

Volume 17 · Número 1-2 · Jan.-Mar. · Abr.-Jun. 2022

# 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

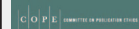


SPEDM

© 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 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/>

#### 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 Core Collection

#### Informações sobre reprints | recompilações:

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

#### Director / Director:

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

#### Editor Chefe / 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

#### 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 / Associate 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

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

**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,

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 Buyschaert Université Catholique de Louvain,

Louvain, Belgium

Ricardo García 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 17 • Número 1-2 • Janeiro / Março • Abril / Junho 2022

## SUMÁRIO

### Editorial

De Caos em Caos Ou Não?

Paula Freitas .....7

### Artigos Originais

Uso de Hormonas Tiroideias em Doentes Hipotiroideus e Eutiroideus: Aplicação do Questionário THESIS aos Endocrinologistas Portugueses

Francisca Marques Puga, Helder Simões, Miguel Melo, Roberto Attanasio, Laszlo Hegedüs, Endre V. Nagy, Enrico Papini, Petros Perros, Cláudia Freitas .....9

Classificação de Bethesda da Tiróide: Experiência de 6 Anos no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga

Alcinda Reis, Marta Sousa, Alexandre Alves, Florinda Cardoso, Horácio Scigliano.....19

Padrões de Monitorização Flash da Glicose na Vida Real em Portugal: Associação entre a Frequência de Auto-Monitorização e o Controlo Glicémico

Davide Carvalho, Rui Duarte, Kalvin Kao, Laura Brandner .....26

Resultados Clínicos de Doentes Hospitalizados com Diabetes Tipo 2 e COVID-19: O Impacto do Controlo Glicémico

Bárbara Filipa Araújo, Cátia Andreia Araújo, Miguel Melo, Carla Baptista, Sandra Paiva, Isabel Paiva .....33

Qualidade de Vida dos Adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra

Luísa Duarte, Isabel Dinis, Joana Caetano, Rita Cardoso, Lina Aveiro, Cristina Gomes, Luísa Simão, Nanci Baptista, Sara Pedroso, Alice Mirante .....40

Diabetes Gestacional Recorrente: Diferenças entre a Primeira e a Segunda Gravidez

Mariana Gamito, Joana Ribeiro, Carolina Rodrigues, Njila Amaral, Ana Figueiredo, Filipa Caeiro, Bruna Abreu, Naiegal Pereira.....46

A Prevalência da Síndrome Metabólica e dos seus Componentes no Distrito de Bragança, Nordeste de Portugal: Um Estudo Observacional, Retrospectivo e Transversal José Eduardo Teixeira, José A. Bragada, João P. Bragada, Joana P. Coelho, Isabel G. Pinto, Luís P. Reis, Pedro M. Magalhães.....	51
Síndrome de Klinefelter: Casuística da consulta de Endocrinologia Pediátrica de um Hospital Terciário Ivo Miguel Neves, Francisca Dias de Freitas, Sofia Martins, Olinda Marques, Maria Miguel Gomes, Ana Antunes .....	58
 <b>Artigo de Revisão</b>	
Estatinas e Diabetes Mellitus: Qual a Relação? Filipa Machado, Maria Vaz Cunha, Susana Azevedo Pereira .....	64
 <b>Casos Clínicos</b>	
Hiperplasia Congénita da Suprarrenal Lipóide: Uma Causa Rara de Insuficiência Adrenal Maria Inês Linhares, Rita Bettencourt Silva, Alice Mirante, Rita Cardoso .....	67
Ginecomastia Bilateral como Apresentação de Doença de Graves Margarida Paixão-Ferreira, Vera Cesário, José Vaz .....	71
Nervo Laríngeo Não Recorrente: Podemos Prever esta Variação Anatómica na Cirurgia da Tiróide? Joana Seabra, Rita Pereira, Artur Rocha, Sofia Guerreiro, Henrique Candeias, Vítor Rocha, Rosário Eusébio, Luís Cortez.....	74
Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Tipo 6: A Raridade por Detrás do Incomum Ana Oliveira Costa, Helena Santos Gonçalves, Vanessa Costa Pires, Ana Filipa Rebelo .....	78
 <b>Instruções aos Autores e Políticas Editoriais.....</b>	<b>83</b>



Volume 17 • Number 1-2 • January / March • April / June 2022

## CONTENTS

### Editorial

- From Chaos to Chaos Or Not?  
Paula Freitas .....7

### Original Articles

- Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients: A THESIS Questionnaire Survey of Portuguese Endocrinologists  
Francisca Marques Puga, Helder Simões, Miguel Melo, Roberto Attanasio, Laszlo Hegedüs, Endre V. Nagy, Enrico Papini, Petros Perros, Cláudia Freitas .....9
- Bethesda Thyroid Classification: A 6-Year Experience at Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga  
Alcinda Reis, Marta Sousa, Alexandre Alves, Florinda Cardoso, Horácio Scigliano.....19
- Real-World Flash Glucose Monitoring Patterns in Portugal: The Association between Self-Monitoring Frequency and Measures of Glycemic Control  
Davide Carvalho, Rui Duarte, Kalvin Kao, Laura Brandner .....26
- Outcomes of Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19: The Impact of Glycaemic Control  
Bárbara Filipa Araújo, Cátia Andreia Araújo, Miguel Melo, Carla Baptista, Sandra Paiva, Isabel Paiva .....33
- Quality of Life of Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus from the Pediatric Endocrinology Unit of the Pediatric Hospital of Coimbra  
Luísa Duarte, Isabel Dinis, Joana Caetano, Rita Cardoso, Lina Aveiro, Cristina Gomes, Luísa Simão, Nanci Baptista, Sara Pedroso, Alice Mirante .....40
- Gestational Diabetes Recurrence: Differences between First and Second Pregnancy  
Mariana Gamito, Joana Ribeiro, Carolina Rodrigues, Njila Amaral, Ana Figueiredo, Filipa Caeiro, Bruna Abreu, Naiegal Pereira.....46

The Prevalence of Metabolic Syndrome and its Components in Bragança District, North-Eastern Portugal: A Retrospective Observational Cross-Sectional Study José Eduardo Teixeira, José A. Bragada, João P. Bragada, Joana P. Coelho, Isabel G. Pinto, Luís P. Reis, Pedro M. Magalhães.....	51
Klinefelter Syndrome in the Pediatric Endocrinology Consultation Ivo Miguel Neves, Francisca Dias de Freitas, Sofia Martins, Olinda Marques, Maria Miguel Gomes, Ana Antunes .....	58
 <b>Review Article</b>	
Statins and Diabetes Mellitus: What is the Link? Filipa Machado, Maria Vaz Cunha, Susana Azevedo Pereira .....	64
 <b>Case Reports</b>	
Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: An Uncommon Cause of Adrenal Insufficiency Maria Inês Linhares, Rita Bettencourt Silva, Alice Mirante, Rita Cardoso .....	67
Bilateral Gynecomastia as Initial Presentation of Graves' Disease Margarida Paixão-Ferreira, Vera Cesário, José Vaz .....	71
The Non-Recurrent Laryngeal Nerve: Can we Predict this Pitfall in Thyroid Surgery? Joana Seabra, Rita Pereira, Artur Rocha, Sofia Guerreiro, Henrique Candeias, Vítor Rocha, Rosário Eusébio, Luís Cortez.....	74
Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Type 6: The Rarity Behind the Unusual Ana Oliveira Costa, Helena Santos Gonçalves, Vanessa Costa Pires, Ana Filipa Rebelo .....	78
 <b>Instructions for Author e Editorial Policies</b> .....	83





# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

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



Editorial

## De Caos em Caos Ou Não? *From Chaos to Chaos Or Not?*



Paula Freitas <sup>a,\*</sup>

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

Escrevo este editorial num tempo de grandes discussões acerca do Sistema Nacional de Saúde, onde se discute o problema do encerramento das Urgências de Obstetrícia, discrepâncias na remuneração do trabalho extraordinário para o mesmo trabalho nas urgências, hospitais a fazerem leilões com valores/hora para contratarem tarefeiros para as urgências, o não preenchimento de vagas nos concursos de várias especialidades, o impacto previsível e não acautelado da reforma por limite de idade de médicos de várias especialidades, a ausência de carreiras médicas, as más condições de trabalho, a necessidade de alterações estruturais para tornar as unidades públicas mais atrativas para os profissionais, o aumento de hospitais privados, a “fuga” de médicos para os privados e para o estrangeiro. Curiosamente, o “tratamento” ministrado para este caos foi um “plano de contingência e uma comissão para estudar os problemas” do SNS.

Discute-se ainda a ação ou inação do papel dos decisores políticos nos problemas de gestão e coordenação de meios no sistema nacional de saúde; o plano estrutural previsto na nova lei de bases da saúde e o novo estatuto do SNS (o que tem sido feito?). Discute-se “privado versus público”, alguns apontam a cegueira/ preconceito/ guerra ideológica no modo como se enxerga todo este caos. Para outros, a culpa foi da emigração dos médicos e enfermeiros durante a Troika. Mas, relembro, a Troika já se foi embora em maio de 2014 e muitos continuaram a emigrar. Para outros a “culpa” é da conjuntura da pandemia COVID-19. Outros, apontam o não investimento na área da saúde, não só em infraestruturas e equipamento, mas principalmente em profissionais de saúde como responsável deste caos.

Na opinião de muitos, tudo isto irá aumentar ainda mais as fragilidades nas escalas de urgências de várias especialidades e na redução e qualidade de trabalho assistencial de vários serviços e será apenas uma questão de tempo.

Outra discussão na ordem do dia é sobre limitar ou não a autonomia das ordens profissionais, as alterações à lei das ordens profissionais, as restrições a até eliminação de várias ordens. No nosso caso, tentar limitar a autonomia da Ordem dos Médicos.

Também li a entrevista no “Dinheiro vivo”, no dia 25 de junho a Nadim Habib, economista pela London School of Economics e atualmente professor na Nova SBE que referiu: “precisamos de uma visão clara para a saúde, que aceita que o SNS que foi construído nos anos 70 era para uma população que já não existe. As necessidades hoje são muito diferentes, há muito mais doença crónica, precisamos de cuidados primários, de comunidade”. Referiu ainda: “...Concordo, mas eu não posso ter responsabilização sem liberdade de decisão. E um administrador hospitalar público não tem liberdade de decisão. Está tudo no Ministério da Saúde”.

Depois deste caos geral, lembrei-me e nós, os Endocrinologistas, como estamos?

Fui confirmar o documento da “Rede de referência hospitalar de Endocrinologia” que é de 2018 e está recentemente publicado *online*. Implementado?

Depois fui recordar como estávamos em 2016 e reli o artigo “A Endocrinologia em Portugal - Censo 2016. Direção do Colégio de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos”.

A Direção do Colégio de Endocrinologia e Nutrição da Ordem dos Médicos realizou um inquérito nacional em setembro de 2016, a todos os serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos hospitais do Serviço Nacional de Saúde e uma versão simplificada do mesmo foi enviada a todos os endocrinologistas a trabalhar em Portugal e inscritos no colégio. O censo incluiu dados organizacionais e de recursos humanos relativos ao fim do ano de 2015. Registou 107 respostas individuais e 27 serviços. O ratio de endocrinologistas por 100 000 habitantes era de 1,4, muito inferior a outros países europeus (varia de 2 a 4), que resulta numa carência grave de serviços em algumas zonas do País e em piores indicadores de qualidade.

A média de idades dos membros inscritos no Colégio de Endocrinologia e Nutrição que responderam ao inquérito era de 50,6 anos (mínimo de 31 e máximo de 78 anos), 47% dos inquiridos tinham idade inferior ou igual a 50 anos e 66% eram do sexo feminino. Existia uma distribuição bimodal, com um pico entre os 30 e 35 anos e o outro entre os 50 e 60 anos. Cerca de 51% dos endocri-

\* 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

<https://doi.org/10.26497/ed220038>

Historial do artigo: Received/ Recebido: 2022-06-28 · Accepted/Aceite: 2022-06-28 · Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor(es) (ou seu(s) empregador(es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

nologistas exercia simultaneamente no SNS e na medicina privada (50,9% só no SNS). Quanto ao grau na carreira médica hospitalar, 20% atingiu o grau máximo de assistente graduado sénior e 49% de assistente graduado, mas apenas 13,5% dos endocrinologistas a trabalhar no SNS eram assistentes graduados seniores, o que traduzia a não abertura de concursos de provimento. Quanto ao tipo e regime contratual dos endocrinologistas, os contratos individuais de trabalho de 40 horas prevaleciam no total (29,1%) e nos que exerciam simultaneamente no SNS e na medicina privada (24,2%), seguido do regime de funções públicas em 42 horas em exclusividade (17,4%), sendo o mais frequente no caso dos endocrinologistas que exercem apenas no SNS. Catorze serviços/unidades eram dirigidos por assistentes ou assistentes graduados de endocrinologia, o que correspondia a 52% dos serviços de endocrinologia, traduzindo por um lado a lentidão na progressão da carreira médica, mas por outro lado, refletindo a abertura recente de novos serviços e o quadro médico de dirigentes, relativamente jovem. Qual será o nosso retrato hoje em 2022?

Deixo um desafio ao Colégio, ao qual também pertencço, de fazer o retrato atual da Especialidade de Endocrinologia e Nutrição para melhor modelar a construção de um futuro sustentável,

produtivo na área assistencial, de transmissão de conhecimento e de investigação e digno para todos os Endocrinologistas.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Comissionado; sem 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:** Commissioned; without external peer review.



# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

## Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients: A THESIS Questionnaire Survey of Portuguese Endocrinologists



Francisca Marques Puga <sup>a,\*</sup>, Helder Simões <sup>b</sup>, Miguel Melo <sup>c</sup>, Roberto Attanasio <sup>d</sup>,  
 Laszlo Hegedüs <sup>e</sup>, Endre V. Nagy <sup>f</sup>, Enrico Papini <sup>i</sup>, Petros Perros <sup>h</sup>, Cláudia Freitas <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, Porto Hospital and University Centre, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Endocrinology Service, Portuguese Oncology Institute of Lisbon; Nova Medical School of New Lisbon University, Lisboa, Portugal

<sup>c</sup> Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, Coimbra University and Hospital Centre; Medical School of Coimbra University, Coimbra, Portugal

<sup>d</sup> Associazione Medici Endocrinologi & International Chapter of Clinical Endocrinology, Italy

<sup>e</sup> Department of Endocrinology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>f</sup> Division of Endocrinology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>g</sup> Department of Endocrinology and Metabolism, Regina Apostolorum Hospital, Albano, Rome, Italy

<sup>h</sup> Department of Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

<sup>i</sup> Endocrinology, Diabetes and Metabolism Service, Porto Hospital and University Centre; Abel Salazar Biomedical Sciences Institute of Porto University, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-12-21

Accepted/Aceite: 2022-01-02

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Hypothyroidism/drug therapy;

Levothyroxine;

Societies, Medical;

Surveys and Questionnaires.

Palavras-chave:

Hipotiroidismo/tratamento farmacológico;

Inquéritos e Questionários;

Levotiroxina;

Sociedades Médicas.

### A B S T R A C T

**Introduction:** The standard treatment of hypothyroidism is levothyroxine (LT4), which is available only as tablets in Portugal. This study was part of the European study THESIS (Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey) and aimed to investigate Portuguese endocrinologists' use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients.

**Material and Methods:** An e-mail with an invitation to participate in an online survey investigating practices about substitution with thyroid hormones was sent to all physician members of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM).

**Results:** Out of 391 eligible SPEDM members, a total of 106 (27.1%) respondents were included in the analysis. The majority (97.2%) used LT4 as the treatment of choice for hypothyroidism. In various conditions that could interfere with LT4 absorption, most respondents (68.0% - 94.3%) preferred tablets and did not expect a significant difference when switching from one type of LT4 formulation to another. Other treatment options for hypothyroidism, such as combination therapy with LT4 and liothyronine (LT3) were rarely used (2.8%). However, the majority of Portuguese physicians (66%) would consider LT4 + LT3 combination in cases of persistent symptoms of hypothyroidism despite biochemical control. Over half of the respondents answered that thyroid hormone therapy is never indicated for euthyroid patients, but 34.9% and 22.6% would consider it for euthyroid infertile women with high anti-thyroid antibody levels and in cases of euthyroid simple growing goiter, respectively.

**Discussion and Conclusion:** The treatment of choice for hypothyroidism in Portugal is LT4. Combination therapy with LT4 + LT3 would be considered by the majority of respondents for patients with persistent symptoms. Some endocrinologists would offer LT4 to euthyroid infertile woman with high antibody levels and to euthyroid patients with progressively growing simple goiter, contrary to current evidence.

### Uso de Hormonas Tiroideias em Doentes Hipotiroideus e Eutiroideus: Aplicação do Questionário THESIS aos Endocrinologistas Portugueses

#### R E S U M O

**Introdução:** O tratamento standard do hipotiroidismo consiste em levotiroxina (LT4), disponível apenas sob a forma de comprimidos em Portugal. O presente estudo fez parte do estudo Europeu

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: francisca\_puga17@icloud.com (Francisca Marques Puga)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Centro Hospitalar Universitário do Porto, Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200050>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

THESIS (*Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey*) e pretendia investigar a utilização de hormonas tiroideias em doentes em hipotiroidismo e eutiroidismo, pelos endocrinologistas portugueses.

**Material e Métodos:** Foi enviado um e-mail convite de participação num inquérito online, para investigar a utilização de hormonas tiroideias. Este foi enviado a todos os membros médicos da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM).

**Resultados:** Entre os 391 membros elegíveis da SPEDM, foram incluídos na análise 106 (27,1%) respondentes. A maioria (97,2%) utilizava a LT4 como tratamento de escolha para o hipotiroidismo. Em diversas condições que podem interferir com a absorção de LT4, a maioria (68,0% – 94,3%) afirmou preferir a formulação em comprimidos e não esperar diferenças significativas entre as várias formulações. Outras opções terapêuticas, como a combinação de LT4 e triiodotironina (LT3), são raramente utilizadas (2,8%). No entanto, a maioria dos endocrinologistas portugueses (66%), consideraria esta combinação em caso de persistência de sintomas de hipotiroidismo, apesar de controlo bioquímico. Cerca de metade dos respondentes referiram que a terapia hormonal nunca está indicada em doentes eutiroides. No entanto, 34,9% e 22,6% consideraria em mulheres inférteis em eutiroidismo, com níveis elevados de anticorpos anti-tiroideus, e no bócio simples em crescimento, respetivamente.

**Discussão e Conclusão:** O tratamento de escolha do hipotiroidismo em Portugal é a LT4. A combinação de LT4 e LT3 foi considerada pela maioria dos respondentes para doentes com persistência de sintomas. Alguns endocrinologistas considerariam a prescrição de LT4 em mulheres inférteis em eutiroidismo com níveis elevados de anticorpos e em doentes eutiroides com bócio simples em crescimento, contrariamente à evidência atual.

## Introduction

Hypothyroidism is a common condition affecting approximately 3% of the European population.<sup>1</sup> A recent study found a similar prevalence in Portugal (4.9%), with a large proportion of undiagnosed patients.<sup>2</sup> Levothyroxine (LT4) is the standard therapy for hypothyroidism, and, in the past decade, different LT4 formulations have become commercially available in Europe (generic or branded, in tablet form, soft-gel capsules or liquid solution).<sup>3</sup>

Soft-gel capsules and liquid solution are the most recent LT4 formulations and were manufactured to overcome some of the bioavailability issues of tablets.<sup>3</sup> Bioavailability of LT4 may be reduced when tablets are administered simultaneously with food and beverages, other types of medication (proton-pump inhibitors, phosphate binders, calcium carbonate, and iron supplements), or in the presence of concomitant gastrointestinal conditions (*Helicobacter pylori* infection, coeliac disease and atrophic gastritis).<sup>3</sup> Preliminary evidence suggests differences in bioavailability in favor of soft-gel capsules and liquid solution both in patients with and without impaired absorption.<sup>3-5</sup> However, new LT4 formulations are more expensive than tablets, and the cost-effectiveness of switching to these formulations remains unsettled.<sup>6</sup> In Portugal, tablets are the only currently available LT4 formulation and there are three brands available. The Portuguese public healthcare system usually funds this medication.

Although Portuguese and international thyroid guidelines uniformly favor LT4 as standard therapy, attitudes diverge regarding combination therapy with LT4 and liothyronine (LT3).<sup>7,8</sup> Interestingly, combination therapy and desiccated thyroid extract (DTE) are gaining popularity in some countries, mostly due to growing demands from patients dissatisfied with LT4 treatment, despite adequate thyroid hormone replacement.<sup>9-13</sup> However, prescribing T3-containing preparations is not without potential risks.<sup>8</sup> Side effects due to possible iatrogenic thyrotoxicosis are a concern, and the available evidence for non-superiority of combination therapy over LT4 does not support this trend.<sup>8</sup> Recently, a Consensus Document on evidence-based use of LT4/LT3 combinations recognized that physiological dosing of LT3 is difficult to achieve using conventional T3 preparations, stating that slow-release T3 preparations are needed to achieve physiological fT3/fT4 levels.<sup>14</sup> Currently, conventional LT3 tablets are not commercially available in Portugal. However, they can be imported from other countries.

This survey was part of the international study THESIS (*Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: An International Survey*). The aim was to investigate the use of thyroid hormones for hypothyroid and euthyroid patients by Portuguese endocrinologists. In Portugal, there is a consensus for the treatment and follow-up of hypothyroidism.<sup>7</sup> Hypothyroid patients are managed in primary and secondary care using the different available LT4 tablets. Most Portuguese physicians work in both private and public health systems.

## Material and Methods

A questionnaire was developed to identify attitudes of European endocrinologists regarding substitution with thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients. The original English survey was translated into Portuguese by a bilingual clinician and checked by a bilingual senior physician (Supplementary Material, Appendix 1). It was adapted to a web-based survey constructed with Google Forms®, an open-access platform. Eight questions about demographic data were followed by twenty-three questions about treatment of hypothyroid and euthyroid patients. Space for comments was available at the end.

An e-mail with an electronic link leading to the voluntary and anonymized questionnaire was sent to all physician members (452 members) of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) on 4<sup>th</sup> February 2021, followed by two reminders in February and March 2021. Survey responses were collected and electronically stored by the survey service, where the data was accessible by password. Repeat submissions from the same Internet Protocol (IP) address were automatically blocked.

Responses from specialties other than endocrinology were excluded. We considered as valid for statistical evaluation only those responses with complete demographic data.

## Statistical Analysis

Descriptive statistics were calculated for responses to all questions. The goodness of fit  $\chi^2$ -test was used to compare frequencies between the categorical variables. A two-sided *p* value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using IBM SPSS statistics software version 27 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

### Sample Characteristics

Fig. 1 shows a flowchart of the SPEDM members and the respondents. A total of 106 of 391 eligible members (27.1%) responded, completing all the questions of the survey. Seventeen of the respondents (16.0%) were also members of the European Thyroid Association and two (1.9%) of the American Thyroid Association. The demographic data of the respondents are compiled in Table 1. Eighty-one (76.4%) reported that they treated thyroid patients daily, 24 (22.6%) on a weekly basis, whereas only one (0.9%) rarely managed thyroid patients. Seventy-seven (72.6%) treated more than 100 hypothyroid patients/year, 19 (17.9%) between 51 and 100 annually and 10 (9.4%) only between 10 and 50 annually.

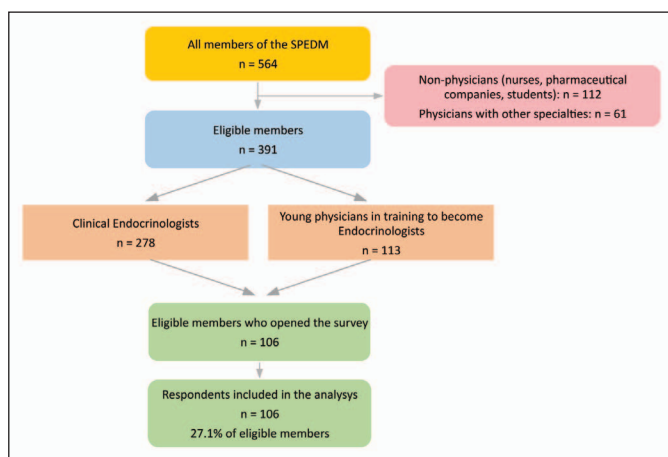


Figure 1. Flowchart illustrating members of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism and respondents.

Table 1. Characteristics of the 106 respondents.

<b>Gender, n (%)</b>	
Female	74 (69.8)
Male	32 (30.2)
<b>Age in years, n (%)</b>	
20-30	14 (13.2)
31-40	37 (34.9)
41-50	17 (16.0)
>50	38 (34.9)
<b>Years in medical practice, n (%)</b>	
0-10	33 (31.1)
11-20	26 (24.5)
21-30	17 (16.0)
31-40	15 (14.2)
>40	15 (14.2)
<b>Specialisation<sup>a</sup>, n (%)</b>	
Endocrinology	106 (100.0)
Paediatric Endocrinology	1 (0.9)
<b>Place of employment<sup>a</sup>, n (%)</b>	
Universitary Centre	55 (51.9)
Private clinic	42 (39.6)
Regional Hospital	28 (26.4)
Specialized Medicine	15 (14.2)

<sup>a</sup> The sum of percentages exceeds 100% because some respondents had >1 specialty and were employed in more than 1 place.

### Treating Hypothyroid Patients

The great majority of the respondents (103; 97.2%) indicated that the treatment of choice for hypothyroidism is LT4 and the remaining three (2.8%) offered the LT4 + LT3 combination as their first line of therapy (LT4 vs LT4 + LT3;  $p < 0.001$ ). Regarding prescription in clinical practice, all responders prescribed LT4, while two (1.9%) also prescribed LT3 and one (0.9%) DTE or LT4 + LT3 combination.

### Using Different LT4 Formulations

Most of the respondents (76; 71.7%) replied that patients were dispensed the prescribed type of LT4 and 30 (28.3%) reported that to ensure the formulation prescribed was dispensed, they had to provide justification to the regulatory authorities. None believed that they were unable to influence the type of dispensed LT4.

Five survey questions explored the use of different LT4 formulations in specific situations (Table 2). Most Portuguese endocrinologists (up to 52.8%) preferred LT4 tablets to soft-gel capsules or liquid LT4 for the treatment of hypothyroidism, and did not expect any major difference when switching from one type of formulation to another (up to 63.2%). The same attitude applied to situations of interfering drugs, intolerance to various foods, unexplained poor biochemical control, or persistent symptoms despite reasonable biochemical control. One-third of respondents preferred new LT4 formulations in scenarios of expected lower absorption and reduced bioavailability of LT4 tablets (tablets or “no major changes expected” vs soft-gel capsules or liquid solution;  $p < 0.001$ ).

### Monitoring Thyroid Hormone Treatment

After starting LT4 replacement treatment for hypothyroidism, 57 (53.8%) would recheck serum TSH levels in 4-6 weeks and 49 (46.2%) after 8 weeks (4-6 weeks vs 8 weeks;  $p = 0.437$ ).

When switching from one formulation or brand to another, 53 (50.0%) would recheck serum TSH levels in 4-6 weeks and 48 (45.3%) after 8 weeks (4-6 weeks vs 8 weeks;  $p = 0.619$ ). Four (3.8%) reported to rely only on clinical evaluation and a minority (1; 0.9%) stated that there is no need for TSH monitoring if the dosage is unchanged.

### Treating Euthyroid Patients with Thyroid Hormones

The circumstances under which endocrinologists would consider therapy with thyroid hormones in patients without hypothyroidism are shown in Fig. 2. Just over half of the respondents (54; 50.9%) answered that treatment with thyroid hormones is never

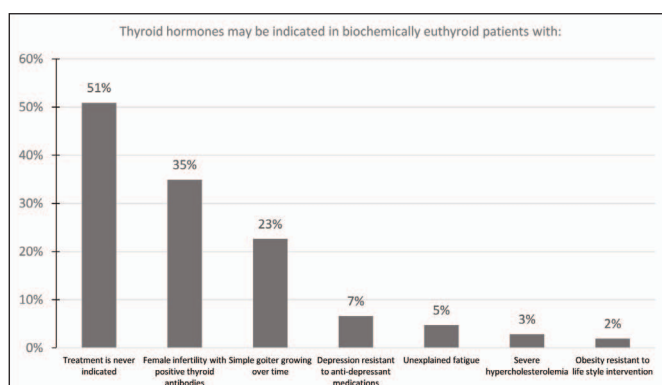


Figure 2. Use of LT4 in euthyroid subjects. Responders were allowed to choose more than one option; hence the total number of responses may be greater than 100%.

**Table 2.** LT4 formulations preferred by respondents in different clinical scenarios.

	Tablets	Soft-gel capsules	Liquid solution	Other brand tablets	“I expect no major changes with the different formulations” n (%)
Interfering drugs may influence the stability of therapy. Which LT4 preparation is in your experience least likely to be subject to variable absorption?	52 (49.1)	10 (9.4)	14 (13.2)	0 (0)	30 (28.3)
Which of the following preparations of LT4 would you prescribe in case of first diagnosis of hypothyroidism when the patient self-reports intolerance to various foods raising the possibility of celiac disease, malabsorption, lactose intolerance, or intolerance to common excipients?	50 (47.2)	13 (12.3)	21 (19.8)	0 (0)	22 (20.8)
Which of the following preparations of LT4 would you prescribe for a patient established on LT4 who has unexplained poor biochemical control of hypothyroidism?	0 (0)	8 (7.5)	11 (10.4)	56 (52.8)	31 (29.2)
Which of the following preparations of LT4 would you prescribe for a patient with poor biochemical control who is unable (due to busy lifestyle) to take LT4 fasted and separate from food/drink?	52 (49.1)	15 (14.2)	18 (17.0)	0 (0)	21 (19.8)
Which of the following preparations of LT4 would you prescribe for a patient established on LT4 tablets who has good biochemical control of hypothyroidism but continues to have symptoms?	0 (0)	2 (1.9)	4 (3.8)	33 (31.1)	67 (63.2)

LT4, levothyroxine

indicated. However, more than a third (37; 34.9%) would consider treatment in euthyroid infertile females with positive thyroid antibodies and approximately a fourth (24; 22.6%) in euthyroid patients with simple goitre growing over time. Other conditions (depression resistant to antidepressant medications, unexplained fatigue, severe hypercholesterolemia and obesity resistant to lifestyle intervention) were rarely considered as indications for treatment (2%-7%).

**Combination Treatment with LT4 + LT3**

The LT4 + LT3 combination treatment was considered by 70 (66.0%) respondents when symptoms suggestive of hypothyroidism persisted, notwithstanding normal TSH concentration, and by 9 (8.5%), for a short period, in patients recovering from protracted hypothyroidism. Despite this, only three responders actually used LT3 formulations. On the other hand, 27 (25.5%) stated that available evidence does not support combination treatment (LT3 + LT4 vs “no evidence”;  $p < 0.001$ ) (Table 3).

**Table 3.** Use of LT3, LT4 + LT3 combination, desiccated thyroid, selenium and iodine by respondents.

<b>Use of LT3 and desiccated thyroid in clinical practice, n (%)</b>	
LT3	2 (1.9)
LT4 + LT3 combination	1 (0.9)
Desiccated thyroid	1 (0.9)
<b>Consideration of LT4 + LT3 combination use, n (%)</b>	
Never	27 (25.5)
Persistence of hypothyroidism symptoms	70 (66.0)
While recovering from protracted hypothyroidism	9 (8.5)
<b>Consideration of selenium and iodine use, n (%)</b>	
Never	36 (34.0)
If requested by the patient	33 (31.1)
In presence of autoimmune thyroiditis	32 (30.2)
Subclinical hypothyroidism	5 (4.7)

**Persistent Symptoms in LT4 Treated Patients**

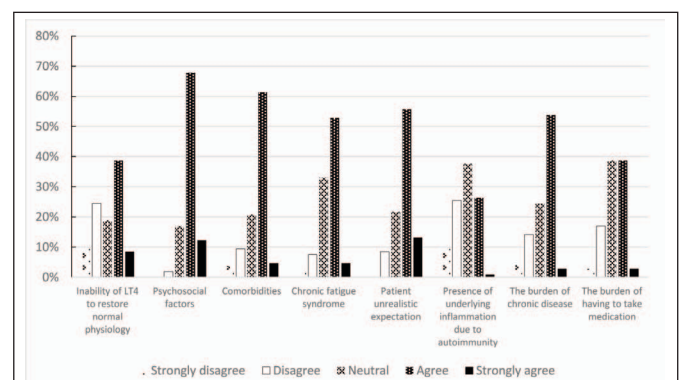
Some patients with hypothyroidism treated with LT4 continue to experience persistent symptoms despite normal serum TSH.<sup>13</sup> Nearly

half of the respondents (50; 47.2%) estimated that the frequency of persistent symptoms is less than 5% and approximately a fourth (23; 22%) estimated this figure to be 6%-10%. Nearly a fourth (23; 22%) of the respondents estimated it to be 11%-30% and only a few (3; 2.8%) to be more than 30% ( $\leq 10\%$  vs  $> 10\%$ ,  $p < 0.001$ ). The remaining respondents (7; 6.6%) were not sure. Forty-seven (44%) physicians reported that this trend had not changed over the past five years, whereas 24 (22.6%) reported an increase and 7 (6.6%) a decrease of such cases (no difference vs. more cases;  $p = 0.006$ ). The remaining members (28; 26.4%) were not sure.

Due to the ongoing speculation on the causes of persistent hypothyroid symptoms, Portuguese endocrinologists were asked to comment on eight possible causes of this clinical condition (Fig. 3). Respondents agreed that such persistent symptoms could be mostly due to psychosocial factors (85; 80.2%), comorbidities (70; 66.0%), unrealistic expectations (73; 68.9%), the burden of chronic disease (60; 56.6%) and chronic fatigue syndrome (61; 57.5%). Less than half (50; 47.2%) stated that symptom persistence might be due to inability of LT4 to restore normal physiology.

**Supplementation with Selenium and Iodine**

Although 36 (34.0%) respondents stated that supplementation with selenium or iodine should never be used, 33 (31.1%)



**Figure 3.** Portuguese endocrinologists’ speculation concerning possible factors explaining persistent symptoms of hypothyroidism despite biochemical euthyroidism in patients treated with LT4

answered that it could be used if requested by the patient and 32 (30.2%) that it could be used in patients with co-existing autoimmune thyroiditis. Only five members (4.7%) recommended supplementation in patients with subclinical hypothyroidism (use of selenium and iodine vs. “never use”;  $p < 0.001$ ) (Table 3).

### Endocrinologists with Hypothyroidism

Fifteen (14.2%) of the members that completed the survey stated having a diagnosis of hypothyroidism. Of these, 7 (46.7%) reported excessive tiredness. Only one had tried DTE and none had tried combination therapy with LT4 + LT3. Ninety-one respondents (85.8%) claimed not to be diagnosed with hypothyroidism. Of these, only 20 (22.0%) would consider combination therapy with LT4 + LT3 or DTE for themselves in case of hypothyroidism, even if they experienced persistent symptoms despite normalization of serum TSH with LT4 therapy (use of combination therapy or DTE vs. “never use”;  $p < 0.001$ ).

## Discussion

### Treatment with LT4

This survey confirms that LT4 is the treatment of choice for hypothyroid patients among Portuguese endocrinologists, in accordance with the national guidelines and general consensus.<sup>7</sup> The treatment of choice for hypothyroidism in Portugal, remains LT4 tablets, as there are no other widely available options. Even if different formulations were presently available, less than one-third of SPEDM members would consider prescribing soft-gel capsules or liquid solutions to patients unable to separate LT4 from food intake or interfering drugs or with malabsorption problems, such as gastrointestinal disease, although preliminary evidence seems to support their use.<sup>3</sup> Portuguese physicians would not consider the use of new LT4 formulations in other situations, such as poor biochemical control on tablets or persistent symptoms despite biochemical control. These results differed from the Italian and Romanian THESIS investigation, where the use of soft-gel capsules and liquid solutions are widely preferred in these clinical conditions.<sup>15-16</sup> The reason for this discrepancy probably rests with the fact that these LT4 formulations are not available in Portugal, while in Italy and Romania they have been available for several years. On the other hand, the results were similar to the Danish and Polish survey, where alternative formulations have been available for a shorter period of time.<sup>17-18</sup> More data on cost-effectiveness is needed to qualify evidence-based use of these new LT4 formulations.

Biochemical follow-up of patients after starting LT4 replacement treatment, or switching from one formulation or brand to another, is performed by more than 95% of Portuguese endocrinologists, who would most frequently recheck TSH within 8 weeks, according to national and international guidelines.<sup>7-19</sup>

### Thyroid Hormone Therapy in Euthyroid Patients

In accordance with current guidelines, most respondents agreed that thyroid hormone therapy is never indicated in euthyroid patients. However, more than one in three would consider LT4 treatment in euthyroid infertile women with high levels of thyroid autoantibodies. Infertility has been associated with positive thyroperoxidase antibodies, especially in women with ovulatory dysfunction, but a large prospective study and a recently published randomized clinical trial found no benefit of LT4 treatment in this setting.<sup>20-21</sup>

Additionally, about one in five Portuguese endocrinologists suggested treating a growing goiter with LT4 in euthyroid patients while the evidence demonstrates that the majority of patients with simple goitre do not benefit from this therapy.<sup>22-23</sup> Depression, unexplained fatigue, hypercholesterolemia and obesity were rarely reported as indications for thyroid hormone treatment, in agreement with available evidence.<sup>24-26</sup> With the relevant exception of the treatment with LT4 of euthyroid growing goiter and infertile women, the responses of Portuguese endocrinologists were in accordance with guidelines. Interestingly, similar results were found in other European countries THESIS investigations.<sup>15-17,27</sup>

### Combination Therapy with LT4 and LT3

Combination therapy with LT4 + LT3 is discouraged by both American and European guidelines, based on lack of indisputable efficacy.<sup>28-29</sup> However, it might be considered as a short-term trial in hypothyroid patients who have persistent symptoms despite serum TSH values within the reference range.<sup>28</sup> Nearly all respondents considered LT4 the treatment of choice for hypothyroidism, while very few would prescribe LT4 + LT3 combination as a first line therapy. Interestingly, a trial of combination therapy in the presence of persistent symptoms suggestive of hypothyroidism despite normal serum TSH was considered by about 66% of respondents. The fact that only a few actually used it, is probably due to unavailability. Nevertheless, less than half reported that symptom persistence in biochemical euthyroid patients might be due to inability of LT4 to restore normal physiology. These data also differed from the Italian, Romanian, Polish, Spanish and Bulgarian surveys, where combination therapy was considered by 24-40% of endocrinologists in the presence of persistent symptoms.<sup>15,27,30</sup>

### Persistent Symptoms in LT4 Treated Patients

Persistent symptoms among biochemically euthyroid patients treated with LT4 are common and the aetiology complex.<sup>13</sup> Psychological factors and comorbidities were pointed out as the main reason for symptoms, in accordance with the known association between autoimmune thyroiditis/thyroid dysfunction and psychiatric disorders and other morbidities.<sup>24,31</sup> Patient satisfaction surveys while on LT4 treatment are quite disappointing, showing even worse results in people with depression.<sup>11</sup>

### Supplementation with Iodine and Selenium

The Portuguese guidelines do not support supplementation with iodine or selenium.<sup>7</sup> However, SPEDM members were divided, stating that either dietary supplements should never be used or that they could be used at the request of the patients or in the presence of autoimmune thyroiditis. However, although some evidence suggests that selenium supplementation in chronic autoimmune thyroiditis reduces thyroid autoantibodies, clinical efficacy has not been demonstrated.<sup>32-33</sup> Our findings concur with the Danish and Bulgarian THESIS surveys which also showed that iodine and selenium was recommended by some endocrinologists, regardless of the selenium status of the patients, and without sufficient evidence to support this approach.<sup>17,30</sup>

### Treatment of Physicians with Hypothyroidism

The prevalence of hypothyroidism in responding physicians was higher than in the general population, potentially related to an

## Appendix 1. Original Survey.

**A: ABOUT YOU****A1. Sex**

- a) Female
- b) Male

**A2. Age (years)** [dropdown menu]

- a) 20-30
- b) 31-40
- c) 41-50
- d) >50

**A3. Years in medical practice** [dropdown menu]

- a) 0-10
- b) 11-20
- c) 21-30
- d) 31-40
- e) More than 40

**A4. Specialty** [check all that apply]

- a) Endocrinology
- b) Internal Medicine
- c) Pediatric Endocrinology
- d) Nuclear Medicine
- e) Surgery
- f) Family Medicine
- g) Gynecology
- h) Other

**A5. Member of...** [check all that apply]

- a) ETA (European Thyroid Association)
- b) ATA (American Thyroid Association)
- c) LATS (Latin American Thyroid Association)
- d) AOTA (Asian and Oceanian Thyroid Association)
- e) National Endocrine Societies
- f) None of the above

**A6. Where do you practice?** [check all that apply]

- a) University centre
- b) Regional hospital
- c) Private clinic
- d) General Practice
- e) Basic researcher

**A7. Do you treat thyroid patients on a regular basis** (daily or weekly)?

- a) Yes, daily
- b) Yes, weekly
- c) No, I rarely treat thyroid patients

**A8. Do you treat patients with hypothyroidism?**

- a) Yes, from 10 to 50 patients/year
- b) Yes, from 51 to 100 patients/year
- c) Yes, > 100 patients/year
- d) No, I rarely treat hypothyroid patients

**B. HYPOTHYROIDISM****B1. Thyroid hormones may be indicated in biochemically euthyroid patients with:** [check all that apply]

- 1) unexplained fatigue
- 2) obesity resistant to life-style interventions
- 3) severe hypercholesterolemia, as a complementary treatment
- 4) depression resistant to anti-depressant medications
- 5) female infertility with high level of thyroid antibodies
- 6) simple goiter growing over time
- 7) no, treatment is never indicated for these patients

**B2. Which thyroid hormones available for substitution therapy should be the first choice for the treatment of hypothyroid patients?**

- 1) LT4
- 2) LT3
- 3) Desiccated thyroid
- 4) LT4 and LT3 combination

**B3. Which of the following drugs are you prescribing in clinical practice?** [check all that apply]

- 1) LT4
- 2) LT3
- 3) Desiccated thyroid
- 4) LT4 and LT3 combination

**B4. How much control do you have over the formulation of LT4 dispensed for your patients?** Please choose the option the best applies to your practice

- 1) most of my patients are dispensed the type of LT4 that I recommend
- 2) I have control over the type of LT4, but I have to justify it to the regulatory authorities every time I recommend it
- 3) the type of dispensed thyroxine is mostly chosen by general practitioners
- 4) for most of my patients I have no control over the type of LT4 that they are dispensed

**B5. Interfering drugs may influence the stability of the therapy. Which LT4 preparation is in your experience least likely to be subject to variable absorption?**

- 1) tablets
- 2) soft-gel capsules
- 3) liquid solution
- 4) I expect no major changes with different formulations

**B6. Which of the following preparations of LT4 would you prescribe in case of first diagnosis of hypothyroidism when the patient self-reports intolerance to various foods raising the possibility of celiac disease, malabsorption, lactose intolerance, or intolerance to common excipients?**

- 1) tablets
- 2) soft-gel capsules
- 3) liquid solution
- 4) I expect no major changes with the different formulations



**B7. Which of the following preparations of LT4 would you prescribe for a patient established on LT4 who has unexplained poor biochemical control of hypothyroidism?**

- 1) tablets from another manufacturer
- 2) soft-gel capsules
- 3) liquid solution
- 4) I expect no major changes with the different formulations

**B8. Which of the following preparations of LT4 would you prescribe for a patient with poor biochemical control who is unable (due to busy lifestyle) to take LT4 fasted and separate from food/drink?**

- 1) tablets
- 2) soft-gel capsules
- 3) liquid solution
- 4) I expect no major changes with the different formulations

**B9. Which of the following preparations of LT4 would you prescribe for a patient established on LT4 tablets who has good biochemical control of hypothyroidism but continues to have symptoms?**

- 1) tablets
- 2) soft-gel capsules
- 3) liquid solution
- 4) I expect no major changes with the different formulations

**B10. After the start of LT4 replacement therapy, when would you re-check serum TSH:**

- 1) after 2 weeks
- 2) after 4 – 6 weeks
- 3) after 8 weeks
- 4) no, I mostly rely on clinical evaluation

**B11. In case of a switch to a different formulation or change from one manufacturer's LT4 tablet to another, when do you recommend that the serum TSH should be re-checked:**

- 1) after 4 to 6 weeks
- 2) after 8 weeks
- 3) on the basis of clinical evaluation
- 4) no, there is no need of TSH control after preparation changes if the dosage is the same

**B12. Dietary supplements (such as selenium or iodine) are proposed for patients with thyroid disease. Do you think that they may be used in addition to thyroid hormone replacement in hypothyroidism?**

- 1) when there is coexisting autoimmune thyroiditis
- 2) in subclinical hypothyroidism
- 3) at the patient's request or as a complementary treatment
- 4) no, dietary supplements should never be used

**B13. The use of combined replacement therapy, with administration of both LT4 and LT3, is generally not recommended. Do you think that may be considered?**

- 1) for a short period, in patients recovering from protracted hypothyroidism
- 2) in patients with normal serum TSH who still complain of symptoms suggestive of hypothyroidism
- 3) in hypothyroid patients with normal serum TSH who complain of unexplained weight gain
- 4) due to the low quality of available evidence, combined therapy should never be used.

**B14. It has been reported that some patients with hypothyroidism treated with levothyroxine continue to experience persistent symptoms despite normal serum TSH. The following three questions refer to such patients. In your clinical practice how common is this phenomenon?**

- 1) less than 5% of patients
- 2) 6%-10%
- 3) 11%-30%
- 4) More than 30%
- 5) Not sure

**B15. It has been reported that some patients with hypothyroidism treated with levothyroxine continue to experience persistent symptoms despite normal serum TSH. In your experience what has been the trend over the past 5 years?**

- 1) I am seeing more such cases
- 2) I am seeing fewer such cases
- 3) No change
- 4) Not sure

**B16. In most patients treated with levothyroxine who achieve normal serum TSH, persistent symptoms are due to:**

- 1) inability of levothyroxine to restore normal physiology  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 2) psychosocial factors  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 3) comorbidities  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 4) chronic fatigue syndrome  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 5) patient unrealistic expectation  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 6) presence of underlying inflammation due to autoimmunity  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 7) the burden of chronic disease  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*
- 8) the burden of having to take medication  
*strongly disagree/disagree/neutral/agree/strongly agree*

**B17. Using your experience with patients treated with levothyroxine who achieve normal serum TSH, but continue to experience symptoms like fatigue, please rank them from 1-8, where 1 is the most likely and 8 the least likely explanation in your opinion. [Double-click or drag-and-drop items in the left list to move them to the right - your highest ranking item should be on the top right, moving through to your lowest ranking item].**

	Rank (1-8)
1) the burden of having to take medication	*
2) patient unrealistic expectations	*
3) inability of levothyroxine to restore normal physiology	*
4) psychosocial factors	*
5) presence of underlying inflammation due to autoimmunity	*
6) comorbidities	*
7) chronic fatigue syndrome	*
8) the burden of chronic disease	*

**B18. Do you, yourself have a diagnosis of hypothyroidism requiring thyroid hormone treatment?**

1. Yes
2. No

**B19. (it will appear only in respondents who answered "yes" to question B18) Do you experience excessive tiredness/fatigue?**

1. Yes
2. No

**B20. (it will appear only in respondents who answered "yes" to question B18) Have you tried L-T4 and L-T3 combination treatment?**

1. Yes
2. No

**B21. (it will appear only in respondents who answered "yes" to question B18) Have you tried desiccated thyroid treatment?**

1. Yes
2. No

**B22. (it will appear only in respondents who answered "yes" to question B20 or B21) If you have tried of L-T4 and L-T3 combination treatment or desiccated thyroid, please describe your experience (eg how effective compared with L-T4 monotherapy, whether you continue to take it, side-effects, long-term concerns). (Space for free text)**

**B23. (it will appear only in respondents who answered "No" to question B18) Would you consider L-T4 and L-T3 combination treatment or desiccated thyroid for yourself if you were to develop hypothyroidism?**

1. Yes
2. No

**B24. Please add comments (eg why you would or would not choose to take L-T4 and L-T3 combination treatment or desiccated thyroid for yourself)**

increased awareness among physicians.<sup>2</sup> Most respondents would not consider combination therapy in case of hypothyroidism, mostly due to lack of evidence. Interestingly, although 66% of the respondents would prescribe combination therapy for their patients in the presence of persistent symptoms, only 22.0% would consider this treatment for themselves.

### Strengths and Limitations

The strength of our study is that responses came from clinical endocrinologists who routinely manage a large number of hypothyroid patients. By circulating the questionnaire to all SPEDM members, we obtained 106 responses (27.1% response rate). Most SPEDM members who are clinically active within the thyroid field are organized within the Portuguese Thyroid Study Group, comprising 61 members. The fact that the number of respondents was slightly higher (i.e. 106) indicates that the response rate may be well above 27.1%, taking the relevant target group into account.

The fact that less than one-third of eligible clinicians completed the survey is a limitation of this study and therefore conclusions cannot be easily generalized to the sum of Portuguese endocrinologists. Another limitation is the unavailability of newer LT4 formulations in Portugal and the heterogeneity of access to LT3 throughout the country.

### Conclusion

The treatment of choice for hypothyroidism in Portugal is LT4 tablets, even when conditions affecting bioavailability are present. However, some endocrinologists recognize the potential benefits of new LT4 formulations. Moreover, combination therapy with LT4 + LT3 is widely considered for patients treated with LT4 with persistent symptoms and stable TSH within the reference range, although only a few SPEDM members prescribe it in clinical practice due to LT3 unavailability. In a biochemically euthyroid patient, the only scenarios when LT4 was considered by a significant number of physicians were female infertility with positive antibodies or a growing simple goiter. These deviations from guidelines recommendations should be addressed. The Portuguese THESIS study highlights the need for commercialization of LT3 and other LT4 formulations in Portugal.

### Contributorship statement / Declaração de contribuição:

FMP: wrote de manuscript.

HS, MM and CF: were responsible for the study in Portugal and reviewed and approved the final manuscript.

RA, LH, EVN, EP and PP: were responsible for the international study and reviewed and approved the final manuscript.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** LH, PP, EVN e EP são membros do conselho científico e receberam honorários de consultoria da IBSA Biochimique SA. Todos os outros autores não têm conflito de interesses a declarar. IBSA Biochimique não teve nenhum papel no desenho da pesquisa, análise de dados, apresentação de dados, interpretação de dados ou redação do manuscrito.

**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 revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

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

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** LH, PP, EVN, and EP are scientific board members of and have received consultancy fees from IBSA Biochimique SA. All other authors have no conflicts of interest to declare. IBSA Biochimique had no role in the design of the survey, data analysis, data presentation, data interpretation, or writing of the manuscript.

**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 as revised in 2013).

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

## References / Referências

- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923–31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
- Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity - The PORMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19:75–83.
- Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Ragusa F, Biricotti M, Materazzi G, et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14:647–55. doi: 10.1080/17425247.2016.1227782.
- Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, et al. Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:4524759. doi: 10.1155/2020/4524759.
- Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine.* 2016;54:3–14. doi: 10.1007/s12020-016-1035-1.
- Nagy EV, Perros P, Papini E, Katko M, Hegedüs L. New Formulations of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism: Trick or Treat? *Thyroid.* 2021;31:193-201. doi: 10.1089/thy.2020.0515.
- Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Melo M, Azevedo T. Diagnosis, Treatment and Follow up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2019; 14:167-79.
- Kraut E, Farahani P. A systematic review of clinical practice guidelines' recommendations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism. *Clin Invest Med.* 2015;38:E305–E313.
- Michaelsson LF, Medici BB, la Cour JL, Selmer C, Røder M, Perrild H, et al. Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines or Following Trends? *Eur Thyroid J.* 2015;4:174–80.
- Winther KH, Cramon P, Watt T, Bjorner JB, Ekholm O, Feldt-Rasmussen U, et al. Disease-Specific as Well as Generic Quality of Life Is Widely Impacted in Autoimmune Hypothyroidism and Improves during the First Six Months of Levothyroxine Therapy. *PLoS One.* 2016;11:e0156925. doi: 10.1371/journal.pone.0156925.
- Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, Dayan CM, Farwell AP, Hennessey JV, et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. *Thyroid.* 2018;28:707–21. doi: 10.1089/thy.2017.0681.
- Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, Hickey JL, Perros P. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: an online survey by the British thyroid foundation. *Clin Endocrinol.* 2020;94:513–20. doi: 10.1111/cen.14340.
- Perros P, Van Der Feltz-Cornelis C, Papini E, Nagy EV, Weetman AP, Hegedüs L. The enigma of persistent symptoms in hypothyroid patients treated with levothyroxine: A narrative review. *Clin Endocrinol.* 2021 (in press). doi: 10.1111/cen.14473.
- Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, Celi FS, Fliers E, Heuer H, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Eur Thyroid J.* 2021;10:10–38.
- Negro R, Attanasio R, Nagy EV, Papini E, Perros P, Hegedüs L. Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients; the 2019 Italian Survey. *Eur Thyroid J.* 2020;9:25-31. doi: 10.1159/000502057.
- Niculescu DA, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy EV, Negro R, Papini E, et al. Use of Thyroid Hormones in Hypothyroid and Euthyroid Patients: A Thesis\* Questionnaire Survey of Romanian Physicians \*Thesis: Treatment of Hypothyroidism in Europe by Specialists: an International Survey. *Acta Endocrinol.* 2020;16:462-9. doi: 10.4183/aeb.2020.462.
- Riis KR, Frølich JS, Hegedüs L, Negro R, Attanasio R, Nagy EV, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: A 2020 THESIS questionnaire survey of members of the Danish Endocrine Society. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:2435-44. doi: 10.1007/s40618-021-01555-y.
- Bednarczuk T, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy EV, Negro R, Papini E, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS\* questionnaire survey of Polish physicians. \*THESIS: Treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Endokrynol Polska.* 2021; 72: 357–65.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al.; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24:1670–751.
- Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated With Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2358–65.
- Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med.* 2019;380:1316–25.
- Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22:622–39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
- Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32. doi: 10.1210/er.2002-0016.
- Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid.* 2014;24:802–8.
- Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, Janowsky JS, Schuff KG. Effects of Altering Levothyroxine (L-T4) Doses on Quality of Life, Mood, and Cognition in L-T4 Treated Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2018; 103:1997–2008.
26. Park SY, Park SE, Jung SW, Jin HS, Park IB, Ahn SV, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol*. 2017;87:87–96.
  27. Galofré JC, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy E, Negro R, Papini E, et al. Use of thyroid hormone in hypothyroid patients and euthyroid subjects in Spain: A THESIS\* questionnaire survey. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;S2530-0164(21)00190-7. doi: 10.1016/j.endinu.2021.07.003.
  28. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2012;1:55–71.
  29. Perros P. European thyroid association guidelines on L-t4 + L-t3 combination for hypothyroidism: a weary step in the right direction. *Eur Thyroid J*. 2012;1:51–4.
  30. Borissova A, Boyanov MA, Attanasio R, Nagy EV, Negro R, Papini E, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS questionnaire survey of Bulgarian physicians. *Endocrinologia*. 2020;25:299–309. doi: 10.5603/EP.a2021.0048.
  31. Thvilum M, Brandt F, Almind D, Christensen K, Brix TH, Hegedüs L. Type and extent of somatic morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism. a nationwide register study. *PLoS One*. 2013;8:e75789. doi: 10.1371/journal.pone.0075789.
  32. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016; 26:1681–92.
  33. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:165-76. doi: 10.1038/s41574-019-0311-6.



Artigo Original

## Classificação de Bethesda da Tiróide: Experiência de 6 Anos no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga



Alcinda Reis <sup>a,\*</sup>, Marta Sousa <sup>a</sup>, Alexandre Alves <sup>b</sup>, Florinda Cardoso <sup>b</sup>, Horácio Scigliano <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Radiologia / Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>b</sup>Departamento de Cirurgia / Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<sup>c</sup>Serviço de Anatomia Patológica / Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-08-18

Accepted/Aceite: 2022-01-03

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Biópsia por Agulha Fina;  
Neoplasias da Tiróide/classificação;  
Neoplasias da Tiróide/diagnóstico;  
Neoplasias da Tiróide/patologia;  
Nódulo da Tiróide/classificação;  
Nódulo da Tiróide/diagnóstico;  
Nódulo da Tiróide/patologia.

#### Keywords:

Biopsy, Fine-Needle;  
Thyroid Neoplasms/classification;  
Thyroid Neoplasms/diagnosis;  
Thyroid Neoplasms/pathology;  
Thyroid Nodule/classification;  
Thyroid Nodule/diagnosis;  
Thyroid Nodule/pathology.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [alcinda.reis@gmail.com](mailto:alcinda.reis@gmail.com) (Alcinda Maria Pereira Reis)

Serviço de Radiologia - Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga

Rua Dr Cândido Pinho, nº 5, 4520-211 Santa Maria da Feira, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200053>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

### R E S U M O

**Introdução:** A citopunção aspirativa da tiroide é o método mais custo-efetivo na seleção dos nódulos com indicação cirúrgica. A classificação de Bethesda uniformizou a apresentação desses resultados citológicos em seis categorias, associadas a um risco progressivo de malignidade, permitindo comparação de dados entre diferentes centros, e melhor orientação do paciente.

Numa tentativa de melhoria da qualidade, é recomendado que cada instituição avalie os seus resultados. O nosso objetivo foi rever e analisar os resultados das citologias da tiróide efetuadas entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019: a distribuição por categorias segundo a classificação de Bethesda; o respetivo risco malignidade usando a correlação cito-histológica, nos pacientes operados; avaliar a utilidade da repetição nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia”.

Comparar com os dados da literatura.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo do resultado das punções aspirativas da tiroide efetuadas entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019, no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga. Correlação com o diagnóstico histológico nos pacientes submetidos a cirurgia na instituição.

**Resultados:** Avaliadas 2543 citologias aspirativas da tiroide, de 1952 pacientes (idade média de 57 anos, 87,1% mulheres); das 2543 citologias, 2173 correspondem à primeira abordagem, 325 a repetição, e 37 a segunda repetição. Foram operados 365 pacientes (422 nódulos), dos quais 3,8% com malignidade. A percentagem por categoria na primeira citologia e o respetivo risco de malignidade foram de: 15,5% não diagnósticos com 1,5% de malignidade; 73,3% benignos com 0% de malignidade; 4,7% atipia de significado indeterminado com 3,9% de malignidade; 3,2% suspeita de neoplasia folicular com 11,8% de malignidade; 2,0% suspeitos de malignidade, com 93,0% malignos e 1,3% malignos com 89,3% de malignidade.

Nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” (não diagnóstico e atipia de significado indeterminado) a primeira repetição teve uma amostra adequada em 80,6% e em 88,3% respetivamente, e considerando ambas as repetições, permitiu o diagnóstico de benignidade em 43,2% e 53,4% desses nódulos.

**Conclusão:** Os nossos resultados de risco de malignidade por categoria, e da repetição da citologia estão de acordo com o publicado. Na distribuição por categoria, deverá haver uma tentativa de diminuição dos não diagnósticos.

## Bethesda Thyroid Classification: A 6-Year Experience at Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga

### A B S T R A C T

**Introduction:** Fine-needle aspiration cytology is the most cost-effective method for selecting thyroid nodules for surgery. Bethesda's classification standardized the presentation of these cytological results in six categories, associated with a progressive risk of malignancy, allowing data to be com-

pared between different centers, and better patient guidance.

In an attempt to improve quality, it is recommended that each institution evaluates its own results. Our aim was to review and analyze the results of thyroid cytologies performed between February 2013 and January 2019: the distribution by categories according to the Bethesda classification; the respective malignancy risk using the cyto-histological correlation, in operated patients; to evaluate the usefulness of repetition in nodules with “recommendation for repeat biopsy”.

To compare our results with the published data.

**Material and Methods:** Retrospective study of thyroid fine needle aspiration cytologies performed between February 2013 and January 2019, at Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga. Correlation with histological diagnosis in patients submitted to surgery.

**Results:** A total of 2543 thyroid fine needle aspiration were evaluated in 1952 patients (mean age 57 years, 87.1% women); 2173 correspond to the first approach, 325 the repetition, and 37 the second repetition. 365 patients (422 nodules) were operated on, of which 3.8% had malignancy. The percentage by category in the first cytology and the respective risk of malignancy were: 15.5% non-diagnostic with 1.5% malignancy; 73.3% benign with 0% malignancy; 4.7% atypia of undetermined significance with 3.9% malignancy; 3.2% suspected follicular cancer with 11.8% malignancy; 2.0% suspected of malignancy, with 93.0% malignant and 1.3% malignant with 89.3% malignancy.

In the nodules with “recommendation for repeat biopsy” (non-diagnosis and atypia of undetermined significance) the first repetition had an adequate sample in 80.6% and 88.3% respectively, and considering the result of both repetitions, it allowed the diagnosis of benignity in 43.2% and 53.4% of these nodules.

**Conclusion:** Our results of malignancy risk by category, and the repetition of cytology in the nodules with this recommendation are, in general, in accordance with the published data. Regarding the distribution by category, there should be an attempt to decrease non-diagnostic results.

## Introdução

A elevada prevalência da patologia nodular tiroideia (50% a 60%)<sup>1</sup> requer critérios relativamente uniformizados na sua abordagem, a fim de evitar intervenções desnecessárias. Esses critérios vão sendo atualizados em função dos respetivos resultados, e assentam em três pilares: características clínico-ecográficas, resultado citológico, e diagnóstico histológico (*gold-standard*).

As características ecográficas suspeitas de malignidade estão identificadas: presença de microcalcificações, hipocogenicidade em relação à tiroide e aos músculos hioideos, margens irregulares, e diâmetro ântero-posterior maior que o transversal numa imagem axial (“mais alto que largo”). O risco relativo de cada uma das delas tem sido ponderado em diferentes sistemas de estratificação / guidelines, dos quais o mais utilizado atualmente na prática clínica é o TIRADS (*Thyroid Image Reporting And Data System*) com duas versões: a americana (ACR-TIRADS) e a europeia (EU-TIRADS) com pequenas diferenças na orientação dos nódulos em cada categoria.<sup>2,3</sup>

Identificados os nódulos com indicação para punção, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF – também designada punção aspirativa por agulha fina: PAAF) é o método mais custo-efetivo para selecionar os que têm indicação cirúrgica.

A classificação de Bethesda, inicialmente publicada em 2010<sup>4,5</sup> e revista em 2017,<sup>6,7</sup> divide os achados citológicos em seis categorias, associadas a um risco progressivo de malignidade: I – não diagnóstico; II – benigno; III – atipia de significado indeterminado/lesão folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS – acrónimo em inglês, por simplicidade e seguindo a recomendação do sistema Bethesda, designado neste artigo como AUS); IV – neoplasia folicular ou suspeita de neoplasia folicular (designado neste artigo como suspeita de neoplasia folicular); V – suspeito de malignidade e VI – maligno. Melhorou a comunicação entre o patologista e o clínico, e uniformizou o relatório citológico, permitindo a comparação de dados entre diferentes centros. O risco de malignidade por categoria foi recalculado face aos dados pós-2010, permitindo definir linhas de orientação clínica do paciente, com “nódulos com recomendação para repetição da biópsia” (I e III) e “nódulos com recomendação para cirurgia” (IV a VI).

O diagnóstico histológico segue a classificação da OMS, a qual foi atualizada em 2017, salientando-se a inclusão de um gru-

po de tumores borderline,<sup>8</sup> equivalente aos tumores in situ noutras órgãos, como a neoplasia folicular tiroideia não invasora com núcleos *papillary-like* (NIFTP – *noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like features*), antes designada por carcinoma papilar variante folicular encapsulado não invasivo, reforçando o comportamento mais indolente desta neoplasia.

Numa tentativa de melhoria da qualidade, foram revistos os resultados das citologias da tiroide efetuadas no Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga (CHEDV) desde a introdução da classificação de Bethesda em fevereiro de 2013 até janeiro de 2019, a sua correlação com o diagnóstico histológico nos pacientes submetidos a cirurgia, e com o resultado citológico consecutivo nos nódulos com recomendação para repetição da CAAF.

O nosso objetivo foi rever e analisar os resultados das citologias efetuadas entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019 no CHEDV: distribuição por categorias segundo a classificação de Bethesda; calcular o risco de malignidade em cada uma das categorias usando a correlação cito-histológica, nos pacientes operados; avaliar a utilidade da repetição da CAAF nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia”.

Comparar com os dados da literatura.

## Material e Métodos

Estudo retrospectivo de todas as CAAF da tiroide efetuadas no CHEDV entre fevereiro de 2013 e janeiro de 2019.

Correlação com o diagnóstico histológico nos pacientes submetidos a cirurgia no CHEDV.

Aprovado pela Comissão de Ética da Instituição.

Para cada paciente foram recolhidos os seguintes dados: sexo; idade (aquando da punção); maior diâmetro do nódulo puncionado; resultado da(s) citologia(s); seguimento dos nódulos e diagnóstico histológico quando aplicável.

Todas as citologias foram ecoguiadas, realizadas por quatro radiologistas com diferente experiência (1 interno e 3 especialistas); o(s) nódulo(s) a puncionar foram selecionados de acordo com a informação clínica e as características ecográficas de maior suspeição.

Maioritariamente efetuadas duas colheitas com agulha 25 G, após desinfeção cutânea, e seguido de compressão local; as técnicas de aspiração e capilaridade são ajustadas às características

do nódulo aquando da punção (mais ou menos friável), e muitas vezes simultâneas; quando é puncionado mais do que um nódulo, opta-se frequentemente por fazer duas colheitas do nódulo imagiologicamente mais “suspeito”, e uma do outro nódulo.

Do material obtido foram realizados no mínimo quatro esfregaços: dois fixados em álcool a 50° para a técnica de Papanicolau, e dois secos ao ar para a técnica de Giemsa.

A interpretação da citologia foi efetuada pelo mesmo patologista.

O resultado citológico foi apresentado segundo a classificação de Bethesda.

A repetição do procedimento teve, em todos os casos, um intervalo superior a 3 meses.

Para o seguimento dos nódulos, foram consultados o processo clínico do paciente e o PACS (*Picture Archiving and Communicating System*).

Pacientes submetidos a cirurgia noutra instituição, não submetidos a cirurgia por comorbilidades ou recusa, ou falecidos sem confirmação de diagnóstico, não foram incluídos no seguimento.

A análise estatística foi efetuada no programa IBM® SPSS *Statistics* versão 24. Foram apenas comparadas variáveis categóricas entre grupos, utilizando o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher; a significância estatística foi definida para  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Geral

Realizaram-se 2543 CAAF, em 1952 pacientes, com idades entre 13 e 90 anos (media 57 anos), dos quais 1294 (87,1%) do género feminino.

O nódulo menor puncionado media 5 mm e o maior 100 mm; a mediana da dimensão dos nódulos na primeira CAAF foi de 20 mm (AIQ: P25:15 – P75: 28).

Das 2543 citologias, 2173 correspondem à primeira abordagem, 325 a repetição, e 37 a segunda repetição; em oito pacientes, aquando da primeira repetição, foi também efetuada citologia de um outro nódulo, para facilidade de compreensão designado como “novo”.

Na primeira abordagem foram puncionados um único nódulo em 1734 pacientes e mais do que um nódulo em 218 pacientes (em três pacientes foram puncionados três nódulos); 142 do total de nódulos puncionados era menor ou igual a 10 mm (*Tabela 1*).

**Tabela 1.** Resultados da 1ª CAAF nas diferentes categorias Bethesda na totalidade dos casos, quando puncionados nódulos maiores que 10 mm, menores ou iguais a 10 mm, e quando puncionados um ou mais nódulos

Bethesda 1ª CAAF	I	II	III	IV	V	VI	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>todos</b>	336 (15,5)	1593 (73,3)	103 (4,7)	69 (3,2)	44 (2,0)	28 (1,3)	2173
<b>&gt; 10 mm</b>	300 (14,7)	1509 (74,3)	99 (4,8)	66 (3,2)	34 (1,7)	23 (1,1)	2031 (93,5)
<b>≤ 10 mm</b>	36 (25,3)	84 (59,1)	4 (2,8)	3 (2,1)	10 (7,0)	5 (3,5)	142 (6,5)
<b>punção de um só nódulo</b>	271 (15,6)	1269 (73,2)	81 (4,7)	58 (3,3)	33 (1,9)	22 (1,3)	1734 (79,8)
<b>punção de nódulos múltiplos</b>	65 (14,8)	324 (73,8)	22 (5,0)	11 (2,5)	11 (2,5)	6 (1,4)	439 (20,2)

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina.

Os resultados por categorias Bethesda não foram significativamente diferentes quando foi puncionado um ou mais nódulos (teste do qui-quadrado:  $X^2(5)=1,685$ ;  $p=0,891$ ).

Quando comparados os resultados dos nódulos maiores com os menores ou iguais a 10 mm, verificou-se associação entre o tamanho dos nódulos e a distribuição por categorias (teste exato de Fisher:  $X^2=32,153$ ;  $p<0,0001$ ), com uma maior percentagem de não diagnóstico e de malignos nos menores.

### Seguimento dos Nódulos

#### Correlação cito-histológica

Foi efetuada ressecção cirúrgica no nosso hospital em 365 pacientes, correspondendo a 422 nódulos analisados, dos quais 82 com diagnóstico histológico de malignidade (em 74 pacientes); foram incidentalmente encontrados na peça operatória 19 microcarcinomas (menor ou igual a 10 mm), e um carcinoma papilar com 11 mm. Assim, foi detetada malignidade em 3,8% dos nossos pacientes, e microcarcinomas incidentais em 5,2% dos operados.

A correlação entre a histologia e o resultado da primeira citologia (*Tabela 2*), independentemente de ter sido ou não repetida a citologia (*Fig. 1*), permitiu o cálculo do risco de malignidade por categoria.

#### Categoria VI

Dos nódulos classificados como malignos (VI) (28 na 1ª citologia e 3 na 2ª, um deles “novo”), 27 (87,1% (27/31)) foram operados: 1 não maligno (adenoma microfolicular com focos de tipo trabecular hialinizante); 1 carcinoma anaplásico; 1 carcinoma

**Tabela 2.** Correlação cito-histológica por categoria Bethesda, com base nos resultados da 1ª CAAF

Bethesda	1ª CAAF	operados CHEDV		hiperplasia		adenoma		tiroidite*		outro	total benigno		carcinoma papilar				carcinoma folicular				total maligno		NIFTP	micro-carc. incidental							
		(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)		(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)									
		(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)								
I	336	66	19,6	42	63,6	15	22,7	3	4,5	1	61	92,4	4	6,1							5	7,6		3							
II	1593	199	12,5	170	85,4	25	12,6	2	1,0	2	199	100,0												7 + 1*							
III	103	30	29,1	14	46,7	11	36,7	1	3,3		26	86,7	4	13,3							4	13,3		1							
IV	69	60	87,0	7	11,7	42	70,0	1	1,7	1	51	85,0	2	3,3	1	1,7	2	3,3	1	1,7	2	3,3		8							
V	44	41	93,2			1	2,4				1	2,4	33	80,5	5	12,2	1	2,4			39	95,1	1	2,4							
VI	28	26	92,9			1	3,8				1	3,8	18	69,2	3	11,5	2	7,7			1	3,8	1	3,8	25	96,2					
<b>total</b>	2173	422	19,4	233	55,2	95	22,5	7	1,7	4	339	80,3	61	14,5	9	2,1	5	1,2	1	0,2	3	0,7	1	0,2	1	0,2	81	19,2	2	0,5	19 + 1*

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina; NIFTP - neoplasia folicular tiroideia não invasora com núcleos papillary-like. \* só classificados como tiroidite os que histologicamente têm exclusivamente esse diagnóstico.

medular, e os restantes 24 (1 classificado como AUS na 1ª CAAF), todos carcinomas papilares, dos quais 2 variante folicular, 3 microcarcinomas, e 6 multifocais (um paciente com dois nódulos puncionados em simultâneo, ambos classificados como VI).

### Categoria V

Dos nódulos suspeitos de malignidade (V) (43, todos na 1ª citologia), 41 (95,3% (41/43)) foram operados: 1 não maligno (adenoma folicular); 1 NIFTP, e os restantes corresponderam a carcinomas papilares: 1 variante folicular, 5 microcarcinomas e 5 multifocais (dois pacientes com dois nódulos puncionados em simultâneo, ambos classificados como V).

### Categoria IV

Dos nódulos classificados como suspeita de neoplasias foliculares (IV) (69 na 1ª citologia, 10 na 2ª e 3 na 3ª), 72 (87,8% (72/82)) foram operados: 9 malignos: 5 carcinomas papilares, dos quais 2 variante folicular, e 1 microcarcinoma; 4 carcinomas foliculares, dos quais 3 variante oncótica (1 classificado como não diagnóstico na 1ª CAAF); 1 NIFTP, e os restantes 61 corresponderam a patologia benigna, maioritariamente adenomas, também hiperplasia e tiroidite, e 1 nódulo da paratiroide.

### Categoria III

Dos nódulos classificados como AUS (III) (103 na 1ª citologia, 34 na 2ª, e 5 na 3ª), 30 (21,1% (30/142)) foram operados (10 sem repetição da punção): 4 malignos, todos carcinomas papilares, e os restantes 26 benignos.

### Categoria II

Dos nódulos classificados como benignos (II) (1593 na 1ª citologia, 133 na 2ª e 15 na 3ª), 229 (13,2% (229/1741)) foram operados, todos benignos.

Destes nódulos operados, 30 haviam sido classificados na 1ª CAAF como não diagnósticos ou AUS (classificados como benignos na 2ª CAAF), o que justifica a diferença com o valor apresentado na Tabela 1 que se reporta ao resultado da 1ª citologia.

Em 8 coexistiu malignidade na peça operatória: um carcinoma papilar com 11 mm e os restantes microcarcinomas.

### Categoria I

Dos nódulos classificados como não diagnósticos (I) (336 na 1ª citologia, 81 na 2ª e 9 na 3ª) 66 (15,5% (66/426)) foram operados (22 sem repetição da punção): 5 malignos: 4 carcinomas papilares, e 1 carcinoma folicular variante oncótica; os 60 restantes corresponderam a patologia benigna, maioritariamente hiperplasia,

e 1 a quisto simples da paratiroide.

Em resumo, a percentagem por categoria na primeira citologia e o respetivo risco de malignidade foram de: 15,5% não diagnósticos com 1,5% de malignidade; 73,3% benignos com 0% de malignidade; 4,7% AUS com 3,9% de malignidade; 3,2% suspeita de neoplasia folicular com 11,8% de malignidade; 2,0% suspeitos de malignidade, com 93,0% malignos e 1,3% malignos com 89,3% de malignidade.

### Repetição da CAAF

#### Categorias III e I

Foi efetuada 2ª e 3ª CAAF em 15% (325/2173) e 1,7% (37/2173) do total de nódulos inicialmente puncionados.

Como representado na Fig. 1, nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” (439) na primeira abordagem (não diagnóstico em 336 e AUS em 103) foram repetidas citologias em 301 (215 + 86) nódulos (68,4% (301/439)), com resultado similar em 107 (35,5%): não diagnóstico em 77 e AUS em 29.

Foi repetida uma 3ª citologia em 32 (29,9% (32/107)) destes 107 nódulos (27 não diagnóstico e 5 com AUS), com resultado sobreponível em 13 (40,6%): não diagnóstico em 8 e AUS em 5.

A segunda CAAF reclassificou como benignos 133 (39,6% (133/336)) e 50 (48,5% (50/103)) dos nódulos inicialmente classificados como não diagnósticos e AUS, respetivamente, e como “nódulos cirúrgicos” 5 (1,5% (5/336)) e 7 (6,8% (7/103)).

A terceira CAAF reclassificou como benignos 17 (53,1% (17/32)), e 2 (6,3% (2/32)) como “cirúrgicos”.

Considerando os resultados da 1ª e da 2ª CAAF, a repetição da citologia em nódulos com resultado inicial não diagnóstico, teve uma amostra adequada (excluídos os não diagnósticos) em 271 (336-65) de 336 nódulos (80,6%), e em nódulos com resultado inicial AUS, foi adequada em 91 (103-12) de 103 nódulos (88,3%).

Alguns nódulos mantiveram a mesma categoria nas sucessivas punções:

- Dois AUS: um operado, maligno (carcinoma papilar), e outro em vigilância ecográfica por comorbilidades;
- Sete não diagnósticos: 3 operados, todos benignos, e os restantes mantêm-se em vigilância ecográfica.

#### Categoria II

Em 24 nódulos inicialmente classificados como benignos, pelas características clinico-ecográficas, foi repetida citologia ao longo do período estudado:

- Dezassete mantiveram-se como benignos;
- Três não diagnósticos: 1 submetido a 3ª CAAF com resultado benigno, e os restantes sem *follow-up*;

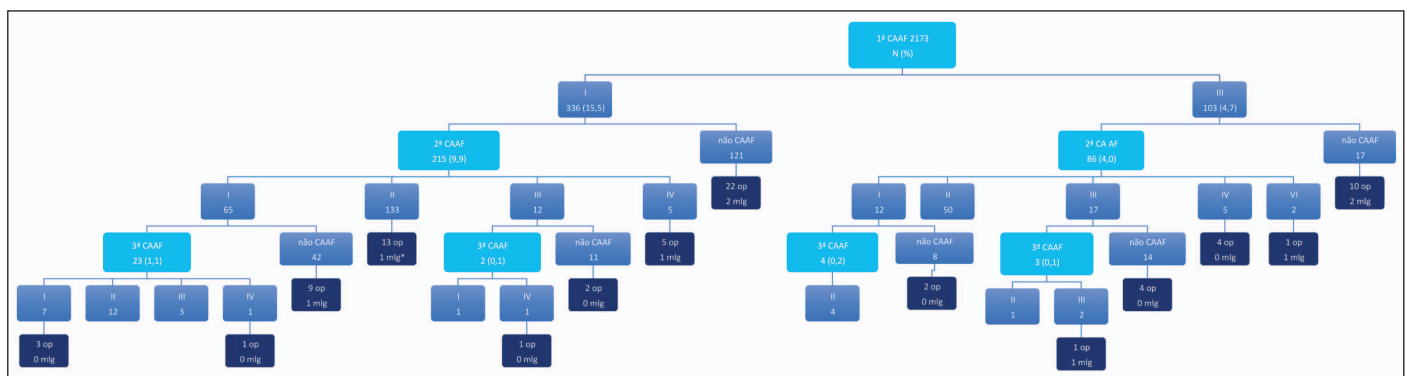


Figura 1. Fluxograma do seguimento dos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” na 1ª CAAF

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina; op - nódulos operados; mlg - malignos. \* paciente a quem foi puncionado um nódulo “novo” aquando da repetição, classificado como maligno (histologicamente: carcinoma papilar).



- Quatro AUS: 2 submetidos a 3ª CAAF:
  - Um não diagnóstico, sem *follow-up*;
  - Um suspeita de neoplasia folicular, operado, benigno (adenoma folicular).

#### Categoria IV, V e VI

Não houve repetição de punção nestas categorias.

#### Evolução ao longo do tempo

Na análise por categorias nos diferentes anos estudados (Fig. 2), além de alguma variabilidade no número total por anos, houve uma progressiva diminuição do número de nódulos benignos punccionados (média 77,9% de 2013 a 2015 vs 68,2% de 2016 ao início de 2019), e em 2017 e 2018, um aumento de não diagnósticos.

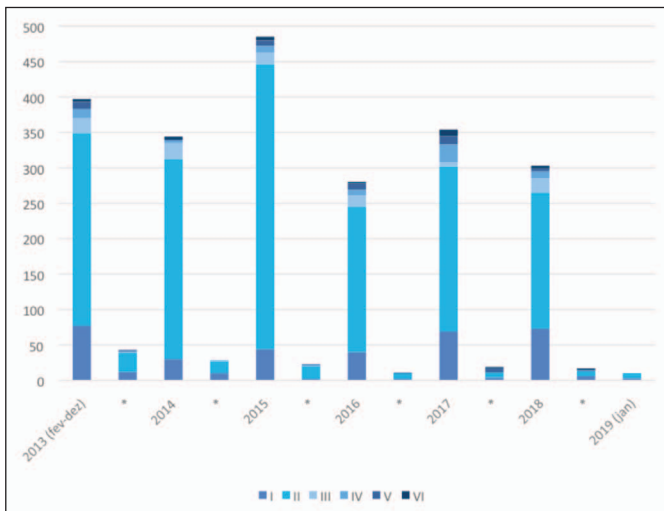


Figura 2. Distribuição dos resultados da 1ª CAAF segundo a classificação de Bethesda nos diferentes anos, na totalidade dos casos e em nódulos menores ou iguais a 10 mm (\*)

CAAF - citologia aspirativa por agulha fina. \* nódulos menores ou iguais a 10 mm.

O número de nódulos punccionados menor ou igual a 10 mm diminuiu gradualmente de 2013 a 2016 (de 10,8 a 3,9 %); em 2017 e 2018 a percentagem foi similar (5,4 e 5,6%).

#### Discussão

Na distribuição pelas várias categorias Bethesda verificamos que na nossa Instituição tivemos uma percentagem superior de não diagnósticos comparativamente com o publicado<sup>9,10</sup> e o recomendado<sup>4,5</sup> que deveria ser até 10% (Tabela 3). Algumas possíveis razões são a inexistência de avaliação citológica na sala de colheita para decidir a adequação da amostra, a tentativa de ser o menos invasivo possível para o paciente (agulha fina com duas colheitas) e 6,5% dos nódulos punccionados eram menores ou iguais a 10 mm, verificando-se uma maior taxa de não diagnóstico nestes casos.<sup>11</sup>

Em 2017 e 2018 notou-se um acréscimo destes resultados, que relacionamos com a indisponibilidade das agulhas habitualmente utilizadas (Terumo<sup>®</sup>, descontinuadas no mercado português desde o final de 2016).

Temos também uma elevada percentagem de resultados benignos, que poderá em parte ser justificada pelo nível de referência, uma vez que o CHEDV é primeira linha na articulação com os cuidados de saúde primários, sendo muitos pacientes enviados

Tabela 3. Distribuição por categorias Bethesda - comparação dos nossos resultados com os valores publicados

Categorias Bethesda (%)	CHEDV	NCI Bethesda (5)	Instituição nacional (12)	Instituição internacional (13)	Meta-análise 2012 (9)
I	15,5	< 10	9,8	13,5	12,9
II	73,3	60-70	73,1	32,3	59,3
III	4,7	< 7	6,1	13,2	9,6
IV	3,2	NA	5	2,8	10,1
V	2,0	NA	3,3	9,5	2,7
VI	1,3	3-7	2,8	28,7	5,4
<b>total nódulos (N)</b>	2173	NA	906	13351	25445

CHEDV - Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga; NCI - National Cancer Institute.

à consulta hospitalar (maioritariamente de Cirurgia e Endocrinologia) para a realização da citologia.

A não adoção sistemática de um esquema de estratificação do risco de malignidade no período estudado (a publicação do TIRADS é posterior ao início do estudo) poderá ser também uma justificação para o maior número de não diagnósticos e de benignos.

Com esta noção da prática diária e com o objetivo de divulgar e implementar um conjunto de *guidelines* para CAAF, compiladas de várias fontes e baseadas nas características clínicas e ecográficas,<sup>14</sup> foi organizada uma reunião multidisciplinar em 2015, que resultou numa diminuição do número de nódulos benignos punccionados nos anos seguintes (média 77,9% de 2013 a 2015 vs 68,2% de 2016 ao início de 2019).

A percentagem de AUS na nossa amostra obedece às recomendações da descrição Bethesda, inferior a 7% das CAAF.<sup>6</sup>

Na avaliação da correlação cito-histológica verificamos que a prevalência de malignidade (3,8%) é ligeiramente inferior aos 5% frequentemente citados para nódulos tireoideus detetados ao longo da vida;<sup>15</sup> o risco de malignidade por categoria (Tabela 4) é similar ao publicado, à exceção dos suspeitos de malignidade que no CHEDV são quase invariavelmente malignos.

Tabela 4. Risco de malignidade por categoria Bethesda - comparação dos nossos resultados com valores publicados

Bethesda / risco malignidade (%)	CHEDV	Instituição nacional (12)	Meta-análise 2012 (9)	Meta-análise 2016 (10)	Bethesda 2009 (4)	Bethesda 2017 (6)
I	1,5 – 8,3	2-15	16,8**	12	1-4	5-10
II	0	1-8	3,7	5	0-3	0-3
III	3,9 – 13,3	13-35	15,9**	17	5-15	6-18 / 10-30*
IV	11,8 – 13,3 / 13,2 – 15,0*	24-33	26,1	25	15-30	10-40 / 25-40*
V	93,0 – 97,6 / 95,3 – 100*	57-77	75,2	72	60-75	45-60 / 50-75*
VI	89,3 – 96,2	84-100	98,6	98	97-99	94-96 / 97-99*

CHEDV - Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga; \* diferença em considerar a neoplasia folicular tireoideia não invasora com núcleos *papillary-like* (NIFTP) entidade benigna ou maligna; \*\* calculado pelo n° de casos operados.

Não foram detetados falsos negativos. Os dois casos falsos positivos, um classificado como maligno e outro como suspeito de malignidade, cujo diagnóstico histológico foi de adenoma folicular em ambos, justificam-se pela presença de focos de tipo trabecular hialinizante no primeiro, e marcada atipia nuclear no segundo, que fazem diagnóstico diferencial com carcinoma papilar.

A CAAF não permite diferenciar benignidade ou malignidade nas lesões foliculares ou com células de Hurthle, uma vez que é a demonstração de invasão capsular e/ou vascular que permite essa distinção.

A atualização da classificação de Bethesda incluiu uma modificação na definição da categoria suspeita de neoplasia folicular, com exclusão das características nucleares do carcinoma papilar da tireoide, para incluir a recente adoção da nova nomenclatura de NIFTP; a excisão cirúrgica é a abordagem recomendada para esta categoria.<sup>6</sup> Nos nossos dois casos de NIFTP, o diagnóstico foi histológico.

A taxa de malignidade nos nódulos não diagnósticos e AUS é difícil de calcular, uma vez que a maioria não são ressecados;<sup>6,9</sup> no nosso estudo, o risco de malignidade foi calculado tendo como denominadores o resultado da primeira citologia (limite inferior) e os casos operados (limite superior), segundo o proposto por Ho *et al*<sup>16</sup> e também utilizado por outros autores,<sup>12,17</sup> embora nem sempre especificada. Num estudo multicêntrico recente<sup>18</sup> o risco de malignidade nestas categorias foi de 19,2% e 31,9%, superior à última versão de Bethesda, justificado pela coorte estudada, composta por pacientes orientados para cirurgia.

Foram diagnosticados 9 microcarcinomas, e detetados incidentalmente nas peças operatórias outros 19, representando 6,6% de microcarcinomas (nos operados), de acordo com a prevalência publicada de 7,1% a 16,3% em séries de pacientes operados,<sup>19,20</sup> e de 5,6% a 35,6% em estudos de autópsia.<sup>21</sup> Com a crescente noção de sobrediagnóstico, decorrente da percepção epidemiológica de que apesar do aumento da incidência do carcinoma da tireoide, não tem havido variação significativa na mortalidade<sup>22,23</sup>, em 2016 a American Thyroid Association (ATA) emitiu novas diretrizes para punção de nódulos até 10 mm, os quais na ausência de extensão extratiroideia, adenopatias cervicais ou metástases à distância, têm geralmente um curso indolente, e essa decisão deve ser tomada em função da idade do paciente.<sup>1,21</sup> Durante o período avaliado verificou-se uma redução para metade do número destes nódulos punccionados, e os com resultado inicial não diagnóstico, foram seguidos por ecografia.

Nos nódulos com “recomendação para repetição da biópsia” esta foi efetuada em 64% e 83% dos nódulos com resultado inicial não diagnóstico e AUS, respetivamente, e teve uma amostra adequada em 80,6% e em 88,3%, o que está de acordo com os resultados publicados.<sup>10,24,25</sup>

A taxa de repetições é variável em diferentes séries, assim como o risco de malignidade por categoria nas repetições.<sup>25-29</sup> Na nossa amostra, considerando globalmente os resultados da 2ª e 3ª CAAF, a repetição permitiu o diagnóstico de benignidade em 43,2% e 53,4% dos nódulos com resultado inicial não diagnóstico e AUS respetivamente, e o de suspeita de tumor folicular / suspeita de malignidade em 2,1% e 6,8% dos nódulos, orientando a terapêutica; cerca de um terço dos nódulos classificados como não diagnóstico e um quinto dos AUS, mantiveram a mesma categoria na repetição.

Nódulos com resultado AUS persistente têm maior risco de malignidade,<sup>24</sup> o que é difícil avaliar na nossa amostra, dado que só tivemos 1 caso.

Apesar da recomendação do intervalo entre citologias superior a três meses ter sido revogada na última revisão da American Thyroid Association,<sup>1</sup> esse critério foi mantido, com o objetivo de

reduzir alterações inflamatórias que poderiam aumentar os falsos positivos.

Ao longo do período analisado houve alguma flutuação nos recursos humanos do serviço, o que condicionou o número de citologias nos diferentes anos.

Este estudo tem algumas limitações: não foi efetuada correlação com o aspeto ecográfico, na tentativa de identificar eventuais causas da maior taxa de não diagnósticos (ex.: conteúdo quístico das lesões), o que poderá ser objeto de estudo posteriormente; não foram avaliadas as sub-categorizações / descrições mais detalhadas nos relatórios da citologia, que muitas vezes orientam a abordagem, como por exemplo quando na categoria AUS são descritas maioritariamente células de Hurthle (ou oncocíticas), a repetição da punção pode não ser informativa, uma vez que podem existir estas células em nódulos hiperplásicos, adenomas e carcinomas foliculares; em nódulos com repetição da citologia, no cálculo do risco de malignidade, foi considerado o resultado da primeira CAAF e não da última; não foi calculada a sensibilidade e a especificidade, nem os valores preditivos negativo e positivo, dado o viés inerente à inexistência de falsos negativos na nossa amostra; não foi explorado o motivo da repetição da citologia em todos os nódulos inicialmente classificados como benignos.

As citologias foram todas avaliadas pelo mesmo citologista, o que apesar de poder introduzir algum viés, elimina, à partida, a variabilidade diagnóstica inter-observador.

## Conclusão

Os nossos resultados de distribuição por categoria apresentam um número de não diagnósticos e de benignos superior ao recomendado.

O risco de malignidade por categoria está, no geral, de acordo com o publicado.

A repetição da citologia nos nódulos com essa recomendação permitiu a reclassificação em benignos ou com indicação cirúrgica em cerca de metade dos casos, o que também está de acordo com o publicado.

Esta correlação cito-histológica poderá ajudar a melhorar procedimentos, reduzindo citologias e repetições desnecessárias, nomeadamente com adequada triagem clínica, adoção mais sistemática da classificação TIRADS, na avaliação ecográfica e respetivas indicações para CAAF, assim como com a avaliação mais detalhada da descrição do resultado da citologia.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

AR, MS: recolha, análise e interpretação dos dados; elaboração do artigo.

AA, FC: revisão crítica do conteúdo nas várias versões e aprovação da versão final.

HS: interpretação dos dados.

## 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

### References / Referências

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
- Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: White Paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol*. 2015;12:1272-9.
- Russ G, Bonnena SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy - risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6:225-37.
- Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:658-65.
- Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer, 2010.
- Cibas ES, Ali ZS. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2017;27:1341-6.
- Cibas ES, Ali ZS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2018.
- Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs (IARC WHO Classification of Tumours). 4th ed. Lyon: WHO; 2017.
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56:333-9.
- Krauss E, Mahon M, Fede J, Zhang I. Application of the Bethesda classification for thyroid fine-needle aspiration: institutional experience and meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:1121-31.
- Pereira, BD, Gerhard, R and Schmitt, F. Putting an eye on cytological specimens: an audit of the clinical impact of thyroid fine-needle aspiration in different health care settings. *Diagn Cytopathol*. 2014;42:1009-12.
- Germano A, Schmitt W, Ribeiro C, Simoes H, Gasparinho G, Ferreira M, et al. Categorização TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) e Bethesda de nódulos da tireóide: experiência institucional. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12:14-21.
- Ke J, Jianyong L, Ying L, Genpeng L, Linlin S, Zhihui, L, et al. The use of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology in a Chinese population: an analysis of 13351 specimens. *Diagn Cytopathol*. 2019;47:876-80.
- Nachiappan AC, Metwalli AZ, Hailey SB, Patel AR, Ostrowski LM, Wynne MD. The thyroid: Review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014;34:276-93.
- Cawood TJ, Mackay GR, Hunt PJ, O'Shea D, Skehan S, Ma Y. TIRADS management guidelines in the investigation of thyroid nodules; illustrating the concerns, costs, and performance. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa031.
- Ho A, Sarti E, Jain K, Wang H, Nixon I, Shaha J, et al. Malignancy rate in thyroid nodules classified as Bethesda category III (AUS/FLUS). *Thyroid*. 2014;24:832-9.
- Moniz C, Saraiva C, Limbert C, Simoes H, Carriço M, Vasconcelos C, et al. Seguimento de lesões foliculares de significado indeterminado na citologia de nódulos da tireoideia. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2016;11:2-5.
- Inabnet WB, Palazzo F, Sosa JA, Kriger J, Aspinall S, Barczynski M, et al. Correlating the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology with histology and extent of surgery: a review of 21746 patients from four endocrine surgery registries across two continents. *World J Surg*. 2020;44:426-35.
- Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, Kapetanakis S, Charitoudis G, Karakostas E, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *2014, Head Neck*. 2014;36:564-70.
- Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. *BMC Cancer*. 2015;15:330-8.
- Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the Thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol*. 2003;11:249-51.
- Haymart MR, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Caoili E, Norton EC. Thyroid ultrasound and the increase in diagnosis of low-risk thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:785-92.
- Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):468-70.
- Fernandes V, Pereira T, Eloy C. Punção aspirativa de nódulos da tireóide: vale a pena repetir? *Acta Med Port*. 2017;30:472-8.
- Saieg MA, Barbosa B, Nishi J, Ferrari A, Costa F. The impact of repeat FNA in non-diagnostic and indeterminate thyroid nodules: a 5-year single-centre experience. *Cytopathology*. 2018;29:196-200.
- Schmitt F, Gerhard R, Ferreira MA. Analysis of nondiagnostic results in a large series of thyroid fine-needle aspiration cytology performed over 9 years in a single center. *Acta Cytol*. 2014;58:229-34.
- Anderson TJ, Atalay MK, Grand DJ, Baird GL, Cronan JJ, Beland MD. Management of nodules with initially nondiagnostic results of thyroid fine-needle aspiration: can we avoid repeat biopsy? *Radiology*. 2014; 272:777-84.
- Ogmen BE, Aydin C, Kilinc I, Altinboga AA, Ersoy R, Cakir B. Can repeat biopsies change the prognosis of AUS/FLUS nodule? *Eur Thyroid J*. 2019;9:92-8.
- Huhtamella R, Kholova I. Thyroid Bethesda category AUS/FLUS in our microscopes: three-year-experience and cyto-histological correlation. *Cancers*. 2019;11:1670-7.
- Rossi E, Faquin W, Baloch Z, Fadda G, Thompson L, Larocca L, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): update and diagnostic considerations - a review. *Endocrine Pathol*. 2019;30:155-62.
- Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simoes M. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): impact on the reclassification of thyroid nodules. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25:R247-58.
- Migdal A, Sternberg S, Oshin A, Aronson M, Hennessey J. Building a quality management system for a thyroid nodule clinic. *Thyroid*. 2016;26:825-30.



Artigo Original

## Real-World Flash Glucose Monitoring Patterns in Portugal: The Association between Self-Monitoring Frequency and Measures of Glycemic Control



David Carvalho<sup>a,\*</sup>, Rui Duarte<sup>b</sup>, Calvin Kao<sup>c</sup>, Laura Brandner<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal; Faculty of Medicine of the Universidade do Porto, Porto, Portugal; Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup>Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

<sup>c</sup>Abbott Diabetes Care, Alameda, CA USA

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-03-08

Accepted/Aceite: 2022-05-18

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Keywords:

Biosensing Techniques;  
Blood Glucose;  
Blood Glucose Self-Monitoring;  
Diabetes Mellitus, Type 1;  
Hypoglycemia;  
Hyperglycemia;  
Insulin Infusion Systems;  
Portugal.

### Palavras-chave:

Automonitorização da Glicemia;  
Diabetes Mellitus Tipo 1;  
Glicemia;  
Hipoglicemia;  
Hiperglicemia;  
Sistemas de Infusão de Insulina;  
Portugal;  
Técnicas Biossensoriais.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Using a multinational database of de-identified FreeStyle Libre sensor readings, we analysed the subgroup of data for Portugal with the aim of understanding the daily scanning behaviour for FreeStyle Libre users in Portugal and the association with performance against internationally agreed measures of glycaemic control.

**Methods:** De-identified data from FreeStyle Libre readers was collected between September 2014 and December 2020. Data for Portugal was extracted and analysed to determine the relationship between glucose scanning frequency and accepted measures of glycaemic control, including: estimated HbA1c, time in range 70-180 mg/dL, time with glucose <70 mg/dL, time with glucose <54 mg/dL, and time with glucose >180 mg/dL.

**Results:** The Portugal dataset included 13 323 readers representing 171 million individual glucose readings. Users were rank-ordered by daily scan rate and separated into 10 equal-sized bins groups, ranging from the lowest (mean scan rate of 3.70 scans/day) to highest (mean scan rate of 35.77 scans/day). Users in Portugal performed an average of 13.2 daily glucose scans (median 10.7, IQR 6.6–16.4). Estimated HbA1c decreased from 8.59% to 7.26% as scan rates increased from lowest to highest ( $p < 0.05$ ). Time in range 70-180 mg/dL improved from 44.51% to 61.31% with increasing scan rates ( $p < 0.05$ ) and time with glucose >180 mg/dL fell from 50.18% to 33.80% ( $p < 0.05$ ). Time with glucose <54 mg/dL fell from a median of 1.28% to 0.52% as mean daily scans increased from 8.14 to 35.77 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study shows that, under real-life conditions, flash glucose monitoring enables users in Portugal to regularly monitor their glucose, and higher frequencies of monitoring are associated with improvements in accepted measures of glucose control, including lower estimated HbA1c and increased time in range, as well as less time in hyperglycaemia and clinically significant hypoglycaemia. These results are aligned with those observed world-wide.

### Padrões de Monitorização Flash da Glicose na Vida Real em Portugal: Associação entre a Frequência de Auto-Monitorização e o Controlo Glicémico

### R E S U M O

**Introdução:** Utilizando uma base de dados multinacional de leituras anonimizadas de sensores FreeStyle Libre, analisámos o subgrupo de dados de Portugal com o objetivo de compreender o comportamento diário de leitura dos utilizadores FreeStyle Libre em Portugal e a sua associação com as medidas de controlo glicémico aceites internacionalmente.

**Métodos:** Foram recolhidos dados anonimizados de leitores FreeStyle Libre entre Setembro de 2014

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [davidecarvalho@gmail.com](mailto:davidecarvalho@gmail.com) (Davide Carvalho)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário de S. João, Alameda Hernani Monteiro, 4200 319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao220015>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

e dezembro de 2020. Os dados relativos a Portugal foram extraídos e analisados para determinar a relação entre a frequência de leitura de glicose e as medidas aceites para avaliação do controlo glicémico, incluindo: HbA1c estimada, tempo no alvo 70-180 mg/dL, tempo com glicose <70 mg/dL, tempo com glicose <54 mg/dL, e tempo com glicose >180 mg/dL.

**Resultados:** O conjunto de dados de Portugal incluiu 13 323 leitores que representam 171 milhões de leituras individuais de glicose. Os utilizadores foram ordenados por frequência diária de leitura e separados em 10 grupos de igual tamanho, que vão desde o mais baixo (frequência média de leitura de 3,70 leituras/dia) até o mais alto (frequência média de leitura de 35,77 leituras/dia). Os utilizadores em Portugal realizaram uma média de 13,2 leituras de glicose por dia (mediana 10,7, IQR 6,6-16,4). A HbA1c estimada diminuiu de 8,59% para 7,26% à medida que a frequência de leitura aumentou da menor à maior ( $p < 0,05$ ). O tempo no alvo 70-180 mg/dL melhorou de 44,51% para 61,31% com o aumento da frequência de leitura ( $p < 0,05$ ) e o tempo com glicose >180 mg/dL diminuiu de 50,18% para 33,80% ( $p < 0,05$ ). O tempo com glicose <54 mg/dL diminuiu de uma mediana de 1,28% para 0,52% à medida que a média de leituras diárias aumentou de 8,14 para 35,77 ( $p < 0,05$ ).

**Conclusão:** O nosso estudo demonstrou que, em condições de vida real, a monitorização flash da glicose permite aos utilizadores em Portugal monitorizarem regularmente a sua glicose, e frequências mais elevadas de monitorização estão associadas a uma melhoria nas medidas aceites para controlo da glicose, incluindo uma menor HbA1c estimada e um maior do tempo no alvo, assim como, menos tempo em hiperglicemia e hipoglicemia.

## Introduction

Patient self-monitoring of blood glucose (SMBG) facilitates diabetes self-management and medication adjustment, especially in insulin-treated patients, and is an integral part of effective therapy in people with diabetes.<sup>1</sup> A higher rate of SMBG testing (>8 times/day) has been shown to be associated with superior glycaemic control<sup>2,3</sup>; however, repeated daily SMBG fingerprick testing has limitations, including poor compliance due to pain and discomfort, and inaccurate readings as a result of improper user technique. All of these can result in ineffective identification of adverse hyperglycaemic or hypoglycaemic episodes.<sup>4,5</sup>

Continuous glucose monitoring (CGM), which measures glucose in the interstitial fluid, has emerged as a more effective method for monitoring glucose levels.<sup>6</sup> However, many of the currently available traditional CGM systems are limited in their use both by their high cost and by the requirement for daily calibration using SMBG fingerprick tests. Flash continuous glucose monitoring (flash), using the FreeStyle Libre™ system (Abbott Diabetes Care, Witney, UK) allows users to view their current glucose readings by simply scanning the FreeStyle Libre sensor using a reader or smartphone app. Unlike traditional systems, the flash glucose monitoring system is factory calibrated and does not require SMBG fingerprick calibration. Flash glucose monitoring is also lower in cost.<sup>7</sup>

As use of traditional and flash CGM becomes an accepted standard of care in diabetes, a number of measures of glycaemic control have been established to assess glycaemic performance using the wealth of data that is made available by these systems. Amongst these, the time spent within defined glucose ranges is considered to be of high value in routine clinical care. To this end, the 2019 International Consensus on Time in Range has estab-

lished a series of target glucose ranges and recommendations for time spent within these ranges that is consistent with good glycaemic control for people with diabetes.<sup>8</sup> For adults with type 1 diabetes or type 2 diabetes, these are: time in range (TIR) with glucose between 70-180 mg/dL; time in hypoglycemia with glucose <70 mg/dL; time in hypoglycemia with glucose <54 mg/dL; time in hyperglycemia with glucose >180 mg/dL; time in hyperglycemia with glucose >250 mg/dL. These are detailed in Table 1. The 2019 International Consensus on Time in Range also recommended a percentage of glucose readings that would constitute good glycaemic performance (Table 1).

A multinational database of de-identified FreeStyle Libre sensor readings has been established that has been valuable in correlating the rate of scanning using the FreeStyle Libre system with glycaemic performance against these international consensus recommendations.<sup>5</sup> This database has allowed an assessment of the impact of real-world flash glucose monitoring patterns across Europe as revealed by an analysis of over 60 million FreeStyle Libre sensor readings. This showed that higher rates of scanning of FreeStyle Libre sensors were linked to improved glycaemic performance for time spent within the target glucose range 70-180 mg/dL, as well as showing improvements for time in hypoglycemia <70 mg/dL or with glucose of <54 mg/dL, as well as for time in hyperglycaemia above 180 mg/dL. In this present study, we provide an analysis of the subgroup of data for Portugal, taken from the same multinational database, with the aim of understanding the daily scanning behaviour for FreeStyle Libre users in Portugal and its association with time in range 70-180 mg/dL, time with glucose <70 mg/dL or <54 mg/dL, and time above 180 mg/dL. This association is also examined within the wider European landscape through comparison with the real-world patterns previously published.<sup>5</sup>

Table 1. Consensus recommendations for TIR, TBR and TAR for adults, children and young people with T1D or T2D, and people at high risk of hypoglycaemia.<sup>8</sup>

Diabetes group	Time in Range (TIR)		Time Below Range (TBR)		Time Above Range (TAR)	
	Target range	% of readings: time per day	Below target level	% of readings: time per day	Above target level	% of readings: time per day
Type 1 / Type 2	70-180 mg/dL	>70%: >16 h, 48 min	70 mg/dL	<4%: < 1 h	>180 mg/dL	<25%: <6 hrs
			54 mg/dL	<1%: < 15 min	>250 mg/dL	<5%: <1 hr, 12 mins
Older/high-risk Type 1 or Type 2*	70-180 mg/dL	>50%: >12 h	70 mg/dL	<1%: < 15 min	>250 mg/dL	<10%: <2 hrs, 24 mins

\* People with T1D or T2D at high-risk of hypoglycaemia because of age, duration of diabetes, duration of insulin therapy or impaired awareness of hypoglycaemia (IAH); T1D, Type 1 diabetes; T2D, Type 2 diabetes.

## Material and Methods

### 1. Sensors and readers

The FreeStyle Libre system measures interstitial fluid glucose levels using a glucose sensor that is monitored with a dedicated reader or a smartphone app. By scanning the sensor, the reader or app wirelessly collects the current glucose reading and up to eight hours of the most-recent glucose readings. The system calculates a new glucose reading every one minute. This study uses only data from dedicated readers since the FreeStyle LibreLink app was not available in Portugal at the time of data collection.

When connected to a user-interface with an active internet connection, the data from the reader's 90-day memory is de-identified and uploaded to a database that is queried for analysis. All of the de-identified data is covered by an agreement that users are able to review at the point of downloading the FreeStyle Libre reporting software for their own use. The current study presents the outcomes from de-identified data collected between September 2014 and December 2020 and focuses on results from Portugal as well as those from the overall global dataset.

### 2. Scanning details

Scanning frequency for each reader was calculated by dividing its total number of scans by its total duration of sensor use according to recorded start and end times.

### 3. Glycaemic measures analysed

The analysis required each sensor to have at least 120 hours of automatically stored readings (480 readings) to ensure reliable interpretation of glycaemic measures. For each reader, data from all associated sensors were combined to calculate the reader's overall glucose metrics.

Glucose measures assessed included: percent time in range 70-180 mg/dL; percent time below range in hypoglycaemia <70 mg/dL, percent time below range in clinically significant hypoglycaemia <54 mg/dL; percent time above range in hyperglycaemia >180 mg/dL. Readers were rank ordered by mean scan frequency and grouped into 10 deciles based on this ranking. The cumulative frequency of daily scans was determined from these deciles, and the above glucose control measures were also analysed in relation to these 10 scan frequency groupings (Table 2).

### 4 Assessment of Portugal data compared to all countries

Each FreeStyle Libre reader's country of origin is determined by the internet protocol address of the reader's first data upload via desktop software. Multinational data and data specific to Portugal were extracted and analysed according to the method previously described.

### 5. Statistical analyses

Descriptive statistics were calculated for the glycaemic metrics defined above using the Python programming language and the

Table 2. Glycaemic control measures by daily scan groupings.

Readers (n)	Cumulative frequency*	Mean Daily Scans	Estimated HbA1c (%)	% Time in Range 70-180 mg/dL	% Time <54 mg/dL	% Time <70 mg/dL	% Time >180 mg/dL
<b>All readers</b>							
102103	10%	3.57	7.95 (6.76-8.88)	53.31 (36.1-71.2)	0.50 (0.04-2.01)	2.42 (0.58-6.18)	42.26 (23.8-59.4)
102103	20%	5.12	7.85 (6.78-8.72)	53.59 (37.9-69.7)	0.76 (0.13-2.54)	3.17 (0.97-7.15)	41.39 (24.8-57.2)
102103	30%	6.51	7.75 (6.76-8.58)	54.46 (39.6-69.2)	0.87 (0.17-2.66)	3.53 (1.18-7.48)	40.28 (24.7-55.4)
102103	40%	7.98	7.65 (6.72-8.44)	55.45 (41.4-69.3)	0.95 (0.21-2.71)	3.80 (1.35-7.68)	39.09 (24.2-53.5)
102103	50%	9.61	7.56 (6.66-8.31)	56.61 (43.2-69.7)	0.99 (0.23-2.69)	3.93 (1.48-7.78)	37.85 (23.4-51.7)
102103	60%	11.41	7.46 (6.61-8.18)	57.77 (45.0-70.1)	0.99 (0.25-2.63)	4.01 (1.58-7.75)	36.63 (22.6-50.0)
102103	70%	13.51	7.36 (6.54-8.06)	59.22 (46.9-71.4)	0.95 (0.26-2.51)	3.98 (1.63-7.67)	35.19 (21.2-48.3)
102103	80%	16.30	7.24 (6.42-7.93)	61.11 (48.8-73.6)	0.89 (0.23-2.41)	3.91 (1.57-7.69)	33.29 (18.8-46.3)
102103	90%	20.88	7.10 (6.26-7.79)	63.55 (51.4-76.7)	0.77 (0.19-2.41)	3.68 (1.43-7.54)	30.91 (15.6-44.0)
102105	100%	37.12	6.85 (5.95-7.55)	67.89 (55.8-82.8)	0.54 (0.09-1.78)	3.25 (1.11-7.23)	26.67 (9.5-39.6)
<b>Portugal</b>							
1332	10%	3.70	8.59 (7.29-9.76)	44.51 (27.8-59.4)	0.90 (0.13-3.07)	3.24 (1.01-7.69)	50.18 (34.3-67.8)
1332	20%	5.29	8.35 (7.28-9.26)	46.01 (32.5-57.3)	1.09 (0.28-3.05)	3.91 (1.40-7.41)	48.56 (35.7-63.1)
1332	30%	6.65	8.10 (7.11-8.93)	48.41 (35.6-60.5)	1.26 (0.34-3.40)	4.42 (1.74-8.40)	45.78 (33.2-59.2)
1332	40%	8.14	8.01 (7.01-8.85)	49.41 (36.6-60.5)	1.28 (0.37-3.01)	4.37 (1.86-7.91)	44.75 (31.4-59.0)
1332	50%	9.82	7.89 (6.99-8.69)	51.57 (38.6-62.0)	1.11 (0.36-2.49)	4.06 (1.80-7.06)	43.21 (30.2-57.0)
1332	60%	11.65	7.76 (6.91-8.55)	52.54 (40.4-63.2)	1.06 (0.34-2.70)	4.10 (1.85-7.45)	42.02 (29.3-55.6)
1332	70%	13.71	7.62 (6.77-8.36)	54.70 (43.0-65.6)	1.08 (0.33-2.46)	4.05 (1.86-7.38)	39.72 (26.6-52.6)
1332	80%	16.48	7.59 (6.72-8.36)	55.32 (42.8-67.2)	0.97 (0.30-2.55)	3.90 (1.66-7.40)	39.32 (24.8-53.4)
1332	90%	20.90	7.43 (6.61-8.10)	57.58 (46.5-68.5)	0.83 (0.23-2.54)	3.73 (1.61-7.69)	36.89 (23.0-49.6)
1335	100%	35.77	7.26 (6.36-7.98)	61.31 (49.2-75.0)	0.52 (0.13-1.60)	2.94 (1.21-6.34)	33.80 (17.9-47.4)

\* Data from all sensors belonging to the same reader were combined to determine measurements for that reader. Readers were rank-ordered by mean scan frequency and divided into 10 equal-sized groups based on ranking. Data shown are means (interquartile range), except time <54 mg/dL and time <70 mg/dL which are medians (interquartile range).

KNIME analytics platform. Comparison of group means were conducted via independent samples t-tests, and comparison of group medians were performed by calculating their 95% bootstrapped confidence intervals of the median. The span of glycaemic measures were reported from the lowest to highest scan rate groups.

**Results**

**1. Reader data and frequency of glucose scanning**

The analysis set for all countries included 1 021 032 readers, with 11 850 548 sensors spanning 3.5 billion monitoring hours and 1.9 billion glucose scans, which yielded 13.8 billion automatically stored individual glucose readings. For the dataset specific to Portugal, there were 13 323 readers, with 171 013 sensors, 28.3 million glucose scans, and 201.4 million individual glucose readings. Users of the readers across all countries and in Portugal performed an average of 13.2 daily glucose scans (median 10.5 in ‘all countries’ and 10.7 in Portugal) (Fig. 1). Across the data for all countries, the mean scan rate in the lowest decile of scan frequency was 3.57 scans/day, rising to a mean of 37.12 scans/day in the highest scan frequency decile (Table 2, Fig. 1). For Portugal, the mean daily scans in the lowest decile of scan frequency was 3.70 scans/day, rising to a mean of 35.77 scans/day in its highest decile of scan frequency (Table 2, Fig. 1).

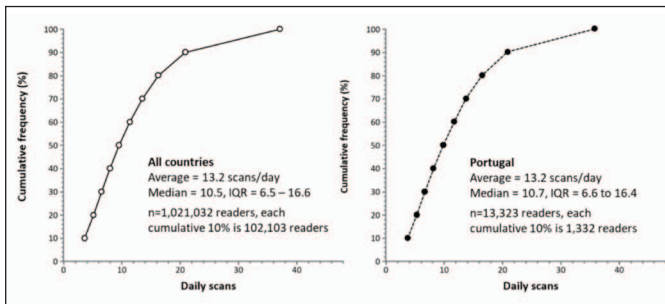


Figure 1. Cumulative distribution of glucose sensor scanning frequencies for all countries and for Portugal.

IQR, Interquartile range

**2. Relationship between frequency of glucose scanning and estimated HbA1c**

Estimated HbA1c decreased with increasing number of scans, both for the global dataset and for Portugal (Table 2, Fig. 2). For the global dataset, patients with the lowest scan rates (mean 3.57 scans/day) had an estimated HbA1c of 7.95%, which fell to 6.85% ( $p <$

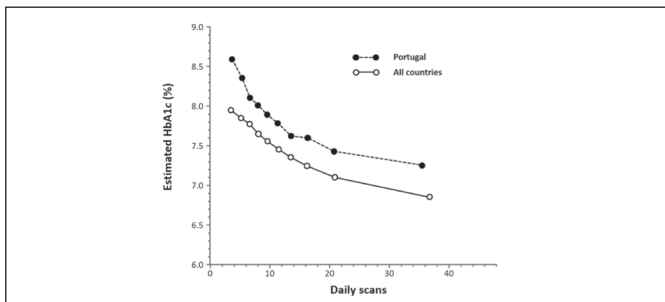


Figure 2. Estimated HbA1c by sensor scanning frequency.

Data are mean eA1c observed for each of the 10 ranked scan-frequency groups of readers, from lowest to highest mean scans/day. Each point on the graph represents 10% of all readers.

All-countries refers to the full analysis set for all countries in the multinational dataset.

0.05) in those with the highest scan rates (mean 37.12 scans/day). A similar pattern was observed for Portugal: estimated HbA1c was 8.59% for the scan frequency group with mean daily scans 3.70 scans/day, falling to 7.26% ( $p < 0.05$ ) in the group with mean daily scans 35.77 scans/day (Fig. 2). For both users world-wide and users in Portugal, the differences in estimated HbA1c between the highest and lowest scan frequency deciles were comparable, showing a 13.9% relative reduction for all readers in the global dataset and a 15.5% relative reduction for the Portuguese readers.

**3. Time in range 70-180 mg/dL**

For the global dataset, the percent time in range with glucose readings between 70-180 mg/dL was 53.31% in the lowest scan frequency group (3.57 scans/day), rising to 67.89% ( $p < 0.05$ ) in the highest scan frequency group (37.12 scans/day; Fig 3). For Portugal, percent time in range in the lowest scan frequency decile was 44.51%, rising to 61.31% ( $p < 0.05$ ) in the highest scan frequency decile (Fig. 3).

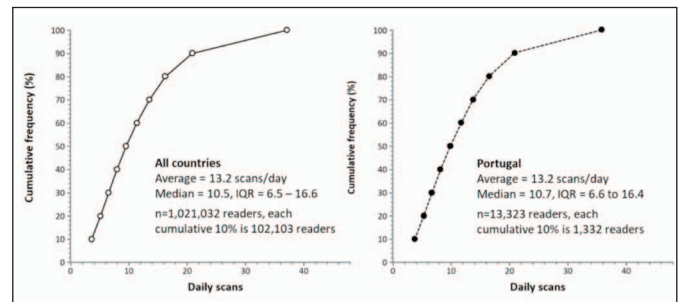


Figure 3. Percent time in range 70-180 mg/dL and above range with glucose >180 mg/dL by sensor scanning frequency.

Data are mean % time in range 70-180 mg/dL and > 180 mg/dL observed for each of the 10 ranked scan-frequency groups of readers, from lowest to highest mean scans/day. Each point on the graph represents 10% of all readers.

All-countries refers to the full analysis set for all countries in the multinational dataset.

**4. Time below range in hypoglycaemia <54 mg/dL or hypoglycaemia <70 mg/dL**

The most notable change with increasing scanning rates was seen for readings in the range of hypoglycaemia, both for percentage time <54 mg/dL and <70 mg/dL (Fig. 4). The data from Portugal show an initial rise in time with glucose <54 mg/dL, from

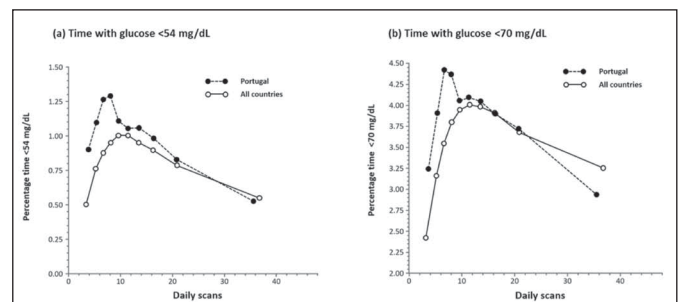


Figure 4. Percent time below range with glucose <54 mg/dL or <70 mg/dL by sensor scanning frequency.

Data are median (a) % time <54 mg/dL or (b) % time <70 mg/dL, observed for each of the 10 ranked scan-frequency groups of readers, from lowest to highest mean scans/day. Each point on the graph represents 10% of all readers.

All-countries refers to the full analysis set for all countries in the multinational dataset.

a median of 0.90% (95% CI of the median: 0.79% – 1.01%) to 1.28% (95% CI of the median: 1.14 – 1.39%) ( $p < 0.05$ ) as the scan rate increased from 3.70-8.14 scans/day, but thereafter falling at higher scan rates to a median of 0.52% (95% CI of the median: 0.46% – 0.58%) ( $p < 0.05$ ) at 35.77 scans/day (Fig. 4a). The combined data from the global readers also showed an initial rise in median time  $<54$  mg/dL as scan rates increased, from 0.50% (95% CI of the median: 0.49 – 0.51%) at 3.57 scans/day to 0.99% (95% CI of the median: 0.98% – 1.00%) ( $p < 0.05$ ) at 11.41 scans/day before declining to a median of 0.54% (95% CI of the median: 0.53% – 0.55%) ( $p < 0.05$ ) at 37.12 scans/day (Fig. 4). The same pattern is revealed in the association between scan rates and median time with glucose  $<70$  mg/dL (Fig. 4b). For Portugal, there is an initial rise from a median of 3.24% (95% CI of the median: 2.94 – 3.56%) to 4.42% (95% CI of the median: 4.21 – 4.70%) ( $p < 0.05$ ) as scan rates increase from 3.70- 6.65 scans/day, thereafter falling to a median of 2.94% (95% CI of the median: 2.77% – 3.14%) ( $p < 0.05$ ) at 35.77 scans/day. For the global dataset, median percentage time  $<70$  mg/dL increases from 2.42% (95% CI of the median: 2.39% – 2.45%) to 4.01% (95% CI of the median: 3.98% – 4.05%) ( $p < 0.05$ ) as scan rates rise from 3.57-11.41 scans/day, and thereafter decreasing only to a median percentage time  $<70$  mg/dL of 3.25% (95% CI of the median: 3.22% – 3.28%) ( $p < 0.05$ ) at 37.12 scans/day, which is above the median 2.42% at the lowest scan rates.

Although time in hypoglycaemia increases with scan rates initially both for Portugal and for the global dataset, it is notable that for the Portuguese users, percentage time  $<54$  mg/dL is significantly lower at the highest scan rates than it is at the lowest scan rates ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

### 5. Time above range with glucose $>180$ mg/dL

Time in hyperglycemia with glucose  $>180$  mg/dL decreased as scanning rates increased, both for the global dataset and also for the Portuguese set of readers (Fig. 5). The percent time  $>180$  mg/dL recorded in the global reader dataset decreased from 42.26% to 26.67% as scanning rates rose from 3.57 scans/day to 37.12 scans/day ( $p < 0.05$ ). The Portugal dataset showed a reduction in time  $>180$  mg/dL from 50.18% (3.70 scans/day) to 33.80% (35.77 scans/day) ( $p < 0.05$ ). The Portuguese data and the global data showed a similar decrease in the time spent in hyperglycaemia with increased frequency of glucose testing (32.6% and 36.9% reductions, respectively).

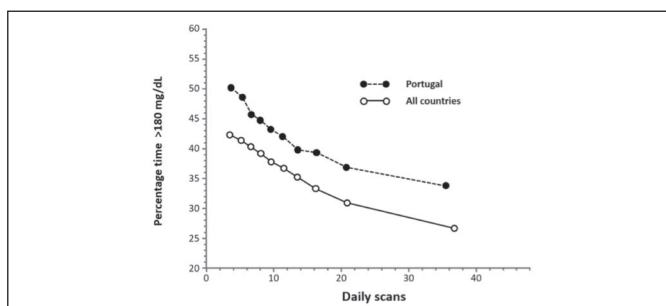


Figure 5. Percent time above range with glucose  $>180$  mg/dL by scanning frequency.

Data are mean % time  $>180$  mg/dL observed for each of the 10 ranked scan-frequency groups of readers, from lowest to highest mean scans/day. Each point on the graph represents 10% of all readers. All-countries refers to the full analysis set for all countries in the multinational dataset.

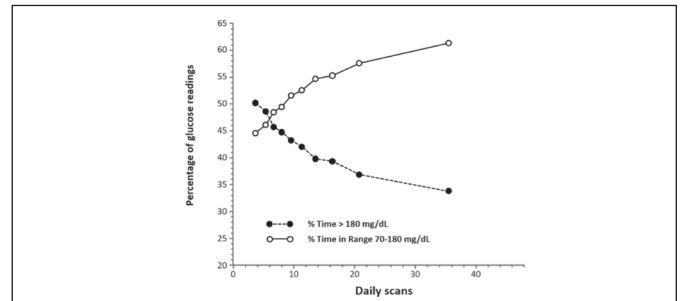


Figure 6. Percent time in range 70-180 mg/dL compared to percent time  $>180$  mg/dL for Portugal.

Data are mean % time in range 70-180 mg/dL and % time  $>180$  mg/dL for the Portugal dataset, observed for each of the 10 ranked scan-frequency groups of readers, from lowest to highest mean scans/day. Each point on the graph represents 10% of all readers..

### Discussion

This study is one of a series that describes the relationship between daily scanning rates of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system and glycaemic markers using a real-world observational study design.<sup>3,9</sup> The current study is unique since it focuses on results from Portugal and provides an analysis of data collected from September 2014 to December 2020, in comparison to the global landscape of FreeStyle Libre use. Overall, our observations on glucose readings from the FreeStyle Libre system specific to its use in Portugal support previous findings that higher sensor scanning frequencies are associated with improved measures of glycaemic control, including lower estimated HbA1c, increased time in range 70-180 mg/dL, lower time in hyperglycaemia  $>180$  mg/dL, and reduced time with hypoglycaemia, both below 54 mg/dL and below 70 mg/dL. A recent study in Portugal has also reported on 140 people with T1DM on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps who used the FreeStyle Libre system.<sup>10</sup> Users performed a mean of 8.6 scans per day, and higher rates of scanning were associated with increased TIR, as well as reduced GMI and glycemic variability. These findings are aligned with our own observations, although the mean scan rates in our study were higher than those reported in the study on flash glucose monitoring and CSI. However, our user population was considerably larger and was not differentiated by treatment regimens.

The International Consensus on Time in Range<sup>8</sup> has recommended that people with type 1 diabetes or type 2 diabetes should aim to spend greater than 70% of time in range with glucose 70-180 mg/dL. Our analysis shows that, in both the global and the Portugal datasets, users of the FreeStyle Libre system had higher time in range associated with increased scanning, clearly showing that increased engagement, measured via scan frequency, is associated with improved glucose control. While most of the users' behaviors that might drive glucose control are unobserved, it is plausible that increased glucose monitoring enables more frequent or more precise interventions surrounding high and low glucose events.

Improvements in time in range with increased scanning rates were accompanied by reductions in the time spent in hyperglycaemia with glucose readings  $>180$  mg/dL (Fig. 6). Each consecutive 10% of reader scanning group was associated with a trend towards increased time in range 70-180 mg/dL and a decrease in time above range  $>180$  mg/dL.

In contrast with the scan frequency associations observed for time in range and time in hyperglycaemia, median percent time  $<54$  mg/dL in Portugal rises from mean daily scans 3.70 to 8.14, and median percent time  $<70$  mg/dL in Portugal rises from mean



daily scans 3.70 to 6.65. For these groups, time in hyperglycaemia is quite high, indicating a hyperglycaemia problem. One might speculate that these users were not at a level of engagement that can sufficiently minimize both hyperglycaemia and hypoglycaemia, and were most concerned with controlling hyperglycaemia. For example, they may be inappropriately bolusing after meals to correct peak hyperglycaemia without considering active insulin. Between mean daily scans 8.14 and 35.77, the decrease in median percent time <54 mg/dL is consistent with the increase in time in range and the decrease in time in hyperglycaemia as scan frequency increases, suggesting that higher levels of engagement can increasingly control both time in hyperglycaemia and time in hypoglycaemia effectively. Median percent time <70 mg/dL in Portugal between 6.65 and 35.77 mean daily scans is similarly consistent. Fig. 4 shows that this same result exists for the global data. Our results provide evidence of the utility of the FreeStyle Libre system in reducing clinically relevant hypoglycemia, clearly showing that increased engagement, as measured by increased scanning, is associated with improved glucose control. The data presented in this study do not allow us to draw conclusions regarding symptomatic hypoglycemic events or hypoglycemia awareness. However, Deshmukh *et al* have observed a significant improvement in hypoglycemia awareness<sup>11</sup>, as measured by reduced mean Gold scores, amongst 2801 people with diabetes 6 months after starting to use the FreeStyle Libre system.

While similar results were observed between the global and Portuguese data, the study population in Portugal may have specific characteristics that reflect the local market and reimbursement policy. Reimbursement and clinical guidelines for flash CGM were initially provided only to people with type 1 diabetes on insulin therapy with either MDI or CSII. Also, from a clinical point of view, patients with previous very poor glucose control also had a very poor compliance with SMBG use, despite all previous patient education. Therefore, these non-compliant patients were strong candidates to initiate the flash CGM system that has provided an opportunity to improve their glucose monitoring and control.

As with other real-world studies that use aggregated and de-identified data from FreeStyle Libre systems, our analysis has strengths and limitations. Strengths include the real-life setting, the large sample size and the unrestricted inclusion criteria. Limitations include the de-identified data structure which lacks characteristics such as gender, age, type of diabetes, duration of disease, clinical parameters (including laboratory-tested HbA1c values) or socioeconomic status indicators. Equally, regional differences in implementing flash glucose monitoring cannot be factored into our analysis, including reimbursement and access, additional diabetes education and lifestyle management advice that may accompany the initiation process in different national health systems.

## Conclusion

This is the first and largest real-world study that investigates the utility of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system in a broad population of people with diabetes in Portugal, under different treatment regimens. The data clearly show that, under real-life conditions, flash glucose monitoring enables users in Portugal to regularly check their glucose levels. Importantly, higher rates of monitoring are associated with increased time in range and reduced time in hyperglycaemia and hypoglycaemia. These findings for Portugal are aligned with the outcomes for the wider global community of people with diabetes who use the FreeStyle

Libre system to monitor their immediate and longer-term needs for glucose control.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

DC: First author and assumes full responsibility for the work as a whole.

All authors were involved in the design of the investigation, analysis and interpretation of the data; worked on the review and preparation of the final manuscript.

## 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

## References / Referências

- American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019; 42: S61–S70.
- Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Golland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013; 36:2009–14. doi: 10.2337/dc12-1770.
- Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114:384–8. doi: 10.1055/s-2006-924152.
- Ward JE, Stetson BA and Mokshagundam SP. Patient perspectives on self-monitoring of blood glucose: perceived recommendations, behaviors and barriers in a clinic sample of adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2015; 14: 43–9.

5. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 137:37–46. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.015.
6. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019; 42:S71–S80.
7. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17:787-94. doi:10.1089/dia.2014.0378
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019; 42:1593-603. doi:10.2337/dci19-0028.
9. Jangam S, Dunn T, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Flash glucose monitoring improves glycemia in higher risk patients: a longitudinal, observational study under real-life settings. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019;7:e000611. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000611
10. Pinheiro SL, Bastos M, Barros L, Melo M, Paiva I. Flash glucose monitoring and glycemic control in type 1 diabetes with subcutaneous insulin infusion. *Acta Diabetol.* 2022;59:509–15. doi: 10.1007/s00592-021-01827-2.
11. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, Barnes D, Narendran P, Saunders S, et al. Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care.* 2020;43:2153–60. doi: 10.2337/dc20-0738.



Artigo Original

## Outcomes of Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes and COVID-19: The Impact of Glycaemic Control



Bárbara Filipa Araújo<sup>a,#</sup>; Cátia Andreia Araújo<sup>a,#,\*</sup>; Miguel Melo<sup>a,b</sup>; Carla Baptista<sup>a</sup>; Sandra Paiva<sup>a</sup>; Isabel Paiva<sup>a</sup>

<sup>#</sup> Both authors equally contributed to the work

<sup>a</sup> Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Coimbra Hospital and University Centre, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-04-24

Accepted/Aceite: 2022-06-30

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

COVID-19;

Diabetes Mellitus, Type 2;

Glycemic Control.

#### Palavras-chave:

Controlo Glicémico;

COVID-19;

Diabetes Mellitus Tipo 2.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Diabetes mellitus is associated with poorer outcomes in patients with coronavirus disease (COVID-19). The mechanisms for this association are not fully elucidated. We aimed to evaluate the clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with type 2 diabetes (T2DM) and COVID-19, as well as the impact of blood glucose control on mortality.

**Material and Methods:** In this retrospective study, we included 97 patients (38 with T2DM, 59 without diabetes). We compared demographic characteristics, comorbidities, admission findings and outcomes between patients with and without diabetes. To assess glycaemic control, individual derived time in range (70-180 mg/dL) was derived as the proportion of values within range. Derived time above range was calculated as the proportion of values above range.

**Results:** The fatality rate of patients with diabetes was 36.8%. Among these patients, nonsurvivors presented with higher Pneumonia Severity Index score ( $159 \pm 36$  vs  $109 \pm 30$ ,  $p=0.001$ ), a higher N-terminal brain natriuretic peptide ( $5521 [4256-15280]$  vs  $1541 [288-2349]$  pg/mL,  $p=0.047$ ), a lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio ( $214 [181-259]$  vs  $300 [248-347]$ ,  $p=0.033$ ) and were more likely to have bilateral lung involvement at admission ( $78.6\%$  vs  $29.2\%$ ,  $p=0.013$ ). Rates of acute kidney injury ( $85.7\%$  vs  $33.3\%$ ,  $p=0.003$ ), acute heart failure ( $57.1\%$  vs  $25.0\%$ ,  $p=0.048$ ) and secondary bacterial infection ( $64.3$  vs  $26.1\%$ ,  $p=0.022$ ) were higher in deceased patients. Nonsurvivors had a lower derived time in range ( $38\%$  vs  $73\%$ ,  $p=0.020$ ) and a higher derived time above range ( $62\%$  vs  $27\%$ ,  $p=0.020$ ).

**Conclusion:** A poorer glucose control assessed by lower derived time in range during hospitalization was associated with in-hospital death.

### Resultados Clínicos de Doentes Hospitalizados com Diabetes Tipo 2 e COVID-19: O Impacto do Controlo Glicémico

#### R E S U M O

**Introdução:** A diabetes mellitus é um dos fatores associados a pior prognóstico na doença por coronavírus-19 (COVID-19). Os mecanismos desta associação não estão ainda totalmente esclarecidos. O objetivo deste trabalho foi avaliar as características clínicas de doentes hospitalizados com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e COVID-19, assim como o impacto do controlo glicémico na mortalidade.

**Material e Métodos:** Neste estudo retrospectivo foram incluídos 97 doentes (38 com DMT2, 59 sem diabetes). Foram comparadas características demográficas, comorbilidades, dados clínicos à admissão hospitalar, complicações e mortalidade entre doentes com e sem diabetes. Para avaliar o controlo glicémico, o tempo no alvo foi derivado como a proporção de valores de glicose capilar dentro do alvo terapêutico (70-180 mg/dL). O tempo acima do alvo foi calculado como a proporção de valores acima do alvo.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [caticac.araujo24@gmail.com](mailto:caticac.araujo24@gmail.com) (Cátia Andreia Coelho Araújo)

Department of Endocrinology, Coimbra Hospital and University Centre  
Praceta Professor Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210018>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Resultados:** A taxa de mortalidade de doentes com diabetes foi de 36,8%. Entre estes, os falecidos apresentaram-se com maior índice de gravidade de pneumonia ( $159 \pm 36$  vs  $109 \pm 30$ ,  $p=0,001$ ), valor de NT-proBNP (fração N-terminal do péptido natriurético tipo B) superior ( $5521$  [4256-15280] vs  $1541$  [288-2349] pg/mL,  $p=0,047$ ), rácio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior ( $214$  [181-259] vs  $300$  [248-347],  $p=0,033$ ) e maior envolvimento pulmonar bilateral à admissão ( $78,6\%$  vs  $29,2\%$ ,  $p=0,013$ ). Durante o internamento, desenvolveram com maior frequência lesão renal aguda ( $85,7\%$  vs  $33,3\%$ ,  $p=0,003$ ), insuficiência cardíaca aguda ( $57,1\%$  vs  $25,0\%$ ,  $p=0,048$ ) e sobreinfecção bacteriana ( $64,3$  vs  $26,1\%$ ,  $p=0,022$ ). Os doentes falecidos apresentaram também menor tempo no alvo ( $38\%$  vs  $73\%$ ,  $p=0,020$ ) e maior tempo acima do alvo ( $62\%$  vs  $27\%$ ,  $p=0,020$ ).

**Conclusão:** Um mau controlo glicémico avaliado através de um menor tempo no alvo durante o período de internamento pode estar associado a maior mortalidade intra-hospitalar

## Introduction

Coronavirus 2019 disease (COVID-19) has recently emerged as a rapidly spreading disease, affecting more than 100 countries worldwide, reaching pandemic proportions. Since 31 December 2019, more than 519 million cases of COVID-19 have been reported, including more than 6,2 million deaths.<sup>1</sup> The severity of the disease ranges from an asymptomatic condition or mild illness to severe pneumonia culminating in respiratory failure and death. Severe cases occur mostly in susceptible patients with comorbidities.<sup>2</sup>

Type 2 diabetes (T2DM) is one of the most prevalent comorbidities described in COVID-19 patients, leading to more severe disease and higher mortality in studies published to date.<sup>2-5</sup> Diabetic patients are known to have an increased risk of developing and dying from infectious diseases.<sup>6,7</sup> In previous coronaviral epidemics, diabetes and hyperglycaemia were independent predictors for death and morbidity in infected patients.<sup>8,9</sup>

Despite the increasing evidence that diabetes is associated with poor COVID-19 outcomes, the pathophysiological mechanisms behind this association are not fully explained. There is also a lack of studies directed at in-hospital glycaemic control among patients with diabetes and COVID-19. The limited previous evidence showed that poorly-controlled hyperglycaemia increased the severity and mortality in patients with COVID-19.<sup>4,10-12</sup>

In this study, we aimed to describe the demographic, clinical and outcome characteristics of hospitalized patients with COVID-19 and T2DM, compared with a population of non-diabetic patients. We also evaluated risk factors for a worse outcome among diabetic patients, and analysed the impact of glucose lowering drugs and in-hospital glucose control on prognosis.

## Material and Methods

### Study Design

This was a retrospective cohort study conducted in Portugal. Consecutive inpatients with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection admitted to the hospital between 25 March 2020 and 25 May 2020 were included in our study. Patients transferred from other services/institutions, with a primary diagnosis other than COVID-19 or admitted to an intensive care unit were excluded from our study. We also excluded patients with other types of diabetes rather than T2DM. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the study protocol was approved by our institutional review board.

### Data abstraction

We collected data from medical records of patients, including age, sex, functional status, whether or not living in a nursing home residency, history of diabetes, other comorbidities (hypertension,

chronic pulmonary disease, chronic kidney disease) and chronic medication (glucose-lowering drugs and renin-angiotensin-aldosterone system [RAAS] inhibitors). We also recorded laboratory, radiological and clinical parameters on admission, such as c-reactive protein (CRP), n-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-proBNP), partial arterial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), fraction of inspired oxygen (FiO<sub>2</sub>), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, chest radiography (bilateral/unilateral lesions) and all the necessary parameters for the calculation of Pneumonia Severity Index (PSI) Score<sup>13</sup> (age, sex, nursing home resident, neoplastic disease, liver disease history, chronic heart failure (CHF) history, cerebrovascular disease history, renal disease history, altered mental status, respiratory rate, systolic blood pressure, temperature, pulse, pH, urea, sodium, glucose, haematocrit, PaO<sub>2</sub> and effusion on x-ray); adverse outcomes (acute heart failure [AHF], acute kidney injury [AKI] and secondary bacterial infections); treatments (hydroxychloroquine [HCQ], azithromycin [AZ], corticosteroids [CS], supplemental oxygen, non-invasive ventilation [NIV]); date of admission and date of discharge or death. All data were obtained using the electronic medical record systems in the hospital using a standardized data collection form and there was duplicated data extraction (two investigators working independently).

### Definitions and measurements

The diagnosis of COVID-19 was performed by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) assay for SARS-CoV-2. Patients were identified as having diabetes mellitus if they were currently treated with insulin or oral antihyperglycemic agents, or with previous known history of diabetes, or if they met the most recent diagnostic criteria of diabetes of the World Health Organization.<sup>14</sup> The functional status (as a measurement of the patient's ability to perform activities of daily living independently) was assessed by Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL),<sup>15</sup> with a scale ranging from 0 to 6 (6 indicating full function). Patients with an index of 3 or less were considered as having moderate or total impairment of functionality. Pneumonia severity at admission was assessed according to the PSI Score (Pneumonia Severity Index), which provides a risk stratification of community acquired pneumonia. AKI was diagnosed according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes definition.<sup>16</sup>

To assess glycaemic control during hospital stay, all blood glucose levels were recorded for each diabetic patient in the first seven days. In our unit diabetic patients had four capillary blood glucose tests per day (a fasting test, before lunch, before dinner and 3 hours after dinner). Individual time in range (percentage of time with plasma glucose between 70-180 mg/dL) was derived as the proportion of values within range (Derived TIR). TAR (time above range) was derived as the proportion of values above range, and TBR (time below range) as the proportion of values below range.

For the purpose of presenting more data on glucose variability, we used a freely available Web-based application for rapid computation of numerous glucose variability parameters from CGM (continuous glucose monitoring) data: “GlyCulator – version 2.0” (calculates every metric of CGM data recommended by the International Consensus).<sup>17</sup> We therefore obtained data on standard of deviation (SD), coefficient of variation (CV), low and high blood glucose indexes (LBGI and HBGI), M-100 index (weighted average of glucose values - provides a measure of stability of glycemia in comparison with an arbitrary assigned “ideal” glucose value, “R,” set to 100 mg/dL) and J-index (a measure of quality of glycaemic control based on the combination of information from the mean and SD calculated as  $0.001 \times [\text{mean} + \text{SD}]$ ).

## Statistical analysis

Categorical variables were presented according to frequencies and percentages. All continuous variables were tested for normality by Sminorv-Kolmogorov test. Data showing normal distribution were expressed as mean and standard deviation, and the remaining as median and interquartile range (IQR). Pearson’s chi-square, T-student, Mann-Whitney-U and Fisher’s exact tests were used to compare patients with and without diabetes, and between non-survivors and survivors, as appropriate. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics software (version 26). The level of significance was assigned at a *p* value < 0.05.

## Results

### Baseline characteristics of COVID-19 infected patients

The patients’ characteristics are summarized in Table 1. Of 97 COVID-19 patients, 38 patients had T2DM (39.2%) and 59 were non-diabetic patients (60.8%). In the group of diabetic patients, 34

had a diagnosis of T2DM already established prior to admission and four patients were diagnosed with T2DM on admission [two patients presented with hyperosmolar hyperglycaemic syndrome, two were asymptomatic patients with HbA1c > 6.5 % (48 mmol/mol)].

The sex distribution and functional status was similar between groups. The mean age was 75 [±15] and 80 [±9] years in the group without DM and with T2DM, respectively (*p*=0.061). Patients with T2DM were more likely to be nursing home residents (55.3% vs 33.9%, *p*=0.038). A higher prevalence of arterial hypertension (92.1% vs 59.3%, *p*=0.001), previous medication with RAAS inhibitors (64.9% vs 44.1%, *p*=0.047), chronic heart failure (55.3% vs 32.2%, *p*=0.024) and chronic pulmonary disease (28.9% vs 11.9%, *p*=0.035) was observed in patients with diabetes (Table 1).

### Status on admission

There were no significant differences regarding laboratory and radiologic findings at admission between the two groups of patients (Table 1).

### Outcomes

The overall in-hospital fatality rate was 30.9%. The incidence of acute heart failure (36.8% vs 25.4%, *p*=0.230), acute kidney injury (52.6% vs 37.3%, *p*=0.137), bacterial secondary infection (40.5% vs 34.5%, *p*=0.551); hospital length of stay (10 [5-17] vs 10 [5-118] days, *p*=0.793), fatality rate (36.8% vs 27.1%, *p*=0.312), oxygen therapy or need for NIV (10.5% vs 5.4%, *p*=0.427) did not differ between the two groups of patients (Table 1).

### Clinical characteristics of diabetic patients and outcomes

Among patients with T2DM who died compared with sur-

Table 1. Characteristics, laboratory findings, complications, treatments and outcomes of COVID-19 patients with and without type 2 diabetes.

	Non-DM (n=59)	T2DM (n=38)	<i>p</i> -value
Sex - female, n [%]	30 [50.8%]	21 [55.3%]	0.671
Age (years), mean [±SD]	75 [±15]	80 [±9]	0.061
Moderate or total impairment of functionality, n [%]	33 [55.9%]	25 [65.8%]	0.334
Nursing home resident, n [%]	20 [33.9%]	21 [55.3%]	0.038
<b>Comorbidities</b>			
Arterial Hypertension, n [%]	35 [59.3%]	35 [92.1%]	0.001
Chronic kidney disease, n [%]	14 [27.3%]	14 [36.8%]	0.164
Chronic Heart Failure, n [%]	19 [32.2%]	21 [55.3%]	0.024
Chronic pulmonary disease, n [%]	7 [11.9%]	11 [28.9%]	0.035
RAAS inhibitors previous treatment, n [%]	26 [44.1%]	24 [64.9%]	0.047
<b>Admission findings</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio (mmHg), median [IQR]	280 [252-319]	258 [196-333]	0.357
PSI Score (points), mean [±SD]	115 [±46]	127 [±40]	0.190
NT-proBNP (pg/mL), median [IQR]	1677 [331-6530]	2274 [691-10103]	0.517
CRP (mg/L), median [IQR]	90 [55-175]	63 [26-128]	0.135
Bilateral lung involvement images, n [%]	29 [59.2%]	18 [69.2%]	0.392
Non-invasive Ventilation, n [%]	3 [5.4%]	4 [10.5%]	0.427
<b>Outcomes</b>			
Acute heart failure, n [%]	15 [25.4%]	14 [36.8%]	0.230
Acute kidney injury, n [%]	22 [37.3%]	20 [52.6%]	0.137
Bacterial secondary infection, n [%]	20 [34.5%]	15 [40.5%]	0.551
Death, n [%]	16 [27.1%]	14 [36.8%]	0.312
Hospital length of stay (days), median [IQR]	10 [5-18]	10 [5-17]	0.793

T2DM, type 2 diabetes mellitus; IQR, Interquartile range; RAAS inhibitors, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; PaO<sub>2</sub> arterial pressure O<sub>2</sub>; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired air; CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PSI Score, Pneumonia Severity Index Score.

Table 2. Characteristics, laboratory findings, complications, treatments and outcomes of deceased and surviving diabetic patients.

	Non-survivors (N=14)	Survivors (N=24)	p-value
Sex - female, n [%]	9 [64.3%]	12 [50%]	0.506
Age (years), mean [±SD]	80 [± 9]	77 [± 8]	0.075
Moderate or total impairment of functionality, n [%]	9 [64.3%]	16 [66.7%]	0.850
Nursing home resident, n [%]	9 [64.3%]	12 [50%]	0.506
<b>Comorbidities</b>			
Arterial Hypertension, n [%]	13 [92.9%]	22 [91.7%]	0.896
Chronic Kidney Disease, n [%]	5 [35.7%]	9 [37.5%]	0.382
Chronic Heart failure, n [%]	10 [71.4%]	11 [45.8%]	0.126
Chronic Pulmonary disease, n [%]	5 [35.7%]	6 [25.0%]	0.482
<b>Admission findings</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio (mmHg), median [IQR]	214 [181-259]	300 [248-347]	0.030
PSI score (points), mean [±SD]	159 [± 36]	109 [± 30]	0.001
NT-ProBNP (pg/mL), median [IQR]	5521 [4256-15280]	1541 [288-2349]	0.047
CRP (mg/L), median [IQR]	61 [41-16]	63 [18-128]	0.393
Bilateral lung involved images, n [%]	11 [78.6%]	7 [29.2%]	0.013
<b>Outcomes</b>			
Acute heart failure, n [%]	8 [57.1%]	6 [25.0%]	0.048
Acute kidney injury, n [%]	12 [85.7%]	8 [33.3%]	0.003
Bacterial secondary infection, n [%]	9 [64.3%]	6 [26.1%]	0.022
<b>Treatments</b>			
AZ, n [%]	6 [42.9%]	2 [8.3%]	0.010
HCQ, n [%]	4 [28.6%]	24 [100%]	0.029
CS, n [%]	1 [7.1%]	4 [16.6%]	0.587
AZ + CS, n [%]	3 [21.4%]	0 [0%]	0.032
HCQ + CS, n [%]	2 [14.3%]	3 [12.5%]	0.660
HCQ + AZ, n [%]	7 [50%]	16 [66.7%]	0.953
HCQ + AZ + CS, n [%]	5 [35.7%]	2 [8.3%]	0.029
Supplemental oxygen, n [%]	14 [100%]	17 [70.8%]	0.025
Non-invasive Ventilation, n [%]	4 [28.6%]	0 [0%]	0.014

IQR, interquartile range; PaO<sub>2</sub> arterial pressure O<sub>2</sub>; FiO<sub>2</sub>, fraction of inspired air; CRP, C-reactive protein; NT-proBNP, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide; PSI Score, Pneumonia Severity Index.

vivors, the former presented at admission with a higher PSI score (159 [±36] vs 109 [±30] points,  $p=0.001$ ), a higher value of NT-proBNP (5521 [4256-15280] vs 1541 [288-2349] pg/mL,  $p=0.047$ ), a lower PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (214 [181-259] vs 300 [248-347],  $p=0.033$ ) and were more likely to have bilateral involvement of lungs (78.6% vs 29.2%,  $p=0.013$ ). In relation to complications during hospitalization, nonsurvivors were more likely to develop acute kidney injury (85.7% vs 33.3%,  $p=0.003$ ), acute heart failure (57.1% vs 25.0%,  $p=0.048$ ) and secondary bacterial infection (64.3% vs 26.1%,  $p=0.022$ ) (Table 2).

Regarding treatment, T2DM patients who died were more often in need of supplemental oxygen (100% vs 70.8%,  $p=0.025$ ) and NIV (28.6% vs 0%,  $p=0.014$ ). Diabetic patients treated with azithromycin (AZ alone or AZ plus CS or AZ plus CS and HCQ) had a higher rate of fatality (Table 2). Patients treated with hydroxychloroquine alone had a higher rate of survival ( $p=0.029$ ).

### Chronic therapy and outcomes in diabetic patients

Among the 38 T2DM patients, 34 were chronically treated with one or more glucose-lowering drugs including: insulin (44.1% [n=15]), metformin (44.1% [n=15]), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DDP4i) (35.3% [n=12]), sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) (8.8% [n=3]), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1a) (5.9% [n=2]) and sulfonylureas (5.9% [n=2]).

When comparing deceased patients with survivors, there were no differences on the likelihood of being treated with insulin (60%

vs 37.5%,  $p=0.269$ ), metformin (50% vs 41%,  $p=0.730$ ), and DD-P4i (40 vs 33.3%,  $p=0.775$ ). Only four patients were previously treated with SGLT2i or GLP1a, though none of these patients died. T2DM patients were more likely to develop AKI if they were under an insulin regimen (73.3 vs 26.7%,  $p=0.022$ ), although when comparing with metformin-treated patients this association was not significant (OR 1.75 [0.740-4.139]). Most of insulin-treated patients had a previous CKD diagnosis (53.3%). Patients previously treated with metformin had lower acute heart failure rates than patients that were not ( $p=0.012$ ). None of the patients treated with SGLT2i or GLP1a had acute cardiac injury (these patients were also under combined treatment with metformin).

### Blood glucose levels and mortality in diabetic patients

All patients were treated with basal plus bolus correction insulin regimen. The median TIR for all T2DM patients was 49%, and the TAR was 52%. Nonsurvivors were more likely to have a lower TIR (38% vs 73%,  $p=0.020$ ) and a higher TAR (62% vs 27%,  $p=0.020$ ) (Fig. 1). TIR was higher than >70% for 36.8% of the patients. Survivors were more likely to have TIR higher than 70% (50% vs 14.3%,  $p=0.030$ ) (Table 3).

Considering data estimates of glycaemic variability from Glycalculator, there were no differences between groups regarding HbG1 (13.78 [7.09-21.89] vs 9.73 [3.35-17.03],  $p=0.151$ ), M-100 index (297.41 [194.23-386.75] vs 216.94 [147.00-321.54],  $p=0.123$ ) and J-index (73.20 [45.82-104.39] - 56.99 [31.05-88.34],  $p=0.221$ ) (Table 3).

Table 2. Glycaemic Control Measures of patients with type 2 diabetes.

	Nonsurvivors (N=14)	Survivors (N=24)	Total (N=38)	p-value
TBR (%)	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.948
TIR (%)	38 [17-58]	73 [41-82]	49 [21-78]	0.020
TAR > 180 (%)	62 [43-83]	27 [17-56]	52 [23-79]	0.020
TAR > 250 (%)	28 [25-45]	11 [0-43]	15 [0-42]	0.379
TIR> 70% (%)	2 [14.3%]	12 [50%]	14 [36.8%]	0.030
<b>GlyCulator Data</b>				
Glucose SD (mg/dL)	50.97 [33.05-94.72]	47.84 [34.02-83.23]	47.84 [34.02-83.23]	0.851
Glucose CV (%)	23.26 [17.46-35.76]	29.15 [19.63-37.84]	28.61 [18.83-36.23]	0.526
LBGI	0.11 [0.00-0.69]	0.08 [0.00-0.51]	0.08 [0.00-0.51]	0.797
HBGI	13.78 [7.09-21.89]	9.73 [3.35-17.03]	10.58 [4.40-20.16]	0.151
M-100 index	297.41 [194.23-386.75]	216.94 [147.00-321.54]	267.69 [158.90-342.52]	0.123
J-index	73.20 [45.82-104.39]	56.99 [31.05-88.34]	62.83 [35.03-88.34]	0.221

All continuous data are presented with median [IQR]; TBR, time below range (%); TIR, time in range (%); TAR, time above range (%); SD, standard of deviation; CV, coefficient of variation; LBGI, low blood glucose index; HBGI, high blood glucose index; M-100 index (measure of stability of glycemia in comparison with an arbitrary assigned "ideal" glucose value, "R," set to 100 mg/dl); J-index (a measure of quality of glycaemic control based on the combination of information from the mean and SD calculated as  $0.001 \times [\text{mean} + \text{SD}]$ ).

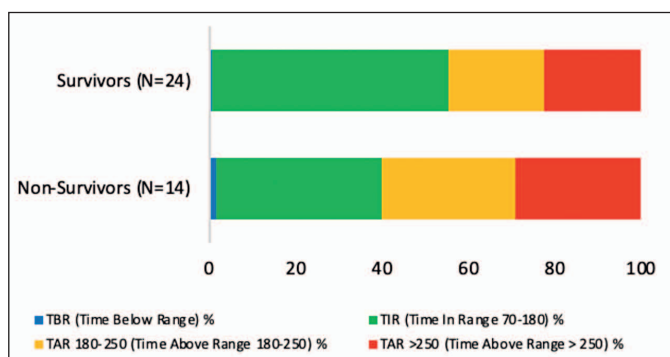


Figure 1. Glycemic control of type 2 diabetic patients infected with COVID-19. Data presentation as an AGP report. Comparison between survivors and nonsurvivors. TBR, time below range (%); TIR, Time in range (%); TAR, Time above range (%).

## Discussion

In this retrospective study, we compare the outcomes of COVID-19 hospitalized patients with and without T2DM. Based on data from 97 patients with COVID-19, we found that the overall fatality rate was 30.9%. Several studies have considered older age as a risk factor of poor prognosis in COVID-19 patients and a fatality ratio of 22% was observed in Chinese patients aged above 80 years.<sup>18,19</sup> Moreover, the number of comorbidities also correlates with worse prognosis.<sup>2</sup> Our high fatality rate can therefore be possibly explained by the population characteristics, comprising a high percentage of elderly patients with functional impairment and comorbidities.

In published data so far,<sup>3,4,19</sup> diabetic patients were more likely to have a worse outcome. However, we could not find this association in our study. Our study population was aged, and the overall prevalence of arterial hypertension was 72%. One possible explanation for this result is that the presence of older age and hypertension may attenuate the association of T2DM with poor outcome, as described by Huang *et al* in a meta-analysis. These authors showed in a meta-regression that the association between diabetes and poor outcome was influenced by age and hypertension, and that the effect estimate of diabetes was less in older and hypertensive patients. It was hypothesized that this effect might be explained by differences in ACE2 levels and RAS signalling in older and hypertensive individuals (lower ACE2 levels but a

higher RAS signalling, resulting in a potentially decreased susceptibility to the disease, but a greater severity).<sup>20</sup>

Although it was beyond the purpose of our study, we found that diabetic patients who died were more often treated with azithromycin. Azithromycin treated patients were also the ones with secondary bacterial infections, carrying a higher risk of mortality.

Our findings were therefore influenced by this confounder and are contradictory to what has been reported in the literature, as azithromycin has only been associated with increased mortality if combined with hydroxychloroquine.<sup>21-23</sup>

When considering chronic medication prior to admission, we found no association between glucose-lowering drugs and fatality rate. In the CORONADO study the authors analysed the phenotypic characteristics of 1317 diabetics infected with COVID-19 and also found no association between glucose-lowering drugs, including DPP-4 inhibitors and COVID-19 prognosis.<sup>24</sup> Insulin-treated patients were more likely to suffer AKI and metformin, SGLT2i or GLP1ra-treated patients had lower acute heart failure rates. Chen Y *et al* reported the outcomes of diabetic patients in association with glucose lowering medications and revealed that insulin users showed worse clinical outcomes (disease progression or death) than those who did not use insulin.<sup>25</sup> Probably, patients under insulin may have some degree of renal impairment (contraindicating some oral glucose-lowering drugs), which may explain this association with mortality.

Non-survivors were more likely to have a higher TAR and a lower TIR, reflecting an association between poor glucose control and mortality, which is consistent with the available literature.<sup>4,10,24,26-29</sup> A recent retrospective study that included 952 T2DM COVID-19 patients published by Zhu *et al* also indicated that poor glycaemic control was associated with worse outcomes.<sup>4</sup> Bode *et al* reported that COVID-19 patients with diabetes and/or uncontrolled hyperglycaemia had a longer length of stay and markedly higher mortality than patients without.<sup>10</sup> Another retrospective study of 269 severe COVID-19 cases showed that hyperglycaemia during hospitalization was a risk factor for death.<sup>29</sup>

Hyperglycaemia may lead to severe COVID-19 and death by exacerbating itself an inflammatory response. Sardu and colleagues divided 59 COVID-19 patients into hyperglycaemic and normoglycemic groups, observing that patients with hyperglycaemia presented higher IL-6 levels at admission and during hospitalization along with higher levels of D-dimer.<sup>27</sup> Zhu *et al* also found that patients with COVID-19 with diabetes with an in-hospital median

blood glucose concentration of less than 6.4 mmol/L (115.2 mg/dL) had lower rates of lymphopenia, neutrophilia, increases in CRP, and procalcitonin than patients with a median blood glucose concentration of 7.5 mmol/L (135 mg/dL) or higher.<sup>4</sup> Hyperglycaemia impairs different components of the host response, including cytokines regulation and immune cells function.<sup>30,31</sup> Among patients with COVID-19, those with diabetes are more susceptible to the detrimental effect of the cytokine storm.<sup>32</sup>

There are several limitations in our study. Firstly, it took place during an emergency outbreak, when the healthcare system was overwhelmed, therefore we lack a matched control to compare patient groups. Secondly, our sample has a small number of COVID-19 patients with diabetes, which impaired further regression statistical analyses to adjust for confounders and possibly made it impossible for some results to reach statistical significance. Thirdly, medical records of patient's weight at admission or known history of obesity were not available, therefore we could not explore the association between this variable and the outcomes. We also did not have access to patients' glycaemic control prior to admission, which would have been interesting to analyse. Fourthly, given the retrospective nature of the study, we could not assess if active management of hyperglycaemia could ameliorate the outcomes. To address these limitations additional studies on the impact of glycaemic control in COVID-19 patients are needed.

To our knowledge, this is the first study in Portugal to assess the outcomes of hospitalized COVID-19 patients with diabetes and their association to glucose control status.

## Conclusion

In conclusion, T2DM itself was not associated with an increased risk of poor outcomes in our study. However, we present evidence that tight glycaemic control has a protective effect on outcomes of diabetic patients with COVID-19. Gathering several risk factors in COVID-19 patients, such as presence of comorbidities, older age and hyperglycaemia unravels a striking high risk of mortality. In light of the potentially devastating effects of diabetes mellitus, in particular in older patients or those with pre-existing comorbidities, a comprehensive and aggressive monitoring of glucose control is required. Clinicians should maximize TIR in these patients, using a basal-bolus or continuous insulin infusion whenever needed.

## Acknowledgments

We would like to thank all the hospital staff members for their efforts in working in the frontline.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

CA, BA: study conception and design, data collection, analysis and interpretation of results, draft manuscript preparation.

MM: study conception and design, supervision.

SP and IP: supervision.

All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Bárbara Araújo and Cátia Araújo: joint first authors.

## 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

## References / Referências

1. COVID-19 situation update worldwide [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
2. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
3. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, et al. Influence of diabetes mellitus on the severity and fatality of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22:1907–14. doi: 10.1111/dom.14105.
4. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31:1068–77. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
6. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341:1906–12.
7. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510–3.
8. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23:623–8.
9. Alqahtani FY, Aleanizy FS, Ali El Hadi Mohamed R, Alanazi MS, Mohamed N, Alrasheed MM, et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a retrospective study. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e35. doi: 10.1017/S0950268818002923.
10. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14:813–21. doi: 10.1177/1932296820924469.
11. Bhandari S, Rankawat G, Singh A, Gupta V, Kakkar S. Impact of glycemic



- control in diabetes mellitus on management of COVID-19 infection. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40:340–5. doi: 10.1007/s13410-020-00868-7.
12. Lisco G, De Tullio A, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. Hypothesized mechanisms explaining poor prognosis in type 2 diabetes patients with COVID-19: a review. *Endocrine*. 2020;70:441–53. doi: 10.1007/s12020-020-02444-9.
  13. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BaH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A Prediction Rule To Identify Low-Risk Patients With Community-acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–50.
  14. Classification of diabetes mellitus 2019 [Internet]. World Health Organization. [cited 2020 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
  15. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL) [Internet]. The Hartford Institute for Geriatric Nursing. [cited 2020 Sep 27]. Available from: <https://hign.org/>
  16. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2012;120:c179–84. doi: 10.1159/000339789.
  17. Pagacz K, Stawiski K, Szadkowska A, Mlynarski W, Fendler W. GlyCulator2: an update on a web application for calculation of glycemic variability indices. *Acta Diabetol*. 2018;55:877–80. doi: 10.1007/s00592-018-1140-0.
  18. Alkundi A, Mahmoud I, Musa A, Naveed S, Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: A retrospective single centre study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;165:108263. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108263.
  19. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  20. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
  21. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;6736:959-67. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6.
  22. Bernardini A, Ciconte G, Negro G, Rondine R, Mecarocci V, Viva T, et al. Assessing QT interval in COVID-19 patients:safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. *Int J Cardiol*. 2020;324:242-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.038.
  23. Yang TH, Chou CY, Yang YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Yang TY, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness and Safety of Hydroxychloroquine in Treating COVID-19 Patients. *J Chinese Med Assoc*. 2020;84:233-41. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000425.
  24. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63:1500–15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
  25. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43:1399–407. doi: 10.2337/dc20-0660.
  26. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of diabetes in the 2009 influenza A (H1N1) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res*. 2016;5:130–8. doi: 10.4081/jphr.2016.733.
  27. Sardu C, D’Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43:1408–15. doi: 10.2337/dc20-0723.
  28. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Lv Q, Huang Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8: e001476. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001476.
  29. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110–8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
  30. Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care*. 2011;34:771–8. doi: 10.2337/dc10-1185.
  31. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation*. 2002;106:2067–72. doi: 10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae.
  32. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:782–92. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.



Artigo Original

## Qualidade de Vida dos Adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra



Luísa Duarte <sup>a,\*</sup>, Isabel Dinis <sup>b</sup>, Joana Caetano <sup>b</sup>, Rita Cardoso <sup>b</sup>, Lina Aveiro <sup>b</sup>, Cristina Gomes <sup>b</sup>, Luísa Simão <sup>a</sup>, Nanci Baptista <sup>b</sup>, Sara Pedroso <sup>a</sup>, Alice Mirante <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Pedopsiquiatria / Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-09-02

Accepted/Aceite: 2022-05-15

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Adolescente;  
Diabetes Mellitus Tipo 1;  
Qualidade de Vida;  
Sistemas de Infusão de Insulina.

#### Keywords:

Adolescent;  
Diabetes Mellitus, Type 1;  
Insulin Infusion Systems;  
Quality of Life.

### RESUMO

**Introdução:** O tratamento da diabetes mellitus tipo 1 (DM1) pode ser fonte de stress para os jovens e afetar negativamente a sua qualidade de vida (QDV). Pior QDV associa-se a valores mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c). HbA1c mais baixa associa-se a menos preocupações e melhor perceção de saúde, e um melhor controlo metabólico associa-se a melhor saúde mental e física. Jovens com DM1 apresentam risco aumentado para psicopatologia. Crianças com DM1 e psicopatologia apresentam pior adesão e mais dificuldades no tratamento. O objetivo deste trabalho foi avaliar a QDV de uma amostra de adolescentes com DM1 acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra (E-HP), comparando-a relativamente aos diferentes tipos de tratamento.

**Métodos:** Colhidos idade, sexo, tipo de tratamento e último valor de HbA1c. Aplicada Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL).

**Resultados:** Cinquenta quatro adolescentes (36 rapazes+18 raparigas), com 14,72±2,03 anos, 6 sob múltiplas administrações de análogos de insulina (MAAI), 13 sob infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI), 15 sob MAAI+sistema de monitorização contínuo de glicose (SMCG) e 20 sob ISCI+SMCG. Encontramos correlação positiva estatisticamente significativa entre o valor de HbA1c e o total da DQOL ( $r=0,347$ ,  $n=54$ ,  $p=0,010$ ) e entre o valor de HbA1c e a subescala "Satisfação" da DQOL ( $r=0,314$ ,  $n=54$ ,  $p=0,021$ ). Verificam-se diferenças estatisticamente significativas entre o valor de HbA1c dos utilizadores de MAAI, ISCI, MAAI+SMCG e ISCI+SMCG (7,29±1,02 vs 7,58±1,57 vs 8,33±1,28 vs 9,30±1,44,  $p=0,007$ ), entre a média da pontuação do parâmetro "Preocupações devido à diabetes" da DQOL dos utilizadores com e sem SMCG (12,40±3,97 vs 15,47±5,47,  $p=0,021$ ), entre a média da pontuação do parâmetro "Preocupações" da DQOL entre os sexos (15,44±3,71 vs 12,50±4,94,  $p=0,030$ ) e uma correlação positiva estatisticamente significativa entre o total da DQOL e o item de autoavaliação ( $r=0,556$ ,  $n=54$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusão:** DM1 pode ter grande impacto na QDV dos utentes e ser fator de risco para psicopatologia. As alterações psicossociais da adolescência podem condicionar pior adesão ao tratamento, controlo metabólico e QDV. Importa identificar os fatores psicológicos envolvidos num ajustamento saudável à doença e assegurar uma psicoeducação de qualidade. Uma intervenção interdisciplinar, biopsicossocial e centrada no indivíduo e na família é necessária no acompanhamento destes adolescentes.

### Quality of Life of Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus from the Pediatric Endocrinology Unit of the Pediatric Hospital of Coimbra

#### ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of type 1 diabetes mellitus (DM1) can be a source of stress in youth and can negatively impact their quality of life (QOL). Worse QOL relates to higher glycosylated hemoglobin

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: 11399@chuc.min-saude.pt (Luísa Duarte)

Avenida Afonso Romão, Hospital Pediátrico de Coimbra,  
3000-602 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210034>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

(HbA1c). Lower HbA1c is associated with less worry and better perceived health, and better metabolic control is associated with better mental and physical health. Youth with DM1 are at increased risk for psychopathology. Children with DM1 and psychopathology have worse adherence and more treatment difficulties. The goal of this study was to evaluate the QOL of a sample of adolescents with DM1 followed at the Pediatric Endocrinology Unit of the Hospital Pediátrico de Coimbra (E-HP) and comparing it regarding different treatment types.

**Methods:** Age, sex, treatment type and last HbA1c value were collected. Quality of Life Assessment Scale for Adolescents with Diabetes (DQOL) was applied.

**Results:** Fifty four adolescents (36 boys + 18 girls), aged  $14.72 \pm 2.03$  years, 6 under multiple administrations of insulin analogues (MAAI), 13 under continuous subcutaneous insulin infusion (ISCI), 15 under MAAI + continuous glucose monitoring system (SMCG) and 20 under ISCI+SMCG. We found a statistically significant positive correlation between HbA1c and total DQOL ( $r=0.347$ ,  $n=54$ ,  $p=0.010$ ) and between HbA1c and the DQOL "Satisfaction" subscale ( $r=0.314$ ,  $n=54$ ,  $p=0.021$ ). We found statistically significant differences between the HbA1c of users of MAAI, ISCI, MAAI+SMCG and ISCI+SMCG ( $7.29 \pm 1.02$  vs  $7.58 \pm 1.57$  vs  $8.33 \pm 1.28$  vs  $9.30 \pm 1.44$ ,  $p=0.007$ ), between the average score of the DQOL parameter "Concerns due to diabetes" of users with and without SMCG ( $12.40 \pm 3.97$  vs  $15.47 \pm 5.47$ ,  $p=0.021$ ), between the average score of the DQOL parameter "Concerns" between sexes ( $15.44 \pm 3.71$  vs  $12.50 \pm 4.94$ ,  $p=0.030$ ) and a statistically significant positive correlation between total DQOL and the self-assessment item ( $r=0.556$ ,  $n=54$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** DM1 can have a great impact on users' QOL and be a risk factor for psychopathology. Psychosocial changes in adolescence can lead to worse treatment adherence, metabolic control and QOL. It is important to identify the psychological factors involved in a healthy adjustment to the disease and ensure quality psychoeducation. An interdisciplinary, biopsychosocial intervention, centered on the individual and the family, is necessary to monitor these adolescents.

## Introdução

As crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) têm de lidar com um complexo tratamento diário que pode constituir-se como fonte de stress para os mesmos.<sup>1</sup> Isto pode ter um impacto negativo na qualidade de vida destes jovens, nomeadamente, ao nível do funcionamento diário, e das suas preocupações relacionadas com a doença, o tratamento<sup>2</sup> e o futuro.

Pior qualidade de vida nestes utentes, particularmente ao nível dos domínios psicossocial, funcionamento académico,<sup>3</sup> funcionamento emocional<sup>4</sup> e bem-estar físico,<sup>5</sup> parece associar-se a valores mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c),<sup>6</sup> diagnóstico em idade precoce,<sup>7</sup> final da adolescência,<sup>4</sup> sexo feminino,<sup>8</sup> má adesão ao tratamento,<sup>5</sup> e sintomatologia depressiva,<sup>9</sup> e pode ser um importante fator de prognóstico da doença.<sup>10</sup> De facto, HbA1c mais baixa parece associar-se a menos preocupações e melhor perceção de saúde dos utentes e suas famílias,<sup>3</sup> sendo que menos episódios de hipoglicemia e de hiperglicemia parecem associar-se a uma melhoria da saúde mental e física destes utentes.<sup>10</sup>

Crianças e adolescentes com DM1 parecem apresentar um risco aumentado para problemas de saúde mental, nomeadamente, sintomatologia depressiva<sup>11</sup> e ansiosa,<sup>12</sup> sendo que até um terço dos utentes com DM1 preenchem critérios para, pelo menos, um diagnóstico psiquiátrico ao longo da vida.<sup>12</sup> Crianças com DM1 com psicopatologia parecem apresentar mais sintomas da DM1, mais dificuldades no tratamento e pior adesão ao tratamento do que crianças com DM1 sem psicopatologia.<sup>12</sup>

O tratamento da DM1 sofreu grandes evoluções nos últimos anos, sendo que, neste momento, as crianças e adolescentes com DM1 têm ao seu dispor um conjunto de tratamentos mais fisiológicos, associados a avanços tecnológicos, que são cada vez mais usados, com melhoria no controlo metabólico, e que poderão associar-se a melhor qualidade de vida.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de vida de uma amostra de adolescentes com DM1 acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra (E-HP) e compará-la entre utentes sob diferentes tipos de tratamento para a DM1.

## Métodos

Esta foi uma amostra de conveniência constituída por utentes da E-HP, presentes na Consulta de Diabetologia ou na Consulta de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina, entre dezembro de 2019 e fevereiro de 2020, com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos.

Foi colhido junto do cuidador responsável e do adolescente, ou só do adolescente caso este tivesse 18 anos de idade, um consentimento informado escrito. Posteriormente, o adolescente preenchia um questionário constituído por uma primeira página onde respondia com a sua idade, sexo, tipo de tratamento para a DM1 que estava a fazer naquele momento e o seu último valor de HbA1c. Após esta primeira página, o adolescente respondia à versão adaptada e validada para a população portuguesa<sup>13</sup> da Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL).

A DQOL consiste num questionário de autorresposta para adolescentes entre os 10 e os 18 anos de idade, constituído por 36 itens divididos por 3 subescalas: 13 itens que avaliam o impacto da DM1 na vida do adolescente ("Impacto da doença"), 6 itens que avaliam a preocupação quanto ao futuro devido à DM1 ("Preocupações devido à diabetes") e 17 itens que avaliam a satisfação com o tratamento da DM1 e com a vida em geral ("Satisfação"). Inclui ainda 1 item de autoavaliação, que avalia o grau de satisfação do adolescente com a sua saúde e qualidade de vida ("Em comparação com os outros da tua idade, pensas que a tua saúde é:"). As respostas são dadas numa escala tipo Lickert (1 - Nunca a 5 - Sempre, para as subescalas Impacto e Preocupações e 1 - Muito Satisfeito a 5 - Muito Insatisfeito, para as restantes subescalas), tendo a pontuação do item de autoavaliação da saúde apenas quatro dimensões (1 - Excelente, 2 - Boa, 3 - Satisfatória, 4 - Fraca). Calcula-se o resultado das subescalas adicionando a pontuação de cada um dos itens pertencentes à subescala. Para além dos resultados das subescalas, um resultado global obtém-se calculando a soma das respostas a todos os itens. A pontuação total mínima da DQOL é 36 pontos e a máxima é 180 pontos, sendo que um resultado mais elevado indica uma pior qualidade de vida (qualidade de vida máxima: 36 pontos; qualidade de vida mínima: 180).

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa JASP (versão 0.14.1), considerando significância estatística para  $p < 0,05$ . Na avaliação de variáveis contínuas e categóricas utilizamos testes paramétricos (*one-way* ANOVA e correlação de Pearson) e não paramétricos (Mann-Whitney), de acordo com a respetiva distribuição. Apresentamos os dados sob a forma de frequência absoluta e relativa, média±desvio-padrão, de acordo com a respetiva distribuição das variáveis (avaliada por testes de normalidade e histograma).

## Resultados

Entre 6 de dezembro de 2019 e 28 de fevereiro de 2020, foram colhidos dados de 54 adolescentes, 36 do sexo masculino e 18 do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 11 e os 18 anos e uma idade média de  $14,72 \pm 2,03$  anos.

Destes, 6 faziam tratamento com múltiplas administrações de análogos de insulina (MAAI), 13 com infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI), 15 com MAAI + sistema de monitorização contínuo de glicose (SMCG) e 20 com ISCI + SMCG.

Portanto, dos 54 adolescentes incluídos neste estudo, 33 utilizavam ISCI e 21 não utilizavam ISCI. Relativamente à utilização de SMCG, 35 utilizavam este sistema e 19 não o utilizavam.

A HbA1c média foi de 7,8%, tendo variado entre os 5,2% e os 11,8%.

A média da pontuação total da DQOL foi  $66,83 \pm 15,75$  pontos, tendo variado entre os 39 e os 121 pontos (Tabela 1).

Tabela 1. Pontuações da Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL) dos 54 casos estudados.

Descritores	Pontuação da DQOL			
	Impacto da doença	Preocupações devido à diabetes	Satisfação	Total
Média	20,04	13,48	33,48	66,83
Mediana	19,50	13,50	33,00	63,50
Desvio-padrão	6,13	4,74	9,29	15,75
Mínimo	13	6	17	39
Máximo	45	23	56	121

## Idade e sexo

Não encontramos diferenças ou associações estatisticamente significativas entre a idade dos adolescentes e o sexo e entre a idade e o tratamento.

## HbA1c

Encontramos uma correlação positiva moderada-baixa estatisticamente significativa entre o valor de HbA1c e o total da DQOL ( $r=0,347$ ,  $n=54$ ,  $p=0,010$ ) (Fig. 1). Ou seja, valores mais elevados de HbA1c acompanham-se de pontuações totais mais altas na DQOL (pior qualidade de vida).

Também existe uma correlação positiva moderada-baixa estatisticamente significativa entre o valor de HbA1c e a subescala “Satisfação” da DQOL, tradutora da satisfação do utente com o tratamento da DM1 e com a sua vida em geral ( $r=0,314$ ,  $n=54$ ,  $p=0,021$ ). Ou seja, valores mais elevados de HbA1c acompanham-se de pontuações mais altas nesta subescala (menor satisfação).

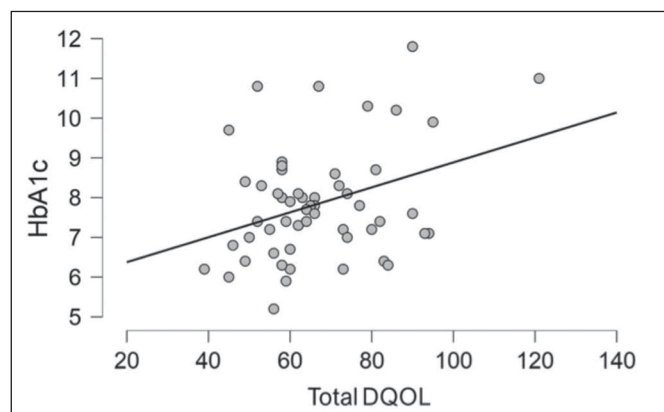


Figura 1. Gráfico de dispersão que ilustra a correlação positiva entre os valores de hemoglobina glicada (HbA1c) e a pontuação total da Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL) dos 54 casos estudados.

Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre o valor de HbA1c dos utilizadores de MAAI, ISCI, MAAI+SMCG e ISCI+SMCG, sendo que os utilizadores de ISCI+SMCG têm, em média, valores de HbA1c mais baixos, seguidos dos utilizadores de MAAI+SMCG, depois dos utilizadores de ISCI e, por fim, com o valor médio de HbA1c mais elevado, os utilizadores de MAAI ( $7,29 \pm 1,02$  vs  $7,58 \pm 1,57$  vs  $8,33 \pm 1,28$  vs  $9,30 \pm 1,44$ ,  $p=0,007$ ). Ou seja, em média, o valor de HbA1c aumenta na direção ISCI+SMCG < MAAI+SMCG < ISCI < MAAI.

Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre o valor de HbA1c dos utilizadores com e sem SMCG, sendo que os utilizadores com SMCG têm, em média, valores de HbA1c mais baixos do que os utilizadores sem SMCG ( $7,41 \pm 1,27$  vs  $8,64 \pm 1,38$ ,  $p=0,002$ ) (Tabela 2).

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre o valor de HbA1c e a utilização de ISCI (Tabela 3), entre o valor de HbA1c e a idade e entre o valor de HbA1c e o sexo.

Tabela 2. Médias dos resultados das subescalas e do total da Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL) e HbA1c média dos jovens dos jovens com (N=35) e sem (N=19) sistema de monitorização contínuo de glicose (SMCG).

Média	Com SMCG	Sem SMCG	p-value
Impacto da doença	20,66	18,90	0,317
Preocupações devido à diabetes	12,40	15,47	0,021*
Satisfação	33,11	34,16	0,697
Total DQOL	66,17	68,05	0,679
HbA1c	7,41	8,64	0,002*

p-value com significância estatística ( $p < 0,05$ ) encontram-se sinalizados com \*.

Tabela 3. Médias dos resultados das subescalas e do total da Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL) e HbA1c média dos jovens dos jovens com (N=33) e sem (N=21) infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI).

Média	Com ISCI	Sem ISCI	p-value
Impacto da doença	20,12	19,91	0,901
Preocupações devido à diabetes	13,46	13,52	0,959
Satisfação	32,27	35,38	0,234
Total DQOL	65,58	68,81	0,467
HbA1c	7,70	8,07	0,355

p-value com significância estatística ( $p < 0,05$ ) encontram-se sinalizados com \*.

## DQOL

Como referido no ponto anterior, encontramos uma correlação positiva estatisticamente significativa entre o valor de HbA1c e o total da DQOL.

Para além disto, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre a média da pontuação correspondente ao parâmetro “Preocupações devido à diabetes” da DQOL dos utilizadores com e sem SMCG. Ou seja, os utilizadores com SMCG apresentam, em média, uma pontuação significativamente mais baixa neste parâmetro do que os utilizadores sem SMCG ( $12,40 \pm 3,97$  vs  $15,47 \pm 5,47$ ,  $p=0,021$ ) (Tabela 2). Assim, ter SMCG está associado a menos preocupações relacionadas com a doença. Não encontramos mais nenhuma associação estatisticamente significativa entre as pontuações da DQOL e a utilização de SMCG (Tabela 2).

Encontramos diferenças estatisticamente significativas entre a média da pontuação correspondente ao parâmetro “Preocupações” da DQOL entre os sexos, sendo que as jovens apresentam, em média, uma pontuação significativamente mais elevada neste parâmetro do que os indivíduos do sexo masculino ( $15,44 \pm 3,71$  vs  $12,50 \pm 4,94$ ,  $p=0,030$ ). Ou seja, ser do sexo feminino está associado a mais preocupações relacionadas com a doença. Não encontramos mais nenhuma associação estatisticamente significativa entre as pontuações da DQOL e o sexo.

Encontramos ainda uma correlação positiva moderada estatisticamente significativa entre o total da DQOL e o item de autoavaliação da DQOL ( $r=0,556$ ,  $n=54$ ,  $p<0,001$ ). Ou seja, pontuações totais da DQOL mais altas (pior qualidade de vida) acompanham-se de valores de autoavaliação mais altos (piores autoavaliações) (Tabela 4). Portanto, parece existir uma boa consistência entre a pontuação total deste instrumento de avaliação e a autoavaliação da saúde dos jovens. De referir que nenhum dos adolescentes autoavaliou a sua saúde como “Fracá”.

**Tabela 4.** Média e desvio-padrão da pontuação total da Escala de Avaliação de Qualidade de Vida em Adolescentes com Diabetes (DQOL) por categoria do item de autoavaliação.

Em comparação com os outros da tua idade, pensas que a tua saúde é:	Total DQOL		N
	Média	Desvio-padrão	
1 – Excelente	56,07	13,18	14
2 – Boa	66,28	12,70	29
3 – Satisfatória	82,00	14,87	11

N=número de respostas.

Não encontramos diferenças ou associações estatisticamente significativas entre as pontuações da DQOL e a idade, entre as pontuações da DQOL e o tratamento e, especificamente, entre as pontuações da DQOL e a utilização de ISCI (Tabela 3).

## Discussão

Tal como descrito na literatura<sup>6</sup>, os resultados deste estudo sugerem que a HbA1c e a qualidade de vida se correlacionam de uma forma inversa, sendo que valores mais elevados de HbA1c parecem estar associados a uma pior qualidade de vida. Também valores mais elevados de HbA1c parecem acompanhar-se de menor satisfação do adolescente com o tratamento e com a vida em geral.

Apesar de contraditória,<sup>14</sup> a literatura diz-nos que ISCI poderá associar-se a melhor qualidade de vida do que tratamento com MAAI, no entanto, a adesão ao tratamento, a qualidade do con-

trolo metabólico e o sexo parecem ser preditores mais importantes da qualidade de vida do que o tipo de tratamento instituído.<sup>8</sup> Ainda assim, na literatura, utentes tratados com ISCI reportam maior satisfação e noção de melhor eficácia com este tratamento, bem como uma menor interferência do mesmo nas atividades do dia-a-dia, sendo que este impacto positivo poderá ser especialmente relevante em utentes com pior qualidade de vida prévia.<sup>15</sup> Crianças e adolescentes sob ISCI foram descritos por outros investigadores como tendo menos sintomas da DM1, menos preocupação, menos problemas em comunicar que têm DM1 e um melhor funcionamento geral do que crianças e adolescentes sob MAAI.<sup>16</sup> ISCI parece, portanto, associar-se a importantes ganhos em termos psicossociais.<sup>17</sup>

Neste estudo não encontramos associações estatisticamente significativas entre a qualidade de vida e a utilização de ISCI, nem entre a HbA1c e a utilização de ISCI. Um dos motivos que pode ter contribuído para estes resultados é o facto de este estudo não ter avaliado a duração da doença. A literatura diz-nos que a DM1 diagnosticada em idade precoce e com maior duração de doença associa-se a valores médios de HbA1c mais elevados e pior qualidade de vida.<sup>7</sup> Porque esta amostra incluiu apenas adolescentes e porque, atualmente, na E-HP, a maioria dos adolescentes que não estão a utilizar ISCI têm uma curta duração de doença (até 2 anos), estes poderão ter sido fatores que, associados a outros (como o reduzido tamanho da amostra), não permitiram que fossem encontradas associações estatisticamente significativas entre estas variáveis.

De acordo com a literatura, medições frequentes da glicose associam-se a uma melhor qualidade de vida.<sup>18</sup> Neste estudo o valor de HbA1c parece aumentar na direção ISCI+SMCG < MAAI+SMCG < ISCI < MAAI, sendo que os utilizadores com SMCG têm, em média, valores de HbA1c mais baixos do que os utilizadores sem SMCG, bem como menos preocupações relacionadas com a doença. Portanto, a utilização de SMCG permite avaliações mais frequentes da glicose, um melhor controlo metabólico, menos preocupações relacionadas com a doença e, acreditamos, uma melhor qualidade de vida em geral. Seria provavelmente necessária uma amostra maior para encontrarmos mais associações estatisticamente significativas entre a utilização de SMCG e a qualidade de vida (tanto ao nível da cotação total, como das restantes subescalas da DQOL).

Como descrito na literatura,<sup>4,8,18</sup> os resultados deste estudo sugerem que o sexo feminino está associado a mais preocupações relacionadas com a doença. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre a média de idades de cada sexo, nem entre a HbA1c média de cada sexo, pelo que este achado não parece ter sido afetado por estes fatores.

A literatura relativa à relação entre qualidade de vida e idade é contraditória, com investigadores que reportam melhor qualidade de vida para jovens mais velhos<sup>9</sup> e outros para jovens mais novos.<sup>18</sup> Neste estudo não encontramos relações estatisticamente significativas entre estas variáveis.

De ressaltar que os dados utilizados na realização deste estudo foram colhidos antes de março de 2020, ou seja, antes do primeiro confinamento nacional no contexto da pandemia por SARS-CoV-2, pelo que acreditamos que os resultados obtidos não foram afetados pelo impacto que a referida pandemia poderá ter tido na vida dos utentes.

## Conclusão

A DM1 associa-se a mortalidade e morbilidade significativas, com um grande impacto em termos da qualidade de vida dos uten-

tes afetados,<sup>6</sup> o que pode ser um fator de risco para psicopatologia.

É uma doença crônica complexa e de difícil controlo, o que parece ser mais notório na adolescência, período em que o jovem necessita de adquirir autonomia na gestão do seu tratamento. A adolescência caracteriza-se também por alterações psicossociais, que podem traduzir-se numa pior adesão ao tratamento, num pior controlo metabólico e numa pior qualidade de vida.<sup>13</sup>

Devido ao impacto biopsicossocial da DM1, traduzido, nomeadamente, numa pior qualidade de vida e/ou fraco bem-estar emocional, parece importante identificar os fatores psicológicos envolvidos num ajustamento saudável da criança ou adolescente à doença.<sup>19</sup>

É também fundamental a realização de psicoeducação para a doença, que deve ser de qualidade, precoce, contínua, adaptada à idade e capaz de deixar clara, para o jovem e família, a importância de avaliações mais frequentes da glicose, ajustes de insulina, os quais vão permitir um melhor controlo metabólico e uma melhor qualidade de vida.

Uma intervenção interdisciplinar, biopsicossocial e centrada no indivíduo<sup>20</sup> e na família é necessária no acompanhamento de adolescentes com doença crônica, como a DM1. A avaliação da qualidade de vida e de problemas de saúde mental em crianças e adolescentes com DM1 poderá ser importante no acompanhamento destes utentes.<sup>11</sup> O envolvimento de profissionais de saúde mental no tratamento deste grupo de utentes poderá contribuir para a melhoria da qualidade de vida desta população.<sup>4</sup>

#### Contributorship statement / Declaração de contribuição:

LD: Project administration, conceptualization, methodology, investigation, writing and review.

ID, JC, RC: Conceptualization, investigation, writing and review.

LA, CG: Investigation.

LS: Conceptualization.

NB: Conceptualization, investigation.

SP: Supervision, writing and review.

AM: Conceptualization, methodology, investigation, writing and review.

#### 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

#### References / Referências

1. Rechenberg K, Whittemore R, Holland M, Grey M. General and diabetes-specific stress in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:1-8. doi:10.1016/j.diabres.2017.05.003
2. Nieuwesteeg A, Pouwer F, van der Kamp R, van Bakel H, Aanstoot HJ, Hartman E. Quality of Life of Children with Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8:434-43. doi:10.2174/157339912803529850
3. Samardzic M, Tahirovic H, Popovic N, Popovic-Samardzic M. Health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from Montenegro: Relationship to metabolic control. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:663-8. doi:10.1515/jpem-2015-0420
4. AlBuhairan F, Nasim M, Al Otaibi A, Shaheen NA, Al Jaser S, Al Alwan I. Health related quality of life and family impact of type 1 diabetes among adolescents in Saudi Arabia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:173-9. doi:10.1016/j.diabres.2016.01.001
5. Murillo M, Bel J, Pérez J, Carreras G, Herrero X, Mengibar JM, et al. Health-related quality of life (HRQOL) and its associated factors in children with Type 1 diabetes mellitus (T1DM). *BMC Pediatr.* 2017;17:16. doi:10.1186/s12887-017-0788-x
6. Hassan M, Musa N, Abdel Hai R, Fathy A, Ibrahim A. Assessment of health-related quality of life in Egyptian adolescents with type 1 diabetes: DEMPU survey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:277-83. doi:10.1515/jpem-2016-0147
7. Abdul-Rasoul M, Alotaibi F, Abdulla A, Rahme Z, Alshawaf F. Quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2013;22:379-84. doi:10.1159/000347052
8. Frøisland DH, Graue M, Markestad T, Skriverhaug T, Wentzel-Larsen T, Dahl-Jørgensen K. Health-related quality of life among Norwegian children and adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin treatment: A population-based study. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2013;102:889-95. doi:10.1111/apa.12312
9. Boo S, Ahn Y, Lee JE, Kang N, Kang H, Sohn M. Diabetes-specific quality of life of Korean children and adolescents with type 1 diabetes. *Int J Nurs Knowl.* 2016;27:62-9. doi:10.1111/2047-3095.12075
10. Caferoğlu Z, İnanç N, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S. Health-related quality of life and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:67-73. doi:10.4274/jcrpe.2051
11. Duru NS, Civilibal M, Elevli M. Quality of life and psychological screening in children with type 1 diabetes and their mothers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;124:105-10. doi:10.1055/s-0035-1555938
12. Butwicka A, Fendler W, Zalepa A, Szadkowska A, Zawodniak-Szalapska M, Gmitrowicz A, et al. Psychiatric disorders and health-related quality of life in children with type 1 diabetes mellitus. *Psychosomatics.* 2016;57:185-93. doi:10.1016/j.psych.2015.11.001
13. Almeida JP, Pereira MG. Questionário de Avaliação da Qualidade de Vida para adolescentes com Diabetes Tipo 1: Estudo de validação do DQOL. *Análise Psicol.* 2012;26:295-307. doi:10.14417/ap.495
14. Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: Pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation.

- BMJ. 2019;365:11226. doi:10.1136/bmj.11226
15. Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, Franzese A, Frongia AP, Iafusco D, et al. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes: the VIPKIDS study. *Acta Diabetol.* 2014;51:43-51. doi:10.1007/s00592-013-0466-x
  16. Birkebaek NH, Kristensen LJ, Mose AH, Thastum M. Quality of life in Danish children and adolescents with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106:474-80. doi:10.1016/j.diabres.2014.09.028
  17. Mueller-Godeffroy E, Vonthein R, Ludwig-Seibold C, Heidtmann B, Boettcher C, Kramer M, et al. Psychosocial benefits of insulin pump therapy in children with diabetes type 1 and their families: The pumpkin multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:1471-80. doi:10.1111/pedi.12777
  18. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, Danne T, Phillip M, Mazza C, et al. Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: The global TEENS study. *Diabetes Care.* 2017;40:1002-9. doi:10.2337/dc16-1990
  19. Gómez-Rico I, Pérez-Marín M, Montoya-Castilla I. Diabetes mellitus tipo 1: breve revisión de los principales factores psicológicos asociados. *An Pediatr.* 2014;82:e143-6. doi:10.1016/j.anpedi.2014.04.003
  20. Rybak TM, Ali JS, Berlin KS, Klages KL, Banks GG, Kamody RC, et al. Patterns of family functioning and diabetes-specific conflict in relation to glycemic control and health-related quality of life among youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol.* 2017;42:40-51. doi:10.1093/jpepsy/jsw071



Artigo Original

## Gestational Diabetes Recurrence: Differences between First and Second Pregnancy



Mariana Gamito <sup>a,\*</sup>, Joana Ribeiro <sup>a</sup>, Carolina Rodrigues <sup>a</sup>, Njila Amaral <sup>a</sup>, Ana Figueiredo <sup>a</sup>, Filipa Caeiro <sup>a</sup>, Bruna Abreu <sup>a</sup>, Naiegael Pereira <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-12-07

Accepted/Aceite: 2022-03-21

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

Diabetes, Gestational;  
Pregnancy;  
Recurrence.

#### Palavras-chave:

Diabetes Gestacional;  
Gravidez;  
Recorrência.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Women with gestational diabetes (GD) have increased risk of GD in subsequent pregnancies (30%-50%), glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus. Risk factors for GD recurrence are obesity, multiparity, advanced maternal age, early onset GD, need of insulin treatment, macrosomia and weight gain between pregnancies.

The aim of this study is to compare the first and second pregnancy with GD in the same woman.

**Material and Methods:** This was a retrospective observational study comparing women who had GD twice, followed in our hospital, between 2012 and 2019. Our sample included 2 groups (first pregnancy with GD – G1, second pregnancy with GD – G2), each with 30 pregnancies. We considered literary qualifications, age, parity, pre-conception body mass index (BMI), weight increase between and during each pregnancy, gestational age at diagnosis and at delivery, HbA1c, maternal, fetal and neonatal complications, therapy required, mode of delivery, birth weight, macrosomia and results of reclassification test 6 to 8 weeks after delivery. We used Kolmogorov-Smirnov, McNemar, Wilcoxon and paired T tests for statistical analysis and  $p < 0.05$  was considered for statistical significance.

**Results:** The mean age was  $30 \pm 5$  and  $33 \pm 5$  years, in the first and second pregnancies. In G2, 40% had an initial  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  vs 33% in G1. Women had a significant average increase of 3.8 kg on the initial weight between pregnancies. The diagnosis of GD was slightly earlier in G2 ( $p = 0.4313$ ). G2 required more pharmacological treatment 66.7% vs 43.3%, with higher need for combined therapy ( $p < 0.05$ ). HbA1c on the 3rd trimester was higher in G2 ( $p < 0.05$ ). Gestational age at delivery was similar between groups. Vaginal delivery was the most frequent mode of delivery in both pregnancies. Median birth weight was higher in G2 ( $p < 0.05$ ). Reclassification test was normal in 92% vs 60% of G1 vs G2 ( $p = 0.1336$ ).

**Conclusion:** GD recurrence seems metabolically more challenging, which associated with higher incidence of maternal obesity and advanced maternal age can explain the findings of our study.

### Diabetes Gestacional Recorrente: Diferenças entre a Primeira e a Segunda Gravidez

#### R E S U M O

**Introdução:** Mulheres com diabetes gestacional (DG) têm risco aumentado de DG nas gravidezes subsequentes (30%-50%), de intolerância à glicose e de diabetes mellitus tipo 2. Factores de risco para recorrência da DG são obesidade, multiparidade, idade materna avançada, DG com início precoce, necessidade de insulina, macrosomia e aumento de peso entre gravidezes.

O objectivo deste estudo é comparar a primeira e segunda gravidez com DG na mesma mulher.

**Material e métodos:** Realizou-se um estudo observacional retrospectivo, comparando as grávidas com DG em 2 gravidezes, vigiadas no nosso hospital, entre 2012 e 2019. A amostra incluiu 2 grupos

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [mariana.gamito@hbeatrizangelo.pt](mailto:mariana.gamito@hbeatrizangelo.pt) (Mariana Gamito)

Avenida Carlos Teixeira, 3  
2674-514 Loures, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200062>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



(primeira gravidez com DG –G1; segunda gravidez com GD –G2), cada um com 30 gravidezes. Foram analisadas habilitações literárias, idade, paridade, índice de massa corporal (IMC), aumento de peso entre e durante as gravidezes, idade gestacional (IG) no diagnóstico e parto, HbA1c, complicações maternas, fetais e neonatais, terapêutica, via de parto, peso do recém-nascido (RN), macrosomia e resultados da prova de reclassificação. A análise estatística foi feita com os testes de Kolmogorov-Smirnov, McNemar, Wilcoxon e T-student para amostras emparelhadas. Foi considerado estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** As idades médias foram 30 e  $33 \pm 5$  anos (G1 vs G2). Em G2, 40% tinham  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, vs 33% em G1. Verificou-se um aumento médio significativo de 3,8 kg no peso inicial entre gravidezes. O diagnóstico de DG foi mais precoce em G2 ( $p = 0,4313$ ). Houve maior necessidade de terapêutica farmacológica em G2 66,7% vs 43,3%, com maior recurso à terapêutica combinada ( $p < 0,05$ ). HbA1c no 3º trimestre foi mais elevada em G2 ( $p < 0,05$ ). A Idade gestacional no parto foi semelhante entre grupos e a via vaginal foi a mais frequente. O peso médio ao nascer foi maior em G2 ( $p < 0,05$ ). A prova de reclassificação foi normal em 92% vs 60% (G1 vs G2,  $p = 0,1336$ ).

**Conclusão:** A recorrência de DG parece metabolicamente mais desafiante, o que associado à maior incidência de obesidade e idade materna mais avançada pode explicar os resultados.

## Introduction

Gestational diabetes (GD) is a carbohydrate intolerance that is diagnosed for the first time in pregnancy.<sup>1</sup> Its incidence varies worldwide, according to the population studied. In Portugal, the estimated prevalence is 8.8%, increasing for 17.7% in women >40 years old.<sup>2,3</sup> It is associated with increased maternal and neonatal complications, which can be reduced with an adequate metabolic control.<sup>4,5</sup> Furthermore, these women have higher risk of having GD in subsequent pregnancies, glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in the future. The recurrence rate is different within the literature (30%-50%), according to the criteria used for diagnosis and the ethnicity of the population included.<sup>6-10</sup>

Risk factors for recurrence are obesity, multiparity, advanced maternal age, early onset GD, need of insulin treatment, macrosomia and weight gain between pregnancies.<sup>6,11,12,13,14,15</sup>

The reclassification test is essential to the post-partum reevaluation of these women. According to the literature, only 2/3 of women will do the test. It's expected that 2% have diabetes mellitus and 11% have impaired glucose metabolism.<sup>1,10,13,16</sup>

The purpose of this study is to characterize and compare the first and second pregnancy with GD in the same woman.

## Material and Methods

Retrospective observational study comparing women who had gestational diabetes twice, both pregnancies followed in the obstetric unit of our hospital, between 2012 and 2019. Our sample included 2 groups (1<sup>st</sup> pregnancy with GD – G1, 2<sup>nd</sup> pregnancy with GD – G2), each with 30 singleton pregnancies. The diagnosis of GD was made by a fasting glucose value  $\geq 92$  mg/dL in the first or second trimester or by glucose values  $\geq 180$  mg/dL or  $\geq 153$  mg/dL 1 and 2h after 75 g glucose tolerance test, in the 2<sup>nd</sup> trimester. We considered literary qualifications, maternal age, parity, pre-conception body mass index (BMI), weight increased between and during each pregnancy, gestational age at diagnosis and at delivery, therapy required, HbA1c, hypertensive disorders, abortion, fetal death, hydramnios, neonatal infections and need for intensive care unit care, hyperbilirubinemia, respiratory distress syndrome, congenital anomalies, hypoglycemia, birth trauma, mode of delivery, birth weight, macrosomia ( $\geq 4$  kg), large for gestational age and small for gestational age fetus and results of reclassification with fasting and 75 g 2 hours oral glucose tolerance test, 6 to 8 weeks after pregnancy.<sup>1,16</sup>

We defined obesity has BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, according to the defi-

inition of the World Health Organization (WHO).<sup>17</sup>

Weight gain during pregnancy was classified according to Institute of Medicine 2009 recommendation.<sup>18</sup>

Hydramnios was considered when the ultrasound assessment in the 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> trimester of amniotic fluid index was  $\geq 25$  cm or when the deepest pocket was  $\geq 8$  cm.<sup>19</sup>

Hypertension in pregnancy is defined has a systolic blood pressure  $\geq 140$  mg/dL or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg in two measures 4 hours apart, according to the American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG).<sup>16</sup> Also, on ACOG, preeclampsia is defined has hypertension in pregnancy or systolic blood pressure  $\geq 160$  mg/dL or diastolic blood pressure  $\geq 110$  mmHg in two measures minutes apart and one of the following<sup>20</sup>:

- Proteinuria  $\geq 300$  mg per 24 hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection), protein/creatinine ratio of 0.3 mg/dL or more or dipstick reading of 2+ (used only if other quantitative methods not available);
- Thrombocytopenia: platelet count less than 100,000 mg/dL;
- Renal insufficiency: serum creatinine concentration  $> 1.1$  mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease;
- Impaired liver function: elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal;
- Severe persistent right upper quadrant or epigastric pain and not accounted for by alternative diagnoses;
- Pulmonary edema;
- New-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses or visual symptoms.

The reclassification test was classified into four categories, according to WHO: Diabetes mellitus if the fasting value  $\geq 126$  mg/dL or the 2 hour value is  $\geq 200$  mg/dL, twice, impaired fasting glucose if the fasting value is  $\geq 110$  mg/dL and  $< 126$  mg/dL, impaired glucose tolerance if the 2 hour value is  $\geq 140$  mg/dL and  $< 200$  mg/dL, normal if the first value is  $< 110$  mg/dL and the 2h value is  $< 140$  mg/dL.<sup>21,22</sup> Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose are considered as pre-diabetes, by the American Diabetes Association, which corresponds to glycated hemoglobin levels between 5.7%-6.4%. Although there is no HbA1c cut-off established for pregnancy, since values below 5.7% are associated with good metabolic control in general population and the HbA1c levels tend to be lower in pregnancy, we considered the 5.7% cut-off to access metabolic control.<sup>16</sup>

Hadlock curves were used to classify fetus in large for gestational age (birth weight  $\geq 90^{\text{th}}$  centile), small for gestational age (birth weight  $\leq 10^{\text{th}}$  centile) and appropriate for gestational age

(birth weight <90<sup>th</sup>>10<sup>th</sup> centile). Macrosomia was defined as newborn weight  $\geq 4000$  g.<sup>23</sup>

We used Kolmogorov-Smirnov test to assess the normal distribution of continuous data. McNemar, Wilcoxon and paired T tests were used for statistical analysis and  $p < 0.05$  was considered for statistical significance.

The study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki. There was no use of experimental or new protocols. Being a retrospective observational and non-interventional study where anonymity is granted, informed consent was considered not to be a requirement. The article was submitted to the Hospital's Ethics for Health Committee ("Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Beatriz Ângelo", presided by Maria João Heitor) evaluation and it was approved on the 6th of November of 2020 (approval number 3400/2020).

## Results

Our sample included 30 women and 60 pregnancies (Table 1).

First degree family history of diabetes mellitus was present in 66.7% (n=20) of cases.

Table 1. Comparison between the two groups

	1 <sup>st</sup> pregnancy (G1)	2 <sup>nd</sup> pregnancy (G2)	p value
Nr of women	30		-
Nr of pregnancies	30	30	-
Mean age	30±5	33±5	-
Initial BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	33% (n=10)	40% (n=12)	ns
<b>Weight increase in pregnancy</b>			
- Excessive	26% (n=7)	26% (n=7)	ns
- Normal	37% (n=10)	30% (n=8)	ns
- Insufficient	37% (n=10)	44% (n=12)	ns
Mean gestational age of diagnosis of GD	20w+6d	19w+4d	ns
Average HbA1c in 3 <sup>rd</sup> T	5.28%	5.63%	0.01
Abortions/Fetal deaths	0	0	-
Hypertensive disorders	23% (n=7)	23% (n=7)	ns
Hydramnios	13% (n=4)	0	ns
Gestational age at delivery	38w+6d	38w+6d	ns
Vaginal delivery	66.7% (n=20)	57.1% (n=16)	ns
Mean birth weight	3235 ±429 g	3450 ±353 g	0.03299
Macrosomia	0	7.1% (n=2)	ns
Reclassification test done	86.7% (n=26)	73.3% (n=22)	ns
Abnormal reclassification test	7.7% (n=2)	27.2% (n=6)	ns

nr – number, ns – not significant, BMI – body mass index, w- weeks, d – days, 3<sup>rd</sup> T – third trimester, g - grams

In what regards literary habilitations, 53.3% (n=16) had concluded high school or college. The interval between the first and second pregnancy was on average 3 years and 4 months.

Although there was no difference in the incidence of obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) between groups (Table 1), women had an average increase of 3.8 kg on the initial weight between pregnancies ( $p=0.00443$ ). There were no differences between weight increase during 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> pregnancies, comparing both groups ( $p=0.3787$ ) (Table 1).

The mean gestational age of diagnosis of GD was at 20w+6d in G1 and at 19w+4d in G2, ( $p=0.4313$ ).

Pharmacological treatment (Table 2) was required in 43.3% of cases in G1 vs 66.7% in G2 ( $p=0.0704$ ).

Table 2. Need for pharmacological treatment and metabolic evaluation

	1 <sup>st</sup> pregnancy (G1)	2 <sup>nd</sup> pregnancy (G2)	p value
Pharmacological treatment	43.3% (n=13)	66.7% (n=20)	ns
Metformin monotherapy	17% (n=5)	27% (n=8)	ns
Insulin monotherapy	7% (n=2)	3% (n=1)	ns
Metformin + Insulin	10% (n=3)	37% (n=11)	0.0133
HbA1c $\geq 5.7\%$	24% (n=5)	33% (n=7)	ns

ns – not significant

Table 3. Analysis of LGA cases

	1 <sup>st</sup> pregnancy (G1)	2 <sup>nd</sup> pregnancy (G2)	p value		
SGA	3 (10.7%)	1 (3.6%)	ns		
AGA	25 (89.2%)	24 (85.6%)	ns		
LGA	0	3 (10.7%)	ns		
	IMC class*	Weight gain**	Treatment	3 <sup>rd</sup> T HbA1c	Comorbidities
	Obese	Adequate	M+I	5.3%	Polycystic kidney
	Normal weight	Insufficient	Diet	5.1%	None
	Obese	Insufficient	M+I	6.3%	None

SGA – small for gestational age, AGA – appropriate for gestational age, LGA – large for gestational age, ns – not significant M – metformin; I – insulin; 3<sup>rd</sup> T – third trimester; \* Mother's IMC class; \*\* weight gain during pregnancy

Although there was higher need for pharmacological treatment in the second pregnancy, only the combined therapy (metformin + insulin) reached statistical significance ( $p 0.0133$ ) (Table 2).

In those who did metformin in both pregnancies:

- Mean gestational age of metformin beginning was 24w+1d in G1 vs 23w+4d in G2 ( $p=0.79176$ );
- Average dose at the end of the pregnancy was 1200±400 mg in G1 vs 1500±387 mg in G2 ( $p=0.14015$ ).

We evaluated the HbA1c only in the 3<sup>rd</sup> trimester, due to insufficient data in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> trimesters. HbA1c on the 3<sup>rd</sup> trimester was higher in G2 ( $p < 0.05$ ). (Table 1).

There were no abortions, neither fetal deaths.

There was no difference on hypertensive disorders incidence (both 23%,  $p=0.6831$ ). Chronic hypertension had higher prevalence in the 2<sup>nd</sup> pregnancy (18.5% vs 6.7%), although with no statistical significance ( $p=0.2482$ ).

Hydramnios was more frequent in the 1<sup>st</sup> pregnancy (13% in G1 vs 0% in G2), ( $p=0.1129$ ).

Gestational age at delivery was 38w+6d in both pregnancies ( $p=0.93624$ ).

There were two preterm deliveries, both in the 1<sup>st</sup> pregnancy, both at 34 weeks, ( $p=0.4795$ ). One spontaneous preterm labor and one induced after prelabor rupture of membranes.

Vaginal delivery was the most frequent mode of delivery in both pregnancies (G1 66.7% and G2 57.1%), ( $p=0.6831$ ).

C-section incidence was higher in G2, where 41.7% of which (5 out of 12) were due to previous uterine surgery.

Mean birth weight was 3235 ±429 g in G1 vs 3450 ±353 g in G2 ( $p=0.03299$ ).

The macrosomia rate was 7.1% in the 2<sup>nd</sup> pregnancy and 0% in the 1<sup>st</sup> pregnancy ( $p=0.2287$ ).

Large for gestational age (LGA) cases are described in Table 4. Its incidence was 10.7% in the 2<sup>nd</sup> pregnancy and 0 in the 1<sup>st</sup> pregnancy ( $p=0.2482$ ).

Table 4. Neonatal data

	1 <sup>st</sup> pregnancy (G1)	2 <sup>nd</sup> pregnancy (G2)	p value
HBRB w/ phototherapy	3 (10%)	2 (7.1%)	-
RDS	2 (6.7%)	1 (3.6%)	-
Infection	2 (6.7%)	0	-
ICU	4 (13.3%)	1 (3.6%)	-
Congenital anomalies	2 (7.1%)	2 (7.1%)	-
Hypoglycemia	1 (3.3%)	0	-
Birth trauma	0	0	-

HBRB – hyperbilirubinemia, RDS – respiratory distress syndrome, ICU - intensive care unit

Neonatal morbidity was higher in the 1<sup>st</sup> pregnancy (9 vs 4 affected newborns – 30% in G1 vs 14.3% in G2,  $p=0.2278$ ). Some of the affected newborns had more than one condition (Table 4).

The preterm newborns, described earlier, did not have any complication.

There were 4 cases of congenital anomalies, 2 in each group: 1 epispadia and 1 preauricular pit in G1, 1 polycystic kidney and 1 mild hydronephrosis in G2. The 3 cases of respiratory distress syndrome (RDS), 2 in G1 and 1 in G2, are described in Table 5.

In the 1<sup>st</sup> group 86.7% did the reclassification test versus 73.3% in G2 ( $p=0.2888$ ).

Table 5. Analysis of RDS cases

Treatment	3 <sup>rd</sup> T HbA1c	GA at delivery	Birth weight	Delivery mode	C-section cause	ICU
G1 Diet	5.1%	40w	3720g	Normal	-	Yes
Diet	unknown	37w	1715g	C-section	Fetal distress	Yes
G2 Metformin + Insulin	5.3%	37w	4150g	C-section	Macrosomia	Yes

3<sup>rd</sup> T – 3<sup>rd</sup> trimester, GA – gestational age, w – weeks, RDS – respiratory distress syndrome, ICU - intensive care unit

The reclassification was normal in 92.3% vs 72.8% of women (G1 vs G2), ( $p=0.1336$ ), (Table 6).

Table 6. Reclassification test results

	1 <sup>st</sup> pregnancy (G1)	2 <sup>nd</sup> pregnancy (G2)	p value
DM	0% (n=0)	5% (n=1)	ns
IFG	5% (n=1)	10% (n=2)	ns
IGT	5% (n=1)	20% (n=4)	ns

DM – diabetes mellitus, IFG – impaired fasting glucose, IGT – impaired glucose tolerance, ns – not significant

## Discussion

Women with familiar history of diabetes in first-degree relatives are at greater risk to develop gestational diabetes. In our study, 66.7% of women had familiar antecedents, which was

higher than in the literature (13%-52%)<sup>9,12,23</sup>

Although not statistically significant, the diagnosis was earlier and there was higher need for pharmacological treatment in the 2<sup>nd</sup> pregnancy, particularly combined therapy. These may translate a harder metabolic control in recurrent gestational diabetes and higher prevalence of obesity. The higher value of glycated hemoglobin in G2 may also support this hypothesis.

Gestational age of delivery was similar in both groups and vaginal mode was the most frequent. The c-sections due to prior uterine surgery, can justify in part the higher rate in the 2<sup>nd</sup> pregnancy.

Birth weight was higher in the 2<sup>nd</sup> pregnancy, in agreement to what was expected.<sup>4,5,7</sup> Macrosomia and LGA incidences were also higher in G2, despite they did not have statistical significance. In the LGA newborns, 75% of the mothers were obese. Unfortunately, the data is too small to make assessments.

The first pregnancy had more neonatal complications, what we would not expect, according to the metabolic control. However, we shall highlight that it was not statistically significant and that none of the congenital anomalies found is often associated with gestational diabetes and were probably incidental findings.

The reclassification test is crucial in the follow-up of these women. As so, we must reinforce its importance in order to achieve better adherence rates. Nevertheless, our rates of compliance were higher than the ones described in the literature.<sup>9</sup>

After the second pregnancy, there were more diabetic and especially pre-diabetic states, in agreement with the presupposition, although not statistically significant.<sup>1,9, 16,10,11</sup>

There are few studies comparing outcomes of recurrent GD in the same women and our study has a great limitation: a short sample. It is necessary to do studies with larger samples in this matter, in order to get more consistent conclusions.

## Conclusion

GD recurrence seems to be metabolically more challenging. This fact, added to the greater morbidity associated with older age, can explain the findings of these study.

It is of great importance that women with GD understand its consequences in short and long-term and implement measures to lose weight and to have healthier habits, in order to improve the outcomes.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

MG: Conceptualization, Methodology, investigation, data curation, writing original draft, and final approval.

NA: Conceptualization, methodology, supervision, review and final approval.

JR, CR, AF, FC, BA, NP: Review and final approval.

## 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

### References / Referências

1. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes, *Obstet Gynecol.* 2018;131:e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501.
2. Raposo JF. Diabetes – Factos e números – Portugal 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diab.* 2020; 15:19-27.
3. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Consensus on Gestational Diabetes: 2017 Update. *Rev Port Diab.* 2017; 12: 24-38
4. Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis. *UpToDate.* 2020. [accessed on April 2nd 2020] Available at: <https://www.uptodate.com>
5. Tieu J, Shepherd E, Middleton P, Crowther CA. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD010211. doi: 10.1002/14651858.CD010211.pub3.
6. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:467.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.032.
7. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus - a systematic review. *Diabetes Care.* 2007;30:1314-9. doi: 10.2337/dc06-2517.
8. Kwak S, Kim HS, Choi SH, Lim S, Cho YM, Park KS, et al. Subsequent pregnancy after gestational diabetes mellitus - frequency and risk factors for recurrence in Korean women. *Diabetes Care.* 2008;31:1867-71. doi: 10.2337/dc08-0384.
9. Marques C, Rocha S, Amaral N, Aleixo F, Guerra S. Existem Diferenças entre a Primeira e a Segunda Gravidez com Diabetes Gestacional? *Rev Port Diab.* 2012; 7:8-12. <http://hdl.handle.net/10400.17/3306>.
10. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996;19:1348–50. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.12.1348>
11. Bottalico JN. Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Semin Perinatol.* 2007;31:176-84. doi: 10.1053/j.semperi.2007.03.006
12. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
13. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:659-62. doi: 10.2337/diacare.24.4.659.
14. Wang Y, Liu Y, Li C, Lin J, Liu XM, Sheng JZ, et al. Frequency and risk factors for recurrent gestational diabetes mellitus in primiparous women: a case control study. *BMC Endocr Disord.* 2019; 19: 22. doi: 10.1186/s12902-019-0349-4
15. Wong V, Waring ME, Sullivan GM, Liao X, Rosal MC, Hardy JR, et al. Factors predicting recurrence of gestational diabetes in a high risk multi ethnic population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Dec;59(6):831-836. doi: 10.1111/ajo.12973.
16. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
17. WHO, <https://www.who.int/topics/obesity/en/>, accessed on April 2nd 2020
18. Simas T, et al. Institute of Medicine 2009 Gestational Weight Gain Guideline Knowledge: Survey of Obstetrics/Gynecology and Family Medicine Residents of the United States. *Birth.* 2013; 40: 237–46. doi: 10.1111/birt.12061
19. Perinatology. [accessed on April 2nd 2020] Available at: <http://perinatology.com/Reference/glossary/pregnancy%20glossary.htm#P>
20. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018
21. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e26-e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020
22. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 2006. [accessed on April 2nd 2020] Available at: [https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes\\_new.pdf](https://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf)
23. Perinatology. [accessed on April 2nd 2020] Available at: <http://perinatology.com/calculators/Estimation%20of%20Fetal%20Weight%20and%20Age.htm>
24. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or non-gestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 576.e1–576.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.06.069



Artigo Original

## The Prevalence of Metabolic Syndrome and its Components in Bragança District, North-Eastern Portugal: A Retrospective Observational Cross-Sectional Study



José Eduardo Teixeira <sup>a,b,\*</sup>, José A. Bragada <sup>a,b</sup>, João P. Bragada <sup>c</sup>, Joana P. Coelho <sup>c</sup>, Isabel G. Pinto <sup>c</sup>, Luís P. Reis <sup>c</sup>, Pedro M. Magalhães <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Research Centre in Sports, Health and Human Development, Vila Real, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Desporto e Educação Física, Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, Portugal

<sup>c</sup> North East Local Health Unit - Health Care Unit of Santa Maria, Bragança, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-10-20

Accepted/Aceite: 2022-06-13

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Metabolic Syndrome;

Portugal;

Prevalence.

Palavras-chave:

Portugal;

Prevalência;

Síndrome Metabólica.

### A B S T R A C T

**Introduction:** Metabolic syndrome (MetS) is an independent determinant to increase the risk of metabolic and cardiovascular diseases. MetS prevalence in Portugal is high, however an update is needed since the latest Portuguese epidemiological report is from 2017. Thus, this study aims to examine MetS prevalence and its components in the adult and older Portuguese sub-population (Bragança district).

**Methods:** A retrospective observational cross-sectional was conducted with a community sample collected from two Portuguese primary health care centres between January 2019 and December 2020. A total of 6570 individuals aged 18–102 years were included for analysis, among which 3865 women (57.37 ± 18.67 years) and 2705 men (59.97 ± 16.76 years). MetS was defined according to HARM2009 statement and binary logistic regression was performed to analyse the prevalence across sex and age.

**Results:** MetS prevalence in Bragança district was 54.51%. MetS prevalence was higher in men (61.63%) than women (49.52%). Men are 1.53 (95% OR: 1.37–1.72,  $p < 0.001$ ) times more likely of having MetS compared to women. MetS risk increases with age (OR: 2.68–42.57,  $p < 0.001$ ) with a decline from the eighties onwards (OR: 27.84, 95% CI: 19.19–40.38,  $p < 0.001$ ). Men presented higher prevalence of overweight (48.50%) and obesity (28.06%) and women have higher prevalence of abdominal obesity (62.07%).

**Conclusion:** This study reported high prevalence of MetS in the Portuguese sub-population (Bragança district). A quasi-linear increase across age was verified in the MetS prevalence for both sexes with a decline from the eighties onwards.

### A Prevalência da Síndrome Metabólica e dos seus Componentes no Distrito de Bragança, Nordeste de Portugal: Um Estudo Observacional, Retrospectivo e Transversal

#### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome metabólica (SM) assume-se como um determinante independente para o aumento do risco de doenças metabólicas e cardiovasculares. A prevalência de SM em Portugal é elevada, contudo o último relatório epidemiológico realizado na população portuguesa reporta-se a 2017 e carece de atualização. Por conseguinte, este estudo pretende examinar a prevalência da SM e dos seus componentes numa subpopulação portuguesa de adultos e idosos do distrito de Bragança.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [jose.eduardo@ipb.pt](mailto:jose.eduardo@ipb.pt) (José Eduardo de Araújo Teixeira)

Instituto Politécnico de Bragança, Campus de Santa Apolónia

5300-253 Bragança, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210038>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Métodos:** O estudo observacional, retrospectivo e transversal foi realizado com uma amostra comunitária proveniente de dois centros de saúde primários portugueses entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. A análise incluiu um total de 6570 indivíduos, com idades compreendidas entre os 18 e os 102 anos, sendo 3865 mulheres ( $57,37 \pm 18,67$  anos) e 2705 homens ( $59,97 \pm 16,76$  anos). A SM foi definida de acordo com critérios HARM2009, tendo-se realizado uma regressão logística binária para analisar a sua prevalência por sexo e idade.

**Resultados:** A prevalência de SM no distrito de Bragança foi de 54,51%. A prevalência de SM foi mais elevada nos homens (61,63%) do que nas mulheres (49,52%). Os homens têm 1,53 (95% OR: 1,37–1,72;  $p < 0,001$ ) vezes maior probabilidade de SM em comparação com as mulheres. O risco de SM aumenta com a idade (OR: 2,68–42,57;  $p < 0,001$ ), observando-se um declínio a partir dos oitenta anos (OR: 27,84, 95% IC: 19,19–40,38;  $p < 0,001$ ). Os homens apresentaram maior prevalência de excesso de peso (48,50%) e obesidade (28,06%), enquanto que as mulheres apresentam maior prevalência de obesidade abdominal (62,07%).

**Conclusão:** O presente estudo observou uma elevada prevalência de SM numa subpopulação portuguesa do distrito de Bragança, apresentando um aumento quase linear ao longo da idade para ambos os sexos com um declínio a partir dos oitenta anos.

## Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a common metabolic disorder characterized by a cluster of factors such as central obesity, dysglycemia, dyslipidaemia and hypertension.<sup>1,2</sup> The combination of these factors increases the risk of metabolic and cardiovascular diseases.<sup>3–6</sup> The risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) are 5-fold higher with MetS.<sup>7–9</sup> Also, MetS is a good predictor of coronary heart disease and stroke and has been associated with a 1.5-fold increase in cardiovascular mortality, as well as a 2-fold increase in overall mortality.<sup>4,5</sup> The main causes for the MetS condition seems to be the result of sedentary lifestyle, physical inactivity and hypercaloric diet.<sup>10,11</sup> Nevertheless, genetic factors, functional ageing-related changes and mood disorders should not be underestimated in the MetS diagnosis.<sup>6,12–14</sup>

Over the last few decades, several MetS definitions and clinical guidelines have been developed,<sup>1,15</sup> in particular the definitions of the World Health Organization (WHO),<sup>16</sup> European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR),<sup>17,18</sup> National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III),<sup>19</sup> International Diabetes Federation (IDF)<sup>7</sup> and American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI).<sup>20</sup> Presently, a joint interim statement for MetS criteria was published as HARM2009 to harmonize the previous definitions.<sup>1</sup> On the basis of that definition, MetS' criteria for clinical diagnosis are elevated waist circumference (WC), low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), elevated triglyceride levels (TG), impaired fasting glucose (IFG), elevated systolic (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP). MetS diagnosis is confirmed when three of these five MetS components are present.<sup>1,15</sup>

More recently, epidemiological studies have reported a world-wide increase in MetS prevalence.<sup>21,22</sup> According to Scuteri *et al*,<sup>2</sup> Southern Europe showed higher MetS prevalence comparing to other European countries (i.e., Italy, Spain, and Portugal, 31.4%, 18.4%, and 17.1%, respectively). Indeed, Raposo *et al*<sup>14</sup> reported high MetS prevalence in Portugal (36.5%, 49.6%, and 43.1% reporting NCEP-ATP III, IDF and HARM2009 definitions, respectively). These findings corroborate with previous population-based cohort studies carried out in the Portuguese population, where it was reported higher MetS prevalence in Portuguese middle-aged and older adults.<sup>5,23,24</sup> Moreover, other studies have also reported a highly prevalence of T2DM, obesity, hypertension and dyslipidaemia in the Portuguese population.<sup>8,9,25,26</sup> However, the latest Portuguese epidemiological reports to 2017. Thus, an update is crucial to assess the current epidemiological state of MetS in the Portuguese population. Therefore, the aim of this descriptive and

cross-sectional study was to examine the prevalence of MetS and its components in an adult and older Portuguese sub-population (Bragança district).

## Methods

### Study design and population

The present study is a retrospective observational cross-sectional study as part of an intervention project that intends to implement physical activity and exercise in the prevention and treatment of the metabolic diseases (Project GreenHealth).<sup>27</sup> A sample of adults was selected from two primary health care centres of Bragança district. A total of 18 890 participants were analysed, using the information collected between January 2019 and December 2020. From those, 12 320 participants were excluded from the data analysis considering the following exclusion criteria: (i) participants with age <18 years; (ii) missing information about MetS clinical criteria's, height, weight, BMI and demographic considerations. After this selection process, the final analysis included 6570 individuals aged 18–102 years, among which 3865 (58.83%) were women (mean age of  $57.37 \pm 18.67$  years) and 2705 (41.17%) were men (mean age of  $59.97 \pm 16.76$  years).

## Data Collection

### 1. Anthropometric measures

Anthropometric measures were collected during clinical practice considering the standard procedures.<sup>28</sup> For this research, weight (kg), height (cm) and WC (cm) were analysed retrospectively from patients' clinical records.<sup>29</sup> Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by the square of height (m). European BMI cut offs were used to define overweight (25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>) and obesity ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).<sup>30</sup>

### 2. Laboratory analysis and blood pressure

Blood samples were collected from a collaborative laboratory at the primary health centre after 9/12 hours of overnight fasting. All subjects had at least one record of blood tests in their clinical process, valid for at least 6 months. Blood samples were collected in the morning following standard laboratory procedures and routine enzyme methods, in order to collect 10 mL venous blood.<sup>31</sup> Thus, HDL-c, TG and fasting blood glucose were directly measured. Dyslipidaemia reports the serum lipid profile based on HDL-c and TG levels.<sup>32</sup> Blood pressure was analysed in retrospective from patients' clinical records.<sup>30,31</sup> High blood pressure

was characterized according to elevated SBP and/or DBP (i.e.,  $\geq 130$  mmHg) and elevated DBP (i.e.,  $\geq 85$  mmHg). T2DM was diagnosed based on values for venous plasma with the following parameters in the general population: (a) fasting blood glucose  $\geq 126$  mg/dL (or  $\geq 7.0$  mmol/L); or (b) classic symptoms plus occasional blood glucose  $\geq 200$  mg/dL (or  $\geq 11.1$  mmol/L); or (c) blood glucose  $\geq 200$  mg/dL (or  $\geq 11.1$  mmol/L) at 2 hours on the oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g glucose; or (d) glycated hemoglobin A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ .<sup>33,34</sup>

### 3. Age groups

Subjects were split into seven age-groups and stratified by sex to dataset comparison. Fig. 1 presents the age distribution across sampled population according to women and men. The most representative age group is 60-69 years with 802 (55.59%) women and 646 (44.61%) men followed by: 70-79 years age group with 675 (53.83%) women and 579 (46.17%) men; 50-59 years age group with 657 women (59.89%) and 440 (40.11%) men; 30-39 years age group with 407 women (64.09%) and 228 (35.91%) men; over 80 years with 438 (59.03%) women and 304 (40.97%) men. Less representative age group were 18-29 years with 328 (69.64%) women and 143 (30.36%) men.

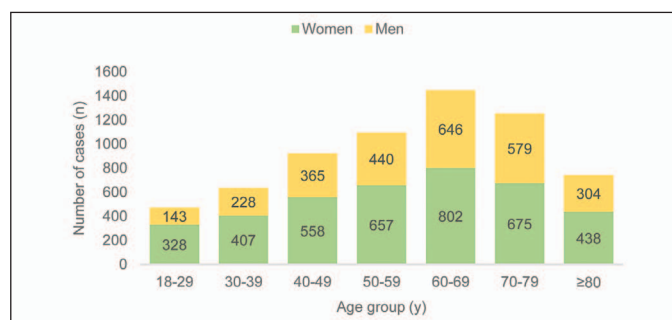


Figure 1. Number of observations among age groups according to sex.

### 4. MetS definition

MetS was defined in this study using the harmonize definition.<sup>1,15</sup> According to HARM2009, MetS diagnosis is confirmed when three of these five components are present: elevated WC (i.e., population- and country-specific delimitations), elevated TG (i.e.,  $\geq 150$  mg/dL or 1.7 mmol/L), reduced HDL-c (i.e.,  $< 40$  mg/dL or 1.0 mmol/L in men;  $< 50$  mg/dL or 1.3 mmol/L in women), elevated SBP (i.e.,  $\geq 130$  mmHg) or elevated DBP (i.e.,  $\geq 85$  mmHg) and IFG (i.e.,  $\geq 100$  mg/dL or 5.6 mmol/L). European cut-off points were considered for the WC measurements, specifically: WC  $\geq 88$  cm in women and WC  $\geq 102$  cm in men. Additionally, drug treatment for each MetS component was considered to an alternative indicator.<sup>1</sup>

### 5. Statistical analysis

Descriptive statistics, the Kolmogorov–Smirnov and Levene's test were used to assess the normality and homogeneity. Data are presented as the mean  $\pm$  one standard deviation (SD), or as percentage (%) and their respective 95% confidences intervals (CI). Categorical variables were expressed using counts and proportions. Chi-squared test or fisher exact test were applied whenever

appropriate. To compare continuous variables independent sample t-test or Mann-Whitney U test were used. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .<sup>35,36</sup> The prevalence of MetS and its components was analysed using a binary logistic regression (log-binary model), with an age and sex adjustments to calculate odds ratio (OR) and their 95% CI. Adjusted OR were performed to express different risk factors for likelihood of getting MetS.<sup>37,38</sup> All statistical analyses were conducted using SPSS for Windows Version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

Table 1 presents the descriptive statistics for MetS components according to sex. Significant differences among men and women were found for all MetS components ( $p < 0.001$ ). MetS was present in 3581 (54.51%) individuals, where 1914 (49.52%) were women and 1667 (61.63%) men. The prevalence of the various MetS components varied between 41. For overall population, 13%–66.71%. Above-normality values on the following MetS components were found for TG (49.44%), IFG (41.13%), SBP (66.71%) and DBP (51.57%). Below-normality values were found for HDL-c (52.91%). Men presented higher prevalence in all MetS components except for WC, specifically: reduced HDL-c (68.61%), elevated TG (52.94%), elevated IFG (52.42%), elevated SBP (74.23%), and elevated DBP (56.08%). Women showed a higher prevalence of elevated WC (62.07%). The prevalence of abdominal obesity, T2DM, hypertension and dyslipidaemia in overall population was 52.85%, 17.38%, 43.20%, and 41.43%, respectively. Men showed a higher prevalence of T2DM (22.18%), hypertension (46.69%) and dyslipidaemia (43.84%). Additionally, men presented higher prevalence of overweight (47.36%) and obesity (28.06%) and women showed higher prevalence of abdominal obesity assessed by WC (62.07%). Considering both sexes, 2667 (40.59%) were overweight, 1777 (27.05%) were obese and 3472 (52.85%) had abdominal obesity.

Table 1. Prevalence of metabolic syndrome and its components according to sex.

Variables	Men (n=2705)	Women (n=3865)	Total (n=6570)	p-value
Age (y) [Mean, SD]	59.97 $\pm$ 16.76	57.37 $\pm$ 18.67	58.44 $\pm$ 17.59	< 0.001
Height (cm) [Mean, SD]	170.97 $\pm$ 7.20	158.67 $\pm$ 6.66	163.33 $\pm$ 8.86	< 0.001
Weight (kg) [Mean, SD]	80.54 $\pm$ 13.44	68.69 $\pm$ 13.85	73.57 $\pm$ 14.87	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) [Mean, SD]	27.84 $\pm$ 4.14	27.30 $\pm$ 16.76	27.52 $\pm$ 4.88	
Normal [n (%)]	665 (24.58)	1461 (37.80)	2126 (32.26)	< 0.001
Overweight [n (%)]	1281 (47.36)	1386 (35.86)	2,667 (40.59)	
Obesity [n (%)]	759 (28.06)	1018 (26.34)	1777 (27.05)	
Elevated WC (cm) [n (%)]	1073 (39.67)	2399 (62.07)	3472 (52.85)	< 0.001
Reduced HDL-c (mg/dL) [n (%)]	1856 (68.61)	1620 (41.91)	3476 (52.91)	< 0.001
Elevated TG (mg/dL) [n (%)]	1432 (52.94)	1816 (46.99)	3248 (49.44)	< 0.001
IFG (mg/dL) [n (%)]	1418 (52.42)	1284 (33.22)	2702 (41.13)	< 0.001
Elevated SBP (mmHg) [n (%)]	2008 (74.23)	2375 (61.45)	4383 (66.71)	< 0.001
Elevated DBP (mmHg) [n (%)]	1517 (56.08)	1871 (48.41)	3388 (51.57)	< 0.001
MetS [n (%)]	1667 (61.63)	1914 (49.52)	3581 (54.51)	< 0.001
T2DM [n (%)]	600 (22.18)	542 (14.02)	1142 (17.38)	< 0.001
Hypertension [n (%)]	1263 (46.69)	1575 (40.75)	2838 (43.20)	< 0.001
Dyslipidaemia [n (%)]	1186 (43.84)	1536 (39.74)	2722 (41.43)	< 0.001

BMI – body mass index; DSP – diastolic blood pressure; HDL-c – low high-density lipoprotein cholesterol; IFG – impaired fasting glucose; n – number; SBP – systolic blood pressure; TG – triglycerides; WC – waist circumference; y – years.

Table 2 presented the MetS prevalence for overall sample according to sex, age and MetS components. Significant differences

among normal and MetS groups were found for all variables ( $p < 0.001$ ). Participants with MetS were more likely to present reduced HDL-c (83.30%), elevated TG (80.51%), IFG (63.78%), elevated SBP (87.74%), elevated DBP (71.40%) and elevated WC (70.96%). Additionally, MetS individuals showed prevalence of the following conditions: T2DM (29.27%), hypertension (63.00%) and dyslipidaemia (70.23%). The age groups with the highest prevalence of MetS were the 60-69 age-group (27.81%) and 70-79 age-group (27.67%), followed by the age groups of 50-59 years (16.78%) and older than 80 years (14.66%). Overweight and obesity were more likely to be present in MetS individuals than normative individuals. Of those, 1797 (50.18%) and 1493 (41.69%) were overweight and obese, respectively. Also among the population without MetS, the prevalence of T2DM, hypertension and dyslipidaemia were present in 94 (3.14%), 582 (19.47%) and 207 (6.93%) individuals, respectively.

Between the normative population, with less than 3 MetS components, also presents abnormal values in some of those components, namely a 41.52% prevalence of elevated SBP, a 31.15% prevalence of elevated WC, a 27.80% prevalence of elevated DBP, a 16.49% prevalence of reduced HDL-c, a 13.98% prevalence of elevated IFG and a 12.21% prevalence of elevated TG. The age group with the lowest percentage of MetS cases was 18 to 29 years old (1.03%) and the highest was 60 to 69 years old (27.81%).

**Table 2.** Prevalence of the metabolic syndrome according to sex, age, BMI, HDL-c, TG, IFG, SBP, DBP, WC, T2DM, hypertension and dyslipidaemia.

Variables	Normal (n=2989)	MetS (n=3581)	Total (n=6570)	p-value
Age (y) [n (%)]				< 0.001
18-29*	434 (14.52)	37 (1.03)	471 (7.17)	
30-39	515 (17.23)	120 (3.35)	635 (9.67)	
40-49	612 (20.48)	311 (8.68)	923 (14.05)	
50-59	496 (16.59)	601 (16.78)	1097 (16.70)	
60-69	452 (15.12)	996 (27.81)	1448 (22.04)	
70-79	263 (8.80)	991 (27.67)	1254 (19.09)	
>80	217 (7.26)	525 (14.66)	742 (11.29)	
BMI [n (%)]				< 0.001
Normal*	1439 (48.14)	687 (19.18)	2126 (32.36)	
Overweight	870 (29.11)	1797 (50.18)	2667 (40.59)	
Obesity	284 (9.50)	1493 (41.69)	1777 (27.05)	
Reduced HDL-c (mg/dL) [n (%)]	493 (16.49)	2983 (83.30)	3476 (52.91)	< 0.001
Elevated TG (mg/dL) [n (%)]	365 (12.21)	2883 (80.51)	3248 (49.44)	< 0.001
IFG (mg/dL) [n (%)]	418 (13.98)	2284 (63.78)	2702 (41.13)	< 0.001
Elevated SBP (mmHg) [n (%)]	1241 (41.52)	3142 (87.74)	4383 (66.71)	< 0.001
Elevated DBP (mmHg) [n (%)]	831 (27.80)	2557 (71.40)	3388 (51.57)	< 0.001
Elevated WC (cm) [n (%)]	931 (31.15)	2541 (70.96)	3472 (52.85)	< 0.001
T2DM [n (%)]	94 (3.14)	1048 (29.27)	1142 (17.38)	< 0.001
Hypertension [n (%)]	582 (19.47)	2256 (63.00)	2838 (43.20)	< 0.001
Dyslipidaemia [n (%)]	207 (6.93)	2515 (70.23)	2722 (41.43)	< 0.001

BMI – body mass index; DSP – diastolic blood pressure; HDL-c – low high-density lipoprotein cholesterol; IFG – impaired fasting glucose; SBP – systolic blood pressure; TG – triglycerides; WC – waist circumference; y – years.

Fig. 2 shows the prevalence of having one, two, three, four, and five of the MetS components for each age group in women (a), men (b) and overall population (c). Individuals with 18 to 49 years old were more likely to have none, one or two MetS components. On the other hand, three, four or five of the MetS components were more frequent according to age increase, specifically to 60-69- and 70-79-years range.



**Figure 2.** Percentage of MetS cases with one, two, three, four, or five MetS components for each age group, for women (a), men (b) and overall population (c).

Table 3 presents the adjusted OR for MetS according to sex and age. Men are 1.53 (95% CI: 1.37–1.72,  $p < 0.001$ ) times more likely of having MetS compared to women. The risk for MetS increases with age (OR: 2.68–42.57,  $p < 0.001$ ), and the individuals with the higher risk are those between 70-79 years old, with 42.57 (95% CI: 29.62–61.19,  $p < 0.001$ ) times more likely to develop MetS. However, adjusted OR seems to decrease from the eighties onwards (OR: 27.84, 95% CI: 19.19–40.38,  $p < 0.001$ ).

**Table 3.** Adjusted odds ratio for metabolic syndrome according to sex and age.

Variables	Adjusted OR	OR (95% CI)	p-value	
Sex	Women*	-	-	
	Men	1.53	1.37 – 1.72	< 0.001
Age group	18-29*	-	-	
	30-39	2.68	1.81 – 3.96	< 0.001
	40-49	5.78	4.03 – 8.32	< 0.001
	50-59	13.89	9.73 – 19.86	< 0.001
	60-69	24.95	17.50 – 35.55	< 0.001
	70-79	42.57	29.62 – 61.19	< 0.001
	>80	27.84	19.19 – 40.38	< 0.001

\* Reference group; CI – confidence interval; OR – odds ratio.

Fig. 3 presents the evolution of the adjusted OR and percentage of the MetS prevalence across age groups. The probability of developing MetS increases with age, except in individuals aged over 80 years old.



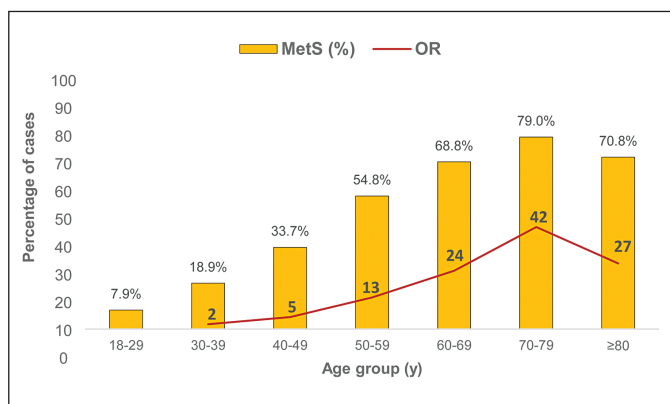


Figure 3. Adjusted odds ratio and percentage of MetS cases across age-groups.

## Discussion

The prevalence of MetS has been increasing worldwide over the last few years.<sup>21,22</sup> As above-mentioned, high prevalence of MetS in Portugal and the outdated epidemiological reports justifies this update about the phenomenon.<sup>2,5,14,23</sup> Thus, this study provides an overview of the MetS prevalence in adult and older Portuguese sub-population (Bragança district). Current research reported an overall MetS prevalence of 54.51% (Table 1). Compared to previous epidemiological reports, it appears that the current MetS prevalence is substantially higher comparing with the results of Raposo *et al*<sup>14</sup> and Santos & Barros,<sup>23</sup> that reported a MetS prevalence substantially lower (31.7% and 37.2%, respectively). Raposo *et al*<sup>14</sup> reported a prevalence of 35.9% in Bragança district after adjustment for sex and age. The higher prevalence of MetS observed at the present study should be analyzed considering the sampling technique used. It is a cross sectional retrospective analysis from regular patients' appointment between 2019 and 2020, comparing to the sample selection from the PORMETS study<sup>14</sup> that used a list of enrollees in the Health Care Centers. This may constitute a selection bias of our study, if we admit that those who attend the consultation the most are, in principle, those who will have more morbidities. However, current results were similar to MetS prevalence reported by Timóteo *et al*<sup>5</sup> (55.3%). All these studies reported the prevalence of MetS based on the HARM2009 definition.<sup>5,14,23</sup> MetS prevalence described in the present study was also higher than values stated in the Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium.<sup>2</sup> Additionally, we found a slightly higher MetS prevalence in men (61.63%) than women (49.52%). In fact, men are 1.53 times more likely of having MetS compared to women (Table 3). Moreover, the observed sex disparity was also not congruent with PORMETS study, which described a higher MetS prevalence in female population (49.41% vs 39.0%).<sup>14</sup> Other population-based cohort studies have also pointed out a higher prevalence of MetS in women.<sup>39-42</sup> However, higher prevalence of MetS in men has been reported in some specific populations.<sup>43,44</sup> This may suggest a wide variation in the prevalence of MetS across different populations, ethnicities and nationalities.<sup>15,45</sup>

According to HARM2009 criteria, MetS diagnosis is confirmed in the presence of, at least three of five MetS components as described previously.<sup>1,15</sup> The most frequent MetS component founded in the present analysis was elevated WC (62.07%) in women and elevated SBP in men (74.23%). Considering men and women together, abnormal values for MetS components ranged 33. With most of them been more prevalent in men, 13%–68.61%, except for WC (Table 1). These results were in line with the find-

ings described by Mendoza-Caamal *et al*<sup>42</sup> that reported that central obesity was most frequent in women (61%). PORMETS study has not described the combinations of MetS components that were present in the subjects. However, elevated TG levels showed the highest values.<sup>14</sup>

Several studies have addressed an overview about the distribution of the number of MetS components across age.<sup>42,43,46</sup> When stratified by age group, significant gender differences were observed for MetS prevalence and its distribution according to different components. In this study, 3-, 4- and 5-MetS components were more frequent as age increased, specifically in 60-69 and 70-79-years range (Fig. 2). Furthermore, individuals in the age group of 70-79 years seemed to be 42.57 (OR: 29.62–61.19) times more chance to develop MetS and the risk increases with age (OR: 2.68–42.57) (Table 3). Effectively, MetS appears to present an age-related association, both for men and women, as it can be found in literature.<sup>14,41,42,46</sup> This points out that adjusted OR and MetS prevalence have presented a quasi-linear increase across age in both sexes, however a decline seems to be observed from the eighties onwards. The possible explanation for this decline in the MetS prevalence could be attributed to a possible higher proportion of mortality at earlier age groups in subjects with MetS, especially in the 60-69 years and 70-79 years.<sup>47</sup> Moreover, this decrease in MetS prevalence has not been reported in previous studies, since no age group cut-offs were included above 80 years old.<sup>14,39,46</sup> Other explanation could be that some individuals normalize some MetS components from the eighties onwards, however it will be unlikely due to its association with aging.<sup>48</sup> We consider that older age range cut-offs are justified in futures epidemiological reports about the MetS.<sup>49</sup> That was justified by the increased average life expectancy around the world. In Portugal, average life expectancy is currently 80.8 years old.<sup>50,51</sup>

It has been suggested that overweight and obesity may be primarily involved in the pathophysiological mechanisms of hypertension, dyslipidaemia and insulin resistance.<sup>15</sup> Central adiposity also plays an important role because of its greater implication in these pathophysiological processes, compared to general obesity.<sup>52-54</sup> Consequently, these clustering factors are associated with an increased risk of cardiovascular disease and metabolic disorders.<sup>3-6,15</sup> The high prevalence of obesity has made it a global pandemic.<sup>54,55</sup> In Portugal, the combined prevalence of overweight and obesity were reported as 66.6% and 57.9% in adult's men and women, respectively.<sup>56</sup> Additionally, these findings have been increasing over the past decades.<sup>25,57</sup> Hypertension and high-risk lipid profile have been also documented in previous Portuguese epidemiological reports.<sup>26,58,59</sup> On the other hand, the association between MetS and T2DM has also been widely reported.<sup>7-9</sup> The present study results seem to be in accordance with the literature, which showed that the prevalence of abdominal obesity, T2DM, hypertension and dyslipidaemia in overall population was 52.85%, 17.38%, 43.20% and 41.43%, respectively (Table 1). Additionally, men presented higher prevalence of overweight (47.36%) and obesity (28.06%), however women showed a higher prevalence of abdominal obesity (62.07%). When analysed the prevalence of aforementioned metabolic disorders in individuals with MetS, it was noted that abdominal obesity, T2DM, hypertension and dyslipidaemia were present in 70.96%, 29.27%, 63.00% and 70.23%, respectively (Table 2).

This study presented some limitations, and the results should be interpreted with caution. First, results cannot be generalised due to the fact that only a sub-population/community sample (Bragança district) was evaluated. That is, the sample is not repre-

representative of the overall population of Portugal. However, the percentage of older population resident in Bragança (25%) is similar to metropolitan areas, such as Porto (21%) and Lisboa (22%).<sup>51,60</sup> Moreover, despite the normal sample distribution, a greater number of women were included (Fig. 1). Second, comparisons with other populations should be interpreted with a broader overview of the actual body of knowledge. Indeed, as far as we know, there are only two previous Portuguese epidemiological reports about MetS prevalence preceded this study.<sup>2,14</sup> Third, current study did not report about demographic and behavioural variables. These variables should be considered in future reports as the influence of socio-demographic factors, dietary and nutrition habits, modifiable risk factors (e.g., drinking and smoking), physical activity and lifestyle. These variables have been addressed in previous investigations.<sup>10,11,39,41</sup> Furthermore, future researches should include more focused approach in the evolution of the T2DM and its association with the MetS components.

## Conclusion

This study reported a high prevalence of MetS in an adult and older Portuguese sub-population (Bragança district). Men are more likely to develop MetS, overweight and general obesity, whereas women showed a higher prevalence of abdominal obesity. Furthermore, adjusted OR and MetS prevalence have presented a quasi-linear increase across age in both sexes, however a decline seems to be observed from the eighties onwards. Thus, implementing intervention programmes is crucial to control the rising MetS prevalence and reduce the associated cardiovascular events.

## Acknowledgements

This article is a result of the project “GreenHealth - Digital strategies in biological assets to improve well-being and promote green health” (Norte-01-0145-FEDER-000042), supported by North Portugal Regional Operational Programme (NORTE 2020), under the PORTUGAL 2020 Partnership Agreement, through the European Regional Development Fund (ERDF)”. Also, the authors express acknowledgement all medical staff, patients and human resources of the two primary health care centres”.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

I declare that all authors had a substantial contribution for this manuscript.

## Responsabilidades Éticas

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

**Fontes de Financiamento:** Nste projeto foi apoiado pelos Fundos Nacionais através da FCT - Fundação Portuguesa para a Ciência e Tecnologia (UIDB/DTP/04045/2020)”.

**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

revisada em 2013 e 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 project was supported by the National Funds through FCT - Portuguese Foundation for Science and Technology (UIDB/DTP/04045/2020)”.

**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 as revised in 2013).

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

## References / Referências

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
2. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañás LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: Different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:486–91.
3. Ladeiras-Lopes R, Araújo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2019;38:789–804.
4. Rocha E. Metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Rev Port Cardiol*. 2019;38:333–5.
5. Timóteo AT, Mota Carmo M, Cruz Ferreira R. Does metabolic syndrome predict significant angiographic coronary artery disease? *Rev Port Cardiol*. 2012;31:769–78.
6. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens*. 2018;36:2340–9.
7. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12:295–300.
8. Barreto M, Kislava I, Gaió V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health Examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;140:271–8.
9. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010;27:879–81.
10. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75:307–26.
11. Silvestre R, Baracho P, Castanheira P. Fisiologia da inatividade, um novo paradigma para entender os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico em doenças metabólicas. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2012;7:36–43.
12. Atti AR, Valente S, Iodice A, Caramella I, Ferrari B, Albert U, et al. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and dementia: A meta-analysis of longitudinal studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27:625–37.
13. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic

- links. *Hormones*. 2018;17:299–313.
14. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC Public Health*. 2017;17:1–9.
  15. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2:231–7.
  16. World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
  17. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997;100:1166–73.
  18. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1999;16:442–3.
  19. Cleeman J, Grundy S, Becker D, Clark L. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
  20. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2006;21:1–6.
  21. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2015;16:1–12.
  22. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:1–8.
  23. Santos A-C, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4:320–7.
  24. Vinhas J, Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita A, Fona MC, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: data from the PREVADIAB study. *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c35–40.
  25. Carreira H, Pereira M, Azevedo A, Lunet N. Trends of BMI and prevalence of overweight and obesity in Portugal (1995–2005): a systematic review. *Public Health Nutr*. 2012;15:972–81.
  26. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: changes over a decade. The PHISA study. *J Hypertens*. 2014;32:1211–21.
  27. Teixeira JE, Bragada JA, Bragada JP, Coelho JP, Pinto IG, Reis LP, et al. Structural Equation Modelling for Predicting the Relative Contribution of Each Component in the Metabolic Syndrome Status Change. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:3384.
  28. Sagun G, Oguz A, Karagoz E, Filizer AT, Tamer G, Mesci B. Application of alternative anthropometric measurements to predict metabolic syndrome. *Clinics*. 2014;69:347–53.
  29. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2005;21:969–76.
  30. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *Obes Facts*. 2008;1:106–16.
  31. Haeckel R, Wosniok W. The importance of correct stratifications when comparing directly and indirectly estimated reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2021 (in press). doi: 10.1515/cclm-2021-0353.
  32. Patarrão RS, Wayne Lait W, Paula Macedo M. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2014;9:65–73.
  33. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
  34. Direção Geral da Saúde. Norma nº 002/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Lisboa:DGS; 2011. [accessed Jan 2021] Available at: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/>.
  35. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2000.
  36. Thabane L, Akhtar-Danesh N. Guidelines for reporting descriptive statistics in health research. *Nurse Res*. 2008;15:72–81.
  37. Hosmer D, Lemeshow S, Rodney X. *Applied logistic regression*. Berlin: John Wiley & Sons; 2013.
  38. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in Medicine – Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2007;357:2189–94.
  39. Harikrishnan S, Sarma S, Sanjay G, Jeemon P, Krishnan MN, Venugopal K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Kerala, South India: Analysis of a community based cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13:e0192372.
  40. Kwobah E, Koen N, Mwangi A, Atwoli L, Stein DJ. Prevalence and correlates of metabolic syndrome and its components in adults with psychotic disorders in Eldoret, Kenya. *PLoS One*. 2021;16:e0245086.
  41. Li Y, Zhao L, Yu D, Wang Z, Ding G. Metabolic syndrome prevalence and its risk factors among adults in China: A nationally representative cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13:e0199293.
  42. Mendoza-Caamal EC, Barajas-Olmos F, García-Ortiz H, Cicerón-Arellano I, Martínez-Hernández A, Córdova EJ, et al. Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020;20:1–8.
  43. Al-Rubeaan K, Bawazeer N, Al Farsi Y, Youssef AM, Al-Yahya AA, AlQumaidi H, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Saudi Arabia - a cross sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18:1–9.
  44. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007–2014. *Int J Cardiol*. 2018;259:216–9.
  45. Tillin T, Forouhi N, Johnston DG, McKeigue PM, Chaturvedi N, Godsland IF. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study. *Diabetologia*. 2005;48:649–56.
  46. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, Sartono E, Willems van Dijk K, Rosendaal FR, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:1–11.
  47. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812–9.
  48. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis*. 2015;6:109–20.
  49. Ahmad OB, Boschi Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. *Age Standardization of Rates: A New WHO Standard*. Geneva: World Health Organization; 2001.
  50. Ayuso M, Bravo JM, Holzmann R, Palmer E. Automatic Indexation of the Pension Age to Life Expectancy: When Policy Design Matters. *Risks*. 2021;9:96.
  51. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:809–14.
  52. Camões M, Lopes C, Oliveira A, Santos AC, Barros H. Overall and central obesity incidence in an urban Portuguese population. *Prev Med*. 2010;50:50–5.
  53. Oliveira A, Araújo J, Severo M, Correia D, Ramos E, Torres D, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015–2016. *BMC Public Health*. 2018;18:614.
  54. Nora C, Morais T, Nora M, Coutinho J, do Carmo I, Monteiro MP. Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica. *Rev Port Endocrinol Diabetes E Metab*. 2016;11:23–9.
  55. Groves T. Pandemic obesity in Europe. *BMJ*. 2006;333:1081.
  56. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Coelho-e-Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, et al. Prevalence of Overweight, Obesity, and Abdominal Obesity in a Representative Sample of Portuguese Adults. *PLoS One*. 2012;7:e47883.
  57. Gaio V, Antunes L, Namorado S, Barreto M, Gil A, Kyslaya I, et al. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *Obes Res Clin Pract*. 2018;12:40–50.
  58. da Silva PM, Aguiar C, Morais J. Suboptimal lipid levels in clinical practice among Portuguese adults with dyslipidemia under lipid-lowering therapy: Data from the DISGEN-LIPID study. *Rev Port Cardiol*. 2019;38:559–69.
  59. Mariano C, Alves AC, Bourbon M. Characterization of the dyslipidaemia profile in Portugal. *Atherosclerosis*. 2015;241:e134–5.
  60. Anciães PR. Population decline and accessibility in the Portuguese interior. In: *Accessibility, Equity and Efficiency*. Cheltenham: Edward Elgar Publishing; 2016.



Artigo Original

## Síndrome de Klinefelter: Casuística da consulta de Endocrinologia Pediátrica de um Hospital Terciário



Ivo Miguel Neves <sup>a,\*</sup>, Francisca Dias de Freitas <sup>b</sup>, Sofia Martins <sup>c</sup>, Olinda Marques <sup>d</sup>, Maria Miguel Gomes <sup>e</sup>, Ana Antunes <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Serviço de Pediatria / Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

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

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

<sup>e</sup> Unidade de Endocrinologia Pediátrica / Serviço de Pediatria / Escola de Medicina da Universidade do Minho / Hospital de Braga, Braga, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/Recebido: 2021-12-02

Accepted/Aceite: 2022-01-03

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome Klinefelter/diagnóstico;

Síndrome Klinefelter/genética.

Keywords:

Klinefelter Syndrome/diagnosis;

Klinefelter Syndrome/genetics.

### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome de Klinefelter é a aneuploidia de cromossomas sexuais mais frequente no sexo masculino e a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico. As características clínicas são variáveis e não existem achados patognomónicos. Existem várias comorbilidades associadas, sendo as alterações do neurodesenvolvimento e/ou psicossociais as mais frequentes. O objetivo deste trabalho consistiu em rever as características clínicas e as comorbilidades associadas aos casos diagnosticados na consulta e em otimizar o seu diagnóstico.

**Métodos:** Estudo retrospectivo e descritivo que incluiu os casos diagnosticados com síndrome de Klinefelter e seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Braga nos últimos 15 anos.

**Resultados:** Foram identificados 10 casos. A mediana da idade ao diagnóstico, excluindo os casos de diagnóstico pré-natal, foi de 7 anos (mínimo de 18 meses e máximo de 16 anos). Os motivos de referência foram variados. Em 3 casos foi feito diagnóstico pré-natal após realização de amniocentese. Nove casos apresentaram um cariótipo clássico (47,XXY) e um caso com microarray arr(X)x2,(Y)y1. A característica mais frequente no exame objetivo foi a diminuição do volume testicular (em idade pubertária ou em relação ao estadiu pubertário), com uma mediana de 6 mL (mínimo 4 mL e máximo 15 mL, n=8/9), seguindo-se a criptorquidia bilateral (3/10), ginecomastia (2/10) e micropénis (1/10). As perturbações do neurodesenvolvimento e psicossociais (6/10) foram as comorbilidades mais frequentemente associadas, seguindo-se as manifestações neurológicas (2/10), como o tremor essencial. Analiticamente, 71% dos doentes apresentaram doseamento normal de testosterona total e 29% apresentaram valores abaixo do limite inferior da normalidade para o estadiu pubertário. A terapêutica de substituição hormonal com testosterona foi instituída em dois casos (20%) aos 14 e 15 anos por virilização incompleta, e não foram descritas reações adversas. Em nenhum caso foi realizada preservação da fertilidade.

**Conclusão:** Os resultados deste estudo reforçam o conhecimento existente da clínica e das comorbilidades associadas à síndrome de Klinefelter. A variabilidade fenotípica e o reduzido número de casos, reforçam o subdiagnóstico e confirmam que só o conhecimento permite um elevado índice de suspeição para o diagnóstico. Salienta-se a necessidade de um diagnóstico precoce e acompanhamento multidisciplinar por forma a minimizar a morbimortalidade associada.

### Klinefelter Syndrome in the Pediatric Endocrinology Consultation

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

**Introduction:** Klinefelter syndrome is the most common sexual chromosome disorder in males and the most frequent cause of hypergonadotropic hypogonadism.

The clinic is variable and there are no pathognomonic findings. There are several comorbidities

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [ivomiguelgbneves@gmail.com](mailto:ivomiguelgbneves@gmail.com) (Ivo Miguel Neves)

R. das Comunidades Lusíadas 133,

4710-367 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao210039>

1646-3439/© 2021 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

associated with Klinefelter syndrome, being neurodevelopment and/or psychosocial disorders the most frequent. The aim of this study is to characterize the clinical manifestations and comorbidities associated with diagnosed cases and to optimize the diagnosis in pediatrics.

**Methods:** Retrospective and descriptive study, including cases of Klinefelter syndrome diagnosed in the pediatric age, and followed at the pediatric endocrinology consultation of Hospital de Braga in the last 15 years.

**Results:** We identified ten subjects with Klinefelter syndrome. The median age at diagnosis, excluding cases of prenatal diagnosis, was 7 years (minimum of 18 months and maximum of 16 years). The reasons for referral to pediatric endocrinology consultation were varied. In 3 cases, prenatal diagnosis was made after amniocentesis. Nine cases presented with a classic karyotype (47,XXY) and one case had arr(X)x2,(Y)y1 in the microarray.

The most frequent characteristic on physical examination was small testes (at puberty age or in relation to the pubertal stage), with a mean volume of 6 mL (minimum 4 mL and maximum 15 mL, n=8/9), followed by bilateral cryptorchidism (3/10), gynecomastia (2/10) and micropenis (1/10).

Neurodevelopmental and psychosocial disorders (6/10) were the most frequent associated comorbidities, followed by neurological manifestations (2/10), such as essential tremor.

Analytically, 71% of patients had normal total testosterone levels and 29% had values below the lower limit for the pubertal stage. Testosterone replacement therapy was instituted in two cases (20%) at 14 and 15 years of age due to incomplete virilization, and no adverse reactions were described. Fertility preservation was not performed.

**Conclusion:** The present analysis reinforces the previous knowledge of clinical and comorbidities associated with Klinefelter syndrome. The phenotypic variability and the small number of cases reinforce the underdiagnosis of Klinefelter syndrome and confirm that only knowledge allows a high index of suspicion for the diagnosis. This study emphasizes the need for a prompt diagnosis and multidisciplinary follow-up in order to minimize the associated morbidity and mortality.

## Introdução

A síndrome de Klinefelter (SK) é a aneuploidia de cromossomas sexuais mais frequente no homem e a causa mais frequente de hipogonadismo hipergonadotrófico. A sua prevalência é de 1-2,5:1000 crianças do sexo masculino. A SK resulta em cerca de 80%-90% dos casos da presença de um cromossoma X supranumerário (47, XXY), sendo que este pode ter origem paterna ou materna. Nos restantes 10%-20% dos casos podem ocorrer mosaicismos (47, XXY/46, XY) com cariótipo 47, XXY presente em alguns tecidos e com cariótipo 46, XY noutros tecidos (nestes casos os fenótipos são menos graves). Também é possível serem detectadas aneuploidias de alto grau (48, XXXY, 49, XXXXY ou 48, XXY), cujos fenótipos são mais graves, e podem ainda ser detectadas alterações estruturais no cromossoma X (exemplo: 47,iXq,Y).<sup>1-7</sup>

O hipogonadismo hipergonadotrófico, típico dos SK, resulta da degeneração testicular com subsequente fibrose progressiva e habitualmente só se torna evidente na puberdade ou na idade adulta.<sup>2-4</sup>

As características clínicas são variáveis e não existem achados patognomónicos, o que pode dificultar o diagnóstico. Estima-se que entre 50%-75% dos indivíduos com SK não são diagnosticados.<sup>1,3,4</sup>

As alterações morfológicas pré-natais frequentemente associadas são a clinodactilia, hérnia inguinal, patologia cardíaca congénita, fenda palatina, insuficiência velofaríngea e malformações renais. Os lactentes podem apresentar micropénis, hipospádia, criptorquidia, escroto bifido e testículos de pequeno volume, provavelmente resultantes do hipogonadismo *in utero*. As crianças pré-puberes podem apresentar crescimento lento do pénis (em 25% dos casos) e testículos de pequeno volume (< 2 mL), também resultantes do hipogonadismo. A maioria dos casos com SK inicia espontaneamente a puberdade, no entanto alguns evidenciam atraso pubertário ou puberdade incompleta, o que motiva a realização de estudo endocrinológico. O volume testicular final geralmente não ultrapassa os 10 mL e vai diminuindo posteriormente para volumes entre 2-5 mL. Na idade adulta, a azoospermia é uma das

principais manifestações clínicas podendo ser uma das causas de infertilidade nestes doentes.<sup>5-7</sup>

Frequentemente existem alterações do neurodesenvolvimento e/ou psicossociais associadas, como as dificuldades de aprendizagem, atraso do desenvolvimento, perturbação de hiperactividade e défice de atenção (PHDA), ansiedade, depressão e perturbações do espectro do autismo (PEA).<sup>6,7</sup>

O objetivo deste trabalho consistiu em descrever as características clínicas e as comorbilidades associadas aos casos com SK diagnosticados em idade pediátrica num hospital terciário, e contribuir para a melhoria do seu diagnóstico.

## Material e Métodos

### Desenho de estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo que incluiu os casos diagnosticados com SK em idade pediátrica, seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Braga (Hospital terciário) de janeiro de 2006 a setembro de 2021. A informação foi recolhida a partir da consulta dos processos clínicos. O estudo respeita as normas da comissão de ética hospitalar.

A SK foi definida de acordo com o resultado do cariótipo ou *microarray*.

A medição do volume testicular foi sempre realizada através da comparação com o orquímetro de Prader.

### Caracterização clínica/anamnese

Foram recolhidos os seguintes dados: idade ao diagnóstico, motivo de referência para consulta de endocrinologia pediátrica, idade atual e comorbilidades associadas (psicossociais, neurodesenvolvimento, odontológicas, cardiovasculares, pulmonares, musculoesqueléticas, neurológicas, autoimunes e/ou neoplásicas). Também foi recolhida informação sobre a instituição de terapêutica hormonal de substituição com testosterona (data de início, motivo, posologia e efeitos adversos).

## Exame físico

No exame físico foram avaliados os seguintes parâmetros: palpação da glândula mamária e tireoideia, sinais clínicos de resistência à insulina (acantose nigricante), avaliação do volume testicular utilizando orquímetro de Prader e/ou ecografia escrotal e auxologia (peso, altura e índice de massa corporal (IMC).

## Exames complementares de diagnóstico

Foram avaliados os doseamentos hormonais do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (LH, FSH e testosterona total), perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicéridos), perfil glucídico (glicose em jejum e Hb A1c), cariótipo ou *microarray*, eletrocardiograma e ecocardiograma.

## Resultados

Foram identificados dez casos. Em três casos foi feito diagnóstico pré-natal após realização de amniocentese, em dois casos por idade materna superior a 35 anos e no outro caso por gravidez anterior com malformações congénitas. Em ambas as situações o rastreio bioquímico foi negativo e as ecografias pré-natais foram normais. A mediana da idade ao diagnóstico, excluindo os casos de diagnóstico pré-natal, foi de 7 anos (mínimo de 18 meses e máximo de 16 anos).

O motivo e idade de referência encontram-se referidos na Tabela 1.

Tabela 1. Motivo e idade de referência.

Motivo (n=10)	Número de casos (%)	Idade de diagnóstico (anos)	Idade de referência (anos)	Idade atual (anos)
Alta estatura	1 (10%)	4	14,75	15
Atraso da linguagem e dificuldades de aprendizagem	2 (20%)	4, 10	9, 11	22, 11
Diagnóstico pré-natal	3 (30%)	Não aplicável	2, 11 e 11	5, 20 e 11
Diminuição do volume testicular	1 (10%)	16	16	18
Ginecomastia	1 (10%)	13	13	23
Má evolução estatura-ponderal	1 (10%)	1,5	5	19
Micropénis	1 (10%)	7	9	22

Nove casos apresentaram um cariótipo clássico (47,XXY) e num caso foi realizado *microarray* com resultado de arr(X)x2,(Y)y1. Não foi identificado nenhum caso de mosaicismo, aneuploidia de alto grau nem alterações estruturais do cromossoma X.

Em relação aos dados antropométricos, à data de referência para a consulta de Endocrinologia Pediátrica, quatro casos (40%) apresentavam excesso de peso/obesidade (sendo que dois casos apresentavam obesidade) segundo as curvas da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2007. Dois casos (20%) tinham alta estatura (superior a 2 desvios-padrão ou superior ao percentil 97). A diminuição do volume testicular (para o estadio pubertário) foi a característica mais frequente no exame objetivo (8/9), com uma mediana de volume de 6 mL (mínimo de 4 mL e máximo de 15 mL).

Outras características objetivadas foram a criptorquidia bilateral (3/10: 30%), ginecomastia (2/10: 20%) e micropénis (1/10: 10%). Nenhum caso apresentou sinais clínicos de resistência à insulina. Em relação aos exames complementares de diagnóstico,

o doseamento de testosterona total foi realizado em sete casos, sendo que dois apresentaram valores abaixo do limite inferior da normalidade (Tabela 2). Em dois casos referenciados recentemente ainda não foi realizado o doseamento de testosterona.

Tabela 2. Doseamento de testosterona pré TST.

Testosterona total (ng/dL) [valor de referência]	Idade
14,08 [2 – 58]	7 anos
66,39 [84 – 350]	11 anos
298,7 [84 – 350]	14 anos
248,51 [84 – 350]	15 anos
378,84 [84 – 350]	15 anos
17,91 [84 – 350]	11 anos
393,8 [84 – 350]	14,75 anos

Relativamente ao perfil lipídico, foi realizado em oito casos. Um dos casos, aos 11,9 anos apresentava colesterol total de 204 mg/dL, resolvido com medidas higieno-dietéticas. Os restantes casos não mostraram alterações no perfil lipídico. Nenhum doente apresentou alterações no perfil glucídico.

Quatro casos foram submetidos a avaliação cardíaca (com realização de eletrocardiograma e ecocardiograma) sendo diagnosticada patologia valvular ligeira por insuficiência mitral num caso. Um dos casos com diagnóstico pré-natal realizou ecocardiograma no período neonatal tendo sido diagnosticado *foramen ovale* patente. Não foram diagnosticados distúrbios da condução cardíaca.

As principais patologias/comorbilidades reportadas estão esquematizadas na Fig. 1. As mais frequentemente encontradas foram as manifestações do neurodesenvolvimento e/ou psicossociais (6/10, 60%): dois casos com atraso global do desenvolvimento (um deles com grave disfunção na linguagem expressiva e outro com atingimento da área da audição e linguagem, na coordenação olho-mão, realização e no raciocínio prático), quatro casos com dificuldades na aprendizagem e dois deles com défice de atenção e hiperatividade associado. Dois casos apresentaram alterações odontológicas com prognatismo mandibular (2/10: 20%) e agenesia dentária (1/10: 10%). Nenhum caso apresentou taurodontismo nem defeitos no esmalte. Dois casos apresentaram manifestações neurológicas (2/10: 20%), nomeadamente tremor essencial. Relativamente às manifestações pulmonares, verificou-se um internamento (10%) por pneumonia vírica por vírus sincicial respiratório com hipoxemia associada.

Em nenhum caso foi descrita patologia autoimune, alterações da função tireoideia nem alterações musculoesqueléticas, contudo, salienta-se que um caso apresentava dismetria dos membros infe-

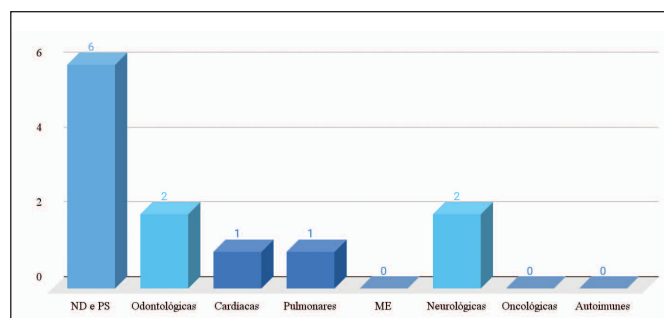


Figura 1. Distribuição das manifestações clínicas associadas.

ND: Neurodesenvolvimento; PS: Psicossociais; ME: Musculoesqueléticas.

riores (> 13 mm). Não foi identificada nenhuma neoplasia.

Em relação ao tratamento, foi iniciada terapêutica de substituição hormonal com testosterona (TST) por via intramuscular, em dois adolescentes (20%), aos 14 e 15 anos, por virilização incompleta. Ambos iniciaram tratamento com 50 mg de enantato de testosterona e em ambos foi necessário aumento progressivo até 200 mg mensal. Um destes casos apresentava nível sérico normal de testosterona mas com virilização incompleta, com atrofia testicular e cinética decrescente dos valores séricos de testosterona, pelo que foi decidido iniciar TST com uma boa resposta clínica: aos 18 anos aumentou o volume testicular de 5 mL para 8 mL, a força muscular, o pêlo facial e também o tamanho do pênis. O outro caso, com níveis baixos de testosterona, atingiu também virilização completa, com uma evolução favorável nos seguintes parâmetros: crescimento do pênis, volume testicular, atividade sexual e aparecimento de pêlo facial com acne moderada.

A destacar ainda que, dois doentes com níveis baixos de testosterona não iniciaram TST pois apresentaram virilização completa. Em nenhum caso foi reportado efeito lateral da terapêutica. Ocorreu perda de seguimento em 3/10 (30%). Em nenhum caso foi realizada preservação da fertilidade.

Dada a ausência de alterações analíticas nomeadamente ausência de deficiência de vitamina D e a ausência de clínica não foi realizada densitometria óssea em nenhum caso.

## Discussão

Do total de dez casos incluídos, foi efetuado o diagnóstico pré-natal após realização de amniocentese em três casos (30%). Nesta casuística a percentagem de casos com diagnóstico pré-natal foi superior à descrita na literatura (10%), o que pode ser explicado pela reduzida dimensão da amostra.<sup>8</sup> Atualmente a idade materna avançada deixou de ser indicação para realização de amniocentese, o que poderá conduzir a um subdiagnóstico dos casos pré-natais nos próximos anos.

Apesar de não ser o principal motivo de referenciação, 6/10 (60%) apresentavam atraso do desenvolvimento psicomotor, perturbação específica de aprendizagem, perturbação da linguagem e/ou PHDA o que realça a importância destas comorbidades. Desta forma, torna-se importante o rastreio precoce de alterações do neurodesenvolvimento na SK através da realização de uma avaliação formal do desenvolvimento, mas também se reforça a importância da exclusão da SK como hipótese diagnóstica em crianças com perturbações do neurodesenvolvimento sem causa conhecida.<sup>6,7</sup>

O diagnóstico precoce vai permitir o início da intervenção de uma forma célere através de terapias específicas, como a terapia da fala e o apoio pedagógico individualizado, nomeadamente na leitura e na escrita, que podem ser necessários em até 80% dos casos.<sup>6,7</sup>

Em relação aos achados do exame físico, destaca-se que em oito casos (88,9%) existia atrofia/baixo volume testicular o que reforça a importância deste sinal clínico na avaliação dos casos com suspeita de SK. A mediana do volume testicular foi de 6 mL, o que está de acordo com a literatura, que refere que habitualmente o volume testicular não ultrapassa os 10 mL.<sup>1</sup> Destaca-se que nesta amostra um adolescente apresentava volume testicular normal (20-25 mL), contudo tal como descrito na literatura, poderá ocorrer uma atrofia significativa na idade adulta, com consequentemente diminuição do volume testicular, atingindo um volume final entre 2-5 mL.<sup>1,6</sup>

Atualmente nove adolescentes atingiram a puberdade espon-

taaneamente e todos tiveram uma progressão normal da mesma.

De acordo com o descrito na literatura foi encontrada uma prevalência considerável de excesso de peso/obesidade (40%), o que reforça a importância de instituir desde cedo medidas dietéticas e de prática de exercício físico.<sup>1,2,6,7</sup>

Nesta amostra 20% dos doentes apresentaram alta estatura, o que apoia a literatura no sentido em que, os doentes com SK tendem a ser mais altos do que a estatura alvo familiar e podem ter um segmento inferior superior ao segmento superior e a envergadura superior à estatura.<sup>6,7</sup>

A presença de ginecomastia ocorreu em 20%, não foi persistente e regrediu espontaneamente, ao contrário do descrito na literatura, que indica uma prevalência de 50%-75%, e uma maior probabilidade de persistência.<sup>1</sup> Foi objetivado micropênis em 10%, o que corrobora a literatura que descreve a sua presença em 10%-25% dos casos.

Outra característica clínica presente ao exame objetivo foi a presença de patologia odontológica, nomeadamente prognatismo mandibular e agenesia dentária (2/10, 20%). Apesar da doença temporomandibular articular não estar descrita na SK, esta foi encontrada num dos casos desta amostra. Neste trabalho, dois doentes (20%) apresentaram tremor essencial ao longo do seu seguimento, estando descrito na literatura que o tremor essencial tem uma prevalência superior a 25%.<sup>1,6</sup>

Relativamente à TST, na nossa amostra, dois casos foram submetidos a tratamento na adolescência (14 e 15 anos) por virilização incompleta. Nesta faixa etária, a sua utilização deverá ser ponderada, tendo como principal objetivo obter uma virilização gradual (nomeadamente crescimento do pênis, crescimento de pêlos faciais e púbicos, e desenvolvimento muscular), sem induzir o encerramento precoce das epífises. No caso de crianças em estágio pré-pubere, a TST não está recomendada pelo risco de indução de puberdade precoce.<sup>1,6,7</sup>

A destacar ainda que, dois doentes com níveis baixos de testosterona não iniciaram TST pois apresentaram virilização completa, o que acontece na maioria dos casos de SK em que, os níveis de testosterona são suficientes para causar uma virilização completa.<sup>6</sup>

Além de potenciar a virilização, foram também descritos benefícios no humor, energia e resistência física, bem como melhoria na concentração e nas relações interpessoais. A ginecomastia habitualmente não é influenciada pelo tratamento hormonal e por isso deve ser explicado ao adolescente que a TST não vai tratar esta comorbidade.

Conforme referido anteriormente, um dos casos em que foi iniciada a TST apresentava ao exame físico micropênis. Após o início da terapêutica foi conseguido um aumento do tamanho final do pênis. É importante recordar que nos casos de micropênis diagnosticados no período neonatal, deverá ser ponderado um curso de baixa dose de testosterona injetável intramuscular em 3 doses mensais durante o primeiro ano de vida. Este tratamento poderá ter um efeito positivo no aumento do comprimento e circunferência do pênis, o que mostra a importância de um diagnóstico precoce da SK.<sup>6</sup> Nestes casos, o hipoandrogenismo e a perda de células germinativas podem surgir in útero e ser responsáveis por esta apresentação fenotípica.<sup>6</sup>

Estudos recentes mostraram que a TST melhora o neurodesenvolvimento dos casos com SK. Apesar de serem necessários mais estudos, este facto poderá vir a ser uma importante consideração aquando da decisão de iniciar TST.<sup>8-13</sup>

Um estudo realizado em 2020, mostrou que crianças que iniciaram TST aos 12 meses apresentaram melhoria na audição, comunicação expressiva, linguagem, cognição e habilidades motoras. Esse

estudo mostrou ainda que se a TST for iniciada entre os 13-24 meses, pode ocorrer uma melhoria significativa na cognição. O início da TST aos 36 meses foi benéfico especialmente na comunicação expressiva e nas habilidades motoras, contudo, ainda são necessários mais estudos para corroborar estas conclusões.<sup>14</sup>

Além da TST, é importante ressaltar a importância da educação dos familiares e do doente, de forma a compreender a história natural da SK, bem como a necessidade de tratamento das comorbidades associadas. O apoio psicológico, terapia da fala e/ou ocupacional bem como terapêutica de reabilitação deverão ser iniciadas sempre que necessário e de forma precoce.<sup>6,7</sup>

Os doentes diagnosticados com SK deverão ser referenciados no momento do diagnóstico para a consulta de Endocrinologia Pediátrica, que posteriormente os encaminhará para centros de procriação medicamente assistida, sempre que seja expressa a vontade de preservação da fertilidade e antes de iniciar o tratamento com TST.<sup>7</sup>

Relativamente ao tratamento da infertilidade em homens com SK, o que mostrou ser mais eficaz foi a utilização de esperma de dador, contudo sempre que exista vontade expressa do doente e/ou família, os doentes deverão ser informados da possibilidade de realizar extracção testicular microscópica de esperma (microTESE).<sup>6</sup> O *timing* para a sua realização continua a ser controverso e, em idade pediátrica, a criopreservação de células-tronco espermatogónias, parece ser uma estratégia de preservação questionável. Caso seja decidido proceder à extracção de espermatozoides, esta não deve ser feita em estadio pré-pubertário pelo risco de diminuição da fertilidade inerente à remoção de espermatogónias com uma taxa de sucesso em idade inferior a 15 anos de apenas 10%.<sup>6,7,15</sup>

Nos casos de mosaicismo, nas situações em que as concentrações de LH são normais ou ligeiramente aumentadas ou quando o volume testicular é igual ou superior a 8 mL, há maior probabilidade de existirem espermatozoides no sêmen ejaculado. Apesar da difícil realização em idade pediátrica, nestes casos, deverá ser ponderada a colheita de um espermograma de forma a compreender se é viável realizar a criopreservação.<sup>6</sup>

A avaliação do estado mineral ósseo, através da realização de uma densitometria óssea, deve ser ponderada em caso de deficiência de vitamina D.<sup>7</sup>

Uma das limitações deste estudo é o reduzido tamanho da amostra e o seu carácter retrospectivo. Outra limitação foi o fato de se ter doseado a testosterona total em detrimento da testosterona livre, uma vez que a testosterona total pode estar falsamente elevada, pois os níveis de *sex hormone binding globulin* (SHBG) encontram-se elevados em doentes com SK. Por este motivo, seria mais fidedigno a avaliação da testosterona livre que, provavelmente, teria um valor normal ou baixo, contudo este doseamento não existe disponível no laboratório hospitalar.

Contudo este trabalho tem extrema relevância clínica uma vez que são poucos os estudos sobre a SK em idade pediátrica, reforçando as suas características clínicas e otimizando o seu diagnóstico. Apesar disso, tratando-se de uma patologia que tem poucos estudos de casuística, consideramos ser muito relevante pela contribuição que traz para o conhecimento clínico.<sup>7</sup>

## Conclusão

A análise descritiva desta série de casos apoia a literatura em relação às comorbidades associadas à SK.

O tamanho reduzido da amostra e a variabilidade fenotípica, reforçam a literatura sobre o subdiagnóstico destes casos, mostrando a necessidade de um elevado índice de suspeição para o diagnóstico.

Em recém-nascidos e lactentes o diagnóstico deve ser ponderado sempre que existe micropênis e criptorquia sem resolução espontânea. A maioria das crianças pré-púberes apresenta alterações neurocognitivas e psicossociais (sobretudo alterações da linguagem), podendo ser a única manifestação clínica da SK. Desta forma, torna-se imperativo fazer uma avaliação formal do desenvolvimento na SK. Em idade pubertária, além das características já descritas, a ginecomastia persistente e o hipogonadismo devem levantar a suspeita diagnóstica.<sup>6,7</sup>

Relativamente ao exame objetivo, a avaliação sistemática do estadio pubertário com observação dos genitais, incluindo comprimento do pênis e do volume testicular por comparação com o orquímetro de Prader, e em caso de dúvida por ecografia.<sup>6,7</sup>

O diagnóstico deve ser sempre confirmado através da realização de cariótipo ou *microarray*.<sup>1-8</sup>

Todos os casos devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca com realização de ecocardiograma e eletrocardiograma, assim como avaliação do perfil hormonal. O perfil lipídico e glucídico deve ser monitorizado a partir da adolescência, ou antes, caso existam fatores de risco associados.<sup>7</sup>

Este trabalho é importante para sensibilizar os profissionais de saúde, sobretudo médicos de família, neonatologistas, pediatras e endocrinologistas, sobre as principais manifestações clínicas que devem fazer suspeitar da SK. Desta forma, os doentes poderão ser precocemente diagnosticados, acompanhados de forma multidisciplinar e tratados com TST sempre que indicado, de forma a minimizar a morbimortalidade associada à SK.

Este trabalho levou à implementação de um protocolo de atuação e seguimento dos doentes com SK seguidos no nosso Hospital.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

IMN, FDF: recolha, análise e interpretação dos dados; elaboração do artigo.

SM, OM, MMG, AA: revisão crítica do conteúdo nas várias versões e aprovação da versão final.

## 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 revista em 2013 e 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 as revised in 2013).

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

## References / Referências

1. 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.
2. Groth KA, Skakkebaek A, Høst 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.
3. 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. doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb04141.x.
4. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XXY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:16. doi: 10.1186/s13023-018-0976-2.
5. Frühmesser A, Kotzot D. Chromosomal variants in klinefelter syndrome. *Sex Dev*. 2011;5:109-23. doi: 10.1159/000327324.
6. Matsumoto AM, Anawalt BD. Clinical features, diagnosis, and management of Klinefelter syndrome. UpToDate 2020. [accessed Oct 2021] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-management-of-klinefelter-syndrome>
7. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, Kliesch S, D'Hauwers K, Toppari J, Słowikowska-Hilczer J, Tüttelmann F, Ferlin A. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9:145-67. doi: 10.1111/andr.12909.
8. Samango-Sprouse C, Keen C, Sadeghin T, Gropman A. The benefits and limitations of cell-free DNA screening for 47, XXY (Klinefelter syndrome). *Prenat Diagn*. 2017;37:497-501. doi: 10.1002/pd.5044.
9. Samango-Sprouse CA, Sadeghin T, Mitchell FL, Dixon T, Stapleton E, Kingery M, Gropman AL. Positive effects of short course androgen therapy on the neurodevelopmental outcome in boys with 47,XXY syndrome at 36 and 72 months of age. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:501-8. doi: 10.1002/ajmg.a.35769.
10. Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, Gropman AL. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169:150-7. doi: 10.1002/ajmg.c.31437.
11. Samango-Sprouse C, Stapleton E, Chea S, Lawson P, Sadeghin T, Cappello C, de Sonnevile L, van Rijn S. International investigation of neurocognitive and behavioral phenotype in 47,XXY (Klinefelter syndrome): Predicting individual differences. *Am J Med Genet A*. 2018;176:877-85. doi: 10.1002/ajmg.a.38621.
12. Samango-Sprouse C, Lasutschinkow P, Powell S, Sadeghin T, Gropman A. The incidence of anxiety symptoms in boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the possible impact of timing of diagnosis and hormonal replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2019;179:423-8. doi: 10.1002/ajmg.a.61038.
13. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, Ramos P, Elder FF, Zinn AR. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:708-19. doi: 10.1002/ajmg.a.32232.
14. Samango-Sprouse CA, Tran SL, Lasutschinkow PC, Sadeghin T, Powell S, Mitchell FL, Gropman A. Neurodevelopmental outcome of prenatally diagnosed boys with 47,XXY (Klinefelter syndrome) and the potential influence of early hormonal therapy. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1881-9. doi: 10.1002/ajmg.a.61561.
15. Barbonetti A, D'Andrea S, Totaro M. Fertility Preservation. In: Garolla A, Corona G, Klinefelter's Syndrome: From a Disabling Condition to a Variant of Normalcy. Berlin: Springer Nature; 2020. p.180-182.



Artigo Revisão

## Estatinas e Diabetes Mellitus: Qual a Relação?



Filipa Machado <sup>a,\*</sup>, Maria Vaz Cunha <sup>a</sup>, Susana Azevedo Pereira <sup>a</sup>

<sup>a</sup> USF Ara de Trajano, ACeS Alto Ave, Caldas das Taipas, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-10-22

Accepted/Aceite: 2022-02-11

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Anticolesteremiantes;

Diabetes Mellitus;

Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases.

#### Keywords:

Anticholesteremic Agents;

Diabetes Mellitus;

Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors.

### R E S U M O

**Introdução:** O nosso objetivo foi rever a literatura mais recente sobre a relação entre o uso de estatinas e o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus, os mecanismos subjacentes, os fatores que influenciam esta relação, assim como as implicações na prática clínica.

**Métodos:** Pesquisa nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, utilizando os termos “Statins”, “Treatment”, “Diabetes”, “Risk” e “Mechanisms”. Foram incluídos revisões clássicas e sistemáticas e artigos originais dos últimos 5 anos, que avaliam o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus em doentes sob terapêutica com estatinas.

**Resultados:** A evidência mais recente sugere a associação entre o uso de estatinas e o aumento em 9%-13% do risco de desenvolvimento de diabetes.

O mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não se encontra totalmente esclarecido; contudo, o aumento do risco de diabetes secundário ao tratamento com estatinas parece estar relacionado com o declínio da secreção pancreática de insulina e o aumento da resistência à insulina.

Muitos estudos consideram este risco como um efeito de classe, no entanto são descritos vários fatores que influenciam esta relação, como o tipo de estatina, a dose utilizada, o tempo de tratamento, assim como a pré-existência de fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes.

**Conclusão:** Apesar destes resultados, o benefício das estatinas na prevenção cardiovascular é inquestionável e sobrepõe-se ao risco de aumento da incidência de diabetes. Contudo, existem algumas recomendações a ter em conta aquando a prescrição de uma estatina, atendendo ao risco cardiovascular e ao risco de desenvolvimento de diabetes de cada doente.

### Statins and Diabetes Mellitus: What is the Link?

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

**Introduction:** Our objective was to review the most recent literature on the link between statins and the risk of developing diabetes mellitus, the underlying mechanisms, the factors that influence this link, and the implications for clinical practice.

**Methods:** Search on PubMed and Cochrane Library databases, using the terms “Statins”, “Treatment”, “Diabetes”, “Risk” and “Mechanisms”. Classical and systematic reviews and original articles were included, from the last 5 years, which assess the risk of developing diabetes mellitus in patients on statin therapy.

**Results:** The most recent evidence suggests an association between the use of statins and an increase by 9%-13% in the risk of developing diabetes.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [filipa.fmachado@outlook.com](mailto:filipa.fmachado@outlook.com) (Filipa Machado)

Rua Prof. Manuel José Pereira 588,

4805-128 Caldas das Taipas, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar210041>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

The underlying pathophysiological mechanism is not yet fully understood; however, the increased risk of diabetes resulting from statin treatment appears to be related to the decline in pancreatic insulin secretion and the rise in insulin resistance.

Many studies consider this risk as a class effect, yet several factors that influence this link are described, such as statin type, dose, time of treatment, and pre-existing risk factors for developing diabetes.

**Conclusion:** Despite these results, the benefit of statins in cardiovascular prevention is unquestionable and outweighs the risk of increased incidence of diabetes. However, there are some recommendations to consider when prescribing a statin, accounting for the cardiovascular risk and the risk of developing diabetes for each patient.

## Introdução

A utilização de fármacos antidiabéticos tem registado um crescimento nos últimos anos em Portugal, com destaque para as estatinas (inibidores da redutase da hidroxil metil glutaril coenzima A – HMG CoA).<sup>1</sup> Estas são a escolha de eleição no tratamento da hipercolesterolemia, desempenhando um papel fundamental na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.<sup>2,3</sup>

Apesar de globalmente seguras, nos últimos anos as estatinas têm sido associadas a alguns efeitos adversos, com destaque para o aumento do risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*.<sup>2,4-7</sup> Esta associação tem gerado preocupação na comunidade médica.<sup>8</sup>

Esta revisão tem como objetivos avaliar a associação entre o uso das estatinas e o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*, os mecanismos subjacentes, os fatores que influenciam esta relação, assim como as implicações destes resultados na prática clínica.

## Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura mais recente sobre o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* em doentes sob terapêutica com estatinas. Deste modo, efetuou-se uma pesquisa nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, utilizando os termos “Statin”, “Treatment”, “Diabetes”, “Risk” e “Mechanisms”. Foram incluídos revisões clássicas e sistemáticas e artigos originais dos últimos 5 anos, escritos em inglês, português e espanhol, após a leitura dos títulos e *abstracts*. Foram também consultados os registos do Infarmed relativos ao consumo de estatinas em Portugal.

## Resultados

A evidência mais recente sugere a associação entre o tratamento com estatinas e o aumento da incidência de diabetes *mellitus*.

O primeiro estudo a sugerir esta relação foi o estudo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) em 2008. Este ensaio clínico, na área da prevenção primária, consistiu no seguimento de 17 802 indivíduos não diabéticos divididos em dois grupos, rosuvastatina 20 mg *versus* placebo, durante aproximadamente 2 anos. Neste estudo, o tratamento com rosuvastatina demonstrou uma redução de 44% dos eventos cardiovasculares, contudo nesse grupo foi também observado um aumento de 26% do diagnóstico de novo de diabetes *mellitus*.<sup>2,6,8,9</sup>

Os ensaios clínicos, meta-análises e estudos observacionais subsequentes vieram corroborar estes resultados, o que levou a Food and Drug Administration, em Fevereiro de 2012, a emitir um alerta referindo o potencial diabetogénico das Estatinas.<sup>7,9</sup>

Segundo os estudos mais recentes, o uso de estatinas associa-se a um aumento em 9%-13% do risco de desenvolvimento de diabetes.<sup>2,5</sup>

O mecanismo fisiopatológico subjacente ainda não se encontra totalmente esclarecido; contudo, o aumento do risco de diabetes secundário ao tratamento com estatinas parece estar principalmente relacionado com o declínio da secreção pancreática de insulina e o aumento da resistência à ação da insulina.<sup>2,3,9,10</sup>

São vários os mecanismos moleculares possivelmente envolvidos. Ao nível da célula B pancreática, a inibição de transportadores de glicose GLUT2 pelas estatinas, assim como a inibição dos canais de cálcio envolvidos na exocitose dos grânulos de insulina, resultam na diminuição da secreção de insulina. Adicionalmente, a diminuição da expressão de transportadores de glicose responsivos à insulina GLUT4 nos tecidos periféricos, secundária às estatinas, contribui para a diminuição da sensibilidade à ação da insulina.<sup>2,8,9,11</sup>

São descritos na literatura vários fatores que influenciam esta relação, nomeadamente o tipo de estatina escolhido, a dose utilizada, a duração do tratamento, assim como a pré-existência de fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes.<sup>2,4,8,9,11</sup>

Embora alguns estudos considerem este risco como um efeito de classe, são descritas diferenças entre as várias estatinas. Segundo os estudos mais recentes, o aumento do risco de desenvolvimento de diabetes está relacionado com a potência de cada estatina, pelo que estatinas de maior potência como a rosuvastatina, a atorvastatina ou a sinvastatina são associadas a um risco diabetogénico superior em comparação com estatinas de menor potência como a pravastatina, a pitavastatina, a fluvastatina ou a lovastatina.<sup>2,4,6,8,10-14</sup> A pitavastatina, em particular, é descrita em alguns estudos como tendo um efeito neutro nos parâmetros glicémicos.<sup>12-13</sup>

Da mesma forma, a utilização de doses altas e a longa duração do tratamento com estatinas também se associam a uma maior incidência de diabetes.<sup>2-6,9,10,12</sup> Por último, os indivíduos com fatores de risco para diabetes pré-existent (glicemia em jejum > 100 mg/dL, triglicérides em jejum > 150 mg/dL, índice massa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup> e hipertensão) apresentam um risco adicional de desenvolvimento de diabetes associado ao tratamento com estatinas.<sup>3,5,6,8-10,14-16</sup>

## Conclusão

Apesar do uso de estatinas estar associado a um aumento do risco de diabetes de novo, o benefício das estatinas na prevenção cardiovascular é inquestionável e sobrepõe-se ao risco de alteração do metabolismo glicídico.

Contudo, existem algumas recomendações a ter em conta na prática clínica aquando a prescrição de uma estatina, atendendo ao risco cardiovascular e ao risco de desenvolvimento de diabetes de cada doente.

Nos indivíduos com fatores de risco para diabetes pré-existent pode considerar-se o uso de estatinas menos potentes, associadas a menor risco diabetogénico, reservando as estatinas de

maior potência para os doentes que não respondem às anteriores. Adicionalmente, nestes doentes deve ser reforçada a intervenção no estilo de vida, para controlo dos fatores de risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus*, que inclui a melhoria dos hábitos alimentares, a redução do peso e o incentivo à prática de atividade física regular. É ainda recomendada uma vigilância mais frequente dos parâmetros glicémicos (glicemia em jejum e HbA1c), sendo sugerida uma avaliação prévia ao início de tratamento com estatinas e a sua repetição até um ano após o início da terapêutica.

### Contributorship statement / Declaração de contribuição:

FM, MVC: pesquisa de literatura, escrita do texto e aprovação final.

SAP: revisão crítica e aprovação final.

### 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

1. Furtado C. Medicamentos do Aparelho Cardiovascular: Uma análise dos padrões de utilização e despesa em Portugal Continental entre 2000 e 2011 [Internet]. Infarmed; [consultado Out 2021] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio\\_ApCardiovascular.pdf/96b42ac9-2e4e-4992-91a5-b6de3e0c25a4](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ApCardiovascular.pdf/96b42ac9-2e4e-4992-91a5-b6de3e0c25a4)
2. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clin Investig Arterioscler.* 2019; 31:228–32.
3. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: what clinicians should know. *Postgrad Med.* 2018; 130:166–72.
4. Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gimilio JF, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Botet Montoya JC, et al. Consensus on the Statin of Choice in Patients with Impaired Glucose Metabolism: Results of the DIANA Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017; 17:135–42.
5. Laakso M, Kuusisto J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr Diab Rep.* 2017; 17:10.
6. Ganda OP. Statin-induced diabetes: incidence, mechanisms, and implications. *F1000Res.* 2016; 5:1499.
7. Olotu BS, Shepherd MD, Novak S, Lawson KA, Wilson JP, Richards KM, et al. Use of Statins and the Risk of Incident Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016; 16:377–90.
8. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The Association of Statin Therapy with Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms, and Recommendations. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20:50.
9. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Curr Atheroscler Rep.* 2019; 21(6):23.
10. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. *Postgrad Med.* 19 de Maio de 2017; 129(4):430–5.
11. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas.* 2017; 104:80–3.
12. Choi JY, Choi CU, Hwang S-Y, Choi BG, Jang WY, Kim DY, et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2018; 122:922–8.
13. Filippatos TD, Elisaf MS. Pitavastatin and carbohydrate metabolism: what is the evidence? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9:955–60.
14. Maki KC, Dicklin MR, Baum SJ. Statins and Diabetes. *Endocrin Metab Clin.* 2016; 45:87–100.
15. Anyanwagu U, Idris I, Donnelly R. Drug-induced diabetes mellitus: evidence for statins and other drugs affecting glucose metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2016; 99:390–400.
16. Kim TM, Kim H, Jeong YJ, Baik SJ, Yang SJ, Lee S-H, et al. The differences in the incidence of diabetes mellitus and prediabetes according to the type of HMG-CoA reductase inhibitors prescribed in Korean patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26:1156–63.



Caso Clínico

## Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: An Uncommon Cause of Adrenal Insufficiency



✉ Maria Inês Linhares <sup>a,\*</sup>, Rita Bettencourt Silva <sup>b</sup>, Alice Mirante <sup>a</sup>, Rita Cardoso <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento / Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup>Serviço de Endocrinologia / Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2021-11-03

Accepted/Aceite: 2022-02-08

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

#### Keywords:

Adrenal Hyperplasia, Congenital;  
Adrenal Insufficiency/congenital.

#### Palavras-chave:

Hiperplasia Suprarrenal Congénita;  
Insuficiência Adrenal/congénita.

### A B S T R A C T

Lipoid congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a rare autosomal recessive disorder caused by defective synthesis of all steroids. Typical features include disorder of sex development, early-onset adrenal crisis and enlarged adrenal glands with fatty accumulation. Glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy enables long-term survival. We report a case of lipoid CAH caused by mutation in the steroidogenic acute regulatory protein (*StAR*) gene. The patient had typical early-onset adrenal crisis at 2 months of age, normal-appearing female genitalia and a karyotype of 46, XY. Genetic analysis revealed a homozygous mutation at c.505G>A (p.Glu169Lys) in exon 5 of the *StAR* gene. To our knowledge this is the first case of classic lipoid CAH reported in the Portuguese population. *StAR* mutations should be considered in the differential diagnosis of newborn babies and infants with primary adrenal insufficiency with atypical presentation, allowing genetic counselling, guidance of follow-up and prevention of complications.

### Hiperplasia Congénita da Suprarrenal Lipóide: Uma Causa Rara de Insuficiência Adrenal

#### R E S U M O

A hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR) lipóide é uma doença hereditária rara resultante de um bloqueio da fase inicial da esteroidogénese. O quadro clínico à apresentação é tipicamente o de uma crise adrenal grave, de início precoce, aliada a distúrbios do desenvolvimento sexual e hipertrofia das glândulas suprarrenais por acumulação lipídica. A terapia hormonal de substituição permite uma sobrevida a longo prazo. Relatamos um caso de HCSR lipóide causada por uma mutação no gene da proteína reguladora da esteroidogénese (steroidogenic acute regulatory protein - *StAR*). A apresentação clínica foi de uma crise adrenal grave aos 2 meses de idade, objetivando-se genitais femininos normais e cariótipo 46,XY. O estudo molecular revelou uma variante patogénica c.505G>A (p.Glu169Lys) em homozigotia no exão 5 do gene *StAR*. Até à data, este é o primeiro caso de HCSR lipóide relatado na população portuguesa. As mutações do gene *StAR* devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de recém-nascidos e lactentes com insuficiência adrenal primária com apresentação atípica, possibilitando o aconselhamento genético, e permitindo antecipação e precocidade de atuação.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [inesrclinhares@gmail.com](mailto:inesrclinhares@gmail.com) (Maria Inês Linhares)

Avenida Dr. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal

## Introduction

Lipoid congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an extremely rare and the most severe form of CAH. This disorder is characterised by severe adrenal and gonadal steroidogenesis impairment due to a defect in the conversion of cholesterol to pregnenolone, the precursor of all steroids (Fig. 1). The defect in lipoid CAH

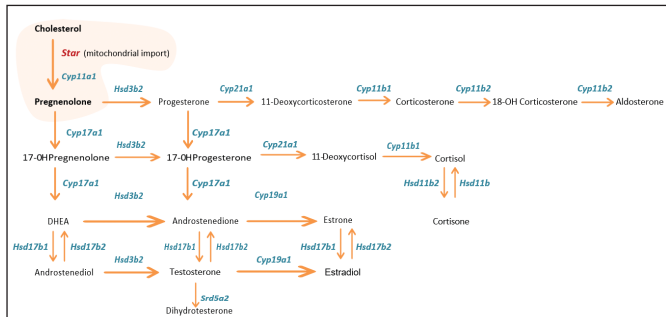


Figure 2. Simplified scheme of the classic steroid biosynthetic pathway.

CYP, cytochrome p; HSD, hydroxysteroid-dehydrogenase; SRD, 5 $\alpha$ -reductase.

is mainly due to steroidogenic acute regulatory protein (*StAR*; OMIM 600617) gene mutations. *StAR* regulates the transfer of cholesterol from the outer to inner mitochondrial membrane, where it becomes the substrate for the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450<sub>scc</sub>, also called CYP11A1 (encoded by the *CYP11A1* gene). The clinical features of lipoid CAH include salt wasting crisis from impaired mineralocorticoid and glucocorticoid synthesis. All affected individuals with classic lipoid CAH are phenotypically female regardless of their gonadal sex, due to a severe defect in fetal testicular steroidogenesis, reflecting an absence of testosterone synthesis between 6 and 12 weeks of gestation in 46,XY genetic male.<sup>1-4</sup> Hormone replacement enables long-term survival for these patients.

Currently, more than 83 different mutations of the *StAR* gene have been reported in approximately 200 patients.<sup>4</sup>

To our knowledge, no case of lipoid CAH has been described in the Portuguese population. We report a case of classic lipoid CAH with early onset during first infancy, and a severe clinical presentation.

## Case Report

A 2-month-old phenotypic female infant was admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) of a Portuguese tertiary children's hospital in the sequence of a cardiopulmonary arrest due to a salt wasting crisis. She was born full-term, by caesarean delivery, with a birth weight of 2990 g (appropriate for gestational age) and the Apgar score at the 1<sup>st</sup> and 10<sup>th</sup> min of life was 7 and 10, respectively. The infant did not have neonatal hypoglycemia or respiratory distress. She was the second child of consanguineous parents (second cousins), both Caucasian of Portuguese ancestry and healthy. The older brother of 5 years old was healthy too. There was no family history of disorders of sex development (DSD) or sudden death. She had a poor weight gain since birth and was diagnosed with an *Escherichia Coli* pyelonephritis at 1-month-old. One month later (2-month-old), at the time of the PICU admission, she presented with severe dehydration (13% of birth weight loss), hypothermia (<35°C), and the initial laboratory workup revealed severe hypoglycemia (< 10 mg/dL), metabolic acidosis (pH 7.17; pCO<sub>2</sub> 53.2; HCO<sub>3</sub> 19.3 mmol/L), hypona-

tremia (128 mEq/L) and hyperkalemia (5.9 mEq/L). Physically she presented with normal female external genitalia (normal clitoris and normal urethral and vaginal orifices), and she was found to have mucosal and cutaneous hyperpigmentation. After initial stabilization, and behind the suspicion of a classic CAH, a hormonal screening was performed. The serum adrenocorticotropic hormone (ACTH) level was greater than 4000 pg/mL, renin level was also high (1029 uU/mL), with low levels of cortisol (2.3  $\mu$ g/L) and aldosterone (4.21 pg/mL). The levels of all adrenal steroids, including dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S), androstenedione and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), were also low. She was diagnosed with primary adrenal insufficiency and intravenous therapy with stress doses of hydrocortisone and posteriorly fludrocortisone was started, in conjunction with sodium chloride supplementation, with progressive clinical improvement. During hospitalization, she undergoes further investigation. Abdominopelvic ultrasonography revealed normal size adrenal glands and the presence of testes-like gonads in the pelvic cavity. Neither ovaries nor a uterus were identified. The karyotype revealed a 46,XY. After almost one month of hospital stay, the infant was discharged on oral hydrocortisone (15 mg/m<sup>2</sup>), fludrocortisone (0,1 mg daily), and salt supplementation, and she was followed up regularly by pediatric endocrinology. Her hyperpigmentation resolved progressively in the first year of life, and she had no adrenal crisis episodes thereafter. At the age of five the patient underwent an exploratory laparoscopy with bilateral gonadectomy. Pathological results confirmed the presence of testicular parenchyma with marked interstitial fibrosis, epididymis, and ductus deferens. At the age of 12, she began estrogen replacement therapy. She had regular growth, and at the age of 15 she almost reached her final height. At the last visit, with 17 years, her height (- 0,16 SD), weight, and body mass index (1,32 SD) were adequate considering her genetic potential. She was doing well under replacement therapy with hydrocortisone, fludrocortisone and ethinylestradiol. A molecular study was performed at Laboratoire d'Endocrinologie Moléculaire et Maladies Rares - Hospices Civils de Lyon, where pathogenic variants which seemed to be involved in the patient's pathology were checked by Sanger sequencing. It has been identified a homozygous c.505G>A or p.Glu169Lys in exon 5 of the *StAR* gene, which allows the diagnosis of lipoid CAH. Unfortunately, the parents were not genetically studied.

## Discussion

Lipoid CAH is inherited as an autosomal recessive disorder,<sup>1-4</sup> and the only consistent genetic clusters identified to date include *StAR* gene mutation in Japanese and Korean populations,<sup>1</sup> probably reflecting a founder effect, since the genetic defect in the *StAR* gene is highly homogeneous in both. Approximately 65%-70% of affected Japanese alleles and virtually all affected Korean alleles carry the mutation *Q258X*. Other genetic clusters were found among Palestinian Arabs, carrying the mutation *R182L*,<sup>2</sup> in eastern Saudi Arabia, carrying the mutation *R182H*,<sup>1</sup> and in Switzerland, carrying the mutation *L260P*.<sup>1</sup> Most disease-causing *StAR* mutations are in the C-terminal region between exon 5 and 7, encoding for *StAR* related lipid transfer domain.<sup>2</sup> These do not have measurable activity and cause classic lipoid CAH when homozygous or in compound heterozygosity with mutations of similar activity. A milder form, related to mutations retaining 10%-25% of normal *StAR* activity, is defined as "non-classic" lipoid CAH.<sup>1</sup> These patients typically experience adrenal insufficiency after infancy, mineralocorticoid secretion is minimally affected and the 46,XY

individuals may masculinize normally.<sup>5,6</sup>

To our knowledge, this is the first case of lipoid CAH described in the Portuguese population and it was caused by the homozygous p.Glu169Lys mutation in the *StAR* gene. This mutation has already been described and studied in vitro.<sup>2</sup> In an unbiased Turkish nationwide cohort of almost 100 children with primary adrenal insufficiency (PAI) of unknown etiology,<sup>7</sup> which represents the largest nationwide study of the molecular genetics of childhood PAI undertaken, the p.Glu169Lys was reported in homozygous state only once (within a total of 11 *StAR* gene mutations identified). It has already been reported in a compound heterozygous state in two 46,XY patients, one from Japan and the other from Turkey, both with normal female external genitalia and adrenal failure.<sup>2,5,8</sup> Similar to our case, these patients also presented in early infancy with severe adrenal insufficiency and complete sex reversal, reflecting a complete inactivation of the *StAR* function, consistent with classical lipoid CAH presentation.

The typical ultrasonography features of lipoid CAH are enlarged adrenal glands with cholesterol ester deposits.<sup>9</sup> However, a suspected diagnosis of lipoid CAH in the absence of adrenal enlargement cannot be ruled out. Huang *et al*<sup>10</sup> studied images of the adrenal glands from lipoid CAH patients and found that 7 of 9 cases had enlarged adrenal glands, one had normal-sized adrenal glands with fatty deposits, and one had normal adrenal glands as described in our case. Only two lipoid CAH cases with small-sized adrenal glands have been reported previously.<sup>9</sup> The physiological mechanism for small adrenal glands remains unclear.

In 46,XX patients with a *StAR* mutation, a wide clinical spectrum of disorders is observed, from no puberty at all to normal puberty with regular menses. Thus far, pregnancy has been reported in only few women with a *StAR* gene mutation who presented with spontaneous puberty and menarche. These pregnancies were facilitated using two different types of intervention (clomiphene citrate treatment and in vitro fertilization).<sup>11</sup> The natural course of gonadal steroids and histology in 46,XY lipoid CAH individuals is currently uncertain as most patients, similar to ours, have been gonadectomized. To our knowledge, there is only one report on a human placental-like alkaline phosphatase positive testicular carcinoma in situ in a 15-year-old patient.<sup>12</sup> In general, gonads with testosterone biosynthetic defects without testicular dysgenesis should not be prone to neoplasia.<sup>13</sup> Whether gonadectomy is necessary in every 46,XY lipoid CAH case remains therefore questionable. It would be also interesting to assess gender dysphoria in 46,XY individuals with this disorder, since information on the psychosexual outcome of individuals with DSD will be of great importance for sex assignment at birth.

In summary, we report the first known Portuguese case of lipoid CAH with early onset and severe clinical presentation of adrenal insufficiency and complete sex reversal. There is a key-message that should be kept in mind: in a newborn female phenotype with severe salt loss, an abnormality of the first stage of steroid biosynthesis should be suspected, especially in a context of consanguinity and, of course, if the karyotype is 46,XY. This is one of the biggest differences from the mostly common 21-hydroxylase deficiency (21-OH) deficiency, in which patients have higher level 17-OHP, and affected 46,XX (not the 46,XY) patients are virilized. The description of this case gives strength to the future consideration of *StAR* mutations in the differential diagnosis of newborn babies and infants with primary adrenal insufficiency with atypical presentation. Molecular identification will allow genetic counselling, guidance of follow-up and prevention of complications.

### Contributorship statement / Declaração de contribuição:

MIL: Conceptualization, data collection, writing original draft, and final approval.

RBS: Conceptualization, data collection, review and final approval.

AM and RC: Conceptualization, methodology, supervision, review and final approval.

### 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. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res.* 2011; 52:2111–35. doi: 10.1194/jlr.R016675.
2. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF III, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1996;335: 1870–8.
3. Morel Y, Roucher F, Ploton I, Goursaud C, Tardy V, Mallet D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol.* 2016;77:82–9. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.023.
4. Kaur J, Casas L, Bose HS. Lipoid congenital adrenal hyperplasia due to *StAR* mutations in a Caucasian patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016; 2016:150119.
5. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011; 32:81–151.
6. Bae H, Kim MS, Park H, Jang JH, Choi JM, Lee SM, et al. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia diagnosed at 17 months in a Korean boy with normal male genitalia: emphasis on pigmentation as a diagnostic clue. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25:46–51. doi: 10.6065/apem.2020.25.1.46.
7. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A, et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:284–92. doi: 10.1210/je.2015-3250.
8. Yüksel B, Kulle AE, Gürbüz F, Welzel M, Kotan D, Mengen E, et al. The novel mutation p.Trp147Arg of the steroidogenic acute regulatory protein causes classic lipoid congenital adrenal hyperplasia with adrenal

- insufficiency and 46,XY disorder of sex development. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80:163-9. doi: 10.1159/000354086.
9. Bose HS, Sato S, Aisenberg J, Shalev SA, Matsuo N, Miller WL. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3636–9.
  10. Huang Z, Ye J, Han L, Qiu W, Zhang H, Yu Y, et al. Identification of five novel STAR variants in ten Chinese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Steroids*. 2016; 108:85–91. doi: 10.1016/j.steroids.2016.01.016.
  11. Albarel F, Perrin J, Jegaden M, Roucher-Boulez F, Reynaud R, Brue T, et al. Successful IVF pregnancy despite inadequate ovarian steroidogenesis due to congenital lipoid adrenal hyperplasia (CLAH): a case report. *Hum Reprod*. 2016;31:2609-12. doi: 10.1093/humrep/dew239.
  12. Korsch E, Peter M, Hiort O, Sippell WG, Ure BM, Hauffa BP, et al. Gonadal histology with testicular carcinoma in situ in a 15-year-old 46,XY female patient with a premature termination in the steroidogenic acute regulatory protein causing congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:1628–32.
  - 13) Savage MO, Lowe DG. Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. *Clin Endocrinol*. 1990;32:519–33





Caso Clínico

## Ginecomastia Bilateral como Apresentação de Doença de Graves



Margarida Paixão-Ferreira <sup>a,\*</sup>, Vera Cesário <sup>a</sup>, José Vaz <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Medicina Interna / Hospital José Joaquim Fernandes, Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo; Beja, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2021-12-21

Accepted/Aceite: 2022-02-20

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Doença de Graves;  
Ginecomastia.

*Keywords:*

Graves Disease;  
Gynecomastia.

### R E S U M O

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertiroidismo, tendo apresentações clínicas múltiplas, incluindo algumas mais raras, como a ginecomastia. Apresenta-se um caso de um homem de 45 anos, sem antecedentes a destacar, com história de ginecomastia unilateral dolorosa, associada a palpitações e perda ponderal, com mamografia a excluir alterações sugestivas de malignidade e com estudo analítico compatível com hipertiroidismo, ao qual se adicionava positividade de TRAbs. Com o tratamento da disfunção tiroideia com anti-tiroideu de síntese, verificou-se a regressão de ginecomastia, que se manteve no seguimento subsequente. Destaca-se este caso como uma situação pouco frequente que deve ser rapidamente reconhecida.

### Bilateral Gynecomastia as Initial Presentation of Graves' Disease

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

Graves' disease is the most common cause of hyperthyroidism. It has multiple forms of presentation, including some rare ones, like gynecomastia. We present the case of a 45-year-old male, without relevant previous history, with complaints of unilateral painful gynecomastia, associated with history of palpitations and weight loss, with a mammography only with benign findings and with laboratory tests compatible with hyperthyroidism with positive TRAbs. As the treatment of the thyroid dysfunction began, we watched a reversal of the gynecomastia, without a resurgence at follow-up. This case is infrequent and should be rapidly recognized.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [margaridarpf19@hotmail.com](mailto:margaridarpf19@hotmail.com) (Margarida Paixão-Ferreira)

Hospital José Joaquim Fernandes, Rua Dr. António Fernando Covas Lima  
7801-849 Beja, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc210049>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## Introdução

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertiroidismo.<sup>1</sup> Esta doença de etiologia auto-imune pode apresentar manifestações clínicas diversas, consoante a idade do doente e o grau e duração do hipertiroidismo, sendo a presença de manifestações extra-tiroideias associada frequentemente a um grau mais significativo de disfunção tiroideia.<sup>2</sup>

É mais comum no género feminino (numa proporção de aproximadamente 10:1) e pode ocorrer em qualquer idade, tendo o seu pico de incidência entre os 30 e os 50 anos.<sup>1,2</sup>

## Caso Clínico

Apresentamos o caso de um doente do género masculino, 45 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, que foi referenciado à consulta de Medicina Interna por ginecomastia unilateral e mastodinia, com cerca de um mês de evolução. Apurou-se concomitantemente história recente de perda ponderal (aproximadamente 5%) no último ano, com queixas de palpitações e diplopia nas últimas semanas.

Negava disfunção erétil. Negava diminuição da libido. Negava galactorreia. Negava tremor. Negava uso de fármacos. Negava uso de outros produtos ou suplementos alimentares sem prescrição médica. Apenas referia história de hábitos etanólicos ligeiros (10 g/semana), negando outros hábitos toxicofílicos.

Ao exame objectivo apresentava ligeira taquicardia (FC 106 bpm), sem estigmas de doença hepática, sem bócio visível, mas com tiróide palpável, normodimensionada e sem nódulos identificáveis, presença de ginecomastia unilateral direita (sem alterações cutâneas e sem galactorreia associadas) e discreta proptose bilateral com queixas de diplopia horizontal no extremo esquerdo do olhar. Sem alterações no restante exame neurológico. Sem massas ou alterações estruturais dos testículos.

Do estudo complementar realizado previamente, trazia ecografia mamária com ginecomastia unilateral direita, com posterior mamografia a relatar ginecomastia bilateral sem alterações estruturais sugestivas de malignidade, nomeadamente nódulos ou alterações cutâneo-vasculares. Após esta avaliação em consulta, foi solicitado estudo analítico (*vide Tabela 1*), no qual se destacava: hemograma sem alterações, função renal sem alterações, bioquímica hepática sem alterações, TSH diminuída (0,00 u U/mL), T4 livre aumentada (3,82 ng/dL, valores de referência 0,7-1,48 ng/dL) e T3 total aumentada (4,0 ng/mL, valores de referência 0,6-1,8 ng/mL), prolactina normal, 17-beta-estradiol elevado (45,8 pg/mL, valores de referência < 32 pg/mL) e testosterona total no limite superior do normal (826 ng/dL, valores de referência 241-827 ng/dL), TRAbs positivos (5,26 U/L; valores de referência < 1,75 U/L), não tendo sido solicitados beta-HCG, FSH, LH ou SHBG. Realizou ecografia tiroideia que relatava assimetria da glândula, com aumento do lobo direito e estrutura heterogénea, sem nódulos e sem hipervascularização, achados que complementaram o diagnóstico de doença de Graves (obtido com o doseamento positivo dos TRAbs), bem como ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) com descrição de espessamento dos músculos rectos inferiores e interno à direita e do recto inferior à esquerda, com discreta proptose do globo ocular direito, justificativa da sintomatologia de diplopia.

Confirmado o diagnóstico de hipertiroidismo em contexto de doença de Graves, já com evidência de oftalmopatia (CAS score 2/7), iniciou terapêutica com tiamazol (20 mg/dia) e foi referenciado à consulta de Oftalmologia (na qual se manteve apenas em

*Tabela 1.* Resumo dos resultados analíticos de relevo na primeira consulta.

	Valor no momento do diagnóstico	Valores de referência
<b>TSH</b>	0,0	0,35-4,94 uU/mL
<b>T4 livre</b>	3,82	0,7-1,48 ng/dL
<b>T3 total</b>	4,0	0,6-1,8 ng/mL
<b>Prolactina</b>	15,2	2,1-17,7 ng/mL
<b>Testosterona total</b>	826	241-827 ng/dL
<b>17-beta-estradiol</b>	45,8	< 32 pg/mL
<b>TRAb</b>	5,26	< 1,75 U/L

vigilância activa). Sob terapêutica com anti-tiroideu de síntese e com titulação gradual de dose, verificou-se normalização dos valores da função tiroideia (*vide* evolução na *Tabela 2*), e consequentemente regressão da ginecomastia em apenas quatro meses (confirmada com reavaliação imagiológica). O doente manteve-se em seguimento em consulta durante três anos, sem recorrência de ginecomastia e sem recidiva de doença de Graves após conclusão de 18 meses de terapêutica com anti-tiroideu (reavaliação analítica após 18 meses com TRAbs negativos) e 12 meses subsequentes sem terapêutica.

*Tabela 2.* Evolução dos valores de função tiroideia.

	Diagnóstico	4 meses após início de terapêutica	18 meses após início de terapêutica	12 meses após suspensão de terapêutica	Valores de referência
<b>TSH</b>	0,0	0,0	1,27	0,44	0,35-4,94 uU/mL
<b>T4 livre</b>	3,82	1,58	1,02	1,07	0,7-1,48 ng/dL
<b>T3 total</b>	4,0	1,97	1,01	1,01	0,6-1,8 ng/mL
<b>TRAb</b>	5,26	-	0,92	-	< 1,75 U/L

## Discussão

Apesar de não ser uma forma de apresentação frequente de hipertiroidismo, sobretudo como manifestação inicial, a incidência reportada de ginecomastia como achado clínico em doentes com tireotoxicose varia entre os 2% e os 44%,<sup>3</sup> sendo mais frequente a apresentação como ginecomastia bilateral, e devendo a apresentação de ginecomastia unilateral levantar a hipótese de origem neoplásica, com descarte através de exame imagiológico,<sup>4</sup> algo que foi logo realizado na marcha diagnóstica deste caso.

Este doente apresentava outras queixas sugestivas de hipertiroidismo (taquicardia, proptose ocular e perda ponderal), o que permitiu que a suspeita clínica fosse mais fundamentada, mas o estudo complementar de ginecomastia deve incluir por si só a exclusão de alterações da função tiroideia, da bioquímica hepática e da função renal.<sup>4</sup>

A patogénese da ginecomastia no hipertiroidismo mantém-se pouco esclarecida, mas parece estar principalmente relacionada com o aumento de globulina transportadora de hormonas sexuais, que tem maior afinidade para a testosterona (com consequente diminuição da testosterona livre), causando um desequilíbrio pela consequente alteração no *ratio* de hormonas sexuais, com aumento dos estrogénios e da acção destes no tecido mamário.<sup>4,6,7</sup>

A diminuição da testosterona livre vai ainda causar um aumento de LH por mecanismo de *feedback* negativo, com consequente aumento de produção de androgénios e estrogénios e tam-

bém com indução do aumento da actividade da aromatase, com crescente aromatização periférica de androgénios a estrogénios, contribuindo ainda mais para o aumento global dos estrogénios em circulação.<sup>5-7</sup>

O aumento global dos estrogénios (e consequentemente da sua acção nos tecidos) foi comprovado neste doente, que apresentava inicialmente um valor elevado de beta-estradiol, em concomitância com o hipertiroidismo. Não houve reavaliação *a posteriori* do valor de estrogénio e testosterona, o que poderia ser um dado complementar importante na fundamentação, mas a ocorrência de remissão de ginecomastia após correcção de disfunção tiroideia, tal como sucedeu em outros casos descritos na literatura,<sup>3,5,7,8</sup> parece ser uma ligação causal bem estabelecida.

Este caso destaca uma apresentação inicial de hipertiroidismo pouco identificada na prática clínica, mas que não é assim tão pouco frequente na literatura, algo que se deve provavelmente ao facto de não ser pesquisada activamente. Pretende-se com a apresentação deste caso relembrar não só a necessidade de descartar alteração da função tiroideia perante uma ginecomastia (principalmente se sem causa facilmente identificável), como também da identificação célere do diagnóstico de hipertiroidismo para início atempado do tratamento adequado, diminuindo a possibilidade de complicações, nomeadamente a oftalmopatia, que em alguns casos poderá não ser reversível<sup>2</sup> e trazer alterações visuais significativas com impacto directo na qualidade de vida do doente.

#### Contributorship statement / Declaração de contribuição:

MPF: recolha, análise e interpretação de dados; elaboração do manuscrito; revisão crítica e aprovação final.

VC: revisão crítica e aprovação final.

JV: revisão crítica e aprovação final.

#### 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

**Conflict s 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. FurtaSmith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. N Engl J Med. 2016; 375: 1552-65. doi: 10.1056/NEJMra1510030.
2. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. Nat Rev Dis Primers. 2020;6:52. doi: 10.1038/s41572-020-0184-y.
3. Wang Y, Zhao L, Li F, Chen HX, Fang F, Peng YD. Unilateral gynecomastia and hypokalemic periodic paralysis as first manifestations of Graves' disease. Am J Med Sci. 2013;345:504-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31827c9411.
4. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. Mayo Clin Proc. 2009;84:1010-5. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60671-X.
5. Sakulterdkiat T, Romphothong K, Chatchomchuan W, Nakasatien S, Krittiyawong S, Thewjitcharoen Y, et al. Unilateral gynecomastia as an initial presentation of hyperthyroid Graves' disease. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021;2021:20-0140. doi: 10.1530/EDM-20-0140.
6. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metab. 1979;48:798-802. doi: 10.1210/jcem-48-5-798.
7. Mohammadnia N, Simsek S, Stam F. Gynecomastia as a presenting symptom of Graves' disease in a 49-year-old man. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2021;2021:20-0181. doi: 10.1530/EDM-20-0181.
8. Khoohaphatthanakul S, Sriwijitkamol A. A 33-year-old man with gynaecomastia and galactorrhea as the first symptoms of Graves hyperthyroidism. Case Rep Endocrinol. 2016;2016:1946824. doi: 10.1155/2016/1946824.



Caso Clínico

## The Non-Recurrent Laryngeal Nerve: Can we Predict this Pitfall in Thyroid Surgery?



Joana Seabra <sup>a,\*</sup>, Rita Pereira <sup>a</sup>, Artur Rocha <sup>a</sup>, Sofia Guerreiro <sup>a</sup>, Henrique Candeias <sup>a</sup>, Vítor Rocha <sup>a</sup>, Rosário Eusébio <sup>a</sup>, Luís Cortez <sup>a</sup>

<sup>a</sup> General Surgery / Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, Setúbal, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2022-01-20

Accepted/Aceite: 2022-03-16

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Keywords:*

Recurrent Laryngeal Nerve;  
Thyroidectomy.

*Palavras-chave:*

Nervo Laríngeo Recorrente;  
Tiroidectomia

### A B S T R A C T

The non-recurrent laryngeal nerve is a rare anatomical variation that poses a major risk for iatrogenic injury during thyroid surgery. This has been described on the right side in association with the presence of an *arteria lusoria*.

We report two cases of non-recurrent laryngeal nerves, with emphasis on the role of pre-operative cervical ultrasound in predicting this variation. On both cases, cervical ultrasound was consistent with the presence of an *arteria lusoria*, which raised a strong suspicion that a non-recurrent laryngeal nerve could be found during surgery. This was confirmed during both surgical procedures, which had no interurrences.

Although it should never replace a thorough surgical dissection, we believe that this is a simple and non-invasive method which is a valuable tool to improve pre-operative diagnosis and to plan the surgical strategy and therefore to prevent the complications that may result from an unexpected anatomical variant during thyroid surgery.

### Nervo Laríngeo Não Recorrente: Podemos Prever esta Variação Anatômica na Cirurgia da Tiróide?

#### R E S U M O

O nervo laríngeo não recorrente corresponde a uma variação anatômica rara e que constitui um risco importante de iatrogenia durante a cirurgia tiroideia. Esta tem vindo a ser descrita associadamente à presença de uma *arteria lusoria*.

Descrevemos dois casos de doentes com nervo laríngeo não recorrente, destacando o papel da ecografia cervical pré-operatória na predição de um trajeto não recorrente do nervo laríngeo inferior. A ecografia revelou a presença de uma *arteria lusoria* em ambos os casos, fazendo prever a existência de um nervo laríngeo não recorrente. Esta suspeição foi confirmada intra-operatoriamente nos dois procedimentos, que decorreram sem intercorrências.

Ainda que não deva substituir uma disseção cirúrgica meticulosa, consideramos que este meio complementar de diagnóstico constitui uma ferramenta valiosa para planear a abordagem cirúrgica e, desta forma, prevenir as complicações que podem resultar da presença de uma variação anatômica inesperada durante a cirurgia tiroideia.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [joana\\_seabra@live.com.pt](mailto:joana_seabra@live.com.pt) (Joana Fonseca Seabra)

Rua Camilo Castelo Branco 175,  
2910-549 Setúbal, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc220007>

1646-3439/© 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

## Introduction

The recurrent laryngeal nerve is a branch of the vagus nerve. On the right side, it recurs beneath the subclavian artery before ascending in the tracheoesophageal groove and on the left side it surrounds inferiorly the aortic arch (or the *ligamentum arteriosum*). Its muscular branches innervate all intrinsic laryngeal muscles except the cricothyroid muscle. Its posterior branches also provide innervation for the oesophagus and the cricopharyngeus muscle.<sup>1,2</sup>

The non-recurrent laryngeal nerve (NRLN) is a rare anatomical variation that poses a major risk for iatrogenic injury during thyroid surgery.<sup>3</sup> It has been estimated that a previously undetected NRLN is associated with a nearly six-fold increased risk in intraoperative nerve injuries, leading to significant morbidity in the post-operative period.<sup>4</sup>

In this paper, we report two cases of NRLN, with emphasis on the pre-operative studies that can help the surgeon predict the presence of this rare anatomical variant.

## Case Reports

### Case 1

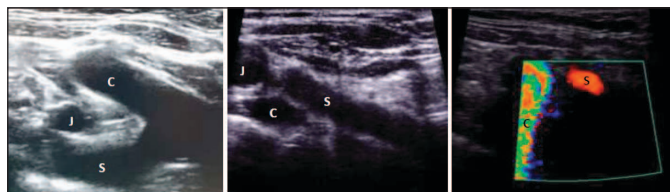
We report the case of a 67 year-old woman, with personal history of multiple sclerosis, who was referred to Endocrine Surgery Consultation for multinodular thyroid disease.

The patient denied any compressive symptoms such as dyspnea, dysphagia and hoarseness. Her physical examination and thyroid function analysis were normal.

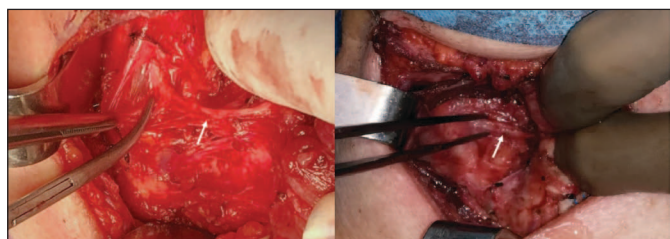
Cervical ultrasound showed a hypoechoic nodule with 16 x 12 x 17 mm on the right lobe, and a hypoechoic nodule with 15 x 12 x 15 mm on the left. It was also documented on the ultrasound an absence of the brachiocephalic trunk, with the right subclavian artery emerging directly from the left side of the aortic arch and coursing to the right from behind the trachea and oesophagus (Fig. 1).

An ultrasound guided fine needle aspiration was performed for both nodules, with a bilateral result of suspicious for malignancy (Bethesda V). Therefore, a total thyroidectomy was proposed.

During surgery, the right lobe was rotated medially, exposing the right tracheoesophageal groove. However, as it could be



**Figure 1.** On the left: right common carotid artery (C) and right subclavian artery (S) originating from the brachiocephalic trunk (BCT). On the middle and on the right: (C) originating from the BCT and (S) emerging separately. (J) – internal jugular vein.



**Figure 2.** Non-recurrent laryngeal nerve (arrow) running directly to the cricothyroid junction. On the left: patient 1; on the right: patient 2.

expected from the findings on pre-operative ultrasound, the recurrent laryngeal nerve could not be identified at this level. A careful dissection showed that the nerve, after its origin from the vagus nerve, was running medially, directly to the cricothyroid junction (Fig. 2).

The postoperative period was uneventful, and the patient was discharged on the day after surgery. The pathological study of the operative specimen confirmed the result of a multifocal, follicular variant papillary carcinoma (pT1b pN0 pR0).

### Case 2

Our second case concerns a 69 year-old woman, who was referred to Endocrine Surgery Consultation for multinodular thyroid disease. On her physical examination, there was a palpable nodule on the isthmus, with approximately 2 cm of diameter, mobile and painless. On her pre-operative cervical ultrasound it was also visible a right subclavian artery coursing from the left to the right side from behind the trachea, instead of emerging from the brachiocephalic trunk.

Ultrasound guided fine needle aspiration was performed, with the result of papillary thyroid carcinoma.

The patient underwent a total thyroidectomy and the presence of a NRLN was confirmed on the right side, which was concordant with the finding of an *arteria lusoria* on cervical ultrasound (Fig. 2).

There were no postoperative complications and the patient was discharged on the day after surgery. The pathological study of the operative specimen confirmed the presence of a multifocal papillary carcinoma (pT1b (m)).

## Discussion

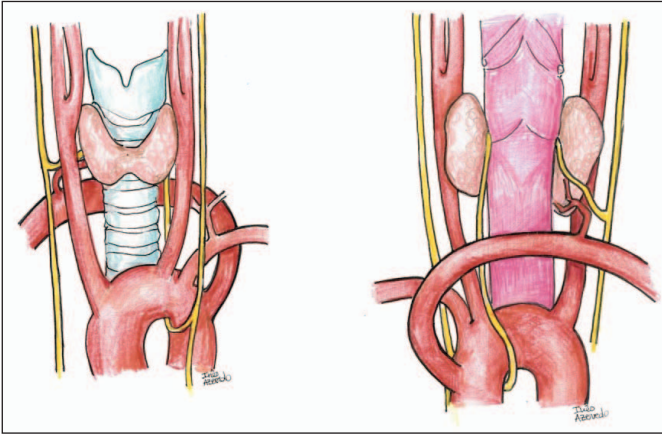
The NRLN is a rare anatomical variation that represents an important pitfall for the endocrine surgeon.<sup>3,5-7</sup> This has been frequently described in association with the presence of an *arteria lusoria* – a right subclavian artery which develops from the aortic arch, next to the left subclavian artery<sup>3,4,8</sup> (Fig. 3).

When the heart descends during embryogenesis, the recurrent laryngeal nerve is displaced downward in the mediastinum, recurring around the sixth primitive aortic arch. With its regression, the nerve migrates upward, recurring around the fourth aortic arch, from which the subclavian artery is usually originated.<sup>5,7,9</sup>

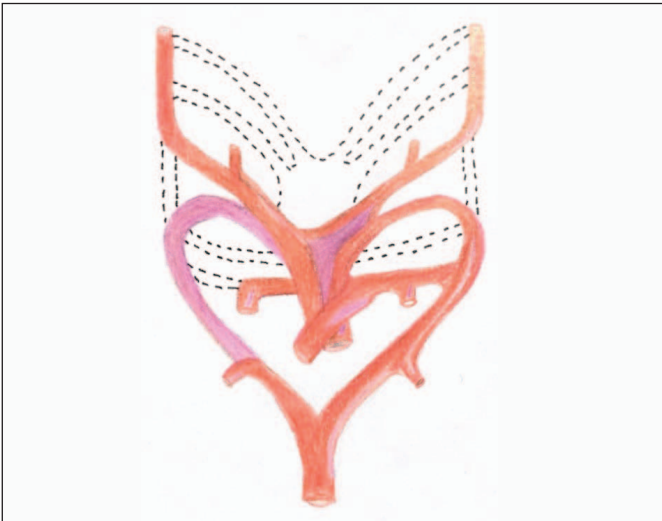
When a change occurs in the complex remodelling process of the branchial arch system, with an abnormal involution of the right fourth pharyngeal arch, the inferior laryngeal nerve becomes free to run directly from the cervical vagus to the cricothyroid junction<sup>10-12</sup> (Fig. 4).

From an anatomical point of view, there are three possible variants of NRLN according to its trajectory. In type 1, it presents a close relationship with the superior thyroid vessels. In type 2a, it runs parallel and then above the trunk of the inferior thyroid artery. In type 2b, it runs parallel and then below, or between, the branches of the inferior thyroid artery. In the presence of the first type, a possible iatrogenic lesion may occur during ligation of the superior thyroid pedicle. With the two latter types, the nerve's trajectory may simulate the one of the inferior thyroid artery, and therefore be incidentally ligated.<sup>5,13,14</sup>

An iatrogenic lesion of the recurrent laryngeal nerve is related to significant morbidity. A unilateral lesion may lead to a partial or complete paresis of the vocal cord, with consequent hoarseness. A bilateral lesion may result in bilateral paralysis of the vocal cords,



**Figure 3.** On the left: anterior view, with the right subclavian artery originating as the leftmost branch of the aortic arch; on the right: posterior view, with the right subclavian artery coursing behind the oesophagus.



**Figure 4.** The right 4<sup>th</sup> pharyngeal arch artery and the cranial part of the right dorsal aorta have involuted (light pink segment). The parts of the dorsal aorta and pharyngeal arch arteries that normally disappear are represented with broken lines.

with eventual need for an emergent tracheostomy due to airway obstruction. As it also provides branches to the oesophagus and cricopharyngeus muscle, the patients may also present with dysphagia after surgery.<sup>1,13</sup>

On cervical ultrasound, it is possible to identify the right common carotid artery and right subclavian artery originating from the bifurcation of the brachiocephalic trunk (“Y sign”). The absence of this sign should raise the suspicion of a right subclavian artery originating directly from the aortic arch, as its leftmost branch, and coursing to the right side from behind the oesophagus. Therefore, a careful pre-operative cervical ultrasound can be of enormous value to the surgeon, alerting for the possibility of finding a NRLN during surgery.<sup>15</sup>

As far as we are concerned, there are very few reports in the literature concerning the utility of ultrasound in predicting the presence of a NRLN.<sup>14-16</sup>

Since 2013, our group performed 799 pre-operative ultrasounds. During surgery, we have found three cases of NRLN, which were all previously predicted by the ultrasound images. We have not come across any other cases of NRLN apart from

these three since 2013, and considering that this is an uncommon finding during surgery, we have found to be extremely useful to have a pre-operative study of the cervical vessels, either by CT or cervical ultrasound.<sup>3</sup> This last method, although it is operator dependent, it is a safe and accessible tool to assess for the possible presence of an *arteria lusoria*.

The pre-operative suspicion of finding a NRLN should alert the surgeon to perform an even more careful dissection, regarding that the recurrent laryngeal nerve will not be visible in its regular paratracheal course and that it must be identified near the cricothyroid joint.<sup>5</sup>

## Conclusion

It is our opinion that having an Endocrine Surgeon with expertise in performing cervical ultrasound within the Endocrine Surgical Unit most often proves to be extremely helpful.

Although it should never replace a systematic and meticulous surgical dissection, we believe that pre-operative ultrasound is a simple and non-invasive method which may be a valuable and cost-effective tool to plan the surgical strategy and to prevent complications that may result from an unexpected anatomical variant during thyroid surgery.

## Contributorship statement / Declaração de contribuição:

JS: responsible for the paper’s conception and manuscript drafting.

RP, AR, SG, HC, VR, RE and LC: contributed to the collection and interpretation of the data.

All authors: reviewed and approved the final version of the manuscript.

JS: responsável pela elaboração e redação do artigo.

RP, AR, SG, HC, VR, RE e LC: contribuíram para a aquisição e interpretação dos dados.

Todos os autores: reviram e aprovaram a versão final do artigo.

## 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. FurtaSm Rouviere H, Delmas A, Delmas V. Anatomia humana descriptiva, topografica y funcional. Tomo 1. Cabeza y cuello. 11a ed.. Barcelona: Zagier & Urruty Pubns; 2005.
2. Fundakowski CE, Hales NW, Agrawal N, Barczyński M, Camacho PM, Hartl DM, et al. Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head Neck*. 2018;40:663–75. doi: 10.1002/hed.24928.
3. Guerreiro S, Lamas M, Candeias H, Eusébio R, Rocha V. The non-recurrent laryngeal nerve: An anatomical “trap.” *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2014;9:84–7. doi: 10.1016/j.rpedm.2014.05.001.
4. Henry BM, Sanna S, Graves MJ, Vikse J, Sanna B, Tomaszewska IM, et al. The non-recurrent laryngeal nerve: a meta-analysis and clinical considerations. *PeerJ*. 2017;5:e3012. doi: 10.7717/peerj.3012. 5. Le QV, Ngo DQ, Ngo QX. Non-recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery: A report of case series in Vietnam and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2018;50:56–9. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.07.017.
6. Toniato A, Mazzarotto R, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Pelizzo MR. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. *World J Surg*. 2004;28:659–61. doi: 10.1007/s00268-004-7197-7.
7. Forde R, Williams E. The non-recurrent laryngeal nerve – a rare phenomenon which requires vigilance. *West Indian Med J*. 2015;64:303–4. doi: 10.7727/wimj.2014.223.
8. Leite TF de O, Pires LS, Cisne R, Babinski MA, Chagas CA. Clinical discussion of the arteria lusoria: a case report. *J Vasc Bras*. 2017;16:339–42. doi: 10.1590/1677-5449.007617.
9. Yarza IS, Viteri-Ramírez G, Etxano J, Roblero PS, Ferreira M, Alemañ GB. Arco aórtico derecho, divertículo de Kommerell y arteria subclavia izquierda aberrante. *An Sist Sanitario Navarra*. 2011;34:295–300.
10. Myers PO, Fasel JHD, Kalangos A, Gailloud P. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. *Ann Cardiol Angeiol*. 2010;59:147–54. doi: 10.1016/j.ancard.2009.07.008.
11. Carlson BM. *Human Embryology and Developmental Biology: With STUDENT CONSULT Online Access*, 4e. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2008.
12. Moore KL, Persaud TV, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Amsterdam: Saunders/Elsevier; 2008.
13. Varaldo E, Ansaldo GL, Mascherini M, Cafiero F, Minuto MN. Neurological complications in thyroid surgery: a surgical point of view on laryngeal nerves. *Front Endocrinol*. 2014;5. doi: 10.3389/fendo.2014.00108.
14. Morais M, Capela Costa J, Matos-Lima L, Costa-Maia J. Nonrecurrent laryngeal nerve and associated anatomical variations: the art of prediction. *Eur Thyroid J*. 2015;4. doi: 10.1159/000438751.
15. Citton M, Viel G, Iacobone M. Neck ultrasonography for detection of non-recurrent laryngeal nerve. *Gland Surg*. 2016;5:583–90. doi: 10.21037/gs.2016.11.07. 16. Iacobone M, Viel G, Zanella S, Bottussi M, Frego M, Favia G. The usefulness of preoperative ultrasonographic identification of nonrecurrent inferior laryngeal nerve in neck surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:633–8. doi: 10.1007/s00423-008-0372-9.



Caso Clínico

*Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Tipo 6: A Raridade por Detrás do Incomum*



✉ Ana Oliveira e Costa <sup>a,\*</sup>, Helena Santos Gonçalves <sup>a</sup>, Vanessa Costa Pires <sup>a</sup>, Ana Filipa Rebelo <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Medicina Interna - Unidade de Diabetes / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2022-01-06

Accepted/Aceite: 2022-06-22

Publicado / Published: 2022-07-15

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 2/diagnóstico;  
Diabetes Mellitus Tipo 2/genética;  
Testes Genéticos.

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 2/diagnosis;  
Diabetes Mellitus, Type 2/genetics;  
Genetic Testing.

R E S U M O

*Maturity-onset diabetes of the young (MODY)* é um tipo raro de diabetes monogénica cuja identificação implica um alto índice de suspeição. O caso clínico apresentado descreve uma jovem com diabetes com uma evolução atípica cuja marcha diagnóstica conduziu à identificação de uma nova variante no gene *neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)*. Assim, descreve-se o primeiro caso-index de MODY 6 publicado em Portugal. Com este caso também se demonstra a importância do estudo genético para um correto diagnóstico e uma adequada orientação clínica dos doentes e dos seus familiares.

**Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Type 6: The Rarity Behind the Unusual**

A B S T R A C T

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a rare type of monogenic diabetes whose identification implies a high index of suspicion. The presented case refers to a young woman with an atypical diabetes behaviour, whose diagnostic approach led to the identification of a new variant in the neurogenic differentiation 1 gene (*NEUROD1*). Thereby, we describe the first index-case of MODY type 6 published in Portugal. This case also demonstrates the importance of genetic study for a correct diagnosis and better clinical guidance of the patients and family members.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [aisabelocosta@hotmail.com](mailto:aisabelocosta@hotmail.com) (Ana Isabel Oliveira e Costa)  
Rua dos Lagoeiros 43, 5000-185 Vila Real, Portugal



## Introdução

*Maturity-onset diabetes of the young* (MODY) é a forma mais comum de diabetes *mellitus* (DM) monogénica, com origem em mutações singulares de genes envolvidos em processos-chave da célula beta-pancreática.<sup>1,2</sup> É maioritariamente transmitida de forma autossómica dominante ou, mais raramente, decorrente de mutações espontâneas.<sup>1,2</sup>

Constitui um distúrbio pouco frequente, com uma prevalência estimada entre 1%-5% dos casos de DM na Europa.<sup>3</sup> Estão descritos 14 subtipos de MODY, de forma numérica (1-14) e de acordo com o seu defeito genético.<sup>2,4,5</sup> A prevalência dos diferentes subtipos de MODY, mesmo dentro da Europa, apresenta uma grande variabilidade, com um predomínio de MODY 3 nos países do norte da Europa e MODY 2 no sul da Europa.<sup>6</sup> Em Portugal, apesar da escassa informação epidemiológica, observa-se o mesmo padrão, como revelou Alvelos et al num estudo multicêntrico português.<sup>7</sup> A identificação do subtipo é essencial dadas as suas características específicas, nomeadamente no que se refere à idade de diagnóstico, à gravidade da hiperglicemia, à evolução clínica, ao risco de desenvolvimento de complicações e na resposta ao tratamento.<sup>8-10</sup> O seu diagnóstico implica um elevado índice de suspeição, pelo que é frequentemente subdiagnosticado na prática clínica, e a sua confirmação está dependente de um estudo genético compatível.<sup>2,3</sup> De uma forma geral, os candidatos à realização de um teste genético incluem indivíduos preferencialmente com IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup> com hiperglicemia, com autoimunidade contra a célula beta-pancreática negativa, persistência da função da célula beta e ausência de cetose e uma história familiar positiva para diabetes.<sup>2,9,11</sup> Apesar da probabilidade pré-teste ser inferior em indivíduos com IMC superior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup>, o diagnóstico não deve ser excluído.

Os autores procedem, de seguida, à descrição do primeiro caso de diabetes MODY 6 reconhecido em Portugal, resultante da mutação no fator de transcrição *NEUROD1* e correspondente a <1% dos casos de MODY.<sup>4,6</sup>

## Caso Clínico

Apresenta-se o caso de uma mulher de 32 anos, normoponderal (índice de massa corporal (IMC) 21,8 kg/m<sup>2</sup>), com antecedentes de diabetes gestacional (DG) e sem medicação habitual. A doente teve DG aos 26 anos, na primeira e única gestação, diagnosticada por prova de tolerância à glicose (glicose em jejum de 93 mg/dL; 1<sup>a</sup> h 183 mg/dL) no 2<sup>o</sup> trimestre de gestação, com um ganho ponderal de 19 kg, excessivo de acordo com a classificação do Institute of Medicine (IOM), e tratada apenas com medidas de estilo de vida. O parto foi eutócico, às 37 semanas de gestação, e decorreu sem complicações quer para a mãe quer para o recém-nascido (sexo feminino, 3190 g). Não foi realizada prova de reclassificação no pós-parto.

A doente apresentava uma história familiar francamente positiva para DM, como pode ser observado no genograma familiar (Fig. 1). A mãe foi diagnosticada com DM tipo 1 aos 17 anos, em contexto de sintomas de insulinoarência, tendo sido instituído esquema de insulino-terapia intensiva desde o diagnóstico; à data do episódio, com 58 anos, apresentava obesidade grau 1, encontrava-se medicada com antidiabéticos orais (ADO) associados a insulina basal (dose diária total de insulina (DDT) 26 U), com hemoglobina glicosilada (HbA1c) 7% e peptídeo C 0,2 ng/mL (v.ref. 1,1-4,4), e com autoimunidade contra a célula beta pancreática negativa. O pai teve diagnóstico de DM tipo 2 aos 55 anos

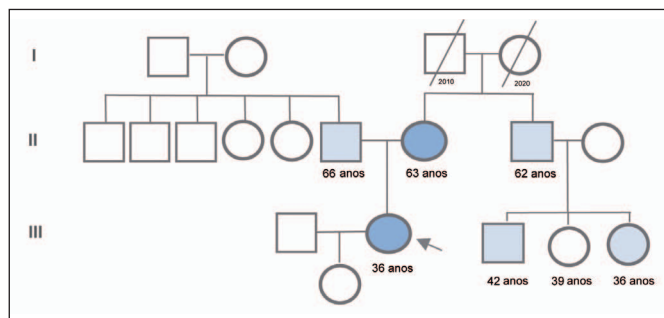


Figura 1. Genograma familiar (realizado a 10/06/2020).

A seta indica o caso-index. Os círculos e os quadrados representam mulheres e homens, respetivamente. Os símbolos não preenchidos representam indivíduos saudáveis, os símbolos a azul-claro representam indivíduos com diagnóstico de diabetes e os símbolos a azul-escuro indicam os casos de diabetes MODY 6 identificados nesta família. Por baixo dos símbolos está representada a idade do indivíduo à data da realização do genograma. O traço oblíquo traduz óbito e é acompanhada pelo ano do mesmo.

de idade estando medicado com ADO. O tio e os primos maternos foram diagnosticados com DM na 4<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> década de vida, respetivamente, e encontram-se sob insulino-terapia.

A doente recorreu ao serviço de urgência por queixas recentes de desconforto hipogástrico e hematuria macroscópica episódica. Associadamente referia polifagia e polidipsia com 3 meses de evolução, sem poliúria, perda ponderal ou astenia. Ao exame objetivo não apresentava alterações relevantes. Analiticamente com glicose sérica de 351 mg/dL e elevação dos parâmetros inflamatórios, gasimetria arterial sem acidose metabólica, e sedimento urinário com leuco-eritrocitúria, glicosúria e cetonúria 20 mg/dL (v.ref. 0-5 mg/dL). Face à indisponibilidade de ecografia realizou tomografia computadorizada abdomino-pélvica que não evidenciou alterações do trato génito-urinário ou gastrointestinal. A doente ficou internada no Serviço de Medicina Interna com o diagnóstico de DM inaugural e de infeção do trato urinário não complicada. Durante o internamento a doente cumpriu esquema intensivo de insulina e realizou doseamento de HbA1c 9,7% e peptídeo C 1,3 ng/mL.

Na consulta externa, três meses depois, a doente apresentava-se sem variação ponderal, com bom controlo metabólico e com autoimunidade contra a célula-beta pancreática negativa. Na Tabela 1 expõe-se a evolução dos principais parâmetros clínicos e analíticos da doente ao longo do acompanhamento em consulta externa. A história familiar positiva, a atipia da apresentação e a evolução clínica da doente, associada à ausência de autoimunidade pancreática, fez equacionar um diagnóstico alternativo, DM tipo MODY. Perante esta suspeita, a doente iniciou terapêutica com gliclazida e metformina e suspendeu insulina. Não se registaram episódios de cetoacidose com a sua omissão. Contudo, após um ano, por hipoglicemias graves, suspendeu a gliclazida, foi incrementada a dose de metformina (mas que se revelou insuficiente) e reiniciou insulino-terapia. Paralelamente, foi realizado estudo genético com sequenciação (Next Generation Sequencing, NGS) dos genes associados a hiperglicemia (genes: *ABCC8*, *BLK*, *CEL*, *GCK*, *GLIS3*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IER3IP1*, *INS*, *KCNJ11*, *KLF11*, *NEUROD1*, *PAX4*, *PDX1*, *PLAGL1*, *UCP2*) da Unidade de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, que revelou uma nova mutação missense no gene *neurogenic differentiation factor 1* (*NEUROD1*), a p.Arg109Gly (c.325C>G, NM\_002500.4), em heterozigotia, compatível com MODY tipo 6. Perante este achado, foi solicitado estudo genético à mãe da doente, com identificação da mesma variante, corroborando a suspeita de patogenidade da mesma. Foram ainda contactados os primos maternos para realização do estudo genético, mas cujo resultado ainda não se encontra disponível.

Tabela 1. Evolução do perfil clínico e analítico e da terapêutica hipoglicemiante instituída no caso-index.

PARÂMETROS CLÍNICOS E ANALÍTICOS	Set. 2015	Dez. 2015	Mai. 2016	Nov. 2016	Jul. 2017	Set. 2018	Set. 2019	Set. 2020	Set. 2021
Glicemia em jejum	137	80-102	n.d.	n.d.	111-170	80-110	n.d.	70-90	90-110
HbA1c (%) / TIR (%)	9,7 / n.d.	6,4 / n.d.	7,3 / n.d.	6,4 / n.d.	6,8 / n.d.	6,8 / n.d.	7,9 / n.d.	6,7 / 89	7,3 / 79
Peptídeo C (1,1-4,4 ng/mL)	1,3	n.d.	n.d.	n.d.	1,5	1,0	n.d.	n.d.	0,5
TSH (0.2 – 4.2 mU/L)	SD	0,94	n.d.	n.d.	n.d.	1,63	n.d.	n.d.	1,27
Colesterol Total/c-LDL/ c-HDL (mg/dL)	180/110/68	167/91/70	n.d.	181/93/68	168/81/76	156/84/70	188/113/69	182/102/70	159/60/78
Cetonúria (mmol/L)	1,1	n.d.	negativa	n.d.	negativa	negativa	negativa	negativa	negativa
Estudo Imunológico	Ac. anti-insulina, anti-GAD e anti-ICA negativos					Ac. anti-transglutaminase, anti-gliadina e anti-endomiseo negativos Ac. anti-células parietais e anti-fator intrínseco negativos Ac. anti-tireoglobulina, anti-peroxidase e anti-receptor da TSH negativos			
TFG (ml/min)	130	n.d.	n.d.	n.d.	130	146	119	119	135
Microalbuminúria (mg/24h)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10,8	7,6	n.d.	10,3	12,5
Peso (Kg) / IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	53,8 / 21,8	n.d.	53 / 21,5	n.d.	49 / 19,9	53 / 21,5	54 / 21,9	57 / 23,1	60 / 24,3
<b>Terapêutica Instituída</b>									
Dose Diária Total de Insulina	28 U	12 U	X	X	10 U	48 U	48 U	37 U	34 U
% basal / % análogo rápido	57 / 43	50 / 50			100 / 0	54 / 46	54 / 46	59 / 41	59 / 41
ANTIDIABÉTICOS ORAIS	n.a.	Gliclazida 30 mg	Gliclazida 30 mg Metformina 1 g	X Metformina 2 g	X Metformina 2 g	X X	X X	X X	X Metformina 1 g

Anti-IAA: anticorpos anti insulina; Anti-GAD: anticorpos anti descarboxilase do ácido glutâmico 65; Anti-ICA: anticorpos anti células beta dos ilhéus de Langerhans; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de massa corporal; n.a.: informação não aplicável; n.d.: informação não disponível; TIR: tempo no intervalo-alvo; TFG: taxa de filtração glomerular; U: unidades; X: suspensão.

Atualmente, com 36 anos de idade, a doente encontra-se medicada com esquema de insulina basal-bólus (DDT média 34U) e metformina com bom controlo metabólico e sem evidência de complicações micro ou macrovasculares da diabetes (Tabela 1). A mãe, com 63 anos, encontra-se também medicada com esquema basal-bólus de insulina (DDT média 34 U) associado a ADO, e apresenta HbA1c 7,5% e peptídeo C 0,9 ng/mL.

## Discussão

A suspeita de MODY deverá surgir perante a presença das seguintes condições clínicas: idade jovem ao diagnóstico (em geral, inferior a 25 anos); história familiar compatível com um padrão de transmissão autossómica dominante em 2 ou mais gerações ou a presença de 2 familiares em primeiro grau com diabetes; ausência de autoimunidade contra a célula beta-pancreática e a preservação da sua função (traduzida por níveis séricos de peptídeo C elevados ou controlo adequado da diabetes, durante pelo menos 2 anos, sem necessidade de iniciar insulina ou necessidade de dose baixa (<0,5 unidades/kg/dia) sem cetoacidose com a sua omissão); estas três últimas características distinguíveis da DM tipo 1.<sup>2</sup> A ausência de insulinoresistência é o principal fator diferenciador da DM tipo 2.<sup>2,10</sup> Embora classicamente a idade constituísse um critério para o diagnóstico de MODY, atualmente sabe-se que uma idade superior não deve ser critério de exclusão, uma vez que na prática clínica surgem doentes adultos com MODY erradamente diagnosticados como DM tipo 2.

Cada subtipo de MODY apresenta características clínicas, genéticas e metabólicas únicas de acordo com os órgãos em que os genes mutados se expressam.<sup>4</sup> O subtipo MODY 6, descrito pela primeira vez por Malecki *et al* em 1999,<sup>11</sup> resulta da mutação do gene *NEUROD1*, condicionando a formação do fator de transcrição *NEUROD1*. O *NEUROD1* está presente não só nos ilhéus pancreáticos mas, também, no sistema nervoso central e perifé-

rico, sendo responsável pela ativação da transcrição da insulina na presença de hiperglicemia, pela ativação dos promotores do SUR1, GCK e PAX6, moléculas importantes na manutenção da homeostasia glicémica, e pela diferenciação do pâncreas endócrino.<sup>8,12</sup> Nos casos em que esta mutação está presente em homozigotia pode originar diabetes neonatal, atraso cognitivo, hipoplasia cerebelosa e ataxia, miopia e disfunção retiniana e/ou surdez neurossensorial.<sup>8,13</sup>

Em 2019, Horikawa e Enya identificaram a existência de 20 famílias com mutação no gene *NEUROD1*, num total de 86 portadores,<sup>8</sup> e Abreu G *et al*<sup>14</sup> descreveu o primeiro caso de MODY 6 na América Latina. Mais recentemente, Bouillet *et al*<sup>15</sup> e Brodosi *et al*<sup>16</sup> identificaram 2 famílias MODY 6 com uma nova variante. Assim, até ao relato deste caso, estavam descritos na literatura 24 casos-index de MODY 6, subjacentes a 18 mutações do gene *NEUROD1*, que podem ser consultados em pormenor na Tabela 2.<sup>8,12-16</sup>

O caso descrito permitiu identificar uma nova variante no gene *NEUROD1*, a p.Arg109Gly, que provavelmente afeta o domínio de união da proteína NEUROD1 ao DNA.<sup>11</sup> Dado que esta variante não existe nas bases de dados da população geral, que a sua avaliação *in silico* a classifica como patogénica, e que está presente quer na doente quer na sua mãe, ambas com fenótipo clínico compatível com MODY, esta variante foi considerada como sendo responsável pelo diagnóstico de diabetes MODY 6. Em Portugal, este caso clínico corresponde ao primeiro caso publicado de DM MODY 6.

Relativamente ao perfil fenotípico desta doença, a heterogeneidade e o pequeno número de indivíduos afetados apenas permite traçar algumas características comuns: a idade de apresentação superior ao tipicamente associado ao MODY (da adolescência até à 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup> décadas de vida),<sup>8,11</sup> a penetrância incompleta (apenas 83% dos portadores), especialmente em europeus,<sup>10</sup> a aparente dominância do sexo feminino (2 vezes mais frequente) e de herança materna, e ainda, uma aparente maior prevalência de excesso de

Tabela 2. Descrição epidemiológica e clínica das variantes NEUROD1 - MODY 6 descritas na literatura.

Variante NEURO-D1	Referência Bibliográfica	Origem MODY	Informações relativas ao Caso-index que levou à identificação de cada variante							MODY(s) na Família	Alterações neurológicas associadas à variante
			Sexo	Idade ao Diagnóstico	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peptídeo C (ng/mL ou pmol/L)	HbA1c %	Terapêutica Atual	Complicações Crônicas da Diabetes		
p.Arg111Leu NM_002500.4:c.332G>T	Malecki <i>et al</i> 1999 DOI:10.1038/15500	Europa	F	40 anos	29,9	0,9 ng/ml	n.d.	Insulina	Não	M3:F3	Não
p.His206fs*38 NM_002500.4:c.616_617insC	Malecki <i>et al</i> 1999 DOI:10.1038/15500	Europa	F	33 anos	25,2	<0,2 ng/ml	n.d.	Insulina	Não	M3:F4	Não
	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	12 anos	18,6	0,46 ng/ml	6	Insulina	Não	M1:F2	Não
p.His206Thrfs*56 NM_002500.4:c.616delC	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	14 anos	16,3	0,44 ng/ml	10,9	Insulina + ADO	Não	M0:F2	Não
p.Pro245Argfs*17 NM_002500.4:c.734delC	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	11 anos	n.d.	n.d.	n.d.	Insulina	Atraso no desenvolvimento; displasia do hipocampo	M0:F2	Atraso no desenvolvimento
p.Lue157Arg NM_002500.4:c.470T>G	Horikawa <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12553	Japão	F	10 anos	n.d.	n.d.	n.d.	Insulina + ADO	Nefropatia	0	n.a.
p.His241Gln NM_002500.4:c.723C>G	Gonsorčiková <i>et al</i> 2008 DOI:10.1111/j.1399-5448.2008.00379.x	República Checa	F	20 anos	34	1540 pmol/L	n.d.	Insulina	Nefropatia, Retinopatia e Neuropatia diabética	M3:F4	Não
			M	30 anos	36,8	1262 pmol/L	n.d.	Insulina + ADO	Não		Não
	A. Chapla <i>et al</i> 2014 DOI:10.1111/cen.12541	Índia	M	28 anos	22,8	n.d.	n.d.	ADO (SU)	n.d.	0	n.a.
			F	24 anos	39,7	n.d.	n.d.	ADO (MTF + SU)	n.d.		n.a.
p.Glu59Gln NM_002500.4:c.175G>C	A. Chapla <i>et al</i> 2014 DOI:10.1111/cen.12541	Índia	M	30 anos	19,3	n.d.	n.d.	ADO (SU)	n.d.	0	n.a.
c.-162G>A NM_002500.4:c.-162G>A	A. Chapla <i>et al</i> 2014 DOI:10.1111/cen.12541	Índia	M	30 anos	27,5	n.d.	n.d.	ADO (MTF + SU)	n.d.	0	n.a.
p.Ala322Asn NM_002500.4:c.964_965delinsAA	N. Plengvidhya <i>et al</i> 2009 DOI:10.1111/j.1365-265.2008.03397.x	Tailândia	F	14 anos	22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	M0:F3	n.d.
p.Glu110Lys NM_002500.4:c.328G>A	Kristinsson <i>et al</i> 2001 DOI:10.1007/s001250100016	Islândia	n.d.	33 anos	24,1	n.d.	7,6	n.d.	n.d.	M2:F12	Não
p.Arg103Pro NM_002500.4:c.308G>C	Szopa <i>et al</i> 2016 DOI:10.1016/j.ejmg.2016.01.002	Polónia	M	23 anos	28	n.d.	n.d.	Insulina	Não	M1:F6	Não
p.Ser159Pro NM_002500.4:c.475T>C	Liu <i>et al</i> 2007 DOI:10.1007/s11010-007-9463-0	China	M	27 anos	23,7	3,0 ng/ml	n.d.	ADO	n.d.	M3:F1	n.d.
p.Asp122Glyfs*12 NM_002500.4:c.364dupG	Rubio-Cabezas <i>et al</i> 2010 DOI:10.2337/db10-0011	Paquistão	F	33 anos	normal	n.d.	n.d.	ADO (SU)	n.d.	0	Diabetes neonatal em homozigotia
p.Leu143Alafs*55 NM_002500.4:c.427_428del	Rubio-Cabezas <i>et al</i> 2010 DOI:10.2337/db10-0011	Hungria	M	68 anos	n.d.	n.d.	n.d.	Dieta	n.d.	0	Diabetes neonatal em homozigotia
p.Ile150Asn NM_002500.4:c.449T>A	Demirbilek <i>et al</i> 2018 DOI:10.1111/pedi.12669	Turquia	M	52 anos	25,7	n.d.	8,2	Insulina	n.d.	0	Diabetes neonatal em homozigotia
p.Pro197His NM_002500.4:c.590C>A	Agladoğlu <i>et al</i> 2016 DOI:10.1515/jpem-2015-0039		M	12 anos	n.d.	n.d.	5,5	Dieta	Hipoplasia hipofisária	0	n.a.
			M	12 anos	n.d.	n.d.	6,3	Dieta	Epilepsia		
p.Phe256Leufs*2 NM_002500.4:c.766_767del	Abreu <i>et al</i> 2019 DOI:10.1002/mgg3.989	Brasil	M	25 anos	28,9	doseável	6,5	ADO	Não	M1:F2	Não
p.Met114Leu NM_002500.4:c.340A>C	B. Bouillet <i>et al</i> 2019 DOI:10.1016/j.diabet.2020.03.001	França	M	16 anos	26,8	1,8 ng/ml	7,3	Insulina	Nefropatia, Retinopatia e Neuropatia diabética	M1:F2	Não
		Itália	M	25 anos	21,7	0,4 ng/ml	n.d.	Insulina + ADO	Não	0	n.a.
p.Arg109Gly NM_002500.4:c.325C>G	Caso em descrição	Portugal	F	32 anos	21,8	1,3 ng/ml	9,7	Insulina + ADO	Não	M0:F2	Não

ADO: Antidiabéticos orais; F: Feminino; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de massa corporal; M: masculino; MTF: metformina; n.a.: informação não aplicável; n.d.: informação não disponível; PepC: Peptídeo C, valor de referência 1,1-4,4 ng/mL ou 260 - 1270 pmol/L; SU: Sulfonilureia.

peso e obesidade neste subtipo de MODY.<sup>8</sup> Relativamente ao tratamento a insulina é a mais comumente utilizada.<sup>8</sup> Contudo, dada a sua penetrância incompleta, parece ser também eficaz o tratamento com medidas de estilo de vida ou ADO,<sup>8,11</sup> preconizado em até metade dos doentes<sup>12</sup> e com segurança, como descreve Abreu G *et al*<sup>13</sup> num caso inicialmente tratado com insulina e, posteriormente, com glimepirida e metformina, com con-

trol glicémico satisfatório.

O caso clínico MODY 6 aqui descrito traduziu-se no desenvolvimento de diabetes em idade jovem e com rápida progressão para insulinoopenia. A doente apresentou um desenvolvimento normal, sem evidência de compromisso de outros órgãos, nomeadamente a nível cerebral, ocular ou auditivo. Adicionalmente, a mãe da doente também não apresenta evidência de compromisso de

outros órgãos além do pâncreas, e o seu tipo de DM foi reformulado. Não há descrição de diabetes neonatal na família. A demora na confirmação do diagnóstico prendeu-se com o acesso demorado ao estudo genético.

Face ao pequeno número de casos MODY 6 descritos na literatura, alguns aspetos referentes às características fenotípicas e à abordagem farmacológica mais adequada necessitam ainda de ser extensamente investigados.

Assim, dada a sua raridade e heterogeneidade clínica (ausência de comportamento típico e sobreposição de características clínicas com outros tipos de diabetes), difícil reconhecimento por parte do clínico e desigual disponibilidade do estudo genético a nível mundial, a MODY constitui um distúrbio frequentemente subnotificado e/ou erradamente classificado. Contudo, a melhor orientação clínica e terapêutica está intrinsecamente dependente de um correto diagnóstico. Desta forma, os autores pretendem reforçar a importância do estudo genético no seu diagnóstico diferencial e procuram sensibilizar para a valorização do perfil clínico da doença, aspetos essenciais para uma melhor abordagem do doente e para a aplicabilidade da medicina de precisão nos doentes com diabetes.

#### Contributorship statement / Declaração de contribuição:

AOC: recolha e análise dos dados, escrita do texto, revisão e aprovação final.

HGS: recolha e análise dos dados, revisão do texto e aprovação final.

VCP: revisão do texto e aprovação final.

AFR: recolha e análise dos dados e aprovação final.

#### 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. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44-53.
2. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. 2018 May 24. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2022.
3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53:2504-8. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
4. Skoczek D, Dulak J, Kachamakova-Trojanowska N. Maturity onset diabetes of the young-new approaches for disease modelling. *Int J Mol Sci*. 2021;22:7553. doi: 10.3390/ijms22147553.
5. Ilharco M, Silva Nunes J. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Um Tipo de Diabetes Ainda Subdiagnosticado na Prática Clínica. *Rev Port Diab*. 2018;13:49-61.
6. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15:110.
7. Alvelos MI, Gonçalves CI, Coutinho E, Almeida JT, Bastos M, Sampaio ML, et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) in Portugal: Novel GCK, HNFA1 and HNFA4 Mutations. *J Clin Med*. 2020;9(1):288. doi: 10.3390/jcm9010288.
8. Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (NEUROD1-MODY). *Curr Diab Rep*. 2019;19:12. doi: 10.1007/s11892-019-1130-9.
9. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:237-50. doi: 10.1210/clinem/dgaa710.
10. Lachance CH. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view. *Can J Diabetes*. 2016;40:368-75. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
11. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999;23:323-8. doi: 10.1038/15500.
12. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11:1667-85. doi: 10.1007/s13300-020-00864-4.
13. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes*. 2010;59:2326-31. doi: 10.2337/db10-0011.



## 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 (CC BY-NC)'.

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 Clínicos

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 de 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 parenteses. 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**



