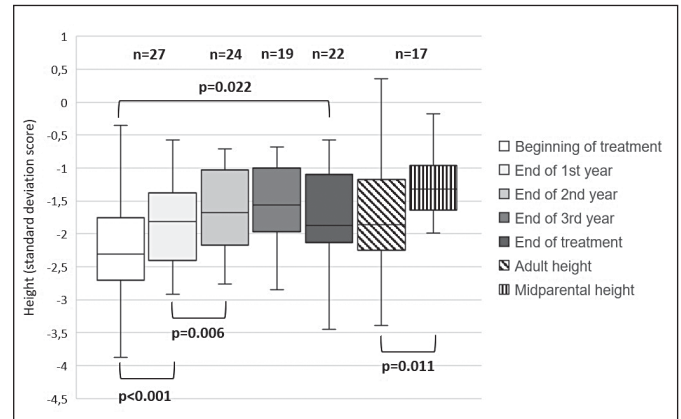
The provocative test was undertaken by 15 patients, all with inadequate somatotropin secretory response with the exception of one patient, that matched auxological criteria by itself: low IGF-1 (-2.25 SDS), low SDS of stature (-2.68), and low variation in height-for-age z-score for one year.

There were at least one concomitant endocrinopathy in 51.9% (n=14) of patients: central hypothyroidism in 44.4% (n=12), diabetes insipidus in 22.2% (n=6), adrenocorticotrophic hormone deficiency in 18.5% (n=5), hypogonadism in 7.4% (n=2) and panhypopituitarism (inadequate or absent production of all pituitary hormones) in 3.7% (n=1).

Somatotropin treatment began at a median age of 11.13 years (IQR 8.88; 12.24), with a minimum of four years and eight months and a maximum of 14 years and seven months. The **Table 3** shows the evolution of dosage, height, body mass index, IGF-1 and the difference between chronological age and bone age over the first three years of treatment.

The initial height was -2.30 SDS and increased to -1.81 SDS by one year, -1.68 SDS by two years, and -1.56 SDS by three years with somatotropin treatment, with significant differences between the initial height and by one year ( $p < 0.001$ ) and by one and two years ( $p = 0.006$ ). There was no significant difference between the end of the second and the end of the third years ( $p = 0.095$ ) – **Fig. 1**.

The BMI decreased significantly in the first year of treatment ( $p = 0.002$ ), with no more significant differences between the BMI along time (1<sup>st</sup> vs 2<sup>nd</sup> years:  $p = 0.775$ ; 2<sup>nd</sup> vs 3<sup>rd</sup> years:  $p = 0.587$ ). The initial IGF-1 concentration was -1,93 SDS and increased signifi-



**Figura 1.** Evolution of height over the first three years of treatment, height at the end of treatment, adult height and midparental height of the sample.

cantly to 0.93 SDS by one year ( $p < 0.001$ ). It continued to increase, in a significant way, throughout the second year ( $p = 0.008$ ) and then it decreased ( $p = 0.049$ ). The differences between chronological and bone age decreased throughout the treatment with a significant difference between the beginning and the third year of treatment ( $p = 0.047$ ).

The median treatment duration was of 4.09 years (IQR 2.52; 5.50), with minimum of one year and four months and maximum of 11 years. At the end of treatment, height was statistically higher [-1.87 SDS (IQR -2.13; -1.10)] and BMI was lower [0.45 SDS (IQR -0.66; 1.33)] but with no statistical difference comparing to the beginning ( $p = 0.022$  and 0.068, respectively).

We obtained the adult height of 17/27 patients [-1.86 (IQR -2.24; -1.17)]. In this group, there were statistical differences in height in the first two years of treatment (initial versus first year:  $p = 0.001$ ; first versus second years:  $p = 0.012$ ). Despite that, there were no differences between the initial and the end of treatment ( $p = 0.056$ ) and the adult height was significantly lower than the midparental height [-1.32 (IQR -1.63; -0.96)], with  $p = 0.011$  – **Fig. 1**.

The difference between adult height and midparental height was not associated with gender ( $p = 0.897$ ), group of cancer ( $p = 0.328$ ), to have done radiotherapy ( $p = 0.959$ ), concomitant endocrinopathies ( $p = 0.139$ ) or age or pubertal stage at the beginning of treatment ( $p = 0.823$  and 0.481, respectively).

The reasons for suspending treatment were: growth velocity less than two centimetres per year (n=9), own initiative (n=2), relapse of cancer disease (n=2, one with anaplastic ependymoma and another with neuroblastoma), loss of follow-up (n=1, at the sixth year of treatment) and no information in the medical record (n=9). At the time of this study, four patients were still under treatment.

**Table 2.** Evolution of dosage, height, body mass index, insulin-like growth factor 1 and the difference between chronological age and bone age over the first three years of treatment. Data in median (Q1; Q3).

	The beginning (n=27)	End of 1 <sup>st</sup> year (n=27)	End of 2 <sup>nd</sup> year (n=24)	End of 3 <sup>rd</sup> year (n=19)
Dosage (µg/kg/day)	33 (28; 34)	32 (25; 34)	31 (23; 34)	30 (30; 40)
Height (SDS)	-2.30 (-2.70; -1.75)	-1.81(-2.40; -1.38)	-1.68 (-2.17; -1.03)	-1.56 (-1.97; -1.00)
BMI (SDS)	0.87 (-0.69; 1.51)	0.41 (-0.64; 1.06)	0.52 (-0.93; 1.25)	-0.16 (-0.97; 0.87)
IGF-1 (SDS)	-1.93 (-2.47; -0.65)	0.93 (-0.78; 2.02)	1.19 (0.45; 2.75)	0.86 (-0.62; 1.78)
CA-BA (years)	1.41 (-0.32; 1.80)	0.22 (-0.13; 1.36)	0.50 (-0.44; 1.15)	0.43 (0.00; 1.14)

BA - bone age, BMI - body mass index, CA - chronological age, SDS - standard deviation score

## Discussion and Conclusion

As described in literature, the most common oncological disease was central nervous system cancer, mainly medulloblastoma.<sup>2,12</sup> The management of brain cancers typically involves local surgery, chemotherapy and radiotherapy, all contributing to the injury in the hypothalamic-pituitary region.<sup>2</sup> Radiotherapy, a known risk factor for somatotropin deficiency in childhood cancer survivors,<sup>3</sup> was performed on most of the patients. It is important to note that older therapeutic protocols included higher doses of radiotherapy and a greater extension of irradiated area.

In our sample, the improvement of linear growth was significant, especially in the first year of treatment with somatotropin, similar to that described by Chae *et al*, which included survivors of medulloblastoma.<sup>12</sup> Although our patients improved height with somatotropin treatment, they did not achieve their genetic potential for height. These results are similar to those found in literature,<sup>2</sup> including a belgian study with 57 childhood brain cancer survivors.<sup>13</sup> Besides the loss of opportunity during the disease and others comorbidities, one of the reasons that may explain why these patients do not reach midparental height is the direct effect of radiation on the spine, especially those who received radiation at a younger age or had a lower height at the start of somatotropin therapy.<sup>14</sup>

The diagnosis of somatotropin deficiency in cancer survivors is challenging, requiring the evaluation of several clinical elements rather than the use of just one test.<sup>2</sup> In our group, the provocative test was performed only in 15 patients but, according to the National Commission on Growth Hormone Normalization, in cases of children with auxological criteria submitted to central nervous system or spinal irradiation, it is not necessary to perform somatotropin provocative tests.<sup>7</sup> This test was normal in one patient with auxological criteria compatible with somatotropin deficiency, IGF-1 concentration more than two SDS below the mean and with height improvement with treatment. Probably this patient had a condition called growth hormone neurosecretory dysfunction, a specific form of somatotropin deficiency following radiation damage, that is characterized by diminished somatotropin secretion yet preserved peak somatotropin response to provocative testing.<sup>2,5</sup>

Regarding concomitant endocrinopathies, hypothyroidism was the most frequent one, as expected.<sup>3</sup> Cancer survivors require close monitoring of thyroid hormones levels, which are also implicated in the linear growth process.<sup>1</sup> We found five cases of adrenocorticotropic hormone deficiency. Adrenal insufficiency has been associated, in a nonconsensual way, with somatotropin treatment because of the physiological effects of somatotropin on glucocorticoid metabolism, reducing the conversion of inactive cortisone to active cortisol, making manifested an underlying adrenal insufficiency.<sup>15</sup> The endocrine screening is important in these patients and should be started soon after cancer treatment. Manifestations of an endocrine deficiency may be difficult to recognize in the early years of follow-up, when rehabilitation is the priority.<sup>6</sup> Many times when short stature is recognized it is too late to improve.<sup>6</sup>

These children should be carefully followed since diagnosis and somatotropin deficiency should be considered as soon as growth deceleration or normal growth velocity but with concomitant early pubertal signs appear. Pituitary deficiencies are associated with poor health outcome and somatotropin deficiency was related with decreased muscle mass, less exercise tolerance, abdominal obesity, low energy expenditure and muscle weakness in a group of adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy.<sup>16</sup> The study of Heinks *et al*. concluded that

somatotropin replacement contributed to ameliorate imminent impairments of quality of life after craniopharyngioma, despite the lack of improvement of height in this sample.<sup>17</sup>

In our study, the duration of somatotropin treatment was variable. Two patients stopped treatment because of cancer relapse, however available data in children do not indicate an increased risk of recurrence of primary cancer in survivors.<sup>8</sup>

Finally, the authors evaluated the possible differences in height according to gender, cancer type, history of radiotherapy concomitant endocrinopathies, stage of puberty and age at the beginning of treatment, with no statistical differences between the groups. Probably, these results are due to the small group of patients. Radiotherapy is an important risk factor for somatotropin deficiency.<sup>3,18</sup> Studies show that the diagnosis of somatotropin deficiency and its treatment should start at the youngest possible age, being important to maximize height with somatotropin treatment before the onset of puberty.<sup>5,12</sup> There is no consensus in relation to the role of gender.<sup>5</sup> In the belgian study previously mentioned, no differences were found between females and males, between prepubertal and pubertal patients and between those who had other pituitary hormone deficiency and those with isolate somatotropin deficiency.<sup>13</sup>

Our study was a long-term retrospective study, which included a small and heterogeneous group of patients, with a wide variety of cancer diseases and treatments. In addition, there was not enough data regarding type and evolution of oncological treatments along time (like type of chemotherapy or surgery). Besides that, we believe that treatment with somatotropin was started too late considering the difference between the age at cancer diagnosis and at somatotropin treatment start. Also, it was difficult to confirm if there was a strict compliance of the treatment. Prospective studies with larger samples of patients are needed.

In the present study, we concluded that, despite the significant height improvement, especially in the first year of treatment, the patients did not achieve the midparental height. These results show how difficult it is to overcome the sequelae in height of the cancer disease and its treatments. Thus, the physicians must be aware and search for this endocrinopathy in this group of patients for a lifetime, with regular clinical evaluations every 6 to 12 months.<sup>19</sup> If there is a decrease in the growth velocity, the diagnosis of somatotropin deficit should be evoked and, if indicated, a provocative test should be performed. The physicians must be aware of possible signs of early puberty. Treatment should be started as soon as possible, in order to improve their quality of life.<sup>1,4</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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**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.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

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

**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).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

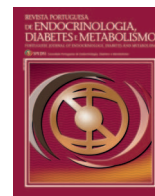
## References / Referências

1. Sklar C, Friedman DN. Endocrinopathies in cancer survivors and others exposed to cytotoxic therapies during childhood. [Accessed: 13 March 2019] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/endocrinopathies-in-cancer-survivors-and-others-exposed-to-cytotoxic-therapies-during-childhood>.
2. Mostoufi-Moab S, Grimberg A. Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;8:6–17.
3. Vatner RE, Niemierko A, Misra M. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36:2854–62. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1492.
4. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:3240–7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6545.
5. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990–3. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984.
6. Clement SC, Meeteren AY, Kremer LC, van Trotsenburg AS, Caron HN, van Santen HM. High prevalence of early hypothalamic-pituitary damage in childhood brain tumor survivors: need for standardized follow-up programs. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:2285–9. doi: 10.1002/pbc.25176.
7. Comissão Nacional de Normalização da Hormona do Crescimento (CNNHC). Avaliação de crianças e adolescentes com baixa estatura. Lisboa: Ministério da Saúde; 2004.
8. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller 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. doi: 10.1530/EJE-15-0873.
9. Hermanussen M. Auxology: Studying Human Growth and Development. Stuttgart: Schweizerbart Science Publishers; 2013.
10. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, et al. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res.* 2003;60:53–60. doi: 10.1159/000071871.
11. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 2005;103:1457–67. doi: 10.1002/encr.20910.
12. Chae HW, Park YS, Kim DS, Kwon AR, Kim HS, Kim DH. Final height and insulin-like growth factor-1 in children with medulloblastoma treated with growth hormone. *Childs Nerv Syst.* 2013;29:1859–63. doi: 10.1007/s00381-013-2124-6.
13. Beckers D, Thomas M, Jamart J, Francois I, Maes M, Lebrethon MC, et al. Adult final height after GH therapy for irradiation-induced GH deficiency in childhood survivors of brain tumors: the Belgian experience. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:483–90. doi: 10.1530/EJE-09-0690.
14. Aslan IR, Cheung CC. Early and late endocrine effects in pediatric central nervous system diseases. *J Pediatr Rehabil Med.* 2014;7:281–94. doi: 10.3233/PRM-140299.
15. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361–97. doi: 10.1159/000452150.
16. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2015;33:492–500. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7933.
17. Heinks K, Boekhoff S, Hoffmann A. Quality of life and growth after childhood craniopharyngioma: results of the multinational trial KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Endocrine.* 2018;59:364–72. doi: 10.1007/s12020-017-1489-9.
18. Sampaio M, Oliveira A, Soro I, Costa C, Castro-Correia C, Fontoura M. Tratamento com hormona de crescimento em sobreviventes pediátricos de doença oncológica. *Acta Med Port.* 2011;24:393–98.
19. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:2761–84. doi: 10.1210/jc.2018-01175.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

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



## Guidelines

# Recomendações para Contraceção em Mulheres com Excesso de Peso/Obesidade, Antes e Após Cirurgia Bariátrica



Ana Rosa Costa <sup>a,\*</sup>, Teresa Bombas <sup>a</sup>, Selma B. Souto <sup>b</sup>, Paula Freitas <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Em representação da Sociedade Portuguesa da Contraceção (SPDC)

<sup>b</sup> Em representação da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO)

## INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-01-12

Accepted/Aceite: 2020-06-23

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica;  
Comportamento Contraceptivo;  
Contraceção;  
Obesidade.

### Keywords:

Bariatric Surgery;  
Contraception;  
Contraception Behavior;  
Obesity.

## R E S U M O

Nas últimas décadas a obesidade tem vindo a aumentar atingindo a nível mundial proporções epidémicas. Portugal ocupa o quarto lugar entre os países da Europa com mais pessoas com obesidade, das quais um grande número são mulheres em idade reprodutiva.

É por isso importante considerar a influência/importância do peso corporal na segurança e eficácia dos métodos contraceptivos e a escolha do método durante os períodos de dieta, tratamento médico e após cirurgia da obesidade.

A Sociedade Portuguesa da Contraceção e a Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade propõem estratégias efetivas e seguras para o aconselhamento contraceptivo nas mulheres com excesso de peso, com obesidade, sob terapêutica médica para a obesidade e após cirurgia bariátrica.

## Guideline for Contraception on Obese Women Before and After Bariatric Surgery

### A B S T R A C T

In recent decades obesity has been increasing reaching epidemic proportions worldwide. Portugal ranks fourth among the countries in Europe with the highest prevalence of obesity, with a large number of women of reproductive age.

It is therefore important to consider the influence / importance of body weight on the safety and efficacy of contraceptive methods and the choice of method during periods of diet, medical treatment and after obesity surgery.

The Portuguese Society for Contraception and the Portuguese Society for the Study of Obesity propose effective and safe strategies for contraceptive counseling in overweight, obese women, obese undergoing medical therapy for obesity and after bariatric surgery.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [anacosta.md@gmail.com](mailto:anacosta.md@gmail.com) (Ana Rosa Costa)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

## Introdução

A proporção de mulheres obesas em idade fértil está a aumentar<sup>1</sup> pelo que é importante compreender a influência do peso corporal no comportamento sexual, fertilidade, e na segurança e eficácia dos contraceptivos. Portugal ocupa o quarto lugar entre os países da Europa com mais pessoas com obesidade, das quais um grande número são mulheres em idade reprodutiva.<sup>1</sup>

Estas recomendações resultam de um trabalho conjunto da Sociedade Portuguesa da Contraceção (SPDC) e da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO) e foram realizadas com base numa revisão da literatura mais recente. Destinam-se a profissionais de saúde e têm como objetivos garantir que as mulheres com excesso de peso ou obesidade,<sup>2</sup> durante o tratamento e após correção da obesidade tenham um aconselhamento contraceptivo seguro e efetivo e que seja respeitado o acesso à saúde e aos direitos sexuais reprodutivos.<sup>3</sup> Não pretendem ser vinculativas e não devem ser o único elemento a ter presente na escolha de um método.

Pretende-se que com o uso de uma contraceção eficaz, a conceção seja programada contribuindo para reduzir o número de complicações obstétricas (maternas e fetais) e a gravidez não desejada.<sup>4</sup>

A segurança do uso do contraceptivo está classificada de acordo com os Critérios de elegibilidade para o uso de contraceção da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Tabela 1).<sup>5</sup>

## Fertilidade e sexualidade nas mulheres com excesso de peso e obesidade

*As mulheres com excesso de peso e obesidade têm compor-*

*tamento sexual igual às mulheres normoponderais, e podem ter fecundidade e fertilidade normais.<sup>6</sup>*

Nas mulheres adultas não houve diferença na frequência de relações sexuais, nem no número de parceiros sexuais por classe de índice de massa corporal (IMC). Nas adolescentes tende a verificar-se mais frequentemente um comportamento sexual de risco e maior risco de gravidez não desejada. As adolescentes com obesidade têm maior probabilidade de insatisfação com a imagem corporal e menor autoestima, a coitarca tende a ocorrer em idades mais jovens, associando-se a uma menor maturidade e dificuldade em negociar o uso de preservativo, menor confiança para recusar uma relação sexual não protegida e sexo não consentido.<sup>6-8</sup> As mulheres que desenvolvem obesidade na idade jovem têm maior probabilidade de síndrome de ovário poliquístico e insulinoresistência e ciclos anovulatórios, comparativamente com mulheres que desenvolveram obesidade mais tarde.<sup>4,9</sup>

A maioria das mulheres obesa continua a ovular de forma regular e devem ser encaradas como potencialmente férteis.<sup>10</sup>

## Critérios de elegibilidade para o uso de contraceção em mulheres com excesso de peso e obesidade

*Nas mulheres com excesso de peso e obesidade “saudáveis” todos os métodos de contraceção são elegíveis. No aconselhamento contraceptivo deve considerar-se a opção da mulher e a presença de comorbilidades com risco tromboembólico. A contraceção hormonal com progestativo isolado não aumenta o risco tromboembólico (Tabela 2).<sup>5,11,12</sup>*

Tabela 1. Critérios médicos de elegibilidade para o uso de contraceção, segundo a OMS.

Categoria	Decisão clínica específica	Decisão clínica global
1 Não existem restrições ao uso do método	Método a usar em todas as circunstâncias	<b>Sim</b> (Pode usar o método)
2 As vantagens do uso do método superam os riscos provados ou teóricos	Método geralmente a ser usado	
3 O risco provado ou teórico de uso do método supera as vantagens	O uso do método não é recomendado a menos que outro não esteja disponível ou não seja aceite	<b>Não</b> (Não usar o método)
4 O uso do método representa um risco inaceitável para a saúde	Método a não usar	

Tabela 2. Critérios de elegibilidade para o uso de contraceção hormonal e intrauterina em mulheres com excesso de peso e com obesidade.

Condição Médica	Método de Contraceção							
	CHC <sup>1</sup> (O/T/V)	PO <sup>2</sup>	P. Injetável <sup>3</sup>	Implante <sup>4</sup>	SIU-LNG <sup>5</sup>	DIU – Cobre <sup>6</sup>	CE LNG <sup>7</sup> AUP <sup>8</sup>	
<b>Excesso de peso*</b> IMC: 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Obesidade*</b>								
a) IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> <18 anos	2	1	2	1	1	1	1	1
c) IMC ≥30-34 kg/m <sup>2</sup>	2	1	1	1	1	1	1	1
d) IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	3	1	1	1	1	1	1	1
Obesidade associada a outros fatores de risco cardiovascular (tabagismo, HTA, dislipidemia)	3	1	3	1	1	1	1	1

\* Índice de massa corporal (IMC) (OMS)<sup>2</sup>: Normal: 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; Excesso de peso: ≥25 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade: ≥30 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade mórbida > 40 kg/m<sup>2</sup>

1 CHC=contracetivo hormonal combinado: O= oral; T= transdérmico; V= vaginal;

2 PO= progestativo oral (desogestrel);

3 P. injetável= progestativo injetável (acetato de medroxiprogesterona);

4 implante de etonogestrel;

5 SIU- LNG= sistema intrauterino de levonogestrel;

6 DIU- cobre= dispositivo intrauterino de cobre;

7 LNG= levonogestrel;

8 AUP= acetato de ulipristal

## 1. Contraceção de emergência (CE)

Os contraceptivos de emergência disponíveis são orais (acetato de ulipristal e levonorgestrel) e intrauterino (DIU cobre).

As mulheres com excesso de peso e obesidade são elegíveis para CE mesmo quando a obesidade esta associada a outros fatores de risco cardiovascular (Categoria 1).

O DIU de cobre é o método de CE mais eficaz e independente do IMC.

Os estudos farmacológicos recentes mostram que a obesidade diminui a biodisponibilidade do levonorgestrel (LNG). O LNG (1,5 mg) é menos eficaz se IMC > 26 kg/m<sup>2</sup> ou peso superior a 70 kg. Desconhece-se a eficácia de duplicação da dose, pelo que não deve ser considerada como opção.

O acetato de ulipristal (AUP) (30 mg) deve ser a primeira opção terapêutica em contraceção de emergência oral nas mulheres com obesidade, embora seja menos eficaz em mulheres com IMC >30 kg/m<sup>2</sup> ou peso superior a 85 kg. A duplicação de dose não está recomendada.<sup>11,13,14</sup>

## 2. Métodos naturais e barreira

As mulheres com obesidade devem ser claramente informadas da menor eficácia e efetividade dos métodos baseados na previsão do período fértil (*fertility awareness-based methods*) com abstinência periódica, sobretudo nas mulheres com ciclos irregulares.

Não existem estudos científicos específicos com o uso de métodos barreira nas mulheres com obesidade. Os métodos barreira são os únicos que protegem das infeções de transmissão sexual pelo que o seu uso deve ser recomendado em associação com outros métodos mais efetivos, sobretudo em populações jovens.<sup>11</sup>

## 3. Contraceção hormonal e intrauterina

### 3.1. Impacto do IMC na eficácia do contraceptivo

#### Contraceção hormonal combinada

Apesar das alterações da farmacocinética, a eficácia dos contraceptivos hormonais combinados não é afetada pelo IMC. É limitada a evidência que sugere uma diminuição da eficácia do transdérmico nas mulheres com peso corporal superior a 90 kg.<sup>11,15</sup>

#### Progestativo oral (desogestrel) e progestativo injetável (acetato de medroxiprogesterona)

A eficácia do progestativo isolado oral e injetável não está alterada nas mulheres com excesso de peso e obesidade.<sup>5,11,16,17</sup>

#### Implante contraceptivo (etonogestrel/ ENG)

A eficácia do implante contraceptivo não é afetada pelo IMC. Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para utilização por 3 anos, tem eficácia demonstrada por 5 anos independentemente do IMC.<sup>5,11,12,16</sup>

#### Contraceção intrauterina -Sistema intrauterino/Dispositivo intrauterino (SIU/DIU)

Os mecanismos de ação da contraceção intrauterina estão baseados no efeito local do contraceptivo, portanto o IMC não interfere na eficácia do contraceptivo.<sup>5,11,12,16,18,19</sup>

### 3.2. Impacto do IMC na segurança do contraceptivo

#### Contraceção hormonal combinada (CHC)

O risco adicional de tromboembolismo venoso (TEV) no contexto de obesidade e utilização de CHC parece ser inferior ao risco de TEV na gravidez e pós-parto em mulheres com obesidade. No entanto as mulheres com obesidade e com factores de risco tromboembólico ou cardiovascular devem usar preferencialmente métodos

com progestativos isolados e métodos não hormonais.<sup>11,18-21</sup> Obesidade, sem outros factores de risco, não é contraindicação para uso de CHC (classe 2 OMS).

#### Progestativo oral (desogestrel) e Implante contraceptivo (etonogestrel- ENG)

Não existem restrições ao uso do progestativo oral e implante nas mulheres com excesso de peso e obesidade mesmo na presença de outros fatores de risco cardiovascular.<sup>11</sup>

#### Progestativo injetável- acetato de medroxiprogesterona

O progestativo injetável é uma opção contraceptiva segura nas mulheres com excesso de peso e obesidade. No entanto, quando estão presentes outros fatores de risco cardiovascular outra opção deve ser considerada.<sup>11</sup>

#### Contraceção intrauterina (SIU/DIU)

Podem ser utilizados sem restrições (respeitando os critérios de elegibilidade para mulheres normoponderais). A colocação pode ser tecnicamente mais difícil.<sup>11,22,23</sup>

### 3.3. Impacto do contraceptivo no IMC

#### Contraceção hormonal combinada; progestativo oral (desogestrel)

Não existem evidências de aumento de peso e o uso CHC e progestativo oral.<sup>11,22</sup>

#### Progestativo injetável- acetato de medroxiprogesterona

Parece associar-se a aumento de peso sobretudo nas mulheres com idade inferior a 18 anos e com IMC  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>11,22</sup>

#### Implante contraceptivo (etonogestrel-ENG)

Não existe evidência de aumento de peso com uso do implante.<sup>11,22,23</sup>

#### Contraceção intrauterina (SIU/DIU)

Não existe evidência de aumento de peso com a contraceção intrauterina (hormonal e não hormonal).<sup>11,22,23</sup>

### 3.4. Benefícios não contraceptivos

#### Contraceção hormonal combinada

Benefício no controle da hemorragia uterina anómala (HUA), dos sinais de hiperandrogenismo associados à síndrome de ovário poliquístico, tratamento de sintomas pré-menstruais e dismenorrea. Está associada a diminuição de risco de carcinoma do endométrio, ovário e colon-rectal.<sup>24-26</sup>

#### Progestativo oral (desogestrel)

Podem ser utilizados como tratamento na hemorragia uterina abundante, dismenorrea e sintomas pré-menstruais.<sup>26</sup>

#### Progestativo injetável - acetato de medroxiprogesterona

Podem ser utilizados como tratamento na hemorragia uterina abundante, dismenorrea e sintomas pré-menstruais. Também controla a dor pélvica associada à endometriose. Parece conferir proteção no carcinoma do ovário e do endométrio.<sup>17,26-29</sup>

#### Implante contraceptivo (etonogestrel - ENG)

Está associado a controle da dismenorrea e da dor pélvica associada à endometriose.<sup>28</sup>

#### Contraceção intrauterina (SIU/DIU)

A contraceção intrauterina hormonal e não hormonal está as-

sociado a uma diminuição de risco de hiperplasia endometrial e cancro do endométrio. O mecanismo pelo qual o DIU de cobre se associa a este efeito ainda não está bem esclarecido.

O sistema intrauterino com levonorgestrel (52 mg) está indicado para o tratamento da hemorragia uterina anómala (HUA) controle da dismenorreia e dor pélvica associadas à endometriose.<sup>26,28-33</sup>

#### 4. Métodos definitivos - laqueação tubária

É fundamental reforçar a informação sobre o maior risco de morbilidade cirúrgica e da irreversibilidade do método sobretudo em mulheres jovens com menor paridade, pela possibilidade de arrependimento futuro.

#### Crítérios de elegibilidade para o uso de contraceção em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica

As mulheres devem receber aconselhamento contraceptivo previamente à cirurgia bariátrica.

Nas mulheres utilizadoras de contraceção hormonal combinada (CHC) 4 semanas antes da cirurgia programada e durante o período de imobilidade ou mobilidade reduzida devem ser aconselhadas a mudar para um método de contraceção livre de estrogénios, embora não seja obrigatório uma vez que actualmente é realizada trombofilaxia individualizada ao grau de risco tromboembólico de acordo com *score* de Caprini.

Nas mulheres submetidas a cirurgia malabsortiva a eficácia da contraceção oral parece estar comprometida (Categoria 3), mas apesar da potencial diminuição da eficácia na ausência de outros métodos disponíveis ou não aceites o uso dos métodos orais deve ser considerado (Tabela 3).

Mulheres que mantêm IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> após cirurgia bariátrica são

Tabela 3. Critérios de elegibilidade para o uso de contraceção hormonal e intrauterina após cirurgia bariátrica.

Método contraceptivo	Tipo de cirurgia da obesidade	
	Restritiva	Malabsortiva
<b>CHC</b>		
Oral	1*	3*
Transdérmico	1*	1*
Vaginal	1*	1*
<b>PO</b>	1	3
<b>P injetável</b>	1	1
<b>Implante</b>	1	1
<b>SIU</b>	1	1
<b>DIU</b>	1	1
<b>CE (LNG; AUP)</b>	1**	1**

\* Considerar a categoria em função do IMC atingido após a cirúrgica (ver Tabela 2)

\*\* Ver informação sobre o uso de CE

consideradas Categoria 3 para o uso de CHC (ver Tabela 2).<sup>5,11,12,16</sup>

A laqueação tubária deve ser desaconselhada pela possibilidade de arrependimento após a perda de peso. A eficácia é semelhante aos métodos reversíveis de longa duração que apresentam benefícios não contraceptivos.<sup>11</sup>

#### Interações farmacológicas entre os fármacos utilizados no tratamento da obesidade e os contraceptivos hormonais

As mulheres devem ser informadas que a medicação que induza diarreia e ou vômitos pode alterar a eficácia dos contraceptivos orais.

Os estudos sobre o uso de contraceção durante o uso de medicação para a obesidade são limitados (Tabela 4).<sup>11,34</sup>

Tabela 4. Uso de contraceção em mulheres sob terapêutica médica para a obesidade.

Medicamento	Considerações
<b>Orlistato (Xenical®, Alli®)</b>	Não recomendado na gravidez e amamentação. Não existe evidência sobre a alteração do efeito contraceptivo com o uso de contraceção oral mas preferencialmente devem ser aconselhados métodos não orais.
<b>Liraglutido (Saxenda®)</b>	Sem evidência clínica relevante na influência da biodisponibilidade da contraceção oral. Todos os métodos são elegíveis.
<b>Naltrexona/Bupropriom</b>	Sem estudos realizados em contraceção.

#### Recomendações finais

A obesidade pode afetar a fertilidade, mas a maioria das mulheres ovulam e devem ser encaradas como férteis recomendando-se aconselhamento contraceptivo individualizado.

O comportamento sexual das mulheres jovens e com obesidade pode estar associado a um risco aumentado de infeções de transmissão sexual pelo que deve ser recomendado o uso simultâneo de um método contraceptivo muito eficaz e de um método barreira-preservativo.

A escolha contraceptiva deve considerar a opção da utente, os métodos disponíveis e os critérios de elegibilidade para o uso de contraceção. O balanço entre a segurança do uso de um método e o risco de uma gravidez não desejada deve ser sempre considerado.

Numa mulher com obesidade “saudável” todos os métodos de contraceção são elegíveis. Não deve ser utilizada contraceção hormonal combinada em mulheres com IMC ≥35 kg/m<sup>2</sup>.

Os métodos de longa duração pela sua efetividade e segurança devem ser a primeira opção contraceptiva nas mulheres com obesidade e durante o uso de terapêutica médica ou cirúrgica para obesidade.

As mulheres que solicitem contraceção definitiva devem ter aconselhamento detalhado considerando os riscos cirúrgicos e o risco de arrependimento (sobretudo as mulheres submetidas a cirurgia bariátrica).

#### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

#### Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Support:** This work has not received any contribution grant or scholarship.

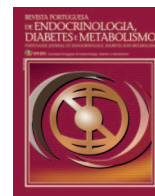
**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

#### References / Referências

1. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators. Paris: OECD; 2019. doi:10.1787/4dd50c09-en
2. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. BMI Classification. Geneva: WHO; 2018.
3. United Nations General Assembly. United Nations Human Rights Office



- of the High Commissioner. Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women (CEDAW). New York: UNGA; 1979.
4. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015;16:621-38. doi:10.1111/obr.12288
  5. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva:WHO; 2015.
  6. Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C; CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ.* 2010;340:c2573. doi:10.1136/bmj.c2573
  7. Leech TG, Dias JJ. Risky sexual behavior: a race-specific social consequence of obesity. *J Youth Adolesc.* 2012;41:41-52. doi:10.1007/s10964-011-9670-6
  8. Becnel JN, Zeller MH, Noll JG, Sarwer DB, Reiter-Purtill J, Michalsky M, et al. Romantic, sexual, and sexual risk behaviours of adolescent females with severe obesity. *Pediatr Obes.* 2017;12:388-97. doi:10.1111/ijpo.12155
  9. Carmina E, Bucchieri S, Mansueto P, Rini G, Ferin M, Lobo RA. Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1332-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.007
  10. Murthy AS. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin Reprod Med.* 2010;28:156-63. doi:10.1055/s-0030-1248141
  11. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline Overweight, Obesity & Contraception. London: FSRH; 2019.
  12. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016 29;65:1-103. doi: 10.15585/mmwr.r6503a1.
  13. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, Nandakumar R, Cremers S, Davis AR, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception.* 2017;95:464-69. doi: 10.1016/j.contraception.2017.01.004.
  14. International Planned Parenthood Federation. Medical and Service Delivery Guidance. London: IPPF;2018.
  15. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception.* 2017;95:117-29. doi:10.1016/j.contraception.2016.10.010
  16. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Uk Medical Eligibility Criteria. London: FSRH; 2016.
  17. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Clinical Guidance Progestogen-only Implants. London: FSRH; 2014.
  18. Merki-Feld GS, Skouby S, Serfaty D, Lech M, Bitzer J, Crosignani PG, et al. European society of contraception statement on contraception in obese women. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20:19-28. doi: 10.3109/13625187.2014.960561.
  19. Saito-Tom LY, Soon RA, Harris SC, Salcedo J, Kaneshiro BE. Levonorgestrel Intrauterine Device Use in Overweight and Obese Women. *Hawaii J Med Public Health.* 2015;74:369-74.
  20. European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. Amsterdam: EMA; 2013.
  21. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Statement: Venous Thromboembolism (VTE) and Hormonal Contraception. London: FSRH; 2014.
  22. Lopez LM, Edelman A, Chen-Mok M, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;4:CD008815. doi:10.1002/14651858.CD008815.pub2
  23. Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N; WHO study group on contraceptive implants for women. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception.* 2018;98:181-7. doi:10.1016/j.contraception.2018.05.009
  24. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16:1061-70. doi:10.1016/S1470-2045(15)00212-0
  25. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4:516-21. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4942
  26. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre Hemorragias uterinas anormais. Lisboa: SPG; 2018.
  27. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12. doi: 10.1093/humrep/det457.
  28. NICE guidelines. Endometriosis: diagnosis and management. London: NICE; 2017.
  29. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, Chotivanich K, Kietpeerakool C, Tanapat Y, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG.* 2012y;119:672-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03298.x.
  30. Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices [published correction appears in *Contraception.* 2008;77(2):138]. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S60-S69. doi:10.1016/j.contraception.2007.01.002
  31. Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A. Meta-analysis of intrauterine device use and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol.* 2008;18:492-9. doi:10.1016/j.annepidem.2007.11.011
  32. Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:6419-29. Published 2014 Sep 15.
  33. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015:CD007245. doi:10.1002/14651858.CD007245.pub3
  34. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. FSRH CEU Statement: Contraception for Women with Eating Disorders. London: FSRU; 2018.



Caso Clínico

## Diabetic Ketoacidosis after Bariatric Surgery: A Case Report



Fernando Miguel Mendonça <sup>a,\*</sup>, Maria Manuel Silva <sup>a</sup>, Vanessa Chaves <sup>b</sup>, Selma Souto <sup>a</sup>,  
Paula Freitas <sup>a</sup>, Davide Carvalho <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism / Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine / Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2020-07-11

Accepted/Aceite: 2020-11-09

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Keywords:*

Bariatric Surgery;  
Diabetic Ketoacidosis;  
Obesity, Morbid/surgery.

*Palavras-chave:*

Cetoacidose Diabética;  
Cirurgia Bariátrica;  
Obesidade Mórbida/cirurgia.

### A B S T R A C T

A 60-year-old woman with diabetes mellitus was followed in endocrinology consultations since 2018, due to uncontrolled diabetes (HbA1c on 09/2018 – 9.3%). She was medicated with metformin/dapagliflozin 1000/5 mg bid and with a pre-mixed suspension (30% aspart insulin/70% NPH insulin, 16 IU before breakfast, 24 IU before lunch, and 24 IU before dinner. Her past medical history comprises hypertension, dyslipidemia, and morbid obesity (BMI 40.6 kg/m<sup>2</sup>), as well as a proliferative diabetic retinopathy. She was submitted for bariatric surgery and was discharged with metformin/dapagliflozin 1000/5 mg bid, the insulin being abruptly stopped. She was later admitted to the emergency department due to a diabetic ketoacidosis. After aggressive fluid therapy with insulin and the correction of electrolytic disturbances, there was a regression of this pathological presentation. This clinical case stresses the importance of a correct and multidisciplinary approach for antidiabetic therapy during the pre, peri, and post-surgical period among bariatric patients.

### Cetoacidose Diabética Após Cirurgia Bariátrica: A Propósito de um Caso Clínico

#### R E S U M O

Doente do sexo feminino, 60 anos, diabetes *mellitus* diagnosticada há 20 anos em análises de rotina. Seguida em consulta de endocrinologia desde 2018 por diabetes descompensada (HbA1c em 09/2018 – 9,3%). Encontrava-se medicada com metformina/dapagliflozina 1000/5 mg bid e com uma pré-mistura (30% insulina aspart e 70% insulina isofânica) com 16UI antes do pequeno-almoço, 24UI antes do almoço e 24UI antes do jantar. Apresentava antecedentes de hipertensão, dislipidemia, obesidade mórbida (BMI 40,6 kg/m<sup>2</sup>) e retinopatia diabética proliferativa. A doente foi submetida a cirurgia bariátrica e teve alta com metformina/dapagliflozina 1000/5 mg bid, tendo a insulino-terapia sido suspensa abruptamente. Posteriormente, foi admitida no serviço de urgência por cetoacidose diabética. Após fluidoterapia agressiva e correção dos distúrbios hidroelectrolíticos, verificou-se uma regressão do quadro patológico. Este caso reforça a importância de uma abordagem correta e multidisciplinar para a terapêutica antidiabética nestes doentes durante o período pré, peri e pós-operatório de doentes submetidos a cirurgia.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [fernandomiguel\\_92@hotmail.com](mailto:fernandomiguel_92@hotmail.com) (Fernando Mendonça)  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc200047>

1646-3439/© 2020 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/>).

## Introduction

Obesity, which is defined as a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, constitutes a severe and complex public health problem which results from an imbalance between food ingestion and energy expenditure. According to the World Health Organization, in 2016, 39% of the adults in the world were overweight, and 13% had obesity.<sup>1-3</sup> In Portugal, this scenario is even worse among adult people, with approximately 50% of adults being overweight, and 20% having obesity.<sup>4</sup> One of the most frequently related pathologies with obesity is type 2 diabetes (T2D). A modest weight loss (of about 5% of body weight) can be enough to lessen the impact of T2D among these patients, which is a fact that gains even more importance when we consider that more than 90% of patients with T2D are overweight or obese.<sup>5</sup>

Obesity therapeutic options which promote sustained weight loss (such as bariatric surgery) are becoming increasingly popular, as they reduce comorbidity whilst increasing the quality of life of patients.<sup>6</sup> The American Diabetes Association (ADA) acknowledges that, although bariatric surgery is recommended as an option for adults with BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or with BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> and associated comorbidities, it may also be considered for those with BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and type 2 diabetes who do not achieve sustained weight loss and improvement in comorbidities (including hyperglycemia).<sup>7</sup>

Although most patients with obesity submitted for bariatric surgery have T2D, the differential diagnosis of this type of diabetes is difficult in certain particular cases. This occurs because the clinical frontier between latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and T2D is sometimes very thin, given the long duration of marginal insulin secretory capacity in both types of diabetes. The distinction between these two entities can be made in some cases through the evaluation of autoimmune markers, such as islet cell autoantibodies, autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (anti-GAD), insulin, tyrosine phosphatases IA-2 and IA-2b, and zinc transporter 8 (ZnT8).<sup>8</sup>

During the post-operative period of bariatric surgery, managing antidiabetic medication poses a major challenge for those health professionals who follow these patients,<sup>9</sup> even more so when the type of diabetes is uncertain. An incorrect management of the antidiabetic therapy can result in severe consequences which can be fatal if a timely diagnosis is not made. We report a case of a patient treated with SGLT2 inhibitor (SGLT2i) who developed ketoacidosis after insulin withdrawal on discharge from bariatric surgery.

## Case Report

A 60-year-old woman, with diabetes mellitus which had been diagnosed at the age of 40 during a routine biochemistry evaluation, presented obesity with no catabolic symptoms at the time of diagnosis. She had been under insulin therapy since the age of 42, having initially been followed by her family doctor. Her diabetes became decompensated over time, which was a reason which motivated the reference of this patient for an endocrinology consultation at the Pedro Hispano Hospital, in 2018 (with levels of HbA1c of 9.3% in September 2018, and 8.5% in March 2019). She had been recently medicated with metformin/dapagliflozin 1000/5 mg twice daily and with a pre-mixed neutral suspension comprised of rapid-acting insulin aspart (30%) and longer-acting protamine insulin aspart (70%), with 16 IU before breakfast, 24 IU before lunch, and 24 IU before dinner.

The patient presented a blood analysis of March 2019 with a C

peptide of 1.02 ng/mL (1.1-4.4) and negative anti-GAD antibodies. No previous C peptide or autoimmunity markers were documented. Her parents had T2D, with no other relevant pathologies in her family (including autoimmune diseases). Regarding target organ damage, she presented proliferative diabetic retinopathy submitted to photocoagulation, followed by a consultation with an Ophthalmology outpatient clinic. The patient presented no other diabetic micro or macrovascular complications. She had other comorbidities, such as hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, dyslipidemia, and morbid obesity (BMI 40.6 kg/m<sup>2</sup>). She was submitted to bariatric surgery – Roux-en-Y gastric bypass – on 09/09/2019, at another hospital. When asked about glycemic control after surgery during this hospitalization, the patient mentioned that she was under insulin therapy, although she did not remember the glycemic values. The patient was discharged on the third postoperative day with metformin/dapagliflozin 1000/5 mg twice daily and a liquid diet, without any insulin. The day after being discharged from hospital, she started to present symptoms of severe asthenia, nausea, polydipsia, and dizziness, which worsened over time. The patient added that her glycemic profile at home ranged between 200 and 300 mg/dL, despite not being eating properly. Thirteen days after surgery, she was sent to the emergency department due to an altered state of consciousness (psychomotor retardation) and the maintenance of the other symptomatology. The patient said that she did not have a fever, neither abdominal pain, nor cardiorespiratory, genitourinary, or any other complaints.

On physical examination at admission, the patient presented drowsiness (was easily awakened), however she was well-oriented in terms of space and time, with no focal neurological deficits. Mucosae and skin were flushed and dehydrated, with no signs of poor peripheral perfusion. She had an auricular temperature of 36.2°C, with polypnea and a blood pressure of 137/59 mmHg, a heart rate of 88 beats per minute, and oxygen saturation of 100% (room air). Cardiac auscultation revealed rhythmic S1 and S2, without murmurs. Auscultation of the lungs exhibited no abnormalities, as did an abdominal examination. She had abdominal bandages (which were related with the prior bariatric surgery) which were dry and clean. No peripheral edema was detected. The patient presented no other relevant findings during a physical exam.

The results of the gasometrical and analytical study (Table 1) revealed hyperglycemia associated with metabolic acidosis, an in-

Table 1. Results at admission to the Emergency department.

Parameter	Result	Reference values
pH	7.0	7.35 – 7.45
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	7.5	35 – 45
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	2.0	22 – 29
Anion gap (mmol/L)	31	8 – 12
K <sup>+</sup> (mEq/L)	6.0	3.5 – 5.0
Glucose (mg/dL)	498	75 – 110
Leucocyte count (x10 <sup>9</sup> /L)	7.39	4.0 – 11.0
PCR (mg/L)	9.5	< 3
Lipase (U/L)	74	7 – 60
Glucose – urine (mg/dL)	> 1000	< 100
Ketone bodies - urine (mg/dL)	> 80	< 10

creased anion gap, ketonuria, and glycosuria, with no relevant increase in C-reactive protein, leukocyte count, or lipase. No value of ketonemia at admission was documented in the clinical records. Thoracic and abdominal radiographic studies presented no alterations. The patient was diagnosed with diabetic ketoacidosis due to insulin therapy omission and SGLT2 inhibitor maintenance during the post-operative period of bariatric surgery.

The patient was admitted to the intermediate care unit, where she proceeded to undergo treatment for diabetic ketoacidosis. Next, she was transferred to our Endocrinology department to optimize the insulin therapy, and demonstrated a progressive improvement of glycemic control. Five days later, the patient was discharged with a basal/bolus insulin regimen – degludec 26 IU at night and a sliding scale of insulin lispro 2 IU three times a day before the main meals, attaining a target of 90-140 mg/dL, and an insulin sensitivity factor (ISF) of 50. The blood work-up during her hospitalisation revealed a HbA1c of 8.6%, C peptide of 0.61 ng/mL (1.1-1.4), fasting glucose of 158 mg/dL and negative anti-insulin antibodies (the anti-GAD antibodies were negative, as previously mentioned).

Five weeks after the ketoacidosis episode (7 weeks after surgery), she attended an endocrinology consultation, where she presented a HbA1c of 7.6% under insulin therapy – 20 IU of insulin degludec at night, and a sliding scale of insulin lispro before the main meals (4 IU to attain a target of 90-140 mg/dL, with ISF of 50). She was then referred to the Endocrinology department for follow-up and further adjustments of the insulin therapy.

## Discussion

This clinical report shows the development of diabetic ketoacidosis (DK) in a patient with morbid obesity who had been submitted to bariatric surgery. DK is one of the most severe acute complications of diabetes, and is considered to be a medical emergency. This clinical entity is defined by a triad of hyperglycemia (glucose  $\geq$  250 mg/dL), metabolic acidosis, and ketonemia.<sup>10,11</sup> It is of primordial importance the identification of precipitant factors for DK. The main ones are therapeutic non-compliance (mainly insulin therapy), infections, trauma/surgery, iatrogeny, and various medications such as SGLT2i.<sup>10</sup> The growing use of these medications in the clinical practice has led to an increase of the number of DK cases. Albeit the majority of them are of euglycemic DK,<sup>12</sup> few hyperglycemic DK have been reported in the literature.<sup>13</sup>

There are several case reports of DK after bariatric surgery,<sup>14,15</sup> but what makes this case unique is the aggregation of multiple DK triggers in the same patient. The main causative factor seems to be the abrupt suspension of insulin therapy in a patient who was medicated with more than 60 IU per day (and who presented poor glycemic control, despite this dose of insulin). In addition, bariatric surgery by itself is a stressor factor, which is followed by a period of a very restrictive liquid diet, predisposing an increase in lipolysis, which leads to the production of ketone bodies. This fact can, during extreme circumstances, lead to clinical ketoacidosis – even in individuals without diabetes.<sup>16,17</sup> Finally, the maintenance of SGLT2i (dapagliflozin) treatment in a patient with endogenous insulin deficit and the abrupt insulin suspension, must also have contributed to this adverse outcome.

The type of diabetes mellitus in this patient is also an important issue. A 60-year-old woman, with obesity and with at least 20 years of diabetes duration was diagnosed during a routine biochemical blood test without symptoms and with family history of T2D. In addition, no positive autoimmune markers were detected

in the blood analysis (namely, anti-insulin or anti-GAD antibodies). These are important arguments to consider for the diagnosis of T2D. The diminished C peptide (0.61 ng/mL) observed during DK hospitalisation, can be explained by the verification of an advanced stage of T2D. T2D is a progressive disease which is characterised by insulin resistance, with relative insulin deficiency, which causes a gradual decline in beta cell-function as the disease evolves. This fact ultimately leads to absolute insulin deficiency (which is mirrored by low C peptide levels) and the need for exogenous insulin during the late stages of the disease.<sup>8,18</sup> For this reason, albeit less common, it is also possible to develop DK among T2D patients who have a history of a long duration of disease.<sup>9</sup>

It is relevant to point out that anti-GAD antibodies tend to become negative as the diabetes mellitus evolves,<sup>19</sup> and that, in this particular case, antibodies were sought only 20 years after diagnosis. The negativity of anti-GAD and anti-insulin antibodies do not invalidate the hypothesis that other autoimmune markers could be positive (such as islet cell antibodies and autoantibodies to IA-2 and IA-2 $\beta$ tyrosine phosphatases and the zinc transporter 8). Among the cases of autoimmune diabetes, the rate of pancreatic  $\beta$ -cell destruction varies considerably, being fast in some patients, and slow in others (mainly adults). Adult patients can have diminished  $\beta$ -cell function and a low insulin level, which is sufficient to prevent ketoacidosis occurrence for many years. With the continuous autoimmune islet cell destruction, the patient becomes progressively more dependent on insulin to survive and is at risk of ketoacidosis. At this latter stage, little or no insulin is produced, as indicated by low or undetectable levels of plasmatic C-peptide.<sup>8</sup>

The fact that our patient required an average of 30 IU of insulin daily (basal-bolus routine) to be able to achieve metabolic control seven weeks after bariatric surgery, only strengthens the idea that patients who are “cured”, or who demonstrate diabetes remission are those with T2D, who are young, with less disease duration, and who need lower insulin doses (with a better pancreatic reserve).<sup>20</sup> Consequently, after weighing the presented pros and cons, it seems that this patient probably has an advanced stage T2D, with absolute insulin deficiency, which has become decompensated with DK after abrupt insulin suspension and concomitant SGLT2i therapy during the postoperative period of bariatric surgery.

This case report shows the importance of the existence of a multidisciplinary team including an endocrinologist for diabetes treatment during the pre, peri, and post-surgical period of bariatric surgery. The management of diabetes in these patients can be complex, and the main guidelines of bariatric surgery do not always represent the best approach for long term antidiabetic therapy after surgery.<sup>21,22</sup> To fill this gap, the Portuguese Society for the Study of Obesity (SPEO) recently published a nutritional and pharmacological guideline for diabetic patients after bariatric surgery. This paper states that, although there is no consensus, some authors defend a 50% reduction in the basal insulin associated with a sliding scale of a fast-acting insulin before main meals, with adjustment of doses according to patients' needs. Those with T2D who still require insulin on discharge should carry on insulin therapy at home, with monitoring of blood glucose, with progressive insulin dose reductions (if needed) in order to avoid hypoglycemia. Regarding SGLT2i therapy in bariatric patients, this guideline recommends the suspension of this pharmaceutical class at least 24 hours before surgery. It also stresses the idea that SGLT2i should not be initiated in the immediate postoperative period to avoid postoperative diabetic ketoacidosis.<sup>23</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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

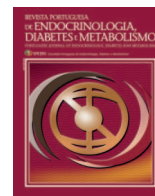
**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin Obesity*. 2017; 7: 136-44.
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:288-98. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- World Health Organization website. Overweight and Obesity. [Accessed on 24th April 2020]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Gregório MJ., Obesity as a Major Public Health Problem in Portugal: Achievements and Challenges. *Port J Public Health*. 2018; 36: I-II.
- Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5:161. doi: 10.21037/atm.2017.03.107.
- Frank J. Origins of the obesity pandemic can be analyzed. *Nature*. 2016; 532:149.
- American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Supp 1): S89-S97.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Supp 1):S14-S31.
- Misra S, Oliver N, Dornhorst A. Diabetic ketoacidosis: not always due to type 1 diabetes. *BMJ*. 2013;346:f3501.
- French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019; 365:11114. doi: 10.1136/bmj.11114.
- Tran TT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Mårtensson J, Bellomo R, et al. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. *Front Endocrinol*. 2017; 8: 106. doi: 10.3389/fendo.2017.00106
- Yu X, Zhang S, and Zhang L. Newer perspectives of mechanisms for euglycemic diabetic ketoacidosis. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 7074868. doi: 10.1155/2018/7074868.
- Thiruvengattarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2019;123:27-36. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.028.
- Andalib A, Elbahrawy A, Alshlwi S, Alkhamis A, Hu W, Demyttenaere S, et al. Diabetic ketoacidosis following bariatric surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39: e121-e122. doi: 10.2337/dc16-0280.
- Rizo IM, Apovian CM. Diabetic ketoacidosis post bariatric surgery. *Front Endocrinol*. 2019;9:812. doi: 10.3389/fendo.2018.00812. PMID: 30697192; PMCID: PMC6340926.
- Valkenborgh T, Bral P. Starvation-induced ketoacidosis in bariatric surgery: a case report. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2013;64:115-7.
- Song R, Cao S. Post-bariatric surgery starvation ketoacidosis and lipase elevation in the absence of DKA or pancreatitis. *Am J Emerg Med*. 2018;36:525.e3-525.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2017.10.068.
- Ilie IR. The endocrine pancreas and diabetes mellitus. In: *Introduction to Endocrinology*. Berlin: Springer; 2020.
- Tridgell DM, Spiekerman C, Wang RS, Greenbaum CJ. Interaction of onset and duration of diabetes on the percent of GAD and IA-2 antibody-positive subjects in the type 1 diabetes genetics consortium database. *Diabetes Care*. 2011;34:988-93. doi: 10.2337/dc10-1903.
- Park JY. Prediction of type 2 diabetes remission after bariatric or metabolic surgery. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27:213-22. doi: 10.7570/jomes.2018.27.4.213.
- Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, Fried M, et al. Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management. *Obes Facts*. 2017;10:597-632. doi: 10.1159/000481825.
- Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4823-43.
- Alves M, Pedrosa C, Freitas C, Rocha G, Albuquerque I, Sequeira Duarte J, et al. Orientação nutricional e da terapêutica farmacológica da diabetes após cirurgia bariátrica. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;14:58-67.



Caso Clínico

## Benign Thyroidal Lesion: Intrathyroidal Ectopic Thymus



Joana Tenente <sup>a,\*</sup>, Cátia Leitão <sup>a</sup>, Margarida Peixoto <sup>a</sup>, Isabel Ayres Pereira <sup>a</sup>, Pedro Melo <sup>b</sup>,  
Marina Amaral <sup>c</sup>, Ana Luísa Leite <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatrics Department, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Espinho, Portugal

<sup>b</sup> Radiology Department, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Espinho, Portugal

<sup>c</sup> Pediatric Surgery Department, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia, Espinho, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2019-12-27

Accepted/Aceite: 2020-09-07

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Keywords:*

Child;

Thymus Gland;

Thyroid Diseases.

*Palavras-chave:*

Criança;

Doenças da Tireoide;

Timo.

### A B S T R A C T

Thyroid nodules are uncommon in pediatric patients, much less prevalent than adults. Despite having a higher probability of malignancy, most thyroid nodules are benign. Intrathyroidal ectopic thymus (IET) is a rare entity due to abnormal thymic migration during embryogenesis. The diagnosis is usually incidental and patients tend to be asymptomatic. Ultrasound is the recommend diagnostic method, since IET has a typical and unique appearance on ultrasonography. It is essential to recognize and differentiate IET from malignant thyroid nodules in order to avoid unnecessary surgeries and/or invasive diagnostic procedures, such as fine needle aspiration biopsies. The risk of malignant transformation is extremely low, therefore IET can be safely managed with serial ultrasound, without any treatment.

## Lesão Tiroideia Benigna: Timo Ectópico Intratiroideu

### R E S U M O

Os nódulos tiroideus são pouco frequentes em idade pediátrica, com uma prevalência muito inferior à dos adultos. Apesar da probabilidade de malignidade ser maior, a maioria deles é benigna. O timo ectópico intratiroideu (IET) é uma entidade rara, resultante da migração aberrante do timo durante a embriogénese. O seu diagnóstico geralmente é acidental e os doentes assintomáticos. O melhor método diagnóstico é a ecografia, pelas características ultrassonográficas únicas e típicas do IET. É essencial fazer o diagnóstico diferencial com nódulos malignos da tireoide, evitando assim cirurgias e/ou procedimentos diagnósticos invasivos desnecessários, como biópsias por aspiração com agulha fina. Uma vez que o risco de transformação maligna é extremamente baixo, está recomendado apenas controlo ecográfico seriado, sem qualquer tipo de terapêutica dirigida.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [joanatenente@hotmail.com](mailto:joanatenente@hotmail.com) (Joana Tenente)

Pediatrics Department, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho,  
Rua Francisco Sá Carneiro, 4400-129 Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190069>

1646-3439/© 2020 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/>).

## Introduction

Thyroid nodules are rare in children, with a prevalence of 0.2% to 2%, much lower than adults.<sup>1</sup> Despite having a higher probability of malignancy (20%-26%), most thyroid nodules are benign.<sup>2</sup>

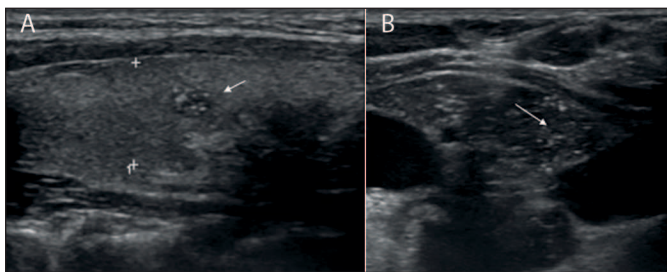
Intrathyroidal ectopic thymus (IET) is a benign differential diagnosis of thyroid lesions in pediatric population, first described in 1937 by Gilmour,<sup>3</sup> and is due to an aberrant migration of the thymus during embryogenesis. Patients tend to be asymptomatic and IET is usually discovered incidentally.<sup>4</sup> It has been described as a rare entity although imaging advances have increased its diagnosis in the last decade. Recent studies have showed that 1% to 13% of children who undergone neck ultrasound (US) have lesions demonstrating radiographic features of IET.<sup>5</sup>

## Case Report

A previously healthy seven-year-old boy was observed in a Pediatric Surgery consultation for a palpable left cervical mass. A neck ultrasound was requested and revealed a lesion with characteristics of a branchial remnant and incidentally, a nodular heterogeneous lesion with 24 mm of diameter, located posterior and laterally to the left thyroid lobe that extended until the upper portion of the thymus. This lesion had similar echotexture within the thymus and the most probable diagnosis was cervical and intrathyroidal ectopic thymus.

The patient underwent surgical treatment for excision of the branchial remnant that was later confirmed by a pathological study, and referred to a Pediatric consultation. Personal and family histories were irrelevant and the patient had no clinical complaints. Upon physical examination, no alterations were found and no cervical mass was palpable.

A year later, a control US was performed and it described a hypertrophied thymic left lobe that was in contact with the inferior portion of the left thyroid lobe, and a well demarcated solitary thyroid nodule in the right lobe, with 6x4 mm. (Fig. 1) Serum

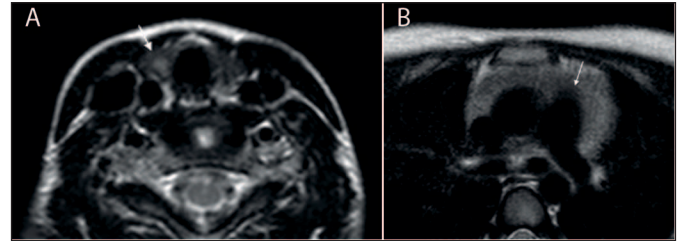


**Figure 1.** Thyroid and mediastinum ultrasound.

Longitudinal ultrasound showing a 6 mm, well defined, hypoechoic nodule in the right thyroid lobe (arrow in A). The nodule has a heterogeneous echotexture, characterized by punctate and granular bright internal echoes; this was identical to the echotexture of the orthotopic thymus (arrow in B). These imaging findings, compatible with an intrathyroidal ectopic thymus, were better characterized by MRI (Figure 2).

TSH concentrations, FT3 and FT4, serum parathyroid hormone and calcitonin concentrations were normal. Antiperoxidase and antithyroglobulin antibodies were negative. A cervical magnetic resonance imaging (MRI) confirmed the presence of thymic hyperplasia, that projected to the cervical region laterally to the trachea. A nodule with 7 mm in the right thyroid lobe with similar echotexture to the thymus was detected, confirming the diagnosis of intrathyroidal ectopic thymus and cervical thymus. (Fig. 2)

Two years after the first US, another one was performed and



**Figure 2.** Thyroid and mediastinum MRI.

Axial T2W TSE images of the thyroid and mediastinum showing a 6 mm well defined nodule in the right thyroid lobe (arrow in A) with high T2W signal intensity, identical to that of the mediastinal thymus (arrow in B), findings in keeping up with an intrathyroidal ectopic thymus.

it presented the same heterogeneous nodule with punctate echogenic foci with 5 mm of diameter, with well-defined margins, maintaining the same echotexture within the thymus. The cervical thymus had involved, as expected to the age group. The annual ultrasounds have demonstrated a decrease in size and margins less defined of the intrathyroidal ectopic thymus, as well as a complete involution of the cervical thymus, and the annual blood analysis showed normal thyroid and parathyroid functions. The patient is now ten years-old and remains asymptomatic without any palpable cervical mass.

## Discussion

The thymus is the central lymphoid organ of infancy and is responsible for the formation of mature T lymphocytes.<sup>6</sup> The development of the thymus starts by the sixth week of gestation from ventral sacculation of the third pharyngeal pouch and minor portions of the fourth pharyngeal pouch. Around the eighth week of gestation, the bilateral primordial thymus fuses at the midline to form the bilobed thymus and later descend into the superior mediastinum.<sup>1</sup> It is possible to find ectopic thymic tissue along the normal pathway of descent to the thorax, but other locations have been described (e. g. pharynx, trachea, esophagus or mediastinum).<sup>7</sup>

IET has a slight male preponderance.<sup>1,5,8</sup> The majority of cases described in the literature correspond to incidental findings in neck US that was requested for other reasons, like torticollis, palpable swelling in the neck, goiter or congenital hypothyroidism.<sup>8</sup>

Once a thyroid nodule is found, the differential diagnosis includes nodular goiter, follicular adenoma, colloid cyst, branchial remnants, thyroglossal duct cyst, intrathyroidal ectopic thymus, lymphatic or vascular malformations and thyroid malignancies.<sup>4</sup> The correct diagnosis of IET avoids unnecessary invasive procedures as surgery and/or fine-needle aspiration (FNA) biopsies.<sup>1,9</sup>

IET rarely gives rise to symptoms,<sup>7</sup> and the same happens regarding the thyroid and parathyroid hormones. Most cases of IET are euthyroid and abnormal thyroid levels are caused by concurrent pathologies, such as thyroiditis.<sup>1</sup>

This entity has very typical US features. All articles describe IET as a hypoechoic lesion, with punctate and linear internal echogenic foci.<sup>4,6,8,10</sup> The most common shape is fusiform (up to 90%) with well-defined but slightly irregular borders. Fusiform shape and a maximum diameter of 9 mm are the most selective criteria to predict IET diagnosis, according to Aydin *et al.*<sup>1</sup> The most typical location is not consensual, as some authors describe the lower posterior portion of the thyroid as the most common,<sup>4,6</sup> and others say it is more frequently located in the mid portion of the thyroid.<sup>10</sup> Hypoechoic lesions, with irregular margins, and increased intranodular blood flow, and the presence of microcalcifications and/or abnormal cervical lymph nodes in US increase

the suspicion of malignancy, justifying the need of FNA biopsy.<sup>2</sup>

Segni et al reported a decrease in size of the lesions and margins less defined with time, probably reflecting the normal thymus involution occurring with increasing age.<sup>7</sup> Purcell *et al* also found a significant decrease in volume of IET over time.<sup>5</sup> The thymus tends to increase in size during childhood before involving during adolescence.<sup>5</sup> It is expected that IET follows the same growth trend of the thymus, since it is normal thymic tissue in an abnormal location.<sup>6</sup> The same happened to our patient, reinforcing the idea that intrathyroidal thymic nodules can be monitored annually by US, without the need of surgery or fine-needle aspiration biopsies. In case of doubt, magnetic resonance imaging (MRI) may be considered, especially for larger lesions, to compare the texture of the nodule with that of thymic tissue within the mediastinum.<sup>5</sup> Cases of malignant transformation were reported in the literature. Intrathyroid thymic carcinoma is an extremely rare entity that has been estimated to account for 0.08%–0.15% of primary thyroid malignant tumors, with a much more favorable prognosis than a primary thyroid squamous cell carcinoma or a poorly differentiated thyroid carcinoma.<sup>11</sup>

The widespread of thyroid and neck US in current days may lead to an increase detection of IET and other thyroidal nodules. Intrathyroidal ectopic thymus must always be kept in mind, in order to avoid fine-needle aspiration biopsies and/or thyroid surgery. IET has unique ultrasound features and neck US performed by an experienced radiologist can prevent unnecessary invasive diagnostic procedures. This entity can easily and safely be monitored by serial ultrasounds.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

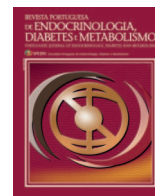
**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Aydin S, Fatihoglu E, Kacar M. Intrathyroidal ectopic thymus tissue: a diagnostic challenge. *Radiol Medica*. 2019;124:505-9. doi:10.1007/s11547-019-00987-0
2. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25:716-59. doi:10.1089/thy.2014.0460
3. Gilmour JR. The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated rudiments. *J Pathol Bacteriol*. 1937;45:507-22. doi:10.1002/path.1700450304
4. Kay-Rivest E, Mascarella MA, Puligandla P, Emil S, Saint-Martin C, Nguyen LH, et al. Intrathyroidal thymic tissue in children: Avoiding unnecessary surgery. *J Pediatr Surg*. 2018;53:1010-13. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.02.011
5. Purcell PL, Marquez Garcia J, Zawawi F, Propst EJ, Papsin BC, Blaser SI, et al. Ectopic cervical thymus in children: Clinical and radiographic features. *Laryngoscope*. 2020; 130:1577-82. doi:10.1002/lary.28248
6. Kabaalioglu A, Alp Öztekin M, Kesimal U, Çeken K, Durmaz E, Apaydin A. Intrathyroidal ectopic thymus in children: A sonographic survey. *Med Ultrason*. 2017;19:179-84. doi:10.11152/mu-913
7. Segni M, Di Nardo R, Pucarelli I, Biffoni M. Ectopic intrathyroidal thymus in children: A long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr*. 2011;75:258-63. doi:10.1159/000322441
8. Bang MH, Shin J, Lee KS, Kang MJ. Intrathyroidal ectopic thymus in children. *Medicine*. 2018;97:12-4. doi:10.1097/MD.00000000000010282
9. Vargas PF, Moëne BK, Ortega FX. Timo intratiroideo, una causa infrecuente de nódulo tiroideo en niños. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85:94-7. doi:10.4067/S0370-41062014000100013
10. Erol OB, Şahin D, Bayramoğlu Z, Yılmaz R, Akpınar YE, Ünal ÖF, et al. Ectopic intrathyroidal thymus in children: Prevalence, imaging findings and evolution. *Turk J Pediatr*. 2017;59:387-94. doi:10.24953/turkjped.2017.04.004
11. Suzuki A, Hirokawa M, Takada N, Higuchi M, Tanaka A, Hayashi T, et al. Utility of monoclonal pax8 antibody for distinguishing intrathyroid thymic carcinoma from follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2018;65:1171-5. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0282





Caso Clínico

## Endocrinopatias Secundárias ao Uso de Inibidores de Checkpoints Imunológicos



Matilde Jácome de Castro <sup>a,\*</sup>, David Veríssimo <sup>a,\*</sup>, Mafalda Marcelino <sup>a</sup>, João Jácome de Castro <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia / Hospital das Forças Armadas - Lisboa

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2019-11-20

Accepted/Aceite: 2020-06-29

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Antineoplásicos Imunológicos;  
Checkpoints do Ciclo Celular;  
Doenças do Sistema Endócrino/tratamento;  
Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos;  
Imunoterapia.

*Keywords:*

Antineoplastic Agents, Immunological;  
Cell Cycle Checkpoints;  
Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions;  
Endocrine System Diseases/therapy;  
Immunotherapy.

### R E S U M O

**Introdução:** Na área da Imunoterapia, a inibição de *checkpoints* imunológicos, como CTLA-4, PD-1 ou PD-L1, pode provocar efeitos adversos, onde se incluem as endocrinopatias, em particular a disfunção tiroideia e a hipofisite.

**Caso Clínico:** Homem, 59 anos de idade, com diagnóstico de neoplasia do pulmão, sob nivolumab (anti-PD-1), referenciado à consulta de endocrinologia por alterações da função tiroideia. O doente apresentava um quadro clínico de fadiga, diminuição da força muscular, anorexia, obstipação e humor depressivo. A avaliação laboratorial revelou hipotiroidismo autoimune e insuficiência suprarrenal secundária e a ressonância magnética aumento das dimensões da hipófise, sem lesões associadas. Diagnosticado hipotiroidismo primário e insuficiência suprarrenal secundária a hipofisite, foi instituída a terapêutica com franca melhoria clínica e laboratorial.

**Discussão:** O caso descrito revela a importância do reconhecimento desta entidade clínica, cujo diagnóstico precoce e terapêutica atempada podem ser determinantes no prognóstico e qualidade de vida do doente oncológico.

## Endocrinopathies Related to Immune Checkpoint Inhibitors: A Clinical Case Report

### A B S T R A C T

**Introduction:** In the field of immunology, the inhibition of immune checkpoints, such as CTLA-4, PD-1 and PD-L1, may cause immune-related adverse events, including endocrinopathies like hypophysitis and thyroid dysfunction.

**Clinical Case:** Male, 59 years, with lung cancer treated with nivolumab (anti-PD-1) who is referred to an endocrinologist for having an altered thyroid function detected on routine tests. The patient presents fatigue, muscle weakness, loss of appetite, constipation and depressive symptoms. The laboratorial evaluation revealed autoimmune hypothyroidism and secondary adrenal insufficiency. The magnetic resonance imaging showed an increase in pituitary gland dimensions, without associated lesions. The patient was diagnosed with primary hypothyroidism and adrenal insufficiency secondary to hypophysitis and therapy was instituted, with clinical and laboratory improvement.

**Discussion:** The case report shows the importance of recognizing this clinical entity, whose early diagnosis and timely therapy may be determinant in the prognosis and quality of life of the cancer patient.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [d.verissimo87@gmail.com](mailto:d.verissimo87@gmail.com) (David Veríssimo)

Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Azinhaga Ulmeiros, 1649-020 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc190063>

1646-3439/© 2020 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/>).

## Introdução

A imunoterapia tem um papel muito importante na terapêutica de algumas neoplasias, pois aumenta a capacidade de resposta do sistema imunológico do doente na luta contra a doença tumoral. Esta área de investigação tem estado na origem do desenvolvimento de novas propostas terapêuticas na área da oncologia, destacando-se a capacidade de interferir em *checkpoints* imunológicos.<sup>1</sup>

As proteínas de *checkpoint* imunológico são recetores de membrana das células T responsáveis por ativar sinais inibitórios quando se associam ao seu respetivo ligando, limitando a resposta imune.<sup>2</sup>

Os inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI) são anticorpos monoclonais que atuam bloqueando estes recetores de membrana ou os respetivos ligandos, aumentando assim a atividade das células T e a resposta imunitária.

Os principais ICI utilizados no tratamento de neoplasias são dirigidos à proteína associada ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4) (ipilimumab), à proteína celular de morte programada (PD-1) (nivolumab e pembrolizumab) e ao seu ligando (PD-L1) (atezolizumab, durvalumab, avelumab e cemiplimab).<sup>1</sup>

A descoberta destas moléculas e das suas aplicações clínicas na imunoterapia foi revolucionária na terapêutica oncológica e, como tal, mereceu a James P. Allison e Tasuku Honjo o prémio Nobel da medicina de 2018.<sup>3</sup>

A inibição dos *checkpoints* imunológicos e consequente estimulação do sistema imune pode causar efeitos secundários inflamatórios, os *immune-related adverse events* (irAEs).

Os principais irAEs podem manifestar-se sob a forma de *rash*, prurido ou vitiligo, manifestações intestinais, hepatotoxicidade, pneumonites e endocrinopatias. Estes efeitos podem manifestar-se de forma variável e não seguem um padrão cíclico como acontece na quimioterapia clássica. A maior parte dos irAEs reverte espontaneamente ou com a administração de corticosteroides.<sup>4</sup>

Em relação às endocrinopatias relacionadas com ICI, os mecanismos parecem estar relacionados com polimorfismos nos genes que codificam os CI. Na tiroide, é um polimorfismo no gene *CTLA-4* que origina uma maior suscetibilidade à produção de autoanticorpos e quadros semelhantes a doença de Graves e tireoidite de Hashimoto.<sup>5,6</sup>

Na hipofisite não são apenas polimorfismos no gene *CTLA-4* mas também no gene *PD-L1* que conferem predisposição para insuficiência hipofisária de origem autoimune.<sup>5,7</sup>

De acordo com uma meta-análise que incluiu 7551 doentes, o risco de desenvolver endocrinopatias associadas a ICI é de aproximadamente 10%. A hipofisite e disfunção tiroideia são as patologias mais frequentemente observadas nestes doentes, mas também há casos raros descritos de insuficiência suprarrenal primária, diabetes *mellitus* e hipoparatiroidismo.<sup>2</sup>

## Caso Clínico:

Homem, 59 anos, com hábitos tabágicos (45 UMA).

História pessoal de adenocarcinoma do pulmão diagnosticado há dois anos, insuficiência arterial dos membros inferiores e hipercolesterolemia. Sem antecedentes pessoais ou familiares conhecidos de patologia endócrina. Medicado habitualmente com atorvastatina 40mg.

Devido a fraca resposta a quimioterapia clássica, iniciou terapêutica com nivolumab. Cerca de um mês após início do tratamento, iniciou quadro progressivo de fadiga, astenia, anorexia,

obstipação, diminuição da força muscular e humor depressivo. Analiticamente, apresentava alterações da função tiroideia, com tirotropina (TSH): 7,81 µU/mL (0,4-4,0) e tiroxina livre (T4I): 0,65 ng/dL (0,85-1,70), sem outras alterações relevantes.

Foi referenciado à consulta de endocrinologia onde foi observado dois meses após o início das queixas. Ao exame objetivo, apresentava um bom estado geral, com pulso de 55 bpm e pressão arterial de 120/60 mmHg. Palpação cervical com glândula tiroideia de dimensões e consistência normais, móvel, sem nódulos e sem adenomegalias.

A reavaliação laboratorial confirmou o diagnóstico de hipotireoidismo associado a anticorpos anti-tiroglobulina positivos (185 U/mL, N:<115 U/mL), tendo ainda sido detetados valores baixos de corticotrofina (ACTH) (<0,1 pg/mL; N:7,2-63,3) e de cortisol (0,5 µg/dL; N:6,2-16). Sem alterações relevantes nas restantes análises, nomeadamente no valor das gonatropinas, prolactina ou ionograma (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação laboratorial no início do seguimento

Parâmetros avaliados	Valores no doente	Valores de referência*
<b>T4L</b>	0,62 ng/dL	0,85-1,70
<b>TSH</b>	8,01 µg/dL	0,4-4,0
<b>Anti-tiroglobulina</b>	185 U/mL	<115
<b>Cortisol</b>	0,5 µg/dL	<37
<b>ACTH</b>	<0,1 pg/mL	(6-10 am): 6,2-18,0 (4-6 am): 2,7-10,4
<b>FSH</b>	7,0 U/L	7,2-73,3
<b>LH</b>	5,81 U/L	1,5-12,9
<b>Testosterona total</b>	388,7 ng/dL	190-740
<b>Prolactina</b>	11,4 ng/mL	4-15
<b>Hormona do crescimento</b>	0,90 ng/mL	<3
<b>IGF-1</b>	96,5 ng/mL	81-225
<b>Glicose</b>	103 mg/dL	70-110
<b>Sódio</b>	140 mmol/L	135-145
<b>Potássio</b>	4,3 mmol/L	3,5-5,1
<b>Cloreto</b>	101 mmol/L	98-107
<b>Cálcio</b>	8,9 mg/dL	8,6-10,2
<b>Fósforo</b>	3,6 mg/dL	2,5-4,5

(\*Valores de referência ajustados ao sexo e idade)

(T4I – tiroxina livre; TSH – tirotropina; ACTH – corticotrofina; FSH – hormona estimuladora de folículos; LH – hormona luteinizante; IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)

Não foi realizada ecografia da tiróide.

Diagnosticado hipotireoidismo primário autoimune associado a insuficiência da suprarrenal secundária a nivolumab, foi iniciada terapêutica com prednisolona 5 mg, após o que se instituiu terapêutica com levotiroxina 50 mcg, sem suspensão da terapêutica com nivolumab.

Reobservado em consulta de endocrinologia, o doente referia diminuição do cansaço, melhoria do trânsito intestinal, recuperação da força muscular, aumento do apetite e franca melhoria do humor. O exame objetivo não apresentava alterações relevantes (pressão arterial de 126/70 mmHg). A reavaliação laboratorial revelou função tiroideia normal (TSH:2,4 µU/mL e T4I:1,37 ng/dL) e ionograma sem alterações. A ressonância magnética (RM) esfenoelular, pedida para avaliação da região hipotálamo-hipofi-

sária, evidenciou um ligeiro aumento das dimensões da hipófise, de características benignas, sem espessamento da haste hipofisária e sem compressão do quiasma ótico (Fig. 1).

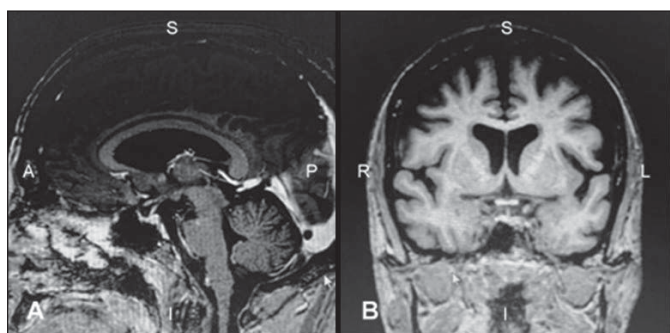


Figura 1. Ressonância magnética esfenosselar

(A) Plano Sagital. (B) Plano Coronal.

Observa-se um aumento ligeiro das dimensões da hipófise, de características benignas. Haste hipofisária não se apresenta espessada e não se observa evidência de compressão do quiasma ótico.

Confirmados os diagnósticos de hipotireoidismo primário e de insuficiência suprarrenal secundária associada a hipofisite e dada a evolução favorável do quadro clínico, manteve nivolumab associado a terapêutica de substituição com levotiroxina e prednisona e seguimento regular em consultas de oncologia e endocrinologia.

## Discussão

O caso clínico descreve um doente com adenocarcinoma do pulmão, sob nivolumab desde há 3 meses, a quem foi diagnosticado hipotireoidismo autoimune e insuficiência da suprarrenal secundária a hipofisite.

A terapêutica com ICI pode associar-se a efeitos adversos, nomeadamente endocrinopatias desencadeadas por fenómenos de autoimunidade.<sup>2</sup> A frequência destas endocrinopatias é baixa, e os efeitos adversos são habitualmente ligeiros a moderados, não exigindo geralmente a descontinuação da terapêutica com ICI. Contudo, podem surgir complicações graves, em particular quando diagnosticadas tardiamente. Os sinais e sintomas associados à doença oncológica de base podem contribuir para o atraso no diagnóstico por sobreposição com o quadro clínico das endocrinopatias.<sup>8</sup>

A hipofisite, uma das endocrinopatias mais frequentemente associadas aos ICI, é mais frequente no género masculino (4:1), manifestando-se geralmente entre as 6 e as 12 semanas após o início do tratamento. Está sobretudo associada à terapêutica com ipilimumab (anti-CTLA-4) isolado ou em combinação com outro agente anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Raramente se associa a terapêutica isolada com anti-PD-1 ou PD-L1, embora tenha sido este o caso no doente apresentado.<sup>1</sup>

A hipofisite pode originar insuficiência suprarrenal secundária, caracterizada por diminuição nos níveis de ACTH e cortisol séricos. A clínica é habitualmente frustrante e inespecífica, o que pode contribuir para o atraso no diagnóstico. Os sintomas mais frequentes são fadiga e astenia, sendo menos frequentes náuseas, anorexia e perda ponderal.<sup>9,10</sup> Na avaliação laboratorial, a hiponatremia deve constituir motivo de suspeita diagnóstica.<sup>9,11,12</sup>

O valor de cortisol inferior a 3 µg/dL, de acordo com as recomendações actuais para a abordagem de insuficiência suprarrenal central, é indicador de insuficiência suprarrenal.<sup>13</sup> Não foi realiza-

do teste de provocação para diagnóstico de insuficiência suprarrenal secundária, porque atrasaria o início precoce do tratamento.

Embora menos frequente, pode também ocorrer hipotireoidismo secundário, hipogonadismo hipogonadotrófico, aumento dos níveis de prolactina e diminuição de IGF-1.<sup>1,8-10,14</sup>

No caso descrito, atendendo ao pequeno aumento de TSH (7,81 µU/mL), em resposta ao valor de T4L (0,65 ng/dL), bem como à presença de outra série hipofisária alterada (ACTH <0,1 pg/mL e cortisol de 0,5 µg/dL), poderia ser colocada a hipótese de hipotireoidismo secundário.

A avaliação complementar dos doentes com hipofisite a ICI deve incluir a realização de uma RM esfenosselar, que revela habitualmente um aumento difuso da glândula pituitária (como acontece no caso apresentado), embora uma RM normal (23% dos casos) não exclua o diagnóstico.<sup>9,12,15</sup> Em cerca de 70% dos doentes existe um espessamento da haste hipofisária que, em casos raros, poderá provocar compressão do quiasma ótico. O aumento de volume da hipófise regride habitualmente 4 a 12 semanas após a suspensão da terapêutica. A RM assume também particular interesse porque permite excluir a existência de metástases hipofisárias.<sup>12</sup>

A abordagem terapêutica consiste na substituição hormonal e depende dos eixos endócrinos afetados. Em caso de insuficiência hipofisária múltipla, a reposição hormonal deve ser sempre iniciada com corticoides para evitar precipitar uma insuficiência suprarrenal aguda.<sup>16</sup> A insuficiência suprarrenal aguda constitui a mais grave complicação associada à hipofisite por ICI, podendo ser mortal se não for correta e atempadamente diagnosticada e tratada. No entanto esta é uma situação facilmente reversível após a instituição da terapêutica adequada.<sup>6</sup>

A suspensão definitiva da terapêutica com ICI não é habitualmente necessária, embora possa ser interrompida temporariamente para compensação do hipopituitarismo.<sup>1,7</sup>

A disfunção tiroideia primária é, a par da hipofisite, a endocrinopatia mais frequentemente associada à terapêutica com ICI. Mais comum no género feminino, pode apresentar-se sob a forma de hipotireoidismo ou tireotoxicose, embora ambas as alterações possam coexistir no mesmo doente em momentos diferentes.<sup>17-19</sup>

Os anticorpos anti-tiroideus parecem desempenhar um papel preditivo no risco de desenvolvimento de disfunção tiroideia associada ao uso de ICI.<sup>20,21</sup> Estima-se que 30% a 80% dos doentes que desenvolvem disfunção tiroideia associada a ICI possuam anticorpos anti-tiroideus positivos previamente ao início da imunoterapia, como parece ter acontecido no caso clínico apresentado.<sup>19,20</sup>

O hipotireoidismo é a forma mais comum de disfunção tiroideia em doentes medicados com ICI. Surge habitualmente semanas ou meses após o início do tratamento e associa-se a um processo de tiroidite, habitualmente indolor. A tiroidite pode, contudo, apresentar-se inicialmente como tireotoxicose devido à libertação das hormonas tiroideias a partir do tecido tiroideu inflamado, situação que pode conduzir a hipotireoidismo numa fase posterior.<sup>1,2</sup> De acordo com uma meta-análise que reuniu 38 estudos clínicos e cerca de 7500 doentes, apenas 14% dos casos de hipotireoidismo secundários aos ICI desenvolveu tireotoxicose previamente ao hipotireoidismo.<sup>2</sup>

A doença de Graves encontra-se menos frequentemente associada à terapêutica com ICI e deve procurar fazer-se o diagnóstico diferencial com a tireotoxicose associada à tiroidite, situação mais comum.<sup>6</sup>

A maior parte dos casos de tireotoxicose relacionados com ICI está associada a formas ligeiras, com apenas 3,6% dos casos descritos como graves.<sup>20,22</sup> A abordagem médica da assente essencialmente no tratamento sintomático (fármacos beta bloqueantes e

corticoides/anti-inflamatórios não esteroides). Na doença de Graves deverão ser associados anti-tiroideus.<sup>6</sup>

Em caso de hipotireoidismo deverá ser iniciada a administração de levotiroxina, com titulação ao fim de 4 a 6 semanas, de acordo com os valores de TSH.<sup>6</sup> Disfunções tiroideias de gravidade ligeira a moderada não parece justificar a interrupção da terapêutica com ICI.<sup>23</sup>

O caso clínico apresentado destaca a importância da avaliação da função suprarrenal prévia ao início da terapêutica com levotiroxina. Importante sublinhar que em casos de insuficiência suprarrenal secundária a hipofisite com hipotireoidismo concomitante, só após iniciar terapêutica com corticosteroides deverá ser introduzida a levotiroxina, de modo a evitar o risco de insuficiência suprarrenal aguda.

A recuperação total do hipotireoidismo é relativamente comum após o fim da terapêutica com ICI, devendo a função tiroideia ser reavaliada a cada 3 a 6 meses no primeiro ano e a cada 6 a 12 meses nos restantes.<sup>7,9</sup> O mesmo não costuma acontecer com a insuficiência suprarrenal secundária, relativamente à qual se mantém habitualmente a necessidade de realizar terapêutica de substituição de forma prolongada.<sup>7</sup>

## Conclusão

O caso clínico descreve uma associação pouco frequente de hipotireoidismo e hipofisite associado à terapêutica com anti-PD-1 e pretende destacar uma entidade clínica recente, cada vez mais comum e muitas vezes subdiagnosticada: a endocrinopatia secundária aos ICI.

Nos doentes oncológicos sob terapêutica com ICI, recomenda-se uma avaliação endócrina regular que torne possível o diagnóstico precoce das endocrinopatias bem como a instituição atempada da terapêutica adequada.

O estudo da função endócrina deve estar incluído na avaliação laboratorial de rotina antes do início da terapêutica com ICI e ser realizado de forma periódica durante a mesma. Deve incluir o estudo dos eixos hipotálamo-hipófise-tiroide e hipotálamo-hipófise-suprarrenal, os mais frequentemente afetados. A restante avaliação da função hipofisária dependerá da clínica de cada doente.<sup>24</sup>

O diagnóstico precoce das endocrinopatias bem como a instituição atempada da terapêutica adequada podem ter um impacto significativo no prognóstico e qualidade de vida destes 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution,

grant or scholarship.

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

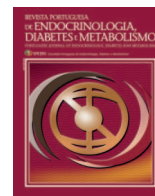
**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378:158-68. doi:10.1056/NEJMra1703481
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:173-82. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3064
3. Nobel Media AB 2020. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. [Accessed June 29, 2020] Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>. Published 2018.
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714-68. doi:10.1200/JCO.2017.77.6385
5. Deligiorgi M V, Panayiotidis MI, Trafalis DT. Endocrine adverse events related with immune checkpoint inhibitors: an update for clinicians. *Immunotherapy.* 2020 (in press). doi:10.2217/imt-2019-0132
6. Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W. The management of nivolumab-induced endocrine immune-related adverse events. *Oncol Clin Pract.* 2017;13:295-300. doi:10.5603/OCP.2017.0035
7. Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, Kaiser UB, Tolane SM, Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer.* 2018;24:1111-1121. doi:10.1002/cncr.31200
8. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy-immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:195-207. doi:10.1038/nrendo.2016.205
9. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: A detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4078-85. doi:10.1210/jc.2014-2306
10. Villa NM, Farahmand A, Du L, Yeh MW, Smooke-Praw S, Ribas A, et al. Endocrinopathies with use of cancer immunotherapies. *Clin Endocrinol.* 2018;88:327-32. doi:10.1111/cen.13483
11. Kottschade L, Brys A, Peikert T, Ryder M, Raffals L, Brewer J, et al. A multidisciplinary approach to toxicity management of modern immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Melanoma Res.* 2016;26:469-80. doi:10.1097/CMR.0000000000000273
12. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19:82-92. doi:10.1007/s11102-015-0671-4
13. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364-89. doi:10.1210/jc.2015-1710
14. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: A comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:371-81. doi:10.1530/ERC-13-0499
15. Kottschade LA. Incidence and Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Undergoing Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2018;20:24. doi:10.1007/s11912-018-0671-4
16. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: A retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015;21:749-55. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2353
17. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1361-75. doi:10.1210/jc.2012-4075
18. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegel S, Merten MM, Kottschade

- L, Withers S, et al. Pembrolizumab-induced thyroiditis: Comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2770-780. doi:10.1210/jc.2017-00448
19. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1738-41. doi:10.1210/jc.2014-4560
  20. Osorio JC, Ni A, Chaft JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28:583-9. doi:10.1093/annonc/mdw640
  21. De Remigis A, De Grujil TD, Uram JN, Tzou SC, Iwama S, Talor MV, et al. Development of thyroglobulin antibodies after GVAX immunotherapy is associated with prolonged survival. *Int J Cancer.* 2015 ;136:127-37. doi:10.1002/ijc.28973
  22. Wang P-F, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2017;8:730. doi:10.3389/fphar.2017.00730
  23. Illouz F, Druil D, Caron P, Do Cao C. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy. *Ann Endocrinol.* 2018;79:555-61. doi:10.1016/j.ando.2018.07.007
  24. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014; 20:1410-6. doi:10.1038/nm.3746



Caso Clínico

## A Rare Case of Hypergonadotrophic Hypogonadism by 47,XXY/46,XX Mosaicism



Catarina Chaves <sup>a,\*</sup>, Filipe Manuel Cunha <sup>a</sup>, Daniela Coelho <sup>b</sup>, Margarida Silva Vieira <sup>a</sup>,  
Susana Garrido <sup>a</sup>, Mariana Martinho <sup>a</sup>, Margarida Almeida <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia / Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

<sup>b</sup> Unidade de Saúde Familiar Hygeia / Agrupamento de Centros de Saúde Vale do Sousa Norte, Lixa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2020-04-15

Accepted/Aceite: 2020-10-05

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Keywords:*

Klinefelter Syndrome

*Palavras-chave:*

Síndrome de Klinefelter

### A B S T R A C T

Klinefelter syndrome represents the most common cause of hypergonadotrophic hypogonadism. The presence of a 47, XXY / 46, XX mosaicism with male phenotype and characteristics of Klinefelter syndrome has been reported in less than a dozen cases. We report a case of a patient with Klinefelter syndrome phenotype presenting as a 47, XXY / 46, XX mosaicism discovered while investigating male primary infertility. The analytical study revealed hypergonadotrophic hypogonadism and the testicular ultrasound displayed diminished testicular volumes. The peripheral blood lymphocytes karyotype revealed mos: 46, XX [10] / 47, XXY [40].

## Um Caso Raro de Hipogonadismo Hipergonadotrófico por Mosaico 47,XXY/46,XX

### R E S U M O

A síndrome de Klinefelter é a alteração congénita causadora de hipogonadismo hipergonadotrófico mais comum. A presença de um mosaico 47, XXY / 46, XX com fenótipo masculino e características de síndrome de Klinefelter foi reportada em menos de uma dezena de casos até à data. Apresentamos um caso de um doente com fenótipo de síndrome de Klinefelter em mosaicismo 47, XXY / 46, XX descoberto por infertilidade primária masculina. Do estudo realizado destaca-se a nível analítico a presença de hipogonadismo hipergonadotrófico, a ecografia testicular revelou testículos de tamanho diminuído e o cariótipo realizado em linfócitos do sangue periférico, onde foram estudadas 50 metafases mostrou: mos 46, XX [10] / 47, XXY [40].

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [catarinarchaves@gmail.com](mailto:catarinarchaves@gmail.com) (Catarina Chaves)

Avenida do Hospital Padre Américo, Nº 210,

4560-136 Guilhufe – Penafiel, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc200024>

1646-3439/© 2020 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/>).

## Introduction

Klinefelter syndrome (KS), characterized by the presence of an additional X chromosome, represents the most common cause of hypergonadotrophic hypogonadism, with an estimated prevalence of 1:500 to 1:1000 men.<sup>1,2</sup> Eighty percent present with a 47, XXY karyotype and the remaining 20% present with a 47, XXY / 46, XY mosaicism or with multiple X chromosome aneuploidies, often with additional Y chromosomes.<sup>3,4</sup> KS is severely underdiagnosed or is diagnosed late in life.<sup>5</sup> Its most relevant clinical features are diminished and firm testicles, infertility\azoospermia, tall stature, eunuchoidism, gynecomastia, and osteoporosis.<sup>4-7</sup> The clinical presentation may, however, be extremely variable. The phenotype correlates with the severity of genetic abnormalities and the effects of the hypogonadism.<sup>2,5,7</sup> Generally, the higher the number of supernumerary X chromosomes, the worse the phenotype. Less severe genetic alterations, such as mosaicism, usually result in less exuberant clinical manifestations.<sup>7</sup>

Patients with KS have increased morbidity and mortality, with a decrease of approximately 2 years in average life expectancy, due to various disorders such as diabetes, pulmonary pathologies, epilepsy, cerebrovascular disease and vascular insufficiency of the intestine.<sup>2</sup>

The treatment of KS is based on testosterone supplementation therapy to alleviate the consequences of hypogonadism as well as on the prevention and treatment of comorbidities.<sup>4-7</sup>

The presence of a 47, XXY / 46, XX mosaicism is extremely rare and this mosaicism with male phenotype and characteristics of KS has been reported in only eight cases.<sup>8-15</sup> In addition, several other phenotypes associated with this mosaicism have been described including female phenotype or anomaly of ovotesticular sexual differentiation.<sup>16-20</sup> We report a case of a patient with KS phenotype presenting as a 47, XXY / 46, XX mosaicism discovered while investigating male primary infertility.

## Case Report

We report a 53-year-old Caucasian with a male phenotype. He worked as a house-builder and had a primary school degree. He was referred to the Endocrinology department because of gynecomastia and infertility. His past medical history was significant for epilepsy, degenerative discopathy, and varicose vein surgery and was chronically medicated with valproic acid and bioflavonoids. There was no history of infertility, genetic syndromes or known endocrinopathies in the family.

At the age of 28, he was already investigated for infertility. The analytical study revealed hypergonadotrophic hypogonadism and the spermogram revealed azoospermia. Due to non-attendance to the appointment, he lost the follow-up and was not supplemented with testosterone. On physical examination, the patient had a male phenotype, a eunuchoid habitus (height of 180 cm, armspan of 186 cm), weighed 75 kg and had a body mass index of 23 kg/m<sup>2</sup>. He had a scarce beard, adipomastia, normally located external urinary meatus and bilaterally diminished, firm testicles, without masses.

Baseline laboratory data were: free testosterone 1.51 pg/mL (6.60-30.00), LH 14.0 mIU/mL (1.2-8.6), FSH 60.9 mIU/mL (1.3-19.3), hemoglobin 13.5 g/dL (13.9-16.3), hematocrit 42.6% (39.0-55.0), glucose 86 mg/dL, HbA1c 5.2%, total cholesterol 168 mg/dL, HDL 51 mg/dL, LDL 105 mg/dL, triglyceride 60 mg/dL, TSH 2.54 mIU/mL(0.38-5.33), calcium 9 mg/dL (8.6-10.2), 25-OH-vitamin D 77 nmol/L (insufficient <50), phosphor 3.5 mg/dL

(2.7-4.5), alkaline phosphatase 82 IU/L (34-104), PTH 58 pg/mL and prostatic-specific antigen 0.42 ng/mL (<4.00). The testicular ultrasound displayed diminished testicular volumes (right testicle 2.6 mL and left testicle 3.2 mL). The breast ultrasound showed adipomastia and the bone densitometry osteopenia (T score in the lumbar spine of -1.7, and in the femoral neck of -1.7). The electrocardiogram was normal, with regular rhythm, rate 72 bpm, normal axis, presence of p waves, QRS complex with 90 ms, QT interval with 370 ms and ST segment without pathological changes. The thorax radiography showed no suspicious pulmonary opacities, no focal areas of consolidation, heart size within normal limits and no pleural effusions.

The peripheral blood lymphocyte karyotype revealed mos: 46, XX [10] / 47, XXY [40] which confirmed the diagnosis of Klinefelter syndrome (Fig. 1). He was started on testosterone enanthate intramuscular 250 mg supplementation, every 3 weeks with normalization of testosterone values and without adverse effects. He maintained normal hematocrit 43% and stable prostatic-specific antigen value with 0.51 ng/mL one year after.

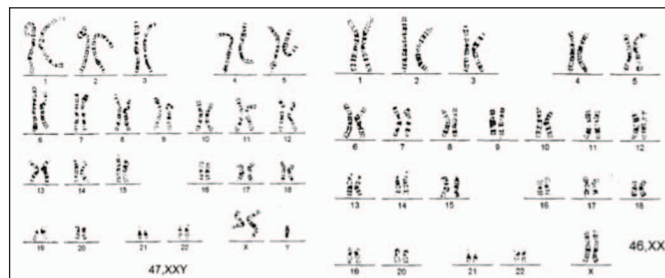


Figure 1. Peripheral blood lymphocyte karyotype: mos: 46, XX [10] / 47, XXY [40]

## Discussion

KS is not uncommon, although its subtle clinical manifestation until puberty might be the reason it still highly underdiagnosed. In some cases, such as the present clinical report, KS is only diagnosed in adult patients. A karyotype must be performed whenever KS is suspected.<sup>2,4</sup>

From all other case reports of the presence of a 47, XXY/46, XX mosaicism with male phenotype and characteristics of KS, the majority were detected at the pediatric age, and only two were diagnosed during adulthood.<sup>8-15</sup> One was diagnosed during an infertility study, just as described in this case report, at the age of 29, and the other was diagnosed in the context of a teratoma at the age of 62.<sup>12,13</sup>

The most interesting aspect of this case had to do with the patient karyotype, which showed a mosaicism with cell lines 46, XX and 47, XXY. The genetic explanation for the occurrence of KS is based on a failure in the disjunction of the sex chromosome in the meiosis, which leads to the presence of an extra X chromosome.<sup>7,13</sup> Mosaicism occurs in about 20% of KS patients and results from non-disjunction in an early mitotic division of the developing 46, XY zygote or the loss of one of the X chromosomes of a 47, XXY design due to anaphase delay.<sup>7,13</sup> In patients with mosaicism, the resulting phenotype depends on the proportion of the two different cell lines in the various tissues of the developing embryo.<sup>21</sup>

Gonadal phenotype and phenotypic sex are influenced by the proportion and distribution of the Y chromosome in the gonads, which does not always correspond to the proportion of these cells

in peripheral blood.<sup>13,22,23</sup> Thus, if at the level of gonads Y chromosome cells predominate, the phenotype will correspond to the male sex, this is explained by the effect of SRY gene expression above a critical level.<sup>13,24</sup>

In this case, we have no data on the patient's gonadal karyotype, but given the phenotype, it can be suspected that most gonadal cells will have a Y chromosome leading to male sexual differentiation.

There are very few reported cases of KS patients with a 47, XXY / 46, XX mosaicism, perhaps due to the underestimation of these cases.<sup>13</sup> Failure to detect 46, XX cell line in routine blood cytogenetic investigation or, in the case of prenatal diagnosis, misdiagnose the 46, XX cell line along with the 47, XXY cells as maternal contamination may explain the rarity of this presentation.<sup>13</sup>

There are still not enough known cases to clarify if the clinical course of patients with mosaicism 47, XXY / 46, XX is in some matter different from the other mosaicisms associated KS, so a similar follow-up should be maintained just like in other patients with KS. Patients with KS need lifelong follow-up with monitoring and supplementation of testosterone, as well as management of prevention and / or treatment of comorbidities.<sup>4-7</sup> Patients with KS are associated with an increased risk of developing malignancy, especially mediastinal germinal cell tumors, which makes follow-up of these patients even more important.<sup>14,25</sup>

## Conclusion

The presence of patients with 47, XXY / 46, XX mosaicism is extremely rare, perhaps due to its underdiagnosis. The phenotype in these patients is influenced by the percentage of gonadal Y chromosome cells, but more cases are needed to understand if these patients have a different clinical evolution compared to other mosaicism associated KS.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

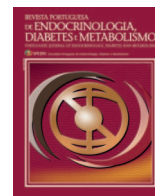
**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Gardner R, Amor D. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364:273-83. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6.
- Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutical update. *Sex Dev*. 2010;4:249-58. doi: 10.1159/000316604.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. 13th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
- Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:20-30. doi: 10.1210/jc.2012-2382.
- Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, Triggiani V, Radicioni AF, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:705-12. doi: 10.1007/s40618-017-0619-9.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:123-34. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6.
- Ford CE, Polani PE, Briggs JH, Bishop PM. A presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature*. 1959;183:1030-2. doi: 10.1038/1831030a0.
- Crooke A, Hayward M. Mosaicism in klinefelter's syndrome. *Lancet*. 1960;275:1198.
- Nowakowski H, Lenz W, Bergman S, Reitalu J. Chromosome findings in true Klinefelter syndrome. *Acta Endocrinol*. 1960;34:483-95.
- Hecht F, Antonius JJ, McGuire P, Hale CG. XXY cells in a predominantly XX human male: evidence for cell selection. *Pediatrics*. 1966; 38:982-5.
- Matsuki S, Sasagawa I, Kakizaki H, Suzuki Y, Nakada T. Testicular teratoma in a man with XX/XXY mosaic Klinefelter's syndrome. *J Urol*. 1999;161:1573-4.
- Velissariou V, Christopoulou S, Karadimas C, Pihos I, Kanaka-Gantenbein C, et al. Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report. *Eur J Med Genet*. 2006;49:331-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.09.001.
- Song JS, Lee SH, Jin DK, Kim SH. A case report of rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumor. *Genet Couns*. 2014;25:215-20.
- Mohd Nor NS, Jalaludin MY. A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:11. doi: 10.1186/s13633-016-0029-3.
- Bergmann M, Schleicher G, Böcker R, Nieschlag E. True hermaphroditism with bilateral ovotestis: a case report. *Int J Androl*. 1989;12:139-47. doi: 10.1111/j.1365-2605.1989.tb01297.x.
- Nihoul-Fékété C, Lortat-Jacob S, Cachin O, Josso N. Preservation of gonadal function in true hermaphroditism. *J Pediatr Surg*. 1984;19:50-5. doi: 10.1016/s0022-3468(84)80015-9.
- Pérez-Palacios G, Carnevale A, Escobar N, Villareal G, Fernandez C, Medina M. Induction of ovulation in a true hermaphrodite with male phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:1257-9. doi: 10.1210/jcem-52-6-1257
- Gagnon J, Leboeuf G, Ducharme JR. Hypoplasie ovarienne primitive 'a formule gonosomique sanguine XX-XXY. *Union Med Can*. 1965;94:974-84.
- Hamlett JD, Timson J, Harris R. XX-XXY mosaicism in a phenotypically normal female. *Hum Hered*. 1970;20:260-4. doi: 10.1159/000152319.
- Robinson WP, McFadden DE, Barrett IJ, Kuchinka B, Peñaherrera MS, Bruyère H, Best RG, Pedreira DA, Langlois S, Kalousek DK. Origin of amnion and implications for evaluation of the fetal genotype in cases of mosaicism. *Prenat Diagn*. 2002;22:1076-85. doi: 10.1002/pd.483.
- Kelly TE, Franko JB, Rogol A, Golden WL. Discordant phenotypes and 45,X/46,X,idic(Y). *J Med Genet*. 1998;35:862-4. doi: 10.1136/jmg.35.10.862.
- Kelly TE, Franko JB, Rogol A, Golden WL. Discordant phenotypes and 45,X/46,X,idic(Y). *J Med Genet*. 1998;35:862-4. doi: 10.1136/jmg.35.10.862.
- Quilter CR, Nathwani N, Conway GS, Stanhope R, Ralph D, Bahadur G, et al. A comparative study between infertile males and patients with Turner syndrome to determine the influence of sex chromosome mosaicism and the breakpoints of structurally abnormal Y chromosomes on phenotypic sex. *J Med Genet*. 2002;39:e80. doi: 10.1136/jmg.39.12.e80.
- Talreja SM, Banerjee I, Yadav SS, Tomar V. A rare case of lateral ovotesticular disorder with Klinefelter syndrome mosaicism 46, XX/47, XXY: An unusual presentation. *Urol Ann*. 2015;7:520-3. doi: 10.4103/0974-7796.164855.





Imagens em Endocrinologia

## Uma Causa Rara de Insuficiência Suprarrenal



Joana Maciel <sup>a,\*</sup>, Helder Simões <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-04-29

Accepted/Aceite: 2020-06-05

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Linfoma não Hodgkin;

Neoplasias das Glândulas Suprarrenais.

### A Rare Cause of Adrenal Insufficiency

#### Keywords:

Adrenal Gland Neoplasms;

Lymphoma, Non-Hodgkin.

### Introdução

O linfoma não Hodgkin (LNH) primário da suprarrenal (SR) constitui menos de 1% de todos os casos de LNH.<sup>1</sup> Entre os LNH, o linfoma difuso de grandes células B é o mais frequentemente identificado.<sup>2</sup> O linfoma primário da SR é mais comum no sexo masculino e é bilateral em cerca de 70% dos casos, podendo condicionar insuficiência suprarrenal.<sup>3</sup>

### Caso Clínico

Apresentamos o caso de um doente do sexo masculino de 68 anos, com antecedentes de malária, asma, hipertensão essencial e colecistectomia. O doente foi inicialmente observado num hospital geral por queixas consumptivas, nomeadamente perda ponderal, febre, náuseas, vômitos, mialgias e dor abdominal. Realizou estudos complementares que revelaram hiponatremia de 135 mmol/L [valor de referência (VR) 136-145] e bacteriemia a *Streptococcus sanguis* multissensível. Cumpriu antibioterapia e efectuou uma tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica (Fig. 1) que demonstrou lesões bilaterais nas SR, sólidas, homogêneas e de densidade intermédia (76 mm à esquerda e 55 mm à direita).

Uma semana depois mantinha queixas consumptivas, tendo recorrido ao serviço de urgência com quadro de hipotensão, hiperpigmentação mucocutânea e hiponatremia grave (121 mmol/L) que motivou internamento hospitalar. Os níveis de potássio encontravam-se no limite superior da normalidade [5,0 mmol/L (VR 3,5-5,1)]. Foi requisitado estudo complementar que sugeriu provável insuficiência da SR: cortisol sérico de 1,4 ug/mL (VR 6,2-19,4), ACTH de 327 pg/mL (VR 7-63), actividade da renina plasmática de 4,1 ng/mL/h (VR 0,6-4,2) e aldosterona sérica de 0,9 ng/dL (VR 4-31). A  $\beta_2$  microglobulina foi de 13,9 mg/L (VR 0,8-2,20) e o IGRA (*interferon gamma release assay*) foi negativo.

Tendo em conta os achados foi instituída terapêutica com hidrocortisona e fludrocortisona, com posterior melhoria clínica e analítica.

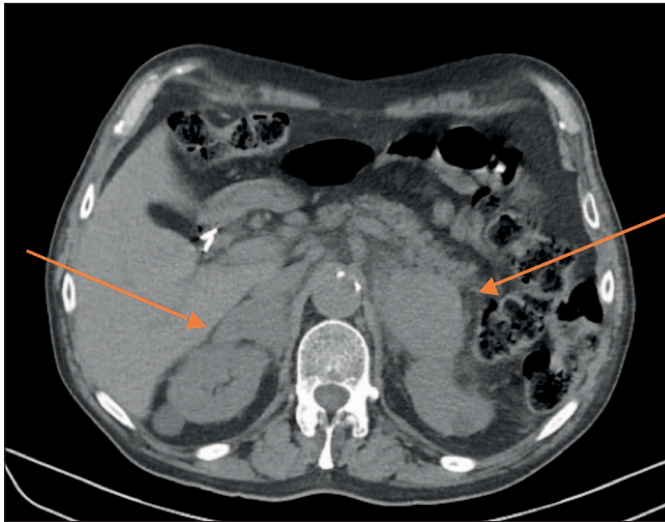
Nesta fase o doente realizou PET (*positron emission tomography*)-FDG (fluorodesoxiglicose)/TC que confirmou captação nas duas lesões das SR com SUV<sub>máx</sub> (*maximum standardized uptake values*) 21,4 à direita e 20,5 à esquerda, sugerindo assim malignidade (Fig. 2). O exame também demonstrou captação em gânglios intra-abdominais (SUV<sub>máx</sub> 9,1) e no testículo esquerdo (SUV<sub>máx</sub> 7,6). Considerando a elevada suspeita de malignidade, o doente foi transferido para o nosso centro oncológico, tendo sido submetido a biópsia da SR, após doseamento negativo de metanefrinas urinárias. O exame histológico demonstrou um linfoma difuso de grandes células B com imunohistoquímica a marcar para CD20 e com Ki67 de 70% (Fig. 3).

O doente iniciou quimioterapia, tendo cumprido 8 ciclos de rituximab, ciclofosfami-

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

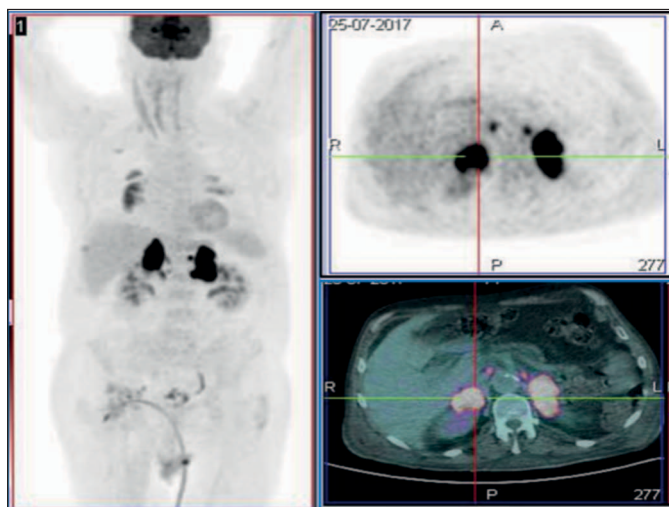
E-Mail: joapinheiro.m@gmail.com (Joana Maciel)

Instituto Português de Oncologia de Lisboa,  
Rua Professor Lima Basto, 1099-023, Lisboa, Portugal



**Figura 1.** TC toraco-abdomino-pélvica: Supra-renais infiltradas por lesão nodular (setas) medindo 76 mm à esquerda e 55 mm à direita. Nódulos sólidos, homogêneos, de densidade intermédia.

TC- tomografia computadorizada.



**Figura 2.** PET-FDG/TC: Captação intensa na supra-renal direita (SUV máx 21,4) e esquerda (SUV máx 20,5), em gânglios intra-abdominais e no testículo esquerdo.

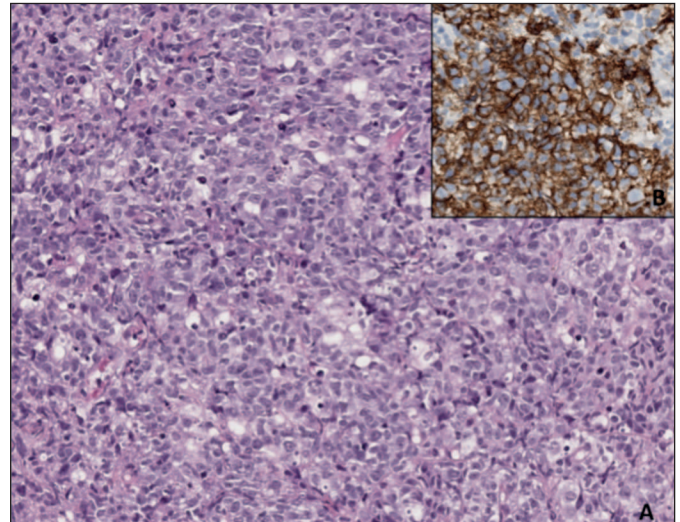
PET - positron emission tomography; FDG: fluorodesoxiglicose; TC- tomografia computadorizada; SUV máx- Maximum Standard Uptake Value.

da, doxorubicina, vincristina e prednisolona e 2 ciclos de metotrexato em alta dose.

Um ano depois, a PET-FDG/TC confirmava doença em remissão, sem captação sugestiva de malignidade. Do ponto de vista da insuficiência da SR não houve reversibilidade do quadro, persistindo actualmente a necessidade de terapêutica de substituição com hidrocortisona e fludrocortisona.

## Conclusão

Este caso retrata uma das mais raras causas de insuficiência adrenal: o linfoma difuso de grandes células B. Apesar de rara, esta entidade deve ser considerada no diagnóstico diferencial de massas na SR, sobretudo se bilaterais e captantes em PET-FDG. Atendendo ao impacto no tratamento e prognóstico, este é um dos poucos casos em que é importante a realização de biópsia da SR.



**Figura 3.** Histologia da biópsia da supra-renal.

A: Hematoxilina e eosina: linfoma difuso de grandes células-B, "non-germinal center". B: Perfil de Imunohistoquímica: CD20+, CD3-, CD5-, CD10-, BCL6+, MUM1+, BCL2+, MYC-, Ki67: 70%.

## 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.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

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

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

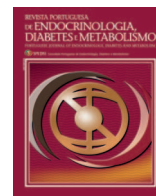
## References / Referências

1. Laurent A, Casasnovas O, Martin L, Chauchet A, Ghesquieres H, Aussedat G, et al. Adrenal lymphoma: presentation, management and prognosis. QJM. 2017; 110:103-9. doi: 10.1093/qjmed/hcw174.
2. Chen P, Jin L, Yang Y, Ni L, Yang S, Lai Y. Bilateral primary adrenal diffuse large B cell lymphoma without adrenal insufficiency: A case report and review of the literature. Mol Clin Oncol. 2017; 7:145-7. doi: 10.3892/mco.2017.1264.
3. Rashidi A, Fisher S. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. Ann Hematol. 2013; 92:1583-93. doi: 10.1007/s00277-013-1812-3.
4. Ekhzaimy A, Muhamammi A. Bilateral primary adrenal lymphoma with adrenal insufficiency. BMJ Case Rep. 2016; bcr2016217417. doi: 10.1136/bcr-2016-217417.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

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



## Errata / Erratum



[RPEDM 2020;15(2-3):55-58] foi publicado com um erro nos dados de correspondência.

---

Página 55. ONDE SE LÊ:

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt](mailto:pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt) /

[melo.pedro@netcabo.pt](mailto:melo.pedro@netcabo.pt) (Pedro Melo)

Serviço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora, Portugal.

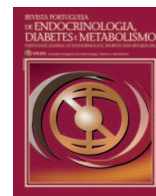
---

Página 55. DEVE LER-SE:

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt](mailto:pedrocarneiro.melo@ulsm.min-saude.pt) (Pedro Melo)

Serviço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora, Portugal.



## Instruções aos Autores

### Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Revista devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

### Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um *link* para a versão *online* desse contrato.

### Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

### Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

### Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (<http://www.icmje.org>) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível

nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

### Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

### Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

### Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

### Resultados de Ensaios Clínicos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

### Registo de Ensaio Clínico

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na Rev Port Endocrinol Diabetes Metab, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

### Disponibilização dos Dados

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração: “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento

dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Podem ser solicitados aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

### Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

### Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em: <http://spedmjjournal.com/>

### Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: [jcosta@memoriavisual.pt](mailto:jcosta@memoriavisual.pt)

### Preparação do Manuscrito

#### Uso do programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

### Tipologia dos Artigos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab aceita a seguinte tipologia:

- a) Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- b) Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- c) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- d) Imagens em Endocrinologia;
- e) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- f) Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- g) Perspectivas

h) *Guidelines*.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

Na primeira página/ página de título:

**I. Título**

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

**II. Autores e afiliações**

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

**III. Subsídio**

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

**IV. Autor Correspondente**

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

**V. Resumo e Keywords**

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

**VI. Resumo Estruturado**

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

**VII.** Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse**.

**Prémios e Apresentações prévias**

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito

**Texto****Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

**Article structure****Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

**Material and methods**

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Endocrinology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10

Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

### **Results**

Results should be clear and concise.

### **Discussion**

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

### **Conclusions**

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

### **Artigos de Revisão**

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

### **Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

### **Caso Clínico**

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

### **Editoriais**

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de 20

referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

### **Cartas ao Editor**

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

### **Imagens em Endocrinologia**

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas com casos de endocrinologia, diabetes ou metabolismo.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

### **Perspectiva**

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas relacionados com endocrinologia, diabetes, metabolismo e saúde: problemas actuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, questões de sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

### **Guidelines**

Os guias de prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

### **Referências**

#### **I. Citação no texto**

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

## II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em ICMJE *Recommendations* (<http://www.icmje.org/recommendations/>). Liste todos os autores se houver seis ou menos. “Et al” deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

## III. Estilo de Referência

*Texto:* Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

*Lista:* Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

*Exemplos:*

Referência de artigo:

1. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3231-44.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey: standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Ortega Molina M. Transtorno del comportamiento alimentário. In: Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A, editores. *Medicina de la adolescência – atención integral.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2004. p.415-29.

Referências Web:

4. No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

## Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

## Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

## Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

## Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume

devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

## Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

## Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada tabela e figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As imagens a cores são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.



Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

**Permissão para Publicação:** No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

### Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros

aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

### Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc .; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

### Estilo

Rev Port Endocrinol Diabetes Metab segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão **Maio 2017**

